

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 387 973**

21 Número de solicitud: 201130381

51 Int. Cl.:

**A61K 38/44** (2006.01)

**A61P 25/32** (2006.01)

**A61P 43/00** (2006.01)

**A23L 1/30** (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación: **18.03.2011**

43 Fecha de publicación de la solicitud: **04.10.2012**

43 Fecha de publicación del folleto de la solicitud:  
**04.10.2012**

71 Solicitante/s:  
**DR HEALTHCARE ESPAÑA, S. L.**  
**Escoles Pies, 49, pral.**  
**08017 Barcelona, ES**

72 Inventor/es:  
**DUELO RIU, Carlos y**  
**DUELO RIU, Juan José**

74 Agente/Representante:  
**Ponti Sales, Adelaida**

54 Título: **COMPOSICIONES TÓPICAS QUE CONTIENEN DIAMINOOXIDASA PARA EL TRATAMIENTO O LA PREVENCIÓN DE ENFERMEDADES ASOCIADAS A UN NIVEL DE HISTAMINA ELEVADA QUE COMPORTAN UN AUMENTO DEL DOLOR.**

57 Resumen:

Composiciones tópicas que contienen diaminooxidasa para el tratamiento o la prevención de enfermedades asociadas a un nivel de histamina elevada que comportan un aumento del dolor.

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica, cosmética o dermocosmética que comprende DAO para su uso en la prevención o el tratamiento de enfermedades o estados patológicos asociados a un nivel de histamina elevado en sangre que comportan un aumento del dolor, caracterizado porque la aplicación de la composición es tópica. La presente invención también se refiere al uso de una composición farmacéutica, cosmética o dermocosmética que comprende DAO para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de enfermedades o estados patológicos asociados a un nivel de histamina elevado en sangre que comportan un aumento del dolor, caracterizado porque la aplicación de dicha composición es tópica.

ES 2 387 973 A1

## DESCRIPCIÓN

Composiciones tópicas que contienen diaminoxidasa para el tratamiento o la prevención de enfermedades asociadas a un nivel de histamina elevada que comportan un aumento del dolor.

### CAMPO DE LA INVENCÓN

- 5 La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas, cosméticas o dermocosméticas tópicas que contienen diaminoxidasa (DAO) para el tratamiento o la prevención de enfermedades y estados patológicos asociados a un nivel de histamina elevado en sangre que comportan un aumento del dolor, en particular para el tratamiento o la prevención de la migraña, fibromialgia, espondilitis y contracturas musculares.

### ANTECEDENTES DE LA INVENCÓN

- 10 La histamina [2-(4-imidazolil)-etilamina] es un importante mediador de muchos procesos biológicos incluyendo la inflamación, la secreción de ácido gástrico, la neuromodulación y la regulación de la función inmune. Debido a su potente actividad farmacológica, incluso a concentraciones muy bajas, es necesario regular de forma cuidadosa la síntesis, el transporte, el almacenamiento, la liberación y la degradación de la histamina para evitar reacciones indeseables. Concentraciones altas de histamina libre en circulación desencadenan efectos no deseados, como dolores de cabeza, nariz tapada o rinorrea, obstrucciones de las vías respiratorias, taquicardias, dolencias gástricas e intestinales, hinchazones de párpados, eritemas cutáneos, disminución de la tensión arterial, broncoespasmos, etc.

- 20 La histamina es producida por los propios seres humanos y se almacena en forma inactiva en los gránulos metacromáticos de los mastocitos y leucocitos basófilos, donde está disponible para la liberación inmediata. Las mayores concentraciones de histamina se miden en el pulmón. Después de la liberación, la histamina es un mediador extraordinariamente potente de una pluralidad de procesos fisiológicos y patofisiológicos, frecuentemente también mediante la interacción con citoquinas.

- 25 La histamina también puede entrar en el cuerpo humano desde el exterior, ya que se genera por acción microbiológica en el curso del procesamiento de los alimentos y, por consiguiente, está presente en cantidades sustanciales en muchos alimentos y bebidas fermentadas, tales como queso, vino, conservas de pescado y col fermentada.

Además de los alimentos ricos en histamina, muchos alimentos, como por ejemplo los alimentos cítricos, son considerados capaces de liberar histamina directamente de los mastocitos de tejidos, aunque ellos mismos contengan sólo pequeñas cantidades de histamina.

- 30 La histamina se forma por descarboxilación del amino ácido L-histidina en una reacción catalizada por la enzima histidina descarboxilasa (HDC). Las principales vías de inactivación de la histamina en mamíferos son la metilación de anillo de imidazol, catalizada por la histamina-N-metiltransferasa (NMT) para dar N-metilhistamina, y la desaminación oxidativa del grupo amino primario, catalizado por la diaminoxidasa (DAO) para dar imidazolacetaldehído.

- 35 Ambas vías de degradación son esenciales para el organismo: la DAO elimina la histamina, que, por ejemplo, fue absorbida mediante la alimentación en el tracto intestinal y la NMT controla la transmisión de señales histaminérgicas en el sistema nervioso.

La función principal de la DAO es la de prevenir que la histamina ingerida por la alimentación llegue a la circulación sanguínea desde el intestino.

- 40 Además de la histamina, la DAO puede degradar otras aminas biogénicas, como por ejemplo la putrescina, la espermidina y la cadaverina. Tiene un peso molecular de aproximadamente 182 kDa y una proporción de hidratos de carbono del 11%. Pertenece a la clase de las aminooxidasas que contienen cobre y que catalizan la desaminación oxidativa de aminas primarias para dar aldehídos, amoníaco y peróxido de hidrógeno. La DAO utiliza oxígeno molecular para desaminar oxidativamente la histamina a imidazolacetaldehído, amoníaco y peróxido de hidrógeno.
- 45



El primer aspecto de la presente invención son las composiciones tópicas de DAO en forma de crema de tipo bifásico aceite-agua (o/w) y agua-aceite (w/o), o de tipo trifásico agua-aceite-agua (w/o/w) y aceite-agua-aceite (o/w/o).

El segundo aspecto de la presente invención son las composiciones tópicas de DAO en forma de suero.

5 El tercer aspecto de la presente invención son las composiciones tópicas de DAO en forma de gel.

El cuarto aspecto de la presente invención son las composiciones tópicas de DAO en forma de parche bioadhesivo.

El quinto aspecto de la presente invención son las composiciones tópicas de DAO en forma de spray.

10 El sexto aspecto de la presente invención son las composiciones tópicas de la DAO para aplicar mediante dispositivos médicos o productos sanitarios, como por ejemplo en los extremos anteriores de diademas antimigrañosas que se colocan rodeando la cabeza sobre la zona donde se focaliza el dolor, como las protegidas en las solicitudes de patente ES 2132037 y WO 2008/113871.

El séptimo aspecto de la presente invención son los procedimientos de fabricación de las composiciones farmacéuticas tópicas que comprenden DAO.

15 El octavo aspecto de la presente invención es el uso de las composiciones tópicas de la presente invención para la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de enfermedades o estados patológicos asociados a un nivel de histamina elevado en sangre que comportan un aumento del dolor, tales como la migraña, la fibromialgia, espondilitis y contracturas musculares. Así mismo, la presente invención también se refiere a las composiciones tópicas de la presente invención para su uso en la prevención o el tratamiento de enfermedades o estados patológicos asociados a un nivel de histamina elevado en sangre que comportan un aumento del dolor, en particular, la migraña, la fibromialgia, espondilitis y contracturas musculares.

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

25 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica, cosmética o dermocosmética tópica que comprende DAO para su uso en la prevención o el tratamiento de enfermedades o estados patológicos asociados a un nivel de histamina elevado en sangre que comportan un aumento del dolor. En particular dichas enfermedades o estados patológicos son la migraña, la fibromialgia, espondilitis y contracturas musculares.

30 La presente invención también se refiere al uso de una composición farmacéutica, cosmética o dermocosmética que comprende DAO para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de enfermedades o estados patológicos asociados a un nivel de histamina elevado en sangre que comportan un aumento del dolor, caracterizado porque la aplicación de dicha composición es tópica. En particular dichas enfermedades o estados patológicos son la migraña, la fibromialgia, espondilitis y contracturas musculares.

En la presente invención por "prevención" se entiende evitar la aparición de una enfermedad o estado patológico asociados a un nivel de histamina elevado en sangre que comportan un aumento del dolor, en particular la migraña, la fibromialgia, espondilitis y contracturas musculares.

35 En la presente invención por "tratamiento" se entiende la intervención clínica en un intento por alterar la evolución natural del individuo y se realiza durante la evolución de la patología clínica. Los efectos deseables del tratamiento incluyen la prevención de la reaparición de la enfermedad, alivio de los síntomas, disminución de cualquier consecuencia patológica directa o indirecta de la enfermedad, disminución de la velocidad de progresión de la enfermedad, mejora o cura parcial del estado patológico y remisión o pronóstico mejorado.

40 La DAO utilizada en la presente invención puede ser tanto de origen biotecnológico como de extracción vegetal o animal.

45 Las composiciones tópicas de la DAO, pueden ser de una gran variedad de formas de dosificación: crema de tipo bifásico aceite-agua (o/w) y agua-aceite (w/o), o de tipo trifásico agua-aceite-agua (w/o/w) y aceite-agua-aceite (o/w/o), sueros, geles, parches bioadhesivos, sprays, ungüentos, hidrogeles, etc. Los hidrogeles y las cremas son superiores en cuanto a absorción y, en particular los hidrogeles que contienen carboximetilcelulosa como base y las cremas aceite en agua son los tipos que son particularmente preferidos. Los ungüentos en general incluyen vaselina, bases para ungüentos hidrofílicos, bases para la absorción de aceites o bases de Macrogol.

La concentración de DAO en las diferentes composiciones tópicas puede oscilar entre el 0,005 y el 20 % en peso, siendo el intervalo preferido de concentración entre el 0,5 y el 5% en peso.

50 Un medio adecuado para disolver la DAO es el tampón de fosfato (pH 7,2), que sirve para mantener el pH de la preparación en un intervalo predeterminado adecuado para la estabilidad de la propia DAO y no agresivo para la zona fisiológica de aplicación de dicha composición.

5 Las grasas y los aceites a utilizar incluyen hidrocarburos superiores, como por ejemplo, parafina líquida, vaselina, escualeno, etc.; alcoholes superiores, como por ejemplo alcohol cetílico, alcohol estearílico, etc.; ésteres superiores como por ejemplo, glicerido de triestearilo, glicerido de tripalmitilo, glicerido de diestearilo, glicerido de monoestearilo, estearato de colesterilo, miristato de isopropilo, etc; y ceras como por ejemplo, cera de abejas, cera de Japón, etc.

El emulsionante a utilizar incluye agentes activos de superficie no iónica, tales como derivados de polioxietileno de grasas y aceites, ésteres de poliglicerina, éteres de grasas y aceites, ésteres de azúcares, agentes activos de superficie anfotérica y similares.

10 También pueden utilizarse alcoholes polihídricos tales como glicerina, propilen glicol, etilen glicol, 1,3-butilenglicol, sorbitol, etc.

Las cremas pueden prepararse por adición del polvo de DAO a una mezcla de los excipientes, pudiendo estar las grasas en estado fundido, y con agitación hasta formar una emulsión aceite en agua o agua en aceite.

15 Otro tipo de composición tópica protegida por la presente invención son las composiciones bioadhesivas flexibles para la aplicación tópica localizadas en la zona afectada por el dolor. Estas composiciones bioadhesivas comprenden: a) una cantidad terapéuticamente efectiva de DAO en polvo, b) un disolvente farmacéuticamente aceptable en una cantidad de entre aproximadamente el 5 y aproximadamente el 70% en peso en base al peso total de la composición, incluyendo el disolvente entre aproximadamente el 5 y el 50% es peso de un plastificante, y c) un soporte bioadhesivo farmacéuticamente aceptable en una concentración comprendida entre aproximadamente el 20 y el 50% en peso en base al peso de la composición completa, donde la composición esté sustancialmente libre de agua, sea sustancialmente insoluble en agua y sea bioadhesiva. Los disolventes utilizados deben ser sustancias farmacéuticamente aceptables, preferiblemente líquidos, que no afecten negativamente de forma sustancial a las propiedades de adhesión o de solubilidad del sistema. El disolvente preferido es un alcohol polihídrico o una combinación de alcoholes polihídricos. Otros disolventes adecuados incluyen ácidos grasos tales como ácido oleico, ácido linoleico, ácido caprílico y similares, así como ésteres grasos. Otros disolventes adecuados incluyen además 20 disolventes no volátiles utilizados normalmente en composiciones dérmicas o transdérmicas para la disolución de compuestos similares. La DAO se encuentra de forma "microdispersada" en el disolvente y también en el soporte, es decir, hay una dispersión íntima de la DAO a nivel molecular o iónico. La forma de dosis final deberá ser sustancialmente oclusiva a la permeabilización de agua in-vivo. Soportes bioadhesivos adecuados incluyen cualquiera de los polímeros no tóxicos, particularmente aquellos utilizados para el soporte de fármacos para la liberación transdérmica, tales como elastómeros de origen natural o sintético, como por ejemplo: poliisobutileno, 30 estireno, butadieno, copolímeros de estireno, acrílicos uretanos, siliconas, poliacrilatos, y polisacáridos como por ejemplo goma de Baraya, goma de tragacanto, pectina, celulosa y derivados de celulosa y similares, así como otras sustancias conocidas capaces de formar un coloide sólido que pueda adherirse al tejido, preferentemente para su aplicación a la dermis.

35 Las composiciones tópicas de la presente invención pueden aplicarse directamente a los zonas afectadas por el dolor, como en las sienas (parietales hemicraneales) o en la zona frontal u occipital, en caso de dolores migrañosos; cervical inferior, trapecios, supraespinosos, segunda costilla, glúteos o rodilla, en el caso de fibromialgia; espalda (columna vertebral) y articulaciones en el caso de espondilitis; y zonas afectadas en el caso de contracturas musculares.

40 Las cremas también pueden aplicarse a dispositivos médicos o productos sanitarios, como por ejemplo en los extremos anteriores de diademas antimigrañosas que se colocan rodeando la cabeza sobre la zona donde se focaliza el dolor. Así, por ejemplo, los extremos anteriores de las diademas antimigrañosas, protegidas en las solicitudes de patente ES 2132037 y WO 2008/113871, pueden contener una cavidad cubierta por un material poroso, tipo esponja, adaptada para alojar una cantidad determinada de la crema o el gel, objeto de la presente 45 invención. En particular, la diadema se coloca alrededor de la cabeza del paciente, ejerciendo presión principalmente en las zonas parietales y liberando la DAO de la composición tópica alojada en la cavidad de los extremos anteriores de la misma. De este modo se produce un doble efecto terapéutico: la presión en la zona de las sienas que efectúa la diadema amortigua la fuerza de la sangre al pasar por la arteria dilatada y el incremento de la DAO en sangre provoca una degradación del exceso de histamina causante de la vasodilatación arterial que origina 50 la cefalea vascular y el dolor migrañoso.

La presente invención también se refiere a un método de tratamiento que comprende administrar a un paciente que presenta enfermedades o estados patológicos asociados a un nivel de histamina elevado en sangre que comportan un aumento del dolor, o que presenta el riesgo de padecerlos, de una composición tópica que comprende DAO según cualquiera de las realizaciones de la presente invención en una cantidad terapéuticamente eficaz.

**EJEMPLOS**

**Ejemplo 1**

Se preparó una composición farmacéutica tópica en forma de crema aceite/agua (o/w) conteniendo un 2% de DAO.

<b>Ingredientes</b>	<b>% (peso/peso)</b>
EDTA disódico	0,3
Imidazolidinil urea (Abiol)	0,2
Mezcla de parabens en fenoxietanol (Phenonip)	0,85
Fosfato de cetil potasio (Arlatone Map 160K)	3
Cocoato de etilhexil (Waglinol 13088)	2,5
Benzoato de alquilo de C <sub>12</sub> -C <sub>15</sub> (Finsolv TN)	5,0
Alcohol cetearílico, glucósido de cetearilo (Montanov 68)	5,0
Lactato de mentilo (Frescolat)	0,3
Dimeticona (silicona DC 200)	1,0
Acetato de tocoferilo (Acetato de Vitamina E)	0,5
Poliacrilamida, agua, isoparafina C <sub>13-14</sub> , Laureth-7 (Sepigel)	2,0
Fragancia (perfume)	0,3
DAO	2
Agua	c.s.

5 **Ejemplo 2**

Se preparó una composición farmacéutica tópica en forma de crema agua/aceite (w/o) conteniendo un 3% de DAO.

<b>Ingredientes</b>	<b>% (peso/peso)</b>
EDTA disódico	0,3
Imidazolidinil urea (Abiol)	0,2
Glicerina	3,0
Sulfato magnésico	1,0
Gel de Aloe Vera	1,0
Aceite mineral	15,0
Cocoato de etilhexil (Waglinol 13088)	10,0
Cera Alba (Permulgin 1550)	1,5
Mezcla de parabens en fenoxietanol (Phenonip)	0,85
Aceite de ricino hidrogenado (Cutina HR)	0,75
Sesquioleato de sorbitan (Arlacel 83)	3,0
BHT	0,05

Aceite de semillas de jojoba	0,5
Fragancia (perfume)	0,3
Sulfato magnésico	2,0
DAO	3
Agua	c.s.

**Ejemplo 3**

Se preparó una composición farmacéutica tópica en forma de suero conteniendo un 1,5% de DAO.

<b>Ingredientes</b>	<b>% (peso/peso)</b>
EDTA disódico	0,3
Imidazolidinil urea (Abiol)	0,2
Mezcla de parabens en fenoxietanol (Phenonip)	0,85
Agua, glicerina, poliacrilato de glicerilo (Hispagel)	8,0
Aceite de ricino hidrogenado PEG-40 (Cremofor CO 40)	0,6
Carbómero (Ultrez 10)	0,5
Propilen glicol	3,0
Glicerina	5,0
Butilen glicol	1,0
Fragancia (perfume)	0,3
DAO	1,5
Agua	c.s.

5 **Ejemplo 4**

Se preparó una composición farmacéutica tópica en forma de gel conteniendo un 2% de DAO.

<b>Ingredientes</b>	<b>% (peso/peso)</b>
EDTA disódico	0,3
Imidazolidinil urea (Abiol)	0,2
Mezcla de parabens en fenoxietanol (Phenonip)	0,85
Agua, glicerina, poliacrilato de glicerilo (Hispagel)	40,0
Aceite de ricino hidrogenado PEG-40 (Cremofor CO 40)	0,6
CI 42090 (FDC BLUE 1%)	0,05
Fragancia (perfume)	0,3
DAO	2,0
Agua	c.s.

**Ejemplo 5**

5 Se preparó una composición farmacéutica tópica en forma de parche bioadhesivo conteniendo un 10% de DAO, mezclando la DAO con el propilen glicol, la lecitina y la glicerina calentando ligeramente. Se enfrió a 25°C antes de la adición de la goma de karaya. Una vez añadida la goma de karaya, se aplicó la composición final a un material de apoyo adecuado tal como una película de poliéster, no tejida y se calentó para acelerar la formación del gel en su forma final.

Ingrediente	% (peso/peso)
Adhesivo (goma de Baraya)	35
Aglutinante (lecitina)	20
Disolvente (propilen glicol)	10
Disolvente (glicerina)	25
DAO	10

**Ejemplo 6**

10 Se preparó una composición farmacéutica tópica en forma de crema conteniendo un 2% de DAO, siguiendo el Ejemplo 1, y esta crema se introdujo en las cavidades de los extremos anteriores de la diadema antimigrañosa MIGRACALM® que se coloca rodeando la cabeza sobre la zona donde se focaliza el dolor.

**Ejemplo 7**

15 Las composiciones tópicas conteniendo DAO, objeto de la presente invención se ensayaron en un total de 72 sujetos, como pacientes ambulatorios (45 hombres y 27 mujeres de edades comprendidas entre 21 y 65 años), afectados por migraña sin áurea (35 sujetos), por fibromialgia (10 sujetos), por espondilitis (9 sujetos) y por contracturas musculares (18 sujetos). Los sujetos incluidos en el estudio partían de un diagnóstico previo de migraña (dolor en la zona hemicraneal), de fibromialgia, de espondilitis o de contracturas musculares, tanto en la espalda como en extremidades.

20 Las tablas siguientes muestran los resultados con relación al alivio del dolor, de las diferentes composiciones objeto de la presente invención, en los diferentes tipos de dolor estudiados.

Tabla 1: Resultados obtenidos con la composición en crema del Ejemplo 1

Tipología del dolor	Marcada mejoría o cese total del dolor (% del total)
migraña	28 de 35 (80%)
fibromialgia	7 de 10 (70%)
espondilitis	6 de 9 (66,6%)
Contracturas musculares	14 de 18 (77,7%)

Tabla 2: Resultados obtenidos con la composición en crema del Ejemplo 2

Tipología del dolor	Marcada mejoría o cese total del dolor (% del total)
migraña	26 de 35 (74,3%)
fibromialgia	6 de 10 (60%)
espondilitis	4 de 9 (44,4%)
Contracturas musculares	15 de 18 (83,3%)



Tabla 3: Resultados obtenidos con la composición en suero del Ejemplo 3

Tipología del dolor	Marcada mejoría o cese total del dolor (% del total)
migraña	27 de 35 (77,1%)
fibromialgia	6 de 10 (60%)
espondilitis	5 de 9 (55,5%)
Contracturas musculares	15 de 18 (83,3%)

Tabla 4: Resultados obtenidos con la composición en gel del Ejemplo 4

Tipología del dolor	Marcada mejoría o cese total del dolor (% del total)
migraña	26 de 35 (74,3%)
fibromialgia	6 de 10 (60%)
espondilitis	5 de 9 (55,5%)
Contracturas musculares	15 de 18 (83,3%)

5 Tabla 5: Resultados obtenidos con la composición en parches bioadhesivos del Ejemplo 5

Tipología del dolor	Marcada mejoría o cese total del dolor (% del total)
espondilitis	6 de 9 (66,6%)
Contracturas musculares	16 de 18 (88,9%)

Tabla 6: Resultados obtenidos con la composición en crema del Ejemplo 1 aplicada a la diadema antimigrañosa MIGRACALM® que se colocó rodeando la cabeza sobre la zona donde se focaliza el dolor, en los pacientes con ataques de migraña.

Tipología del dolor	Marcada mejoría o cese total del dolor (% del total)
migraña	32 de 35 (91,4%)

10

**REIVINDICACIONES**

1. Una composición farmacéutica, cosmética o dermocosmética que comprende DAO para su uso en la prevención o el tratamiento de enfermedades o estados patológicos asociados a un nivel de histamina elevado en sangre que comportan un aumento del dolor, caracterizado porque la aplicación de dicha composición es tópica.
- 5 2.- Una composición según la reivindicación 1, caracterizada porque dichas enfermedades o estados patológicos se seleccionan del grupo que consiste en migraña, fibromialgia, espondilitis y contracturas musculares.
3. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, caracterizada porque dicha composición es una crema, un suero, un gel, un hidrogel, un aceite, un parche bioadhesivo o un spray.
- 10 4. Una composición de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque la DAO está en forma de polvo, polvo liofilizado, o encapsulada en una nanopartícula, micropartícula o liposoma
5. Una composición de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada porque la DAO es de origen biotecnológico, o de extracción vegetal o animal.
6. Una composición de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada porque la DAO es preferentemente de origen de extracción vegetal o animal.
- 15 7. Una composición de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada porque la concentración de DAO en dichas composiciones tópicas está comprendida entre el 0,005 y el 20 % en peso.
8. Una composición de acuerdo con la reivindicación 7, caracterizada porque la concentración de DAO en dichas composiciones tópicas está comprendida preferentemente entre el 0,5 y el 5% en peso.
- 20 9. Una composición de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 8, caracterizada porque dicha composición en forma de parche es una composición bioadhesiva flexible que comprende: a) una cantidad terapéuticamente efectiva de DAO en polvo, b) un disolvente farmacéuticamente aceptable en una cantidad de entre aproximadamente el 5 y aproximadamente el 70% en peso en base al peso total de la composición, incluyendo el disolvente entre aproximadamente el 5 y el 50% es peso de un plastificante, y c) un soporte bioadhesivo farmacéuticamente aceptable en una concentración comprendida entre aproximadamente el 20 y el 50% en peso en base al peso de la
- 25 composición completa, donde la composición esté sustancialmente libre de agua, sea sustancialmente insoluble en agua y sea bioadhesiva.
10. Una composición de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 9, caracterizada porque dicha composición en forma de crema, suero, gel, hidrogel o aceite se aplica a un dispositivo médico desde el que se libera de forma controlada a la zona afectada por el dolor.
- 30 11. Uso de una composición farmacéutica, cosmética o dermocosmética que comprende DAO para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de enfermedades o estados patológicos asociados a un nivel de histamina elevado en sangre que comportan un aumento del dolor, caracterizado porque la aplicación de dicha composición es tópica.
- 35 12. Uso de una composición farmacéutica, de acuerdo con la reivindicación 11, caracterizado porque dichas enfermedades o estados patológicos se seleccionan del grupo que consiste en migraña, fibromialgia, espondilitis y contracturas musculares.
- 13.- Uso de una composición farmacéutica, de acuerdo con las reivindicaciones 11 ó 12, caracterizado porque dicha composición es una crema, un suero, un gel, un hidrogel, un aceite, un parche bioadhesivo o un spray.
- 40 14.- Uso de una composición farmacéutica, de acuerdo con las reivindicaciones 11 a 13, caracterizado porque la DAO está en forma de polvo, polvo liofilizado, o encapsulada en una nanopartícula, micropartícula o liposoma.
- 15.- Uso de una composición farmacéutica, de acuerdo con las reivindicaciones 11 a 14, caracterizado porque la DAO es de origen biotecnológico, o de extracción vegetal o animal.
- 16.- Uso de una composición farmacéutica, de acuerdo con las reivindicaciones 11 a 15, caracterizado porque la concentración de DAO en dichas composiciones tópicas está comprendida entre el 0,005 y el 20 % en peso.
- 45 17.- Uso de una composición farmacéutica, de acuerdo con la reivindicación 16, caracterizado porque la concentración de DAO en dichas composiciones tópicas está comprendida preferentemente entre el 0,5 y el 5% en peso.
- 18.- Uso de una composición farmacéutica, de acuerdo con las reivindicaciones 11 a 17, caracterizado porque dicha composición en forma de parche es una composición bioadhesiva flexible que comprende: a) una cantidad

5 terapéuticamente efectiva de DAO en polvo, b) un disolvente farmacéuticamente aceptable en una cantidad de entre aproximadamente el 5 y aproximadamente el 70% en peso en base al peso total de la composición, incluyendo el disolvente entre aproximadamente el 5 y el 50% es peso de un plastificante, y c) un soporte bioadhesivo farmacéuticamente aceptable en una concentración comprendida entre aproximadamente el 20 y el 50% en peso en base al peso de la composición completa, donde la composición esté sustancialmente libre de agua, sea sustancialmente insoluble en agua y sea bioadhesiva.

19.- Uso de una composición farmacéutica, de acuerdo con las reivindicaciones 11 a 18, caracterizado porque dicha composición en forma de crema, suero, gel, hidrogel o aceite se aplica a un dispositivo médico desde el que se libera de forma controlada a la zona afectada por el dolor.



OFICINA ESPAÑOLA  
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②① N.º solicitud: 201130381

②② Fecha de presentación de la solicitud: 18.03.2011

③② Fecha de prioridad:

## INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

### DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X A	WO 2006003213 A1 (MISSBICHLER ALBERT) 12.01.2006	1,3-10,13-19 2,12
X	FR 2101095 A1 (MERIEUX INST.) 31.03.1972	1,15
X	GB 1313318 A (URBIN M.C.) 11.04.1973	1,15
A	PEATFIELD R C. et al. Pharmacological analysis of red-wine-induced migrainous headaches. Journal of Headache and Pain. Abril 2003. Vol. 4, N° 1, páginas 18-23. ISSN 1129-2369 (print).	1-19

#### Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

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

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

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

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

#### El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe  
21.09.2012

Examinador  
J. Manso Tomico

Página  
1/4

## CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

**A61K38/44** (2006.01)

**A61P25/32** (2006.01)

**A61P43/00** (2006.01)

**A23L1/30** (2006.01)

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

A61K, A61P, A23L

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

INVENES, EPODOC, WPI, EMBASE

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 21.09.2012

#### Declaración

<b>Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)</b>	Reivindicaciones 2-14, 16-19	<b>SI</b>
	Reivindicaciones 1,15	<b>NO</b>
<b>Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)</b>	Reivindicaciones 2, 12	<b>SI</b>
	Reivindicaciones 1, 3-10, 13-19	<b>NO</b>

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

#### Base de la Opinión.-

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

**1. Documentos considerados.-**

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

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	WO 2006003213 A1 (MISSBICHLER ALBERT)	12.01.2006
D02	FR 2101095 A1 (MERIEUX INST.)	31.03.1972
D03	GB 1313318 A (URBIN M.C.)	11.04.1973
D04	PEATFIELD R C. et al. Pharmacological analysis of red-wine-induced migrainous headaches. Journal of Headache and Pain. Abril 2003. Vol. 4, Nº 1, páginas 18-23. ISSN 1129-2369 (print).	

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

La presente solicitud divulga el uso de una composición farmacéutica o dermocosmética que comprende diamino-oxidasa (DAO) en el tratamiento o prevención de enfermedades asociadas a un nivel elevado de histamina en sangre, siendo el objeto de las reivindicaciones 1 y 15 la aplicación tópica de la composición. Las reivindicaciones 3-10, 13-19, caracterizan la composición y su uso por la forma de dispensación y las proporciones de los componentes en la composición. Las reivindicaciones 2, 12 caracterizan el uso de la composición en el tratamiento de las siguientes enfermedades:; migraña, fibromialgia, espondilitis y contracturas musculares.

D01 divulga el uso de DAO para el tratamiento de enfermedades inducidas por la histamina, en concreto, enfermedades dermatológicas, tales como urticaria, alergias, dermatitis, enfermedades del tracto gastrointestinal, y enfermedades bronquiales, siendo el modo de dispensación acorde con el tipo de patología a tratar. También divulga tanto el origen de la DAO, que puede ser vegetal, animal o recombinante, así como la forma de administración y el contenido de la composición utilizada.

D02 divulga el uso de una composición terapéutica conteniendo DAO obtenida de tejido placentario humano para el tratamiento de la hiperhistaminemia.

D03 divulga el uso de una composición que comprende monoamino oxidasa, diamino oxidasa y una catalasa, para el tratamiento de las hemorroides.

Dado que el estado de la técnica divulga composiciones comprendiendo diamino oxidasa para el tratamiento de enfermedades que cursan con un nivel elevado de histamina, las reivindicaciones 1, 15 no cumplirían con el requisito de novedad tal y como se menciona en el art. 6 de la ley 11/1986. Las formas de administración y las proporciones relativas de cada componente en la mezcla no dejan de ser una alternativa de realización obvia a lo ya divulgado en el estado de la técnica, puesto que de ellas no se deriva efecto sorprendente alguno. Por tanto, las reivindicaciones 3-10, 13-19 carecerían de actividad inventiva tal y como se divulga en el art. 8 de la ley 11/1986. Por último las reivindicaciones 2 y 12 sí que tendrían novedad y actividad inventiva, puesto que ninguno de los documentos del estado de la técnica divulgan el uso de DAO para el tratamiento de las enfermedades enumeradas en tales reivindicaciones, ni su uso se puede deducir de manera obvia tomando, solos o en combinación, los documentos del estado de la técnica