

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 860 773**

51 Int. Cl.:

**A61K 36/45** (2006.01)  
**A61K 9/48** (2006.01)  
**A61K 31/192** (2006.01)  
**A61K 31/7048** (2006.01)  
**A61P 13/00** (2006.01)  
**A61P 13/02** (2006.01)  
**A61P 13/08** (2006.01)  
**A61P 13/10** (2006.01)  
**A61P 15/10** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.11.2014** **PCT/US2014/064961**  
87 Fecha y número de publicación internacional: **14.05.2015** **WO15070203**  
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.11.2014** **E 14860917 (5)**  
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.12.2020** **EP 3068414**

54 Título: **Composiciones y métodos útiles en el tratamiento de síntomas del tracto urinario inferior, hiperplasia prostática benigna, disfunción eréctil**

30 Prioridad:

**11.11.2013 US 201361902376 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**05.10.2021**

73 Titular/es:

**NATUREX INC. (100.0%)**  
**375 Huyler St**  
**South Hackensack, New Jersey 07606, US**

72 Inventor/es:

**FROMENTIN, EMILIE, ANNIE, CLAUDIE;**  
**KLAIBER, DOUGLAS, ANDREW y**  
**SOUZA, DANIEL, DAVID**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

### Observaciones:

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

ES 2 860 773 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Composiciones y métodos útiles en el tratamiento de síntomas del tracto urinario inferior, hiperplasia prostática benigna, disfunción eréctil

### 2. Campo

- 5 La presente invención se refiere en general al tratamiento, prevención y alivio de síntomas del tracto urinario inferior (STUI), la hiperplasia prostática benigna (HPB), la disfunción eréctil (DE), la incontinencia urinaria y otras enfermedades o síntomas.

### 3. Antecedentes

- 10 Los síntomas del tracto urinario inferior (STUI) se vuelven cada vez más molestos a medida que los hombres envejecen, con una prevalencia de síntomas de moderados a graves que se eleva a casi un 50% de los hombres en la ochentena.

- 15 Los STUI pueden o no estar relacionados con la hiperplasia prostática benigna (HPB), una afección histológica caracterizada por el crecimiento excesivo no maligno del tejido prostático que rodea la uretra, que ocurre en un 50% de los hombres en la cincuentena y en un 90% de los hombres en la ochentena. Los STUI también pueden resultar de una disfunción del detrusor de la vejiga relacionada con la edad y otras afecciones simpáticas. Los STUI se clasifican además como síntomas de micción o almacenamiento y se definen mediante la puntuación internacional de síntomas de próstata (IPSS, por sus siglas en inglés), una herramienta validada, ampliamente utilizada entre la comunidad médica y científica.

- 20 Los síntomas de micción incluyen vacilación urinaria, retraso en el inicio de la micción, intermitencia, interrupción involuntaria de la micción, flujo urinario débil, esfuerzo para orinar, sensación de vaciado incompleto, goteo terminal, y pueden estar causados por un agrandamiento de la próstata o inflamación de los tejidos. Los síntomas de almacenamiento pueden incluir frecuencia urinaria, nocturia, urgencia, incontinencia y dolor de vejiga o disuria, y pueden estar causados por hiperactividad del detrusor de la vejiga. Los marcadores fisiológicos asociados con un mayor riesgo de HPB incluyen niveles altos de testosterona, dihidrotestosterona, deshidroepiandrosterona y estradiol, factores de crecimiento similares a la insulina y marcadores inflamatorios.

- 25 Aunque los STUI y los STUI debidos a HPB no son una afección potencialmente mortal, el impacto de los STUI en la calidad de vida (CdV) puede ser significativo y en la mayoría de los casos es necesario un tratamiento para evitar complicaciones. Los factores de riesgo incluyen la edad, el volumen prostático y el flujo urinario máximo, así como el estilo de vida, el patrón dietético, el consumo de alcohol, la actividad física o factores genéticos. Tras el diagnóstico, en aproximadamente un 34% de los casos en los Estados Unidos se recomienda una espera vigilante. Los tratamientos farmacológicos registrados para los STUI pueden ser causa de una variedad de efectos secundarios, por lo que es necesario el desarrollo de nuevos tratamientos.

- 30 Según la Asociación Estadounidense de Urología, los pacientes con un grado leve de molestia (IPSS < 8) o los pacientes con síntomas de moderados a graves (IPSS ≥ 8) a quienes no les molestan los STUI pueden ser tratados con espera vigilante y modificación del estilo de vida. Si persisten síntomas molestos importantes a pesar de las medidas conservadoras, está indicado el inicio de un tratamiento médico y, en determinados casos, puede recomendarse la cirugía.

- 35 Los Institutos Nacionales de Salud estiman que la disfunción eréctil (DE) afecta hasta a 30 millones de hombres en los Estados Unidos. La incidencia aumenta con la edad: aproximadamente un 4% de los hombres en la cincuentena y casi un 17% de los hombres en la sesentena experimentan una incapacidad total para lograr una erección. La incidencia aumenta a un 47% en los hombres mayores de 75 años.

- 40 La hiperplasia prostática benigna (HPB) es un problema común entre los hombres mayores y es causa de una discapacidad considerable. La prevalencia de la hiperplasia prostática diagnosticada histológicamente aumenta de un 8% en hombres de 31 a 40 años, al 40-50% en hombres de 51 a 60 años, a más de un 80% en hombres mayores de 80 años.

- 45 La incontinencia urinaria es un problema infradiagnosticado y poco informado que aumenta con la edad. Afecta a un 50-84% de los ancianos en centros de cuidados de larga duración. A cualquier edad es más de 2 veces más común en mujeres que en hombres.

- 50 La vejiga hiperactiva (VH) prevalece en un 10 a un 18% de la población y afecta prácticamente por igual a hombres y mujeres. La VH tiene un impacto negativo en la calidad de vida del paciente. Los STUI asociados con la VH son causa de importantes estigmas sociales, psicológicos, ocupacionales, domésticos y físicos.

Cote, "PACran® cranberry powder- beyond urinary tract infection", Nutracos, vol. 11, nº 5, 1 de septiembre de 2012, se refiere al uso de polvo de arándano entero para la salud urinaria y de la próstata. Pappas et al., "Phytochemicals of Cranberries and Cranberry Products: Characterization, Potential Health Effects, and Processing Stability", Critical

reviews in food science and nutrition, vol. 49, nº 9, se refiere a componentes fitoquímicos del arándano americano y sus posibles efectos anticancerosos. Howell et al., "Dosage effect on uropathogenic Escherichia coli anti-adhesion activity in urine following consumption of cranberry powder standardized for proanthocyanidin content: a multicentric randomized double blind study", BMC infectious diseases, vol. 10, nº 1, se refiere al efecto del polvo de arándano estandarizado de PAC en la infección por Escherichia coli uropatógena. Zirk et al., "Cranberry (Vaccinium macrocarpon) proanthocyanidins and their effects on urinary tract infections", Current topics in nutraceutical research, vol. 2, nº 3, se refiere a los efectos beneficiosos de los arándanos en la prevención de infecciones del tracto urinario.

#### 4. Compendio

El objeto de la invención es tal como se define en las reivindicaciones adjuntas. Un aspecto de la invención consiste en una forma de dosificación oral sólida que comprende de 100 mg a 500 mg de una composición terapéutica, comprendiendo la composición terapéutica polvo de arándano seco y semillas de arándano, o polvo de arándano seco y harina de semillas de arándano, estando presentes las semillas de arándano o la harina de semillas de arándano en la composición terapéutica en una cantidad de un 15% a un 25% en peso del polvo de arándano seco.

En otro aspecto, la invención proporciona una composición terapéutica que comprende polvo de arándano seco y semillas de arándano, o polvo de arándano seco y harina de semillas de arándano, estando presentes las semillas de arándano o la harina de semillas de arándano en la composición terapéutica en una cantidad de un 15% a un 25% en peso del polvo de arándano seco, para su uso en un método para

- aliviar los síntomas del tracto urinario inferior (STUI) o los síntomas de la hiperplasia prostática benigna (HPB) en un individuo; o
- tratar la disfunción eréctil (DE), la incontinencia urinaria, la vejiga hiperactiva (VH), la obstrucción de la vejiga, la cistitis intersticial, la vejiga hipoactiva, la prostatitis, la inflamación de la vejiga y la próstata, la fibrosis prostática o el dolor pélvico en un individuo.

La invención se basa, en parte, en el descubrimiento de que la adición de semillas de arándano o harina de semillas de arándano a polvo de arándano seco proporciona una composición terapéutica que es eficaz contra los síntomas del tracto urinario inferior (STUI) y otras enfermedades o síntomas sin los efectos secundarios de tratamientos existentes.

En un aspecto, la invención proporciona una composición terapéutica que comprende polvo de arándano seco y semillas de arándano secas.

En otro aspecto, la invención proporciona una composición terapéutica que comprende polvo de arándano seco y harina de semillas de arándano.

En algunas realizaciones, el arándano es *Vaccinium macrocarpon*.

En algunas realizaciones, el arándano es *Vaccinium microcarpon*.

En algunas realizaciones, el arándano es *Vaccinium oxycoccus*.

En algunas realizaciones y divulgaciones, las semillas de arándano están presentes en una cantidad de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 50% en peso del polvo de arándano seco.

En algunas realizaciones, las semillas de arándano están presentes en una cantidad de aproximadamente un 15% a aproximadamente un 25% en peso del polvo de arándano seco.

En algunas realizaciones, las semillas de arándano están presentes en una cantidad de aproximadamente un 20% en peso del polvo de arándano seco.

En algunas realizaciones y divulgaciones, la harina de semillas de arándano está presente en una cantidad de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 50% en peso del polvo de arándano seco.

En algunas realizaciones, la harina de semillas de arándano está presente en una cantidad de aproximadamente un 15% a aproximadamente un 25% en peso del polvo de arándano seco.

En algunas realizaciones, la harina de semillas de arándano está presente en una cantidad de aproximadamente un 20% en peso del polvo de arándano seco.

En algunas realizaciones, la composición comprende menos de aproximadamente un 12% en peso de ácidos orgánicos.

En algunas realizaciones, la composición comprende menos de un 10% en peso de ácidos orgánicos.

En algunas realizaciones, la composición comprende de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 8% en peso de ácidos orgánicos.

En algunas realizaciones, la composición comprende menos de aproximadamente un 15% en peso de azúcares.

En algunas realizaciones, la composición comprende menos de aproximadamente un 12% en peso de azúcares.

- 5 En algunas realizaciones, la composición comprende de aproximadamente un 1% a aproximadamente un 5% en peso de ácido quínico.

En algunas realizaciones, la composición comprende de aproximadamente un 2,2% a aproximadamente un 3,2% en peso de ácido quínico.

- 10 En algunas realizaciones, la composición comprende de aproximadamente un 0,4% a aproximadamente un 4% en peso de ácido málico.

En algunas realizaciones, la composición comprende de aproximadamente un 0,8% a aproximadamente un 1,8% en peso de ácido málico.

En algunas realizaciones, la composición comprende de aproximadamente un 1% a aproximadamente un 5% en peso de ácido cítrico.

- 15 En algunas realizaciones, la composición comprende de aproximadamente un 1,8% a aproximadamente un 3,2% en peso de ácido cítrico.

- 20 En algunas realizaciones, la composición comprende: de un 0,5% a un 5,0% de proantocianidinas, de un 0,05% a un 1,5% de quercetina, de un 0,001% a un 0,1% de quercetina-3-glucósido, de un 0,001% a un 0,1% de quercetina-3-ramnósido, de un 0,001% a un 0,1% de quercetina-3-xilósido, de un 0,001% a un 0,1% de quercetina-3-arabinósido, de un 0,001% a un 0,5% de miricetina, de un 0,001% a un 0,1% de peonidina-3-galactósido, de un 0,001% a un 0,1% de peonidina-3-glucósido, de un 0,001% a un 0,1% de peonidina-3-arabinósido, de un 0,001% a un 0,1% de cianidina-3-glucósido, de un 0,001% a un 0,1% de cianidina-3-galactósido, de un 0,001% a un 0,1% de cianidina-3-arabinósido, de un 0,001% a un 0,1% de ácido protocatecuico, de un 0,001% a un 0,1% de ácido p-cumárico, de un 0,001% a un 0,1% de cafeoil-glucósido, de un 0,001% a un 0,1% de cumaroil-glucósido, de un 0,001% a un 0,1% de ácido cafeico, de un 0,001% a un 0,1% de ácido clorogénico o de un 0,01 a un 1,5% de ácido ursólico, en peso.

- 30 En algunas realizaciones, la composición comprende: de un 1,0% a un 1,2% de proantocianidinas, de un 0,16% a un 0,20% de quercetina, de un 0,07% a un 0,09% de quercetina-3-glucósido, de un 0,03% a un 0,04% de quercetina-3-ramnósido, de un 0,019% a un 0,025% de quercetina-3-xilósido, de un 0,025% a un 0,035% de quercetina-3-arabinósido, de un 0,010% a un 0,014% de miricetina, de un 0,022% a un 0,030% de peonidina-3-galactósido, de un 0,0025% a un 0,0035% de peonidina-3-glucósido, de un 0,010% a un 0,020% de peonidina-3-arabinósido, de un 0,0005% a un 0,0015% de cianidina-3-glucósido, de un 0,015% a un 0,030% de cianidina-3-galactósido, de un 0,010% a un 0,025% de cianidina-3-arabinósido, de un 0,019% a un 0,025% de ácido protocatecuico, de un 0,04% a un 0,06% de ácido p-cumárico, de un 0,015% a un 0,025% de cafeoil-glucósido, de un 0,005% a un 0,015% de cumaroil-glucósido, de un 0,010% a un 0,015% de ácido cafeico o de un 0,030% a un 0,04% de ácido clorogénico, en peso.

- 35 En algunas realizaciones, la composición comprende aproximadamente: un 1,1% de proantocianidinas, un 0,18% de quercetina, un 0,083% de quercetina-3-glucósido, un 0,034% de quercetina-3-ramnósido, un 0,022% de quercetina-3-xilósido, un 0,030% de quercetina-3-arabinósido, un 0,012% de miricetina, un 0,027% de peonidina-3-galactósido, un 0,003% de peonidina-3-glucósido, un 0,014% de peonidina-3-arabinósido, un 0,001% de cianidina-3-glucósido, un 0,022% de cianidina-3-galactósido, un 0,018% de cianidina-3-arabinósido, un 0,022% de ácido protocatecuico, un 0,052% de ácido p-cumárico, un 0,021% de cafeoil-glucósido, un 0,011% de cumaroil-glucósido, un 0,014% de ácido cafeico, un 0,034% de ácido clorogénico o un 0,92% de ácido ursólico, en peso.

- 40 En algunas realizaciones, la composición comprende de 1 a 100 µg de lariciresinol, de 1 a 100 µg de secoisolariciresinol o de 1 a 100 µg/ de pinoresinol por 100 g de la composición en peso.

- 45 En algunas realizaciones, la composición comprende aproximadamente 51 µg de lariciresinol, aproximadamente 12 µg de secoisolariciresinol o aproximadamente 78 µg/ de pinoresinol por 100 g de la composición en peso.

En otro aspecto, la invención proporciona una forma de dosificación oral sólida que comprende una composición terapéutica arriba descrita.

En algunas realizaciones, la forma de dosificación oral sólida consiste en un comprimido.

En otras realizaciones, la forma de dosificación oral sólida consiste en una cápsula.

- 50 En algunas realizaciones, la forma de dosificación oral sólida consiste en una cápsula blanda.

En algunas realizaciones, la forma de dosificación oral sólida comprende de 100 mg a 500 mg de la composición terapéutica.

En algunas realizaciones, la forma de dosificación oral sólida comprende 250 mg de la composición terapéutica.

En algunas realizaciones, la forma de dosificación oral sólida comprende 500 mg de la composición terapéutica.

5 En otro aspecto, la invención proporciona una composición terapéutica reivindicada que comprende polvo de arándano seco y semillas de arándano para su uso en un método para aliviar los síntomas del tracto urinario inferior (STUI) en un individuo, que comprende administrar al individuo que lo necesita una cantidad eficaz de la composición según se reivindica.

10 En otro aspecto, la invención proporciona la composición terapéutica reivindicada que comprende polvo de arándano seco y semillas de arándano para su uso en un método para aliviar los síntomas de la hiperplasia prostática benigna (HPB) en un individuo, que comprende administrar al individuo que lo necesita una cantidad eficaz de la composición según se reivindica.

15 En otro aspecto, la invención proporciona una composición terapéutica reivindicada que comprende polvo de arándano seco y semillas de arándano para su uso en un método para tratar la disfunción eréctil (DE) en un individuo, que comprende administrar al individuo que lo necesita una cantidad eficaz de la composición según se reivindica.

En otro aspecto, la invención proporciona la composición terapéutica reivindicada que comprende polvo de arándano seco y semillas de arándano para uso en un método para tratar la incontinencia urinaria en un individuo, que comprende administrar al individuo que lo necesita una cantidad eficaz de la composición según se reivindica.

20 En otro aspecto, la invención proporciona la composición terapéutica reivindicada que comprende polvo de arándano seco y semillas de arándano para su uso en un método para tratar la vejiga hiperactiva (VH) en un individuo, que comprende administrar al individuo que lo necesita una cantidad eficaz de la composición según se reivindica.

25 En otros aspectos, la invención proporciona la composición terapéutica reivindicada que comprende polvo de arándano seco y semillas de arándano para su uso en un método para tratar la obstrucción de la vejiga, la cistitis intersticial, la vejiga hipoactiva, la prostatitis, la inflamación de la vejiga y la próstata, la fibrosis de la próstata o el dolor pélvico en un individuo, que comprende administrar al individuo que lo necesite una cantidad eficaz de la composición según se reivindica.

En algunas realizaciones, el individuo es un ser humano.

En algunas realizaciones, el humano es un hombre.

En algunas realizaciones, el humano es una mujer.

## 30 5. Breve descripción de los dibujos

La invención se describe con referencia a las siguientes figuras, que se presentan únicamente con fines ilustrativos y que no pretenden limitar la invención.

La FIGURA 1 ilustra un diagrama CONSORT de los 148 hombres que asistieron a la primera visita de selección en el estudio de STUI.

35 La FIGURA 2 ilustra un gráfico de la diferencia media y el intervalo de confianza del 95% correspondiente en las puntuaciones internacionales de síntomas de la próstata (IPSS) al inicio, a los 3 meses y a los 6 meses para el grupo de placebo, el grupo de 250 mg de composición terapéutica y el grupo de 500 mg de composición terapéutica en el estudio de STUI.

## 6. Descripción detallada

### 40 6.1 Definiciones

La patente y la literatura científica a la que se hace referencia en la presente memoria establece el conocimiento que está disponible para los expertos en la técnica.

45 Tal como se utiliza en la presente memoria, la indicación de un intervalo numérico para una variable pretende expresar que la invención se puede poner en práctica con la variable igual a cualquiera de los valores dentro de ese intervalo. Por tanto, para una variable que es intrínsecamente discreta, la variable puede ser igual a cualquier valor entero dentro del intervalo numérico, incluidos los puntos finales del intervalo. De manera similar, para una variable que es inherentemente continua, la variable puede ser igual a cualquier valor real dentro del intervalo numérico, incluidos los puntos finales del intervalo. Como ejemplo, y sin limitación, una variable que se describe con valores entre 0 y 2 puede adoptar los valores 0, 1 o 2 si la variable es inherentemente discreta, y puede adoptar los valores 0,0, 0,1, 0,01, 0,001 o cualquier otro valor real  $\geq 0$  y  $\leq 2$  si la variable es inherentemente continua.

Tal como se utiliza en la presente memoria, a menos que se indique específicamente lo contrario, la palabra "o" se usa en el sentido inclusivo de "y/o" y no en el sentido exclusivo de "uno u otro".

5 Tal como se utiliza en la presente memoria, "aproximadamente" significa dentro de un  $\pm 10\%$ . Por ejemplo, "aproximadamente 1" significa "de 0,9 a 1,1", "aproximadamente un 2%" significa "de un 1,8% a un 2,2%", "aproximadamente de un 2% a un 3%" significa "de un 1,8% a un 3,3%" y "de aproximadamente un 3% a aproximadamente un 4%" significa "de un 2,7% a un 4,4%".

## 6.2 Fruto del arándano

10 El fruto del arándano, por ejemplo *Vaccinium macrocarpon*, es conocido como una fuente rica en ácidos orgánicos y fenólicos, flavonoles, flavan-3-oles, antocianinas, proantocianidinas (PAC) y triterpenoides pentacíclicos, incluidos los ácidos ursólico y oleanólico.

En la Tabla 1 se incluye una lista no exhaustiva de compuestos farmacoactivos que pueden estar presentes en el fruto del arándano.

**TABLA 1**

|                                    |                                                              |
|------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| <b>Derivados de ácido fenólico</b> | Cumaroil-hexosa                                              |
|                                    | 6-cafeoil-D-glucosa                                          |
|                                    | Ácido 3-cafeoilquínico (ácido clorogénico)                   |
|                                    | Ácido 4-hidroxibenzoico                                      |
|                                    | Ácido 3-hidroxibenzoico                                      |
|                                    | Ácido 5-p-hidroxibenzoico                                    |
|                                    | Ácido 6-p-hidroxibenzoico                                    |
|                                    | Ácido gálico                                                 |
|                                    | Ácido benzoico                                               |
|                                    | Ácido cinámico                                               |
|                                    | Ácido dihidroxibenzoico                                      |
|                                    | Ácido o-hidroxicinámico                                      |
|                                    | Ácido 4-hidroxí-3-metoxibenzoico (HVA) (ácido vanílico)      |
|                                    | Ácido 3-hidroxifenilacético (3HPAA)                          |
|                                    | Ácido 3-hidroxibenzoico (3HBA)                               |
|                                    | Ácido 3,4-dihidroxibenzoico (3,4DHBA) (ácido protocatecuico) |
|                                    | Ácido 2,3-dihidroxibenzoico (2,3DHBA) (ácido hipogálico)     |
|                                    | Ácido 2,4-dihidroxibenzoico (2,4DHBA) (ácido b-resorcíclico) |
|                                    | Ácido 2,5-dihidroxibenzoico (2,5DHBA) (ácido genístico)      |
|                                    | Ácido 2,6-dihidroxibenzoico                                  |
|                                    | Ácido 3-hidroxicinámico (3HCA)                               |

|                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   | <p>Ácido 4-hidroxicinámico (4HCA) (ácido p-cumárico)</p> <p>Ácido 4-hidroxi-3-metoxicinámico (ácido ferúlico)</p> <p>Ácido 3,4-dihidroxicinámico (ácido cafeico)</p> <p>Ácido 3-hidroxifenilpropiónico (3HPPA) (ácido florético)</p> <p>Ácido benzoilaminoacético (ácido hipúrico)</p> <p>Ácido salicílico</p> <p>Ácido sinápico</p> <p>Ácido ascórbico</p> <p>Ácido elágico</p> <p>Ácido siríngico</p> <p>Ácido siquímico</p> <p>Ferruloíl glucósido</p> <p>Ácido 4-cafeoilquínico (ácido criptoclorogénico)</p> |
| <b>Flavonoles</b> | <p>Miricetina</p> <p>Quercetina</p> <p>Quercetina 3-galactósido</p> <p>Quercetina 3-glucósido</p> <p>Quercetina-3-ramnósido</p> <p>Quercetina-3-xilósido</p> <p>Quercetina-3-arabinósido</p> <p>Glucurónido de quercetina</p> <p>Miricetina-3-galactósido</p> <p>Miricetina-3-glucósido</p> <p>Isoramnetina</p>                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Flavanoles</b> | <p>(+)-catequina</p> <p>(-)-catequina</p> <p>Isómero 1 de tipo procianidina A2</p> <p>Isómero 2 de tipo procianidina A2</p> <p>Isómero 3 de tipo procianidina A2</p> <p>(-)-epicatequina</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

|                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|---------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                     | 3-metilcatequina<br>4-metilcatequina<br>3-metilepicatequina<br>4-metilepicatequina                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Cumarinas</b>    | Escopoletina                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Antocianinas</b> | Cianidina 3-galactósido<br>Cianidina 3-glucósido<br>Peonidina 3-glucósido<br>Cianidina 3-arabinósido<br>Peonidina 3-galactósido<br>Peonidina 3-arabinósido                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Chalconas</b>    | Florizina                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Tocoferoles</b>  | Acetato de alfa-tocoferol<br>Alfa-tocoferol<br>Beta-tocoferol<br>Gamma-tocoferol<br>Delta-tocoferol<br>Alfa-tocotrienol<br>Beta-tocotrienol<br>Gamma-tocotrienol<br>Delta-tocotrienol<br>Vitamina e<br>Esteroles<br>Colesterol<br>Brasicasterol<br>24 metil-colesterol<br>Campestanol<br>Campesterol<br>Delta-7-campesterol<br>Delta-5,23 estigmastadienol |



|                      |                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                      | Clerosterol<br>Beta-sitosterol<br>Sitostanol<br>Delta-5-avenasterol<br>Delta-5,24-estigmastadienol<br>Delta-7-estigmasterol<br>Delta-7-avenasterol                                                                                                                      |
| <b>Ácidos grasos</b> | Ácido mirístico<br>Ácido palmítico<br>Ácido palmitoleico<br>Ácido margárico<br>Ácido esteárico<br>Ácido oleico<br>Ácido linoleico<br>Ácido linolénico<br>Ácido araquídico<br>Ácido gondoico<br>Ácido behénico<br>Ácido erúcico<br>Ácido lignocérico<br>Ácido nerviónico |
| <b>Lígnanos</b>      | Syringaresinol<br>Lariciresinol<br>Medioresinol<br>Lariciresinol-sesquillignano<br>Secoisolariciresinol<br>Pinoresinol<br>Secoisolariciresinol-cicolariciresinol<br>7-hidroximatairesinol<br>Nortraquelogenina                                                          |

|  |                        |
|--|------------------------|
|  | 7-oxo-matairesinol     |
|  | Matairesinol           |
|  | $\alpha$ -conidendrina |

### 6.3 Composiciones terapéuticas basadas en componentes del fruto del arándano

Las composiciones terapéuticas descritas en la presente memoria pueden incluir uno o más componentes descritos más abajo en los intervalos proporcionados más abajo.

- 5 En algunas realizaciones, las composiciones terapéuticas descritas en la presente memoria comprenden polvo de arándano seco y semillas de arándano secas. En otras realizaciones, las composiciones terapéuticas descritas en la presente memoria comprenden polvo de arándano seco y harina de semillas de arándano. Las especies de arándano usadas para preparar las composiciones pueden ser *Vaccinium macrocarpon*, *Vaccinium microcarpon*, o *Vaccinium oxycoccus*. Sin embargo, también se pueden usar otras especies de arándanos para preparar las composiciones
- 10 descritas en la presente memoria.

Las semillas de arándano pueden estar presentes en la composición terapéutica en una cantidad de aproximadamente un 15% a aproximadamente un 25%, o de aproximadamente un 20% en peso del polvo de arándano seco. La harina de semillas de arándano puede estar presente en la composición terapéutica en una cantidad de aproximadamente un 15% a aproximadamente un 25%, o de aproximadamente un 20% en peso del polvo de arándano seco.

- 15 Una composición terapéutica puede comprender menos de aproximadamente un 12%, menos de aproximadamente un 10% o de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 8% en peso de ácidos orgánicos. Los ácidos orgánicos ejemplares incluyen, pero no se limitan a, ácido quínico, ácido málico y ácido cítrico.

El contenido de ácido orgánico se puede determinar utilizando la siguiente modificación del protocolo AOAC 986.13, titulado *Quinic, Malic and Citric Acids in Cranberry Juice Cocktail and Apple Juice* (disponible en AOAC International, [www.aoac.org](http://www.aoac.org)). La columna analítica es una columna de fase inversa C18 con un tamaño de partícula de 5  $\mu$ m, 25 cm x 4,6 mm en tándem con cartuchos de fase inversa C18 y seguida por los mismos, con un tamaño de partícula de 5  $\mu$ m y 10 cm de largo. Se utiliza tampón de fosfato,  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  0,2 M, pH 2,4. El caudal es de 0,80 ml/min, el análisis se realiza a temperatura ambiente y la longitud de onda de detección es de 214 nm. Se puede realizar una dilución del agente de prueba en la fase móvil. Los números CAS para el estándar son los siguientes: CAS-77-92-9 (ácido cítrico),

20 CAS-6915-15-7 (ácido málico), CAS-77-95-2 (ácido quínico). La fórmula utilizada para calcular la concentración de cada ácido orgánico es la siguiente:  $(\text{PA}/\text{PA}') \times (\text{V}/\text{V}') \times \text{C}$ , donde PA y PA' = área del pico de la solución de prueba y estándar, respectivamente; V y V' = volumen de solución de prueba y estándar, respectivamente; y C = concentración de estándar, %. Con este método también se pueden detectar el ácido siquímico y los ácidos ascórbicos.

25

- 30 Una composición terapéutica puede comprender de aproximadamente un 1% a aproximadamente un 5% o de aproximadamente un 2,2% a aproximadamente un 3,2% en peso de ácido quínico.

Una composición terapéutica puede comprender de aproximadamente un 0,4% a aproximadamente un 4% o de aproximadamente un 0,8% a aproximadamente un 1,8% en peso de ácido málico.

Una composición terapéutica puede comprender de aproximadamente un 1% a aproximadamente un 5% o de aproximadamente un 1,8% a aproximadamente un 3,2% en peso de ácido cítrico.

- 35 Una composición terapéutica puede comprender menos de aproximadamente un 15% o menos de aproximadamente un 12% en peso de azúcares. La fructosa, la glucosa y la sacarosa son ejemplos de azúcares que se encuentran normalmente en el arándano. El contenido de azúcar refleja la cantidad global de azúcar y no se ha proporcionado un desglose individual de estos lotes.

El contenido de azúcar se puede determinar mediante HPLC, utilizando la siguiente modificación del protocolo AOAC 977.20. La columna utilizada es  $\mu$ -Bondapak/Carbohydrate (Waters Associates, nº 84038) con una columna de protección o equivalente. La fase móvil consiste en acetonitrilo no espectro diluido con agua (83/17, v/v). La solución estándar de azúcar consiste en fructosa (CAS nº 57-48-7), glucosa (CAS nº 50-99-7) y sacarosa (CAS nº 57-50-1). La muestra se diluye en agua y se filtra a través de un filtro de 45  $\mu$ m. En la columna se inyectan 10  $\mu$ l de muestra a temperatura ambiente. El caudal es de 1,0 ml/min en condiciones isocráticas durante 20 min. Se utiliza un detector de índice de refracción. La cantidad de glucosa, fructosa y sacarosa se calcula a partir de valores integradores o de las alturas de pico de la siguiente manera: % en peso de azúcar =  $100 \times (\text{PH}/\text{PH}') \times (\text{V}/\text{V}') \times (\text{W}'/\text{W})$ , donde PH y PH' = alturas de pico (o valores integradores) de la muestra y el estándar, respectivamente; V y V' = ml de soluciones de muestra y estándar (50 y 100), respectivamente; y W y W' = g de muestra (5.000) y estándar, respectivamente.

40

45

- En algunas realizaciones, la composición terapéutica comprende: de un 0,5% a un 5,0% de proantocianidinas, de un 0,05% a un 1,5% de quercetina, de un 0,001% a un 0,1% de quercetina-3-glucósido, de un 0,001% a un 0,1% de quercetina-3-ramnósido, de un 0,001% a un 0,1% de quercetina-3-xilósido, de un 0,001% a un 0,1% de quercetina-3-arabinósido, de un 0,001% a un 0,5% de miricetina, de un 0,001% a un 0,1% de peonidina-3-galactósido, de un 0,001% a un 0,1% de peonidina-3-glucósido, de un 0,001% a un 0,1% de peonidina-3-arabinósido, de un 0,001% a un 0,1% de cianidina-3-glucósido, de un 0,001% a un 0,1% de cianidina-3-galactósido, de un 0,001% a un 0,1% de cianidina-3-arabinósido, de un 0,001% a un 0,1% de ácido protocatecuico, de un 0,001% a un 0,1% de ácido p-cumárico, de un 0,001% a un 0,1% de cafeoil-glucósido, de un 0,001% a un 0,1% de cumaroil-glucósido, de un 0,001% a un 0,1% de ácido cafeico, de un 0,001% a un 0,1% de ácido clorogénico o de un 0,01 a un 1,5% de ácido ursólico, en peso.
- 5 El contenido de proantocianidinas y uno o más de otros componentes se puede determinar mediante HPLC-fluorescencia usando una columna Develosil Diol o equivalente tal como se indica a continuación. El compartimento de la columna se mantiene a 35 °C. Los disolventes utilizados son los siguientes: (A) ácido acético al 2% en acetonitrilo y (B) es metanol/agua/ácido acético 95:3:2. Se utiliza un gradiente lineal de un 0% a un 40% de B, en 35 min; de un 40% a un 100% de B, en 40 min; un 100% de B isocrático, en 45 min; y de 100% a un 0% de B, en 50 min.
- 10 El contenido de antocianinas (peonidina-3-galactósido, peonidina-3-glucósido, peonidina-3-arabinósido, cianidina-3-glucósido, cianidina-3-galactósido, cianidina-3-arabinósido) se puede determinar mediante HPLC-UV con longitud de onda de 535 nm. La columna es Synergi Hydro-RP o equivalente. El compartimento de la columna se mantiene a temperatura ambiente. La fase móvil A consiste en una solución acuosa de ácido fórmico al 5% y la fase móvil B en metanol. El gradiente aplicado es 0-2 min, un 5% de B; 2-10 min, un 5-20% de B; 10-15 min, un 20% de B; 15-30 min, un 20-25% de B; 30-35 min, un 25% de B; 35-50 min, un 25-33% de B; 50-55 min, un 33% de B; 55-65 min, un 33-36% de B; 65-70 min, un 36-45% de B; 70-75 min, un 45-53% de B; 75-80 min, un 53-55% de B; 80-84 min, un 55-70% de B; 84-88 min, un 70-5% de B; 88-90 min, un 5% de B.
- 20 El contenido de ciertos otros fenólicos se puede determinar mediante UPLC-MS/MS usando el siguiente método. Se utiliza una columna Acquity T3 (Waters Associates) o equivalente y se dispone en el compartimento de la columna UPLC mantenido a una temperatura de 30 °C. Los disolventes utilizados son ácido fórmico (A) al 0,1% y acetonitrilo (B). Se aplica un gradiente lineal a partir de un 5% de B; 0-4,5 min, un 5-20% de B; 4,5-6,45 min, un 20% de B isocrático; 6,45-13,5 min, un 20-45% de B; 13,5-16,5 min un 45-100% de B; 16,5-19,5 min, un 100% de B isocrático; 19,5-19,52 min, un 100-5% de B; 19,52-22,5 min. La detección se realiza mediante MS/MS y todos los compuestos estándar se ajustan individualmente.
- 25 En algunas realizaciones, la composición terapéutica comprende: de un 1,0% a un 1,2% de proantocianidinas, de un 0,16% a un 0,20% de quercetina, de un 0,07% a un 0,09% de quercetina-3-glucósido, de un 0,03% a un 0,04% de quercetina-3-ramnósido, de un 0,019% a un 0,025% de quercetina-3-xilósido, de un 0,025% a un 0,035% de quercetina-3-arabinósido, de un 0,010% a un 0,014% de miricetina, de un 0,022% a un 0,030% de peonidina-3-galactósido, de un 0,0025% a un 0,0035% de peonidina-3-glucósido, de un 0,010% a un 0,020 % de peonidina-3-arabinósido, de un 0,0005% a un 0,0015% de cianidina-3-glucósido, de un 0,015% a un 0,030% de cianidina-3-galactósido, de un 0,010% a un 0,025% de cianidina-3-arabinósido, de un 0,019% a un 0,025% de ácido protocatecuico, de un 0,04% a un 0,06% de ácido p-cumárico, de un 0,015% a un 0,025% de cafeoil-glucósido, de un 0,005% a un 0,015% de cumaroil-glucósido, de un 0,010% a un 0,015% de ácido cafeico o de un 0,030% a un 0,04% de ácido clorogénico, en peso.
- 30 En algunas realizaciones, la composición terapéutica comprende aproximadamente: un 1,1% de proantocianidinas, un 0,18% de quercetina, un 0,083% de quercetina-3-glucósido, un 0,034% de quercetina-3-ramnósido, un 0,022% de quercetina-3-xilósido, un 0,030% de quercetina-3-arabinósido, un 0,012% de miricetina, un 0,027% de peonidina-3-galactósido, un 0,003% de peonidina-3-glucósido, un 0,014% de peonidina-3-arabinósido, un 0,001% de cianidina-3-glucósido, un 0,022% de cianidina-3-galactósido, un 0,018% de cianidina-3-arabinósido, un 0,022% de ácido protocatecuico, un 0,052% de ácido p-cumárico, un 0,021% de cafeoil-glucósido, un 0,011% de cumaroil-glucósido, un 0,014% de ácido cafeico, un 0,034% de ácido clorogénico o un 0,92% de ácido ursólico, en peso.
- 35 En algunas realizaciones, la composición terapéutica comprende de 1 a 100 µg o aproximadamente 51 µg de lariciresinol por 100 g de la composición. En algunas realizaciones, la composición terapéutica comprende de 1 a 100 µg o aproximadamente 12 µg de secoisolariciresinol por 100 g de la composición. En algunas realizaciones, la composición terapéutica comprende de 1 a 100 µg o aproximadamente 78 µg de pinoresinol por 100 g de la composición.
- 40 El contenido de lignanos se puede determinar mediante UPLC-MS/MS utilizando una columna de fase inversa ACQUITY BEH C18 o equivalente tal como se indica a continuación. El compartimento de la columna se mantiene a 30 °C. Los disolventes utilizados son (A) ácido fórmico al 0,1% y (B) acetonitrilo. El gradiente es de un 5% de B, 8,0 min, un 30% de B, 9,0 min, un 30% de B, 10,0 min, un 50% de B, 12,0 min, un 50% de B, 15,0 min, un 95% de B, 17,0 min, un 95% de B, 17,5 min, un 5% de B, 23,0 min, un 5% de B. La detección se realiza mediante MS/MS y todos los compuestos estándar se ajustan individualmente.
- 45
- 55

En algunas realizaciones, las composiciones terapéuticas arriba descritas se pueden producir sin el fruto del arándano, por ejemplo combinando ingredientes obtenidos de fuentes naturales o mediante síntesis química en una composición terapéutica.

#### 6.4 Formas de dosificación sólidas y métodos de uso

- 5 En algunas realizaciones, una forma de dosificación oral sólida que comprende la composición terapéutica descrita en este documento consiste en un comprimido, una cápsula o una cápsula blanda. En algunas realizaciones, dicha forma de dosificación oral sólida comprende de 50 mg a 500 mg de la composición terapéutica, por ejemplo 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 350 mg, 400 mg, 450 mg o 500 mg.

- 10 Las formas de dosificación sólidas que comprenden las composiciones terapéuticas descritas en la presente memoria comprenden opcionalmente una cantidad adecuada de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables para proporcionar la forma para la administración adecuada al individuo.

- 15 Dichos excipientes farmacéuticos pueden ser líquidos, como agua y aceites, incluidos los de origen petrolero, animal, vegetal o sintético, como aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares. Los excipientes farmacéuticos pueden ser solución salina, goma arábica, gelatina, pasta de almidón, talco, queratina, sílice coloidal, urea y similares. Además se pueden utilizar agentes auxiliares, estabilizantes, espesantes, lubricantes y colorantes. En una realización, los excipientes farmacéuticamente aceptables son estériles cuando se administran a un individuo. Los excipientes farmacéuticos adecuados también incluyen almidón, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, creta, gel de sílice, estearato de sodio, monoestearato de glicerol, talco, cloruro de sodio, leche desnatada en polvo, glicerol, propilenglicol, agua, etanol y similares. Si así se desea, las presentes composiciones terapéuticas también pueden contener cantidades menores de agentes humectantes o emulsionantes, o agentes tamponadores del pH. En una realización, la composición está en forma de una cápsula (véase, por ejemplo, la patente de EE. UU. nº 5,698,155). Otros ejemplos de excipientes farmacéuticos adecuados se describen en *Remington's Pharmaceutical Sciences* 1447-1676 (editores Alfonso R. Gennaro, 19 edición 1995).

- 25 En algunas realizaciones, una composición terapéutica descrita en la presente memoria se formula de acuerdo con procedimientos de rutina como una composición adaptada para la administración oral a seres humanos. Las composiciones para administración oral pueden estar en forma de comprimidos, grageas, suspensiones acuosas u oleosas, gránulos, polvos, emulsiones, cápsulas, cápsulas blandas, jarabes o elixires, por ejemplo. Las composiciones administradas por vía oral pueden contener uno o más agentes, por ejemplo agentes edulcorantes tales como fructosa, aspartamo o sacarina; agentes aromatizantes como menta, aceite de gaulteria, o cereza; agentes colorantes; y agentes conservantes, para proporcionar una preparación farmacéuticamente aceptable. Además, cuando están en forma de comprimido o píldora, las composiciones se pueden revestir para retrasar la desintegración y la absorción en el tracto gastrointestinal, proporcionando así una acción sostenida durante un período de tiempo prolongado. Las membranas selectivamente permeables que rodean una composición terapéutica osmóticamente activa también son adecuadas para composiciones administradas por vía oral. En estas últimas plataformas, el fluido del entorno que rodea la cápsula es absorbido por el compuesto impulsor, que se hincha para desplazar el agente o la composición del agente a través de una abertura. Estas plataformas de suministro pueden proporcionar un perfil de suministro esencialmente de orden cero en contraposición a los perfiles con picos de las formulaciones de liberación inmediata. También puede ser útil un material de retardo de tiempo tal como monoestearato de glicerol o estearato de glicerol. Las composiciones orales pueden incluir excipientes estándares tales como manitol, lactosa, almidón, maltodextrina, ciclodextrinas, alginato, goma arábica o guar, estearato de magnesio, sacarina de sodio, celulosa y carbonato de magnesio. En una realización, los excipientes son de calidad farmacéutica.

- Las formas de dosificación farmacéutica para uso oral se pueden obtener mediante la combinación de una composición terapéutica descrita en la presente memoria con un excipiente sólido, opcionalmente triturando una mezcla resultante y procesando la mezcla de gránulos, después de agregar compuestos adicionales adecuados, si así se desea, para obtener comprimidos o núcleos de grageas. Los excipientes sólidos adecuados, además de los anteriormente mencionados, son cargas de carbohidratos o proteínas que incluyen, pero no se limitan a, azúcares, incluyendo lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol; almidón de maíz, trigo, arroz, patata u otras plantas; celulosa, tal como metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o carboximetilcelulosa de sodio; y gomas, incluyendo arábica y tragacanto; así como proteínas como gelatina y colágeno. También se pueden usar maltodextrina y ciclodextrinas. Si así se desea, se pueden añadir agentes disgregantes o solubilizantes, tales como polivinilpirrolidona reticulada, agar, ácido algínico o una sal del mismo, tal como alginato de sodio.

Las cápsulas para uso oral incluyen cápsulas de gelatina dura en las que el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido y cápsulas de gelatina blanda en las que los ingredientes activos se mezclan con agua o un aceite tal como aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

- 55 Las cápsulas blandas para uso oral pueden consistir en una cubierta a base de gelatina que rodea un relleno líquido. Las cubiertas de cápsula blanda pueden estar hechas de una combinación de gelatina, agua, opacificante y un plastificante tal como glicerina y/o sorbitol.

Los núcleos de gragea se proporcionan con revestimientos adecuados. Con este fin se pueden usar soluciones concentradas de azúcar, que opcionalmente pueden contener goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, gel de carbopol, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, soluciones de laca y disolventes o mezclas de disolventes orgánicos adecuados. Pueden añadirse colorantes o pigmentos a los revestimientos de comprimidos o de grageas para identificación o para caracterizar diferentes combinaciones de dosis de compuesto activo.

Las composiciones terapéuticas descritas en la presente memoria se pueden administrar a través de medios de liberación controlada o liberación sostenida o mediante dispositivos de suministro que son bien conocidos por los expertos en la técnica. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, los descritos en las patentes de EE. UU. nº 5,674,533; 5,059,595; 5,120,548; 5,073,543; 5,639,476 y 5,354,556. Dichas formas de dosificación pueden ser útiles para proporcionar una liberación controlada o sostenida de uno o más ingredientes activos usando, por ejemplo, hidropropilmetil celulosa, otras matrices poliméricas, geles, membranas permeables, sistemas osmóticos, recubrimientos multicapa, micropartículas, liposomas, microesferas o una combinación. de los mismos para proporcionar el perfil de liberación deseado en proporciones variables. Las formulaciones adecuadas de liberación controlada o sostenida conocidas por los expertos en la técnica, incluidas las descritas en la presente memoria, se pueden seleccionar fácilmente para su uso con los ingredientes activos de la invención. Por tanto, la invención abarca formas de dosificación unitarias simples adecuadas para la administración oral, tales como, pero sin limitarse a, comprimidos, cápsulas, cápsulas de gel y comprimidos oblongos que están adaptados para liberación controlada o sostenida.

En algunas realizaciones, una composición de liberación controlada o sostenida comprende una cantidad mínima de una composición terapéutica para aliviar los síntomas, tratar o prevenir los síntomas del tracto urinario inferior (STUI), la hiperplasia prostática benigna (HPB), la disfunción eréctil (DE), la incontinencia urinaria, la obstrucción de la vejiga, la cistitis intersticial, la vejiga hiperactiva (VH), la vejiga hipoactiva, la prostatitis, la inflamación de la vejiga y la próstata, la fibrosis prostática o el dolor pélvico en un paciente durante un período de tiempo. Las ventajas de las composiciones de liberación controlada o sostenida incluyen una actividad prolongada del fármaco, una frecuencia de dosificación reducida y un mayor cumplimiento del tratamiento por parte del individuo. Además, las composiciones de liberación controlada o sostenida pueden influir favorablemente en el tiempo de inicio de la acción u otras características, tales como niveles en sangre de los ingredientes activos presentes en la composición terapéutica, y, por tanto, pueden reducir la aparición de efectos secundarios adversos.

Las composiciones de liberación controlada o sostenida pueden liberar inicialmente una cantidad de un ingrediente activo presente en la composición terapéutica que produce rápidamente el efecto terapéutico o profiláctico deseado, y liberar de manera gradual y continua otras cantidades de los ingredientes activos presentes en la composición terapéutica para mantener este nivel de efecto terapéutico o profiláctico durante un período de tiempo prolongado. Para mantener en el cuerpo un nivel constante de un ingrediente activo presente en la composición terapéutica, los ingredientes activos presentes en la composición terapéutica pueden ser liberados desde la forma de dosificación a una velocidad que reemplazará la cantidad de los ingredientes activos presentes en la composición terapéutica que están siendo metabolizados y excretados del cuerpo. La liberación controlada o sostenida de un ingrediente activo puede estimularse mediante diversas condiciones, que incluyen, pero no se limitan a, cambios de pH, cambios de temperatura, concentración o disponibilidad de enzimas, concentración o disponibilidad de agua u otras condiciones o compuestos fisiológicos.

La cantidad de una composición terapéutica que es eficaz para aliviar los síntomas, tratar o prevenir los síntomas del tracto urinario inferior (STUI), la hiperplasia prostática benigna (HPB), la disfunción eréctil (DE), la incontinencia urinaria, la obstrucción de la vejiga, la cistitis intersticial, la vejiga hiperactiva (VH), la vejiga hipoactiva, la prostatitis, la inflamación de la vejiga y la próstata, la fibrosis prostática o el dolor pélvico se puede determinar mediante técnicas clínicas estándar. Además, opcionalmente se pueden emplear ensayos *in vitro* o *in vivo* para ayudar a identificar los intervalos de dosificación óptimos. La dosis precisa que ha de ser empleada también puede depender de la vía de administración y de la gravedad de la afección que se está tratando, y puede decidirse según el criterio del médico y las circunstancias de cada individuo en vista de, por ejemplo, estudios clínicos publicados. No obstante, las cantidades de dosificación eficaces adecuadas oscilan entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 5 gramos aproximadamente cada 24 horas, aunque por regla general son de aproximadamente 500 mg o menos cada 24 horas. En una realización, la dosis eficaz es de aproximadamente 50 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 350 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 450 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 700 mg, aproximadamente 800 mg, aproximadamente 900 mg, aproximadamente 1 g, aproximadamente 1,2 g, aproximadamente 1,4 g, aproximadamente 1,6 g, aproximadamente 1,8 g, aproximadamente 2,0 g, aproximadamente 2,2 g, aproximadamente 2,4 g, aproximadamente 2,6 g, aproximadamente 2,8 g, aproximadamente 3,0 g, aproximadamente 3,2 g, aproximadamente 3,4 g, aproximadamente 3,6 g, aproximadamente 3,8 g, aproximadamente 4,0 g, aproximadamente 4,2 g, aproximadamente 4,4 g, aproximadamente 4,6 g, aproximadamente 4,8 g, y aproximadamente 5,0 g, cada 24 horas. Se pueden administrar dosis equivalentes durante varios períodos de tiempo que incluyen, pero no se limitan a, aproximadamente cada 2 horas, aproximadamente cada 4 horas, aproximadamente cada 6 horas, aproximadamente cada 8 horas, aproximadamente cada 24 horas, aproximadamente cada 36 horas, aproximadamente cada 48 horas, aproximadamente cada 72 horas, aproximadamente cada semana, aproximadamente cada dos semanas, aproximadamente cada tres semanas, aproximadamente cada mes y aproximadamente cada dos meses. Las cantidades de dosificación eficaces descritas

en la presente memoria se refieren a cantidades totales administradas; es decir, si se administra más de una composición terapéutica, las cantidades de dosificación eficaces corresponden a la cantidad total administrada.

La composición terapéutica se puede administrar mientras persistan los síntomas o durante más tiempo. En algunas realizaciones, la composición terapéutica se administra durante 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 días.

- 5 El régimen de dosificación que utiliza las composiciones terapéuticas descritas en la presente memoria se puede seleccionar de acuerdo con una variedad de factores, que incluyen el tipo, la especie, la edad, el peso, el sexo y el estado de salud del individuo; la gravedad de la afección que ha de ser tratada; la vía de administración; y la función renal o hepática del individuo.

- 10 Una composición terapéutica descrita en la presente memoria se puede administrar en una sola dosis diaria, o la dosis diaria total se puede administrar en dosis divididas en dos, tres o cuatro veces al día.

La composición terapéutica descrita en la presente memoria se puede ensayar *in vitro* o *in vivo* para la actividad terapéutica o profiláctica deseada antes de su uso en seres humanos. Se pueden utilizar sistemas de modelos animales para demostrar la seguridad y la eficacia.

## 5. Kits

- 15 En la presente memoria se describen kits que pueden simplificar la administración de una composición terapéutica descrita en la presente memoria a un individuo. Un kit típico comprende una forma de dosificación unitaria de una composición terapéutica descrita en la presente memoria y una etiqueta o instrucciones impresas. En algunas realizaciones, la etiqueta o las instrucciones impresas indican el uso de la forma de dosificación unitaria para aliviar los síntomas, tratar o prevenir los síntomas del tracto urinario inferior (STUI), la hiperplasia prostática benigna (HPB), la disfunción eréctil (DE), la incontinencia urinaria, la obstrucción de la vejiga, la cistitis intersticial, la vejiga hiperactiva (VH), la vejiga hipoactiva, la prostatitis, la inflamación de la vejiga y la próstata, la fibrosis prostática o el dolor pélvico.

El kit también puede comprender adicionalmente una forma de dosificación unitaria de otro agente profiláctico o terapéutico. Los ejemplos de otros agentes profilácticos o terapéuticos incluyen, pero no se limitan a, los arriba enumerados.

- 25 6.4 Métodos para preparar composiciones terapéuticas

Las composiciones terapéuticas descritas en la presente memoria se pueden preparar tal como se indica a continuación. Las bayas, la piel, el jugo o el bagazo de arándano se pesan y se mezclan para crear una suspensión. Si la composición se enriquece con semillas de arándano, se agregan semillas a la suspensión. Se agrega agua a la suspensión para alcanzar aproximadamente un 5%-15% en peso de los sólidos. La suspensión se pasa a través de un tamiz de malla 14, una bomba de cizalladura, se seca por pulverización y se muele. Si la composición terapéutica se enriquece con harina de semillas de arándano, ésta se agrega durante la molienda. La composición molida se pasa a través de un tamiz, se sella y se granula.

## 6.5 Métodos de uso de composiciones terapéuticas

### 6.5.1 Uso en el tratamiento de los síntomas del tracto urinario inferior (STUI)

- 35 Las composiciones terapéuticas descritas en la presente memoria son útiles para aliviar los síntomas, tratar o prevenir los síntomas del tracto urinario inferior (STUI). Por consiguiente, en la presente memoria se describen métodos para aliviar, tratar o prevenir los síntomas del tracto urinario inferior (STUI) en un individuo, que comprenden administrar al individuo que lo necesita una cantidad eficaz de una composición terapéutica descrita en la presente memoria. Los STUI pueden estar o no relacionados con la hiperplasia prostática benigna (HPB), una afección histológica caracterizada por el crecimiento excesivo no maligno del tejido prostático que rodea la uretra. El alivio de los síntomas puede manifestarse en comparación con el mismo individuo antes de la administración o el tratamiento con la composición terapéutica. El individuo puede ser un ser humano, por ejemplo un hombre o una mujer. En algunas realizaciones, el ser humano tiene más de 45 años, más de 50 años, más de 55 años, más de 60 años, más de 65 años, más de 70 años, más de 75 años o más de 80 años.

- 45 6.5.2 Uso en el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna (HPB)

Hiperplasia prostática benigna (HPB), una afección histológica caracterizada por el crecimiento excesivo no maligno de tejido prostático que rodea la uretra.

- 50 Las composiciones terapéuticas descritas en la presente memoria son útiles para aliviar los síntomas, tratar o prevenir la hiperplasia prostática benigna (HPB). Por consiguiente, en la presente memoria se describen métodos para aliviar los síntomas, tratar o prevenir la hiperplasia prostática benigna (HPB) en un individuo, que comprenden administrar al individuo que lo necesita una cantidad eficaz de una composición terapéutica descrita en la presente memoria. El alivio de los síntomas de la hiperplasia prostática benigna (HPB) se puede manifestar en comparación con el mismo individuo antes de la administración o el tratamiento con la composición terapéutica. El individuo puede ser un ser humano, por

ejemplo un hombre. En algunas realizaciones, el ser humano tiene más de 45 años, más de 50 años, más de 55 años, más de 60 años, más de 65 años, más de 70 años, más de 75 años o más de 80 años.

#### 6.5.3 Uso en el tratamiento de la disfunción eréctil (DE)

5 Las composiciones terapéuticas descritas en la presente memoria son útiles para aliviar los síntomas, tratar o prevenir la disfunción eréctil (DE) benigna. Por consiguiente, en la presente memoria se describen métodos para aliviar los síntomas, tratar o prevenir la disfunción eréctil (DE) en un individuo, que comprenden administrar al individuo que lo necesita una cantidad eficaz de una composición terapéutica descrita en la presente memoria. El alivio de los síntomas de la disfunción eréctil (DE) se puede manifestar en comparación con el mismo individuo antes de la administración o el tratamiento con la composición terapéutica. El individuo puede ser un ser humano, por ejemplo un hombre. En 10 algunas realizaciones, el ser humano tiene más de 45 años, más de 50 años, más de 55 años, más de 60 años, más de 65 años, más de 70 años, más de 75 años o más de 80 años.

#### 6.5.4 Uso en el tratamiento de la incontinencia urinaria

15 Las composiciones terapéuticas descritas en la presente memoria son útiles para aliviar los síntomas, tratar o prevenir la incontinencia urinaria. Por consiguiente, en la presente memoria se describen métodos para aliviar los síntomas, tratar o prevenir la incontinencia urinaria en un individuo, que comprenden administrar al individuo que lo necesita una cantidad eficaz de una composición terapéutica descrita en la presente memoria. El alivio de los síntomas de incontinencia urinaria se puede manifestar en comparación con el mismo individuo antes de la administración o el tratamiento con la composición terapéutica. El individuo puede ser un ser humano, por ejemplo un hombre o una 20 mujer. En algunas realizaciones, el ser humano tiene más de 45 años, más de 50 años, más de 55 años, más de 60 años, más de 65 años, más de 70 años, más de 75 años o más de 80 años.

#### 6.5.5 Uso en el tratamiento de la vejiga hiperactiva (VH)

25 Las composiciones terapéuticas descritas en la presente memoria son útiles para aliviar los síntomas, tratar o prevenir la vejiga hiperactiva (VH). Por consiguiente, en la presente memoria se describen composiciones terapéuticas para su uso en métodos para aliviar los síntomas, tratar o prevenir la vejiga hiperactiva en un individuo, que comprenden administrar al individuo que lo necesita una cantidad eficaz de una composición terapéutica descrita en la presente memoria. El alivio de los síntomas de la vejiga hiperactiva (VH) se puede manifestar en comparación con el mismo individuo antes de la administración o el tratamiento con la composición terapéutica. El individuo puede ser un ser humano, por ejemplo un hombre o una mujer. En algunas realizaciones, el ser humano tiene más de 45 años, 50 años, 30 más de 55 años, más de 60 años, más de 65 años, más de 70 años, más de 75 años o más de 80 años.

#### 30 6.5.6 Uso en el tratamiento de enfermedades o síntomas adicionales

Las composiciones terapéuticas descritas en la presente memoria son útiles para aliviar los síntomas, tratar o prevenir la obstrucción de la vejiga, la cistitis intersticial, la vejiga hipoactiva, la prostatitis, la inflamación de la vejiga y la próstata, la fibrosis de la próstata o el dolor pélvico. El alivio de los síntomas de estas enfermedades o afecciones se puede manifestar en comparación con el mismo individuo antes de la administración o el tratamiento con la 35 composición terapéutica. El individuo puede ser un ser humano, por ejemplo un hombre o una mujer. En algunas realizaciones, el ser humano tiene más de 45 años, más de 50 años, más de 55 años, más de 60 años, más de 65 años, más de 70 años, más de 75 años o más de 80 años.

### 7. Ejemplos

40 Esta invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos, que no deben interpretarse como limitativos. Los expertos en la técnica reconocerán, o serán capaces de determinar, utilizando únicamente experimentación rutinaria, numerosos equivalentes a las sustancias y procedimientos específicos descritos en la presente memoria.

#### 7.1 Ejemplo 1

Preparación de la composición terapéutica utilizando harina de semillas de arándano

45 Las composiciones terapéuticas descritas en la presente memoria se pueden preparar tal como se indica a continuación. Las bayas, la piel, el jugo o el bagazo de arándano se pesan y se mezclan para crear una suspensión. Si la composición se enriquece con semillas de arándano, se agregan semillas a la suspensión. Se agrega agua a la suspensión para alcanzar aproximadamente un 5%-15% en peso de los sólidos. La suspensión se pasa a través de un tamiz de malla 14, una bomba de cizalladura, se seca por pulverización y se muele. Si la composición terapéutica 50 se enriquece con harina de semillas de arándano, ésta se agrega durante la molienda. La composición molida se pasa a través de un tamiz, se sella y se granula.

#### 7.2 Ejemplo 2

Caracterización de la composición terapéutica

Las composiciones terapéuticas se prepararon tal como se describe más arriba y se caracterizaron. La Tabla 2 muestra el perfil de ácidos orgánicos de 5 muestras según lo determinado usando un AOAC modificado (986.13) titulado *Quinic, Malic and Citric Acids in Cranberry Juice Cocktail and Apple Juice* (disponible en AOAC International, [www.aoac.org](http://www.aoac.org)). La columna analítica es una columna de fase inversa C18 con un tamaño de partícula de 5 µm, 25 cm x 4,6 mm en tándem con cartuchos de fase inversa C18 y seguida por los mismos, con un tamaño de partícula de 5 µm y 10 cm de largo. Se utiliza tampón de fosfato, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0,2 M, pH 2,4. La elución es isocrática, caudal de 0,80 ml/min, temperatura ambiente y longitud de onda de 214 nm. El método se escribió originalmente para jugo de arándano y se adaptó para polvos, donde se realizó una dilución del agente de prueba en la fase móvil. Los números CAS para el estándar son los siguientes: CAS-77-92-9 (ácido cítrico), CAS-6915-15-7 (ácido málico), CAS-77-95-2 (ácido quínico). La fórmula utilizada para calcular la concentración de cada ácido orgánico es la siguiente:  $(PA/PA') \times (V/V') \times C$ , donde PA y PA' = área del pico de la solución de prueba y estándar, respectivamente; V y V' = volumen de solución de prueba y estándar, respectivamente; y C = concentración de estándar, %. Los resultados se presentan en la siguiente Tabla 2.

TABLA 2

| Muestra    | Ácido quínico (%) | Ácido málico (%) | Ácido cítrico (%) | Total (%)   |
|------------|-------------------|------------------|-------------------|-------------|
| 1          | 2,43              | 1,54             | 2,38              | 6,35        |
| 2          | 2,31              | 0,93             | 1,94              | 5,18        |
| 3          | 2,99              | 1,43             | 2,99              | 7,41        |
| 4          | 2,40              | 1,36             | 2,15              | 5,91        |
| 5          | 2,75              | 1,65             | 3,00              | 7,40        |
| Media ± DE | 2,58 ± 0,28       | 1,38 ± 0,28      | 2,49 ± 0,48       | 6,45 ± 0,97 |

La Tabla 3 muestra el contenido de azúcar de 5 muestras según lo determinado mediante HPLC, usando una modificación del método AOAC AOAC 977.20. La columna utilizada es una µ-Bondapak/Carbohydrate de 300 x 4 (d.i.) mm (Waters Associates, nº 84038) con una columna de protección. La fase móvil consiste en acetonitrilo no espectro diluido con agua (83/17, v/v). La solución estándar de azúcar consistió en fructosa (CAS nº 57-48-7), glucosa (CAS nº 50-99-7) y sacarosa (CAS nº 57-50-1). La muestra se diluyó en agua y se filtró a través de un filtro de 45 µm. En la columna se inyectan 10 µl de muestra a temperatura ambiente. El caudal es de 1,0 ml/min en condiciones isocráticas durante 20 min. Se utiliza un detector de índice de refracción. La glucosa, fructosa y sacarosa se calculan a partir de valores integradores o de las alturas de pico de la siguiente manera: % en peso de azúcar =  $100 \times (PH/PH') \times (V/V') \times (W/W')$ , donde PH y PH' = alturas de pico (o valores integradores) de la muestra y el estándar, respectivamente; V y V' = ml de soluciones de muestra y estándar (50 y 100), respectivamente; y W y W' = g de muestra (5.000) y estándar, respectivamente. Los resultados se presentan en la siguiente Tabla 3.

TABLA 3

| Muestra    | Contenido de azúcar (g/100g) |
|------------|------------------------------|
| 6          | 8,7                          |
| 7          | 4,0                          |
| 8          | 7,7                          |
| 9          | 5,9                          |
| 10         | 7,3                          |
| Media ± DE | 6,7 ± 1,8                    |

La concentración de proantocianidinas se analizó mediante HPLC-fluorescencia usando un Develosil Diol o equivalente. El tamaño de la columna es de 250 mm x 4,6 mm con un tamaño de partícula de 5 micras. El compartimento de la columna se mantiene a 35 °C. Los disolventes utilizados son los siguientes: (A) ácido acético al



2% en acetonitrilo y (B) es metanol/agua/ácido acético 95:3:2. Se utilizó un gradiente lineal de un 0% a un 40% de B, en 35 min; de un 40% a un 100% de B, en 40 min; un 100% de B isocrático, en 45 min; y de un 100% a un 0% de B, en 50 min.

- 5 Las antocianinas (peonidina-3-galactósido, peonidina-3-glucósido, peonidina-3-arabinósido, cianidina-3-glucósido, cianidina-3-galactósido, cianidina-3-arabinósido) se analizan mediante HPLC-UV con una longitud de onda de 535 nm. La columna es Synergi Hydro-RP 250 mm x 4,6 mm con un tamaño de partícula de 4 µm. El compartimento de la columna se mantiene a temperatura ambiente. La fase móvil A consiste en una solución acuosa de ácido fórmico al 5% y la fase móvil B en metanol. El gradiente aplicado es de 0-2 min, un 5% de B; 2-10 min, un 5-20% de B; 10-15 min, un 20% de B; 15-30 min, un 20-25% de B; 30-35 min, un 25% de B; 35-50 min, un 25-33% de B; 50-55 min, un 33% de B; 55-65 min, un 33-36% de B; 65-70 min, un 36-45% de B; 70-75 min, un 45-53% de B; 75-80 min, un 53-55% de B; 80-84 min, un 55-70% de B; 84-88 min, un 70-5% de B; 88-90 min, un 5% de B.

- 15 El resto de los fenólicos se analizan mediante UPLC-MS/MS utilizando el siguiente método. Se utiliza una columna Acquity T3 (150 mm x 2,1 mm d.i., tamaño de partícula de 1,8 µm) de Waters Associates y se coloca en el compartimento de la columna UPLC mantenido a una temperatura de 30 °C. Los disolventes utilizados son ácido fórmico al 0,1% (A) y acetonitrilo (B). Se aplica un gradiente lineal a partir de un 5% de B; 0-4,5 min, un 5-20% de B; 4,5-6,45 min, un 20% de B isocrático; 6,45-13,5 min, un 20-45% de B; 13,5-16,5 min, un 45-100% de B; 16,5-19,5 min, un 100% de B isocrático; 19,5-19,52 min, un 100-5% de B; 19,52-22,5 min. La detección se realizó mediante MS/MS y todos los compuestos estándar se ajustaron individualmente. Los resultados se muestran en la Tabla 4.

TABLA 4

| Clase            | Subclase              | Fitoquímico               | Concentración (mg/100 g) |
|------------------|-----------------------|---------------------------|--------------------------|
| Flavonoides      | Flavan-3-oles         | Proantocianidinas         | 1078,9*                  |
|                  | Flavonoles            | Quercetina                | 176,6                    |
|                  |                       | Quercetina-3-glucósido    | 83,2                     |
|                  |                       | Quercetina-3-ramnósido    | 34,2                     |
|                  |                       | Quercetina-3-xilósido     | 21,9                     |
|                  |                       | Quercetina-3 -arabinósido | 30,2                     |
|                  |                       | Miricetina                | 11,8                     |
|                  | Antocianina           | Peonidina-3-galactósido   | 27,2                     |
|                  |                       | Peonidina-3-glucósido     | 2,9                      |
|                  |                       | Peonidina-3-arabinósido   | 14,3                     |
|                  |                       | Cianidina-3-glucósido     | 1,1                      |
|                  |                       | Cianidina-3-galactósido   | 22,5                     |
|                  |                       | Cianidina-3-arabinósido   | 17,7                     |
| Ácidos fenólicos | Hidroxibenzoico       | Ácido protocatecuico      | 21,7                     |
|                  | Ácido hidroxicinámico | Ácido p-cumárico          | 51,7                     |
|                  |                       | Cafeoil-glucósido         | 21,2                     |
|                  |                       | Cumaroil-glucósido        | 10,7                     |
|                  |                       | Ácido cafeico             | 14,3                     |

| Clase                      | Subclase | Fitoquímico       | Concentración (mg/100 g) |
|----------------------------|----------|-------------------|--------------------------|
|                            |          | Ácido clorogénico | 33,8                     |
| * Medido por UPLC-MS / MS. |          |                   |                          |

Los niveles de proantocianidina suelen ser >0,3% cuando se miden con el método BL-DMAC (Prior et al., "Multilaboratory validation of a standard method for quantifying proanthocyanidins in cranberry powders" *J Sci Food Agric.* 90:1473-8 (2010)), >1,5% cuando se mide utilizando un método de HPLC modificado en el que los monómeros de catequina (cuantificados por HPLC-UV) se restan de los polifenoles totales medidos mediante folina (Sakakibara et al., "Simultaneous Determination of All Polyphenols in Vegetables, Fruits and Teas" *J. Agri. Food. Chem.*, vol. 51. páginas 572-580 (2003); *Methods in Enzymology*, volumen 299, "Oxidants and Antioxidants Part A", páginas 152-178, 1999 (modificado)), o >5% cuando se utiliza un método de la Farmacopea Europea modificado (European Pharmacopoeia 6.0; 01/2008:1220), y >1% mediante HPLC-fluorescencia.

Los lignanos se analizan mediante UPLC-MS/MS usando una columna de tamaño de partícula de 1,7 µm de fase inversa ACQUITY BEH C18 de 2,1 mm x 150 mm. El compartimento de la columna se mantuvo a 30 °C. Los disolventes utilizados son (A) ácido fórmico al 0,1% y (B) acetonitrilo. El gradiente es un 5% de B, 8,0 min, un 30% de B, 9,0 min, un 30% de B, 10,0 min, un 50% de B, 12,0 min, un 50% de B, 15,0 min, un 95% de B, 17,0 min, un 95% de B, 17,5 min, un 5% de B, 23,0 min, un 5% de B. La detección se realizó mediante MS/MS y todos los compuestos estándar se ajustaron individualmente. Los resultados se muestran en la Tabla 5.

TABLA 5

| Nombre                      | Concentración (µg/100 g) |
|-----------------------------|--------------------------|
| Lariciresinol               | 51,3                     |
| Lariciresinol-sesquilignano | 3,8                      |
| Secoisolariciresinol        | 12,0                     |
| Pinoresinol                 | 77,8                     |

### 7.3 Ejemplo 3

Determinación de la eficacia de las composiciones terapéuticas contra los STUI

Se utilizó la composición terapéutica suministrada por NATUREX-DBS LLC., EE. UU. Las cápsulas consistían en 500 mg de la composición terapéutica, o en una combinación de 250 mg de la composición terapéutica y 250 mg de placebo, o en 500 mg de placebo. La composición del placebo fue la siguiente: maltodextrina STAR-DRI® 1015A de baja densidad, aceite de colza, Red 40 Lake, silicato de sodio y aluminio y Blue 1 Lake. Las cápsulas eran de apariencia indistinguible. Todas las cápsulas se proporcionaron en cajas de plástico idénticas con sello de seguridad.

El estudio consistió en un ensayo de 6 meses, en un solo centro, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, que constaba de tres brazos de tratamiento paralelos. Criterios de inclusión compuestos por: puntuación IPSS entre 8 a 19, individuos mayores de 45 años y valores de antígeno prostático específico (PSA, por sus siglas en inglés) inferiores a 2,5 ng/ml. Los criterios de exclusión incluyeron alergias alimentarias, prostatitis reciente, enfermedades crónicas del hígado o del riñón, así como trastornos neurológicos, gastrointestinales o metabólicos o cualquier otra enfermedad crónica como diabetes, consumo excesivo de cafeína o alcohol. Los individuos tampoco eran elegibles si habían tenido un tratamiento invasivo previo para la HPB, un tratamiento reciente con bloqueadores α (en un plazo de 1 mes) o inhibidores de la 5α-reductasa (en un plazo de 6 meses), fitoterapia que incluía palma enana americana, beta-sitosterol, pygeum u otra terapia complementaria (en un plazo de 3 meses). La medida de resultado primaria fue el IPSS, evaluado en la línea de base, a los 3 y a los 6 meses. Las medidas de resultado secundarias incluyeron la calidad de vida (CdV) en la línea de base, a los 3 y a los 6 meses, así como el volumen de la vejiga vacía (Vol), el caudal urinario máximo (Qmax), el caudal urinario medio (Qave) y el volumen de orina residual posmiccional (PVR) estimado por ultrasonido, PSA sérico, selenio, interleucina-6 (IL-6) y proteína C reactiva (PCR), en la línea de base y a los 6 meses.

Los participantes fueron asignados aleatoriamente para consumir diariamente 500 mg de la composición terapéutica (n = 40), 250 mg de la composición terapéutica (n = 43) o placebo (n = 41) durante 6 meses. El plan de aleatorización

para la asignación del tratamiento a los individuos se generó con el software en línea QuickCalcs (GraphPad Software Inc., EE. UU., consultado por última vez el 2 de julio de 2014) y fue llevado a cabo por personal del estudio.

Los participantes fueron observados en la línea de base, el día 90 (3 meses) y el día 180 (6 meses). Durante el examen de salud el primer día y el día 180 se requirieron las siguientes acciones y se evaluaron los parámetros de salud: (i) historial médico detallado, (ii) evaluación de todos los medicamentos y terapias médicas concurrentes, (iii) hábitos dietéticos, (iv) cumplimentación del cuestionario IPSS, incluyendo una pregunta sobre calidad de vida, (v) análisis de orina, (vi) flujometría urinaria, (vii) ecografía de riñón y vejiga y (viii) análisis de sangre en laboratorio incluyendo PSA. El día 90 solo se realizó el examen físico y la puntuación IPSS. Los frascos de composición terapéutica se recogieron el día 90 y al final del estudio. El cumplimiento se evaluó mediante la realización de recuentos de cápsulas restantes.

Datos de flujometría urinaria: Se midieron los valores Qmax y Qave utilizando FlowMic (Medkonsult, República Checa). Se indicó a los individuos que no orinaran durante varias horas antes de la prueba y que bebieran al menos 1 litro de líquido para asegurarse de tener la vejiga llena. Los valores Qmax y Qave se calcularon midiendo el Vol por unidad de tiempo. El PVR se evaluó utilizando un dispositivo de ultrasonido BK Medical Viking 2400 con sonda abdominal de 3-7 MHz. El Vol y el PVR se calcularon utilizando la fórmula para un elipsoide alargado (ancho x largo x alto x 0,523). Se midieron Qmax, Qave, Vol y PVR el día 0 y el día 180.

Los parámetros bioquímicos y hematológicos básicos se determinaron en todas las muestras utilizando un analizador HITACHI Modular Evo P (Hitachi, Japón). El PSA sérico se determinó utilizando un analizador LEIA tipo Architect (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, EE. UU.). La PCR se determinó mediante un Quikread 101 y la IL-6 mediante el sistema Modular® Analytics. El selenio en plasma se estimó mediante espectrometría de absorción atómica utilizando el instrumento AA6300 (Shimadzu, Japón). La hemoglobina (Hb), el hematocrito (Htc), los eritrocitos (RBC), los trombocitos (PLT) y los leucocitos (WBC) se midieron en sangre Na<sub>2</sub>EDTA.

Los datos de los grupos de tratamiento se compararon con respecto a las medidas en la línea de base utilizando la prueba emparejada de Wilcoxon. Los análisis primarios y secundarios se basaron en la población por protocolo que incluyó a todos los participantes elegibles que fueron tratados a lo largo de toda la duración del estudio. Se utilizó una prueba U de Mann-Whitney para comparar ambas dosis de tratamiento con los datos del placebo. Los valores de p < 0,05 se consideraron significativos.

Se utilizó un análisis de covarianza para probar si había un efecto de la dosis sobre la medida de resultado al final del tratamiento. Este análisis de covarianza utilizó las unidades de dosis diaria de 250 mg como una variable continua y las mediciones de la línea de base del resultado como una covariable. Los diagramas de caja de los residuos se examinaron frente a la dosis (0, 250, 500 mg) para determinar si los residuos tenían forma de campana y si había una indicación de un efecto de dosis no lineal.

Se consideró que el PVR seguía un proceso de dos etapas porque una parte de los participantes no tenía un PVR mensurable. Esta proporción se modeló como una distribución binomial. El volumen de orina entre los participantes con PVR se modeló utilizando una distribución de Poisson truncada. Este modelo de dos etapas se ajustó utilizando la función de obstáculo en el paquete 'pscl' (Universidad de Stanford) que se ejecuta en la versión R 3.0.0. En este modelo se introdujeron dosis/250 mg, PVR de línea de base e IPSS de línea de base.

Un total de 148 hombres fueron preseleccionados para el estudio. La Figura 1 proporciona un diagrama CONSORT de los 148 hombres que asistieron a la primera visita de selección. Un total de 124 hombres fueron aleatorizados, 41 al grupo de placebo, 43 al grupo de composición terapéutica de 250 mg y 40 al grupo de composición terapéutica de 500 mg. En el grupo de composición terapéutica de 500 mg se perdieron 2 participantes para el seguimiento y no se incluyeron en el análisis por protocolo.

La Tabla 6 presenta un resumen de las características iniciales y las medidas de la función LUT en los tres grupos del análisis. Los resultados se presentan como media  $\pm$  desviación estándar (DE).

**TABLA 6**

|                                   | <b>Placebo<br/>(n = 41)</b> | <b>Composición terapéutica<br/>250 mg (n = 43)</b> | <b>Composición terapéutica<br/>500 mg (n = 38)</b> |
|-----------------------------------|-----------------------------|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| Edad (años)                       | 54,0 $\pm$ 5,1              | 53,3 $\pm$ 5,2                                     | 52,5 $\pm$ 5,4                                     |
| Peso (kg)                         | 89,3 $\pm$ 11,9             | 91,2 $\pm$ 11,9                                    | 90,1 $\pm$ 8,0                                     |
| Altura (cm)                       | 178,5 $\pm$ 6,6             | 180,6 $\pm$ 6,6                                    | 180,7 $\pm$ 6,2                                    |
| Índice de masa corporal           | 28,1 $\pm$ 3,8              | 27,9 $\pm$ 2,9                                     | 27,7 $\pm$ 3,0                                     |
| Presión arterial sistólica (mmHg) | 131,1 $\pm$ 12,1            | 130,6 $\pm$ 10,1                                   | 132,1 $\pm$ 11,5                                   |

|                                    | Placebo<br>(n = 41) | Composición terapéutica<br>250 mg (n = 43) | Composición terapéutica<br>500 mg (n = 38) |
|------------------------------------|---------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------|
| Presión arterial diastólica (mmHg) | 80,1 ± 7,3          | 80,5 ± 7,2                                 | 80,9 ± 7,4                                 |
| Ritmo cardíaco (bpm)               | 68,9 ± 3,5          | 67,8 ± 4,6                                 | 68,1 ± 4,4                                 |
| IPSS (puntuación)                  | 9,1 ± 2,0           | 9,7 ± 3,1                                  | 9,4 ± 2,0                                  |
| PVR (ml)                           | 15,0 ± 19,2         | 15,9 ± 23,2                                | 17,8 ± 21,0                                |
| Q <sub>max</sub> (ml/seg)          | 22,0 ± 7,8          | 20,5 ± 7,1                                 | 19,5 ± 7,5                                 |
| Q <sub>ave</sub> (ml/seg)          | 14,3 ± 5,2          | 12,5 ± 4,6                                 | 12,5 ± 5,5                                 |
| Volumen de la vejiga (ml)          | 408,5 ± 117,9       | 339,9 ± 114,4                              | 339,0 ± 118,9                              |

Los participantes tenían una edad media de 53,3 ± 5,4 años con una puntuación IPSS media de 9,4 ± 2,4. La observancia de las visitas programadas fue del 98,4%. El cumplimiento del tratamiento fue del 100%. Los datos de IPSS con subpuntuación de síntomas de evacuación y almacenamiento y los datos de calidad de vida durante el período de tratamiento de 6 meses se presentan en la Tabla 7. Las subpuntuaciones de evacuación y almacenamiento correspondían a las preguntas 1 (vaciado incompleto), 3 (intermitencia), 5 (flujo débil), 6 (esfuerzo) y las preguntas 2 (frecuencia), 4 (urgencia), 7 (nocturia), respectivamente. Los grupos que tomaron la composición terapéutica a 250 mg y a 500 mg presentaban una disminución en la puntuación IPSS al final del período de 6 meses con una diferencia significativa frente al placebo (p = 0,05 y p < 0,001, respectivamente, utilizando una prueba U de Mann-Whitney).

La puntuación IPSS de los participantes, la puntuación de síntomas de evacuación y almacenamiento y la puntuación de calidad de vida al inicio (Día-0), a los 3 meses (Día-90) y a los 6 meses (Día-180) después de la toma del placebo, de la composición terapéutica a 250 mg o a 500 mg se muestran en la Tabla 7 y la Tabla 8. En la Tabla 7, los resultados se presentan como media ± DE y como mediana junto con el primer y tercer cuartiles.

**TABLA 7**

| Grupo                                           | Día 0                                                                  |      | Día 90                        |      | Día 180                      |              |
|-------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|------|-------------------------------|------|------------------------------|--------------|
|                                                 | Media ± DE<br>Mediana<br>(1 <sup>er</sup> y 3 <sup>er</sup> cuartiles) |      | valor p *                     |      | % de cambio<br>en el día 180 |              |
| Puntuación IPSS total                           |                                                                        |      |                               |      |                              |              |
| Placebo                                         | 9,1 ± 2,0<br>8,0 (8,0 - 9,0)                                           |      | 7,4 ± 2,0<br>7,0 (6,0 - 8,0)  |      | 7,6 ± 2,6<br>8,0 (6,0 - 9,0) | 0%           |
| Composición terapéutica 250 mg,                 | 9,7 ± 3,1<br>8,0 (8,0 - 10,0)                                          | 0,63 | 7,6 ± 3,7<br>7,0 (5,0 - 10,0) | 0,60 | 6,6 ± 3,4<br>6,0 (5,0 - 8,0) | 0,05 -25%    |
| Composición terapéutica 500 mg                  | 9,4 ± 2,0<br>9,0 (8,0 - 10,0)                                          | 0,26 | 6,5 ± 2,6<br>7,0 (4,0 - 8,0)  | 0,11 | 5,3 ± 2,5<br>5,0 (4,0 - 7,0) | <0,001* -44% |
| Puntuación de síntomas miccionales/obstructivos |                                                                        |      |                               |      |                              |              |
| Placebo                                         | 4,9 ± 1,8<br>5,0 (3,75 - 5,0)                                          |      | 5,1 ± 2,4<br>4,0 (4,0 - 6,0)  |      | 4,6 ± 1,8<br>4,0 (3,0 - 6,0) | -20%         |

|                                                                                                                                                   |                                       | Día 0                                                                  | Día 90 |                                     | Día 180 |                                        |         |      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|--------|-------------------------------------|---------|----------------------------------------|---------|------|
| Grupo                                                                                                                                             |                                       | Media ± DE<br>Mediana<br>(1 <sup>er</sup> y 3 <sup>er</sup> cuartiles) |        | valor p *                           |         | % de cambio<br>en el día 180           |         |      |
|                                                                                                                                                   | Composición<br>terapéutica<br>250 mg  | 3,7 ±<br>1,7<br>3,0 (3,0<br>- 5,0)                                     | 0,89   | 3,6 ±<br>2,7<br>3,0 (2,0<br>- 5,0)  | 0,44    | 2,9 ±<br>1,7<br>3,0 (2,0<br>- 4,0)     | 0,18    | 0%   |
|                                                                                                                                                   | Composición<br>terapéutica<br>500 mg  | 3,8 ±<br>2,4<br>4,0 (2,0<br>- 5,25)                                    | 0,55   | 3,4 ±<br>2,8<br>3,0 (1,0<br>- 5,0)  | 0,03*   | 2,3 ±<br>1,4<br>2,0 (1,0<br>- 3,0)     | <0,001* | -50% |
| Puntuación de síntomas de<br>almacenamiento / irritación                                                                                          |                                       |                                                                        |        |                                     |         |                                        |         |      |
|                                                                                                                                                   | Placebo                               | 4,2 ±<br>1,3<br>4,0<br>(3,75 -<br>5,0)                                 |        | 4,6 ±<br>1,5<br>4,0 (4,0<br>- 5,75) |         | 4,8 ±<br>1,6<br>4,5 (4,0<br>- 6,0)     |         | +13% |
|                                                                                                                                                   | Composición<br>terapéutica<br>250 mg, | 3,7 ±<br>1,4<br>4,0 (3,0<br>- 4,25)                                    | 0,27   | 3,8 ±<br>1,8<br>4,0 (2,0<br>- 4,75) | 0,72    | 3,6 ±<br>2,0<br>3,5 (2,0<br>- 5,0)     | 0,13    | -13% |
|                                                                                                                                                   | Composición<br>terapéutica<br>500 mg  | 3,7 ±<br>1,4<br>4,0 (3,0<br>- 5,0)                                     | 0,18   | 3,3 ±<br>1,5<br>3,0 (2,0<br>- 4,0)  | 0,61    | 3,0 ±<br>2,0<br>3,0 (2,0<br>- 4,0)     | 0,018*  | -25% |
| Calidad de vida                                                                                                                                   |                                       |                                                                        |        |                                     |         |                                        |         |      |
|                                                                                                                                                   | Placebo                               | 2,4 ±<br>0,9<br>2,0 (2,0<br>- 3,0)                                     |        | 2,1 ±<br>0,8<br>2,0 (2,0<br>- 2,0)  |         | 1,9 ±<br>0,7<br>2,0<br>(1,75 -<br>2,0) |         | 0%   |
|                                                                                                                                                   | Composición<br>terapéutica<br>250 mg, | 2,4 ±<br>0,8<br>2,0 (2,0<br>- 3,0)                                     | 0,64   | 2,2 ±<br>0,9<br>2,0 (2,0<br>- 3,0)  | 0,52    | 2,0 ±<br>0,7<br>2,0 (2,0<br>- 2,0)     | 0,71    | 0%   |
|                                                                                                                                                   | Composición<br>terapéutica<br>500 mg  | 2,1 ±<br>0,7<br>2,0 (2,0<br>- 2,0)                                     | 0,03   | 2,0 ±<br>0,7<br>2,0 (2,0<br>- 2,0)  | 0,72    | 1,9 ±<br>0,5<br>2,0 (2,0<br>- 2,0)     | 0,63    | 0%   |
| * Denota una diferencia significativa <i>versus</i> placebo utilizando la prueba U de Mann-Whitney en cada punto de tiempo individual (p < 0,05), |                                       |                                                                        |        |                                     |         |                                        |         |      |

En la Tabla 8, los resultados representan la media  $\pm$  Error Estándar de la Media (SEM, por sus siglas en inglés).

TABLA 8

| Grupo                          | Día 0                         | Día 90                                                     | Día 180                                                    |
|--------------------------------|-------------------------------|------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
|                                | Media total de IPSS $\pm$ SEM | Cambio de IPSS <i>versus</i> línea de base Media $\pm$ SEM | Cambio de IPSS <i>versus</i> línea de base Media $\pm$ SEM |
| Placebo                        | 9,1 $\pm$ 0,3                 | -1,71 $\pm$ 0,36                                           | -1,54 $\pm$ 0,33                                           |
| Composición terapéutica 250 mg | 9,7 $\pm$ 0,5                 | -2,16 $\pm$ 0,38                                           | -3,09 $\pm$ 0,46*                                          |
| Composición terapéutica 500 mg | 9,4 $\pm$ 0,3                 | -2,89 $\pm$ 0,36*                                          | -4,08 $\pm$ 0,31 *                                         |

\* Denota una diferencia significativa *versus* placebo utilizando la prueba U de Mann-Whitney en cada punto de tiempo individual ( $p < 0,05$ ).

La diferencia media en IPSS entre la línea de base, a los 3 meses y a los 6 meses para los tres grupos se representa en la Figura 2. Los puntos de datos representan la diferencia media  $\pm$  el error estándar de la media. El asterisco indica  $p < 0,05$  *versus* placebo según el análisis de covarianza al final del tratamiento. A los 6 meses, la diferencia media y el intervalo de confianza (IC) del 95% correspondiente fueron -1,5 (-2,2, -0,89) para el grupo de placebo, -3,1 (-4,0, -2,2) para el grupo de composición terapéutica de 250 mg, y -4,1 (-4,7, -3,5) para el grupo de composición terapéutica de 500 mg.

El análisis de covarianza para IPSS a los 6 meses con el IPSS de línea de base introducido como covariable mostró un efecto de dosis significativo ( $t_{119} = -4,8$ ,  $p < 0,0001$ ) y un efecto significativo de la puntuación de línea de base ( $t_{119} = 8,3$ ,  $p < 0,0001$ ).

La subpuntuación de evacuación de IPSS se redujo significativamente en comparación con el placebo en el grupo de composición terapéutica de 500 mg 3 meses después del inicio del tratamiento y hasta 6 meses ( $p = 0,03$  y  $p < 0,001$ , respectivamente), mientras que la subpuntuación de almacenamiento de IPSS se redujo significativamente en comparación con placebo solo al final del estudio ( $p = 0,018$ ). No hubo una mejora estadísticamente significativa en la subpuntuación de almacenamiento de IPSS en el grupo tratado con la composición terapéutica a 250 mg. No hubo cambios en el cuestionario de calidad de vida para ambas dosis.

Hubo una mejora significativa en todos los parámetros de flujometría urinaria estudiados frente a la línea de base al final de la intervención con la composición terapéutica a la dosis de 500 mg ( $p < 0,05$ ). La Tabla 9 muestra las mediciones de la función LUT en la línea de base (día 0) y 6 meses (día 180) después del placebo, la composición terapéutica a 250 mg o a 500 mg. Los resultados de la Tabla 9 se presentan como media  $\pm$  DE.

TABLA 9

|                                |         | Q <sub>max</sub> , ml/s | Q <sub>ave</sub> , ml/s | PVR, ml         | Vol, ml           |
|--------------------------------|---------|-------------------------|-------------------------|-----------------|-------------------|
| Placebo                        | Día 0   | 22,0 $\pm$ 7,8          | 14,3 $\pm$ 5,2          | 15,0 $\pm$ 19,2 | 408,5 $\pm$ 117,9 |
|                                | Día 180 | 21,9 $\pm$ 8,6          | 14,2 $\pm$ 5,1          | 14,4 $\pm$ 18,3 | 364,3 $\pm$ 112,5 |
|                                | valor p | 0,424                   | 0,722                   | 0,956           | 0,004             |
| Composición terapéutica 250 mg | Día 0   | 20,5 $\pm$ 7,1          | 12,5 $\pm$ 4,6          | 15,9 $\pm$ 23,2 | 339,9 $\pm$ 114,4 |
|                                | Día 180 | 21,4 $\pm$ 6,7          | 13,2 $\pm$ 4,0          | 13,6 $\pm$ 18,1 | 368,6 $\pm$ 104,6 |
|                                | valor p | 0,191                   | 0,107                   | 0,588           | 0,279             |
| Composición terapéutica        | Día 0   | 19,5 $\pm$ 7,5          | 12,5 $\pm$ 5,4          | 17,8 $\pm$ 21,0 | 339,0 $\pm$ 118,9 |

|        |         | Q <sub>max</sub> , ml/s | Q <sub>ave</sub> , ml/s | PVR, ml    | Vol, ml       |
|--------|---------|-------------------------|-------------------------|------------|---------------|
| 500 mg |         |                         |                         |            |               |
|        | Día 180 | 21,7 ± 8,9              | 13,8 ± 5,7              | 9,9 ± 13,6 | 393,0 ± 134,0 |
|        | valor p | 0,018*                  | 0,040*                  | 0,027*     | 0,014*        |

\* Denota una diferencia significativa *versus* línea de base utilizando la prueba de pares combinados de Wilcoxon.

Se realizó un análisis adicional para evaluar si hubo un efecto de dosis-respuesta al final de la intervención y si los datos podrían ajustarse en función de los datos de línea de base.

5 Una gran proporción de participantes no notificó ningún PVR mensurable (17/41 para la dosis de 0 mg; 22/43 para la dosis de 250 mg; y 19/38 para la dosis de 500 mg). Si bien la existencia de un PVR distinto de cero fue nominalmente menor en los grupos de 250 y 500 mg, no se encontró ningún efecto de dosis. Sin embargo, dada la existencia de volumen residual, ese volumen estaba asociado significativamente con la dosis ( $z = -3,0$ ,  $p = 0,003$ ). Este modelo indica que entre los participantes con PVR diferente de cero, sería de esperar que el volumen de orina residual disminuyera en un factor de 0,09 (IC del 95%: 0,03-0,14) por cada aumento de 250 mg en la dosis, para una PVR e IPSS de referencia.

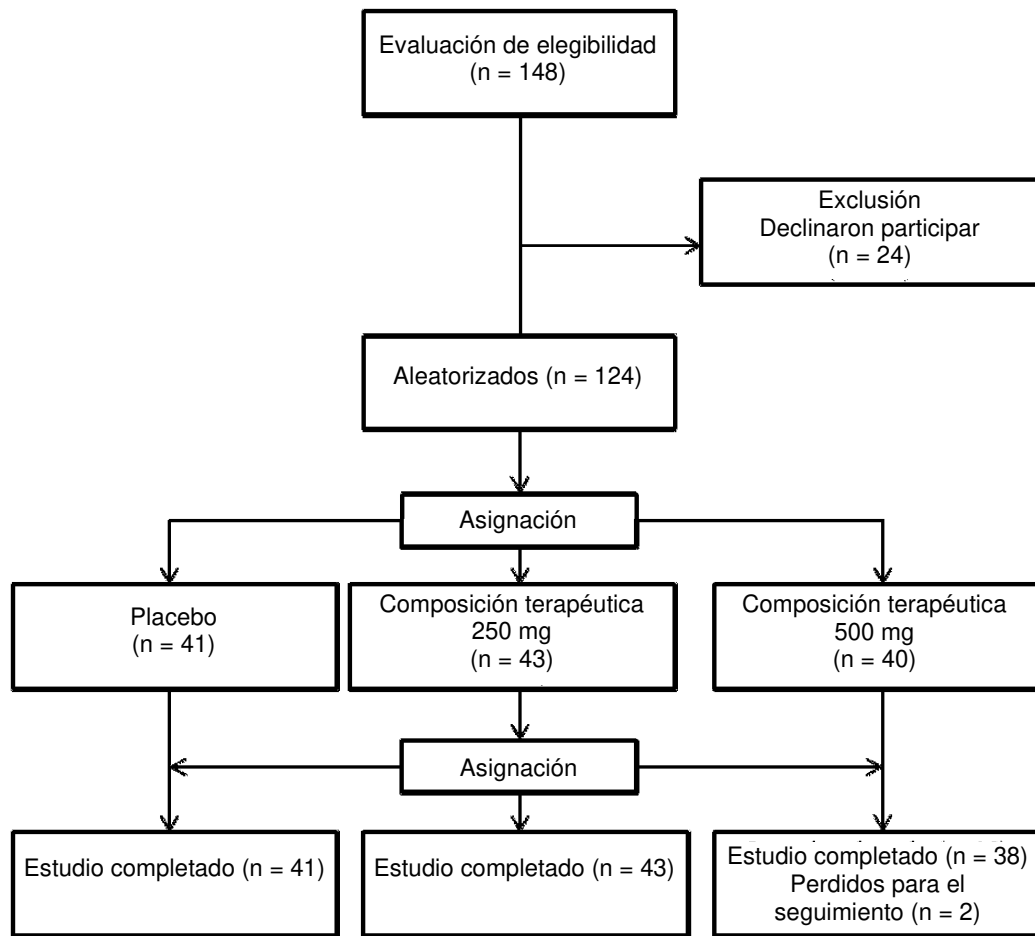
Los parámetros clínicos de hematología se encontraban dentro del intervalo normal al inicio y al final del estudio, demostrando así la seguridad del producto de intervención.

15 Este estudio doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo demostró la eficacia y la seguridad de la ingesta diaria de la composición terapéutica a 250 o 500 mg en hombres con STUI durante 6 meses. Al final del estudio, la disminución en la puntuación IPSS fue significativa y dependiente de la dosis (-3,1 y -4,1 en los grupos de 250 mg y 500 mg,  $p = 0,05$  y  $p < 0,001$ , respectivamente) *versus* el grupo placebo (-1,5), mientras que no se observaron efectos secundarios.

# REIVINDICACIONES

1. Una forma de dosificación oral sólida que comprende de 100 mg a 500 mg de una composición terapéutica, en la que la composición terapéutica comprende polvo de arándano seco y semillas de arándano, o polvo de arándano seco y harina de semillas de arándano, en la que las semillas de arándano o la harina de semillas de arándano están presentes en la composición terapéutica en una cantidad de un 15% a un 25% en peso del polvo de arándano seco.
2. La forma de dosificación oral sólida de la reivindicación 1, en la que el arándano es *Vaccinium macrocarpon*, *Vaccinium microcarpon* o *Vaccinium oxycoccus*.
3. La forma de dosificación oral sólida de la reivindicación 1 o 2, en la que las semillas de arándano o la harina de semillas de arándano están presentes en la composición en una cantidad de un 20% en peso del polvo de arándano seco.
4. La forma de dosificación oral sólida de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que la composición comprende menos de un 10% en peso de ácidos orgánicos.
5. La forma de dosificación oral sólida de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en la que la composición comprende menos de un 15% en peso de azúcares.
6. La forma de dosificación oral sólida de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en la que la composición comprende de un 1% a un 5% en peso de ácido quínico.
7. La forma de dosificación oral sólida de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en la que la composición comprende de un 0,4% a un 4% en peso de ácido málico.
8. La forma de dosificación oral sólida de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la que la composición comprende de un 1% a un 5% en peso de ácido cítrico.
9. La forma de dosificación oral sólida de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en la que la composición comprende
  - 1 a 100 µg, preferiblemente alrededor de 51 µg, de lariciresinol;
  - 1 a 100 µg, preferiblemente alrededor de 12 µg, de secoisolariciresinol; o
  - 1 a 100 µg, preferiblemente alrededor de 78 µg, de pinoresinol por 100 gde la composición en peso.
10. La forma de dosificación oral sólida de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, que consiste en un comprimido, una cápsula o una cápsula blanda.
11. La forma de dosificación oral sólida de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, que comprende de 100 mg a 500 mg, preferiblemente 250 mg, más preferiblemente 500 mg, de la composición terapéutica.
12. Una composición terapéutica que comprende polvo de arándano seco y semillas de arándano, o polvo de arándano seco y harina de semillas de arándano, en la que las semillas de arándano o la harina de semillas de arándano están presentes en la composición terapéutica en una cantidad de un 15% a un 25% en peso del polvo de arándano seco, para su uso en un método para
  - aliviar los síntomas del tracto urinario inferior (STUI) o los síntomas de la hiperplasia prostática benigna (HPB) en un individuo; o
  - tratar la disfunción eréctil (DE), la incontinencia urinaria, la vejiga hiperactiva (VH), la obstrucción de la vejiga, la cistitis intersticial, la vejiga hipoactiva, la prostatitis, la inflamación de la vejiga y la próstata, la fibrosis prostática o el dolor pélvico en un individuo.
13. La composición terapéutica para su uso según la reivindicación 12, en la que el individuo es un ser humano.
14. La composición terapéutica para su uso según la reivindicación 13, en la que el ser humano es un hombre.
15. La composición terapéutica para su uso según la reivindicación 13, en la que el ser humano es una mujer.





**Fig. 1**

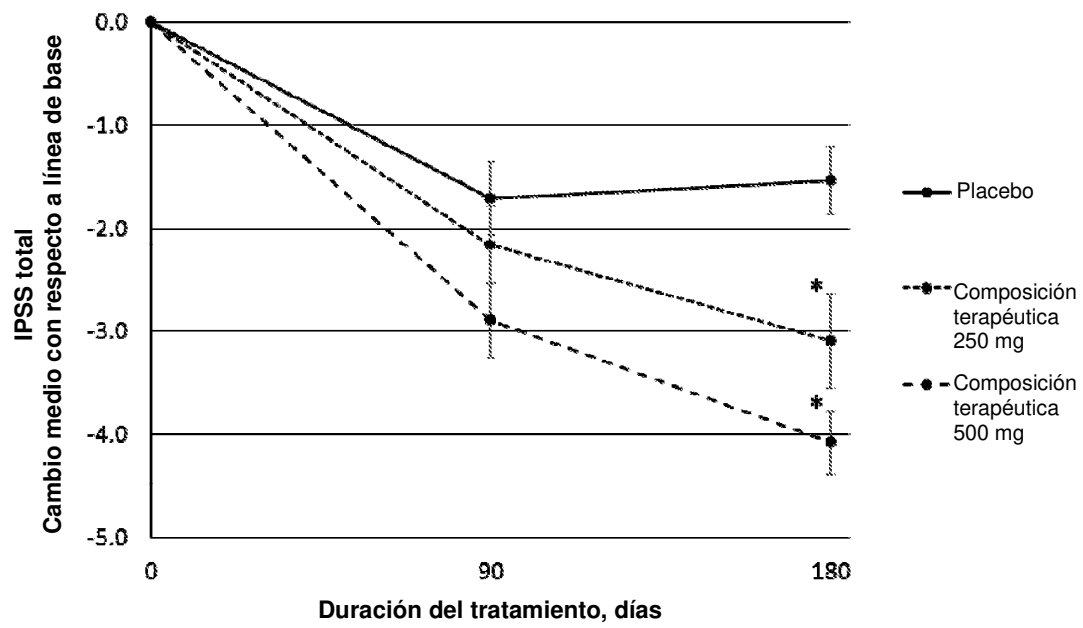


Fig. 2