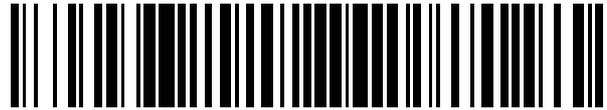


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 426 539**

21 Número de solicitud: 201230578

51 Int. Cl.:

**A61K 38/44** (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

**18.04.2012**

43 Fecha de publicación de la solicitud:

**23.10.2013**

71 Solicitantes:

**DR HEALTHCARE ESPAÑA, S. L. (100.0%)**  
**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: **USO DE LA DIAMINOOXIDASA PARA EL TRATAMIENTO O LA PREVENCIÓN DEL TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN CON HIPERACTIVIDAD (ADHD)**

57 Resumen:

Uso de la diaminooxidasa para el tratamiento o la prevención del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD).

La presente invención se refiere al uso de la diaminooxidasa para la fabricación de una composición para la fabricación de una composición para el tratamiento o la prevención del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD).

**ES 2 426 539 A1**

## DESCRIPCIÓN

Uso de la diaminoxidasa para el tratamiento o la prevención del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD)

### CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere al uso de la diaminoxidasa (DAO) para la fabricación de una composición para el tratamiento o la prevención del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD).

### ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El trastorno por déficit de atención con hiperactividad (conocido como TDAH en español y ADHD en inglés: Attention Deficit and Hyperactivity Disorder) es un trastorno que es más prevalente en niños y que está asociado con un incremento de la actividad motora y una disminución de la atención. Es un síndrome conductual con bases neurobiológicas y un fuerte componente genético. Es un trastorno muy prevalente que afecta entre un 5 y un 10% de la población infanto-juvenil, siendo unas 3 veces más frecuente en varones. No se han demostrado diferencias entre diversas áreas geográficas, grupos culturales o niveles socioeconómicos. Representa entre el 20 y el 40% de las consultas en los servicios de psiquiatría infanto-juvenil.

Se trata de un trastorno neurológico del comportamiento caracterizado por la distracción moderada a grave, periodos de atención breve, inquietud motora, inestabilidad emocional y conductas impulsivas. Aunque inicialmente fue reconocida en la edad infantil, se le ha reconocido un carácter crónico, ya que persiste y se manifiesta más allá de la adolescencia. Los estudios a largo plazo han demostrado que entre el 60 y el 75 % de los niños con TDAH continúan presentado los síntomas en la vida adulta.

Los rasgos principales del TDAH son, por una parte, la dificultad para sostener la concentración (*déficit de atención*), sobre todo en circunstancias que ofrecen baja estimulación y, por otra, la falta de inhibición o control cognitivo sobre los impulsos, frecuentemente asociadas con inquietud motora (*hiperactividad-impulsividad*). Estos dos conjuntos de signos pueden aparecer por separado o combinados.

Los síntomas de TDAH encajan en tres grupos:

- Falta de atención (desatención)
- Hiperactividad
- Comportamiento impulsivo (impulsividad)

Algunos niños con TDAH tienen principalmente el tipo de trastorno de falta de atención. Otros pueden tener una combinación de varios tipos. Aquellos niños con el tipo de trastorno de falta de atención son menos perturbadores y es más probable que no se les diagnostique el TDAH.

Los síntomas de falta de atención son:

- No logra prestar atención cuidadosa a los detalles o comete errores por descuido en el trabajo escolar.
- Tiene dificultad para mantener la atención en tareas o juegos.
- Parece no escuchar cuando se le habla directamente.
- No sigue instrucciones y no logra terminar el trabajo escolar, los deberes u obligaciones en el lugar de trabajo.
- Tiene dificultad para organizar sus tareas y actividades.
- Evita o le disgusta comprometerse en tareas que requieran esfuerzo mental continuo (como las tareas escolares).
- Con frecuencia pierde juguetes, tareas escolares, lápices, libros o herramientas necesarias para las tareas o actividades.
- Se distrae fácilmente.
- Se muestra a menudo olvidadizo en las actividades diarias

Los síntomas de hiperactividad son:

- Juega con las manos o los pies o se retuerce en su asiento.
- Abandona su asiento cuando lo que se espera es que se quede sentado.
- Corre y trepa excesivamente en situaciones inapropiadas.
- Tiene dificultad para jugar en forma silenciosa.
- A menudo habla excesivamente, está "en movimiento" o actúa como si fuera "impulsado por un motor".

Los síntomas de impulsividad son:

- Emite respuestas antes de que termine de escuchar la pregunta.
- Tiene dificultades para esperar su turno.
- Se entromete o interrumpe a los demás (irrumpe en conversaciones o juegos).

5

Con demasiada frecuencia, los niños difíciles son clasificados incorrectamente como niños que sufren de trastorno de hiperactividad con déficit de atención y, por otro lado, muchos niños que verdaderamente sí lo tienen permanecen sin diagnóstico. En cualquiera de los casos, a menudo se pasan por alto las dificultades relacionadas con el aprendizaje o los problemas de estado de ánimo. La Academia Estadounidense de Pediatría (*American Academy of Pediatrics*, AAP) ha publicado las pautas para dar mayor claridad a este asunto.

10

El diagnóstico está basado en síntomas muy específicos que deben estar presentes en más de un escenario:

15

- Los niños deben tener al menos 6 síntomas de atención o 6 síntomas de hiperactividad e impulsividad, con algunos síntomas presentes antes de la edad de 7 años.
- Los síntomas deben estar presentes durante al menos 6 meses, ser observados en dos o más escenarios y no ser causados por otro problema.
- Los síntomas deben ser tan graves que causen dificultades significativas en muchos escenarios, incluyendo el hogar, la escuela y las relaciones con los compañeros.

20

En los niños mayores, el TDAH está en remisión parcial cuando aún tienen los síntomas, pero ya no se ajustan a la definición completa del trastorno.

25

El niño debe someterse a una evaluación por parte del médico si se sospecha TDAH y puede abarcar:

- Cuestionarios para los padres y profesores (por ejemplo, Connors, Burks)
- Evaluación psicológica del niño y de la familia, incluyendo un examen de coeficiente intelectual y pruebas psicológicas
- Evaluación mental, nutricional, física, psicosocial y del desarrollo completas

30

Por el momento, no hay pruebas de laboratorio que hayan sido establecidas como diagnósticas en la evaluación clínica del trastorno por déficit de atención con hiperactividad.

35

La depresión, la falta del sueño, las dificultades de aprendizaje, los trastornos de tics y los problemas de comportamiento se pueden confundir con o aparecer junto con el TDAH. Cuando se sospecha que un niño padece este trastorno, debe ser examinado cuidadosamente por un médico para descartar otras posibles afecciones o razones de este comportamiento.

40

Los síntomas del TDAH expresan un problema biológico y actualmente se abordan con tratamiento farmacológico, que constituye todavía el pilar más importante de la terapéutica. Los tratamientos habituales se basan paradójicamente en estimulantes, de los que se observa que modifican positivamente los síntomas. Entre ellos están la cafeína y la nicotina, con los que a veces se automedican adolescentes y adultos. El primer informe idóneo avalando el uso de psicoestimulantes, data del año 1937, cuando Charles Bradley estableció la eficacia y seguridad del sulfato de anfetamina para el tratamiento de niños hiperactivos.

45

Actualmente, las sustancias más empleadas en Estados Unidos son el metilfenidato (principio activo detrás del nombre comercial Ritalina) y la d, l-anfetamina (Adderall), seguidas de la dexanfetamina (Dexedrina) y la metanfetamina. Otros psicoestimulantes, de segunda línea en el tratamiento del TDAH, son la pemolina (Cylert) y el modafinilo (Modiodal). En los últimos años los fármacos de efecto inmediato tienden a ser sustituidos por otros preparados que, con los mismos principios activos, logran un efecto más prolongado, mejorando la calidad de vida de los afectados, sobre todo los escolares. El uso de muchos de estos fármacos ha sido cuestionado por los efectos secundarios que presentan.

50

Aunque los estimulantes son primera línea en la terapéutica de este trastorno, algunos agentes antidepresivos como la fluoxetina (Prozac), el bupropión (Wellbutrin), la venlafaxina (Effexor) y la desipramina, han mostrado cierta utilidad, sobre todo cuando el TDAH cursa con comorbilidades como el trastorno depresivo mayor o trastornos de ansiedad (por ejemplo, trastorno de ansiedad generalizada).

55

Están en marcha investigaciones clínicas que buscan ampliar la aplicación de principios activos adrenérgicos, no estimulantes, tales como la atomoxetina (Strattera, un inhibidor de la recaptación sináptica de la norepinefrina) o agonistas alfa-adrenérgicos como la clonidina y la guanfacina. De estos tres, sólo la atomoxetina ha sido aprobada con esta indicación. Lanzada en el año 2002, la atomoxetina se postula como fármaco de segunda línea, cuando los estimulantes no son bien tolerados. Su tasa de éxito terapéutico no supera la de los fármacos

60

tradicionales. Tampoco tendría un perfil más benigno de efectos secundarios. Por tratarse de una sustancia nueva, se carece de información completa respecto de los efectos esperables a largo plazo. Recientemente se ha relacionado a la atomoxetina con riesgos aumentados de toxicidad hepática, aunque la evidencia en este sentido es preliminar. A esto se sumó, el 28 de septiembre del 2005, una advertencia de la agencia de salud de Canadá, vinculando el uso de este fármaco con posibles fenómenos de despersonalización, auto-agresión e ideación suicida, entre pacientes adultos y pediátricos.

Tal como ha sucedido con otras psicopatologías cuyo tratamiento es preeminentemente farmacológico, tanto la entidad diagnóstica de TDAH como la viabilidad del tratamiento médico, han sido abiertamente rechazados por movimientos partidarios de la denominada antipsiquiatría.

También está aceptado el tratamiento psicológico de los problemas conductuales asociados. Este tipo de intervenciones es complementario al tratamiento farmacológico y normalmente busca una reducción de las conductas disruptivas del niño en los diferentes ambientes mediante terapias enmarcadas en corrientes cognitivo-conductuales. Igualmente puede ser aconsejable una intervención psicopedagógica sobre los problemas de aprendizaje que suelen aparecer en gran parte de los sujetos con TDAH. Actualmente se están desarrollando terapias de desarrollo positivo en los niños, que intentan reforzar los aspectos potenciales de los jóvenes mediante deporte y dinámicas de grupo. Diferentes investigadores han desarrollado modelos de refuerzo mediante economía de fichas con grupos de niños con TDAH y se ha establecido que bien conducido da mejores resultados que la terapia individual. De esta forma se pueden explorar aspectos como la autoestima y las habilidades sociales.

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. Se ha descrito que 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

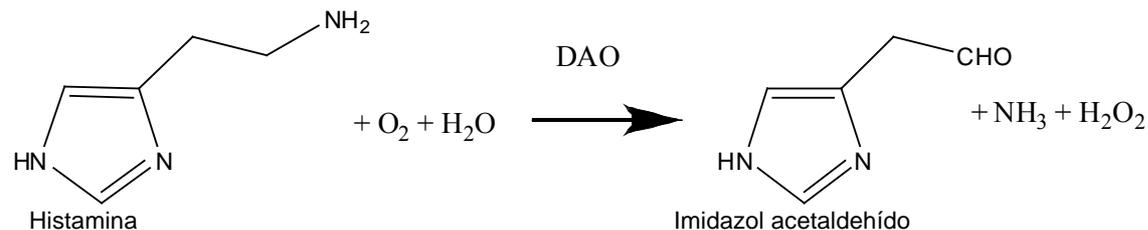
La histamina es producida por los propios seres humanos y se almacena en forma inactiva en los gránulos metacromáticos de los mastocitos y leucocitos basófilos, donde está disponible para la liberación inmediata. Las mayores concentraciones de histamina se miden en el pulmón. Después de la liberación,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

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 vino, cava y en una gran parte de las bebidas alcohólicas.

La principal vía de inactivación de la histamina ingerida es la desaminación oxidativa del grupo amino primario, catalizada por la diaminoxidasa (DAO) para dar imidazolacetaldehído.

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.

Además de la histamina, la DAO puede degradar otras aminas biógenas, 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.



5 La DAO se encuentra principalmente en el intestino delgado, en el hígado, en los riñones y en los leucocitos de la sangre. Las mujeres embarazadas tienen un nivel de DAO en sangre de aproximadamente 500 a 1000 veces superior al de las mujeres no embarazadas, ya que en ellas la DAO se forma adicionalmente en la placenta. La histamina se produce de forma continua en el ser humano y se excreta por vía intestinal, siendo degradada al pasar por la mucosa intestinal por la DAO que allí se encuentra.

La DAO es una enzima sensible que puede ser inhibida por distintas sustancias, como otras aminas biógenas, por el alcohol y por su producto de degradación acetaldehído, así como por distintos medicamentos.

10 Además de la inhibición de la DAO por determinados tipos de sustancias, hay un porcentaje importante de población cuyos niveles de DAO en sangre son anómalamente bajos, lo cual conlleva que el nivel de histamina en sangre sea superior a los valores considerados normales (2-20 microgramos/0,1 L). En este tipo de sujetos se desencadenan toda una serie de patologías provocadas por estos niveles altos de histamina en sangre.

15 En esta situación, la administración preventiva y de tratamiento de cantidades suplementarias de la DAO tiene el efecto de contribuir a la degradación del exceso de histamina.

20 Los presentes inventores han realizado estudios clínicos en los que se ha constatado que el tratamiento con cantidades suplementarias de DAO, que contribuye a la degradación del exceso de histamina, es de gran utilidad en el tratamiento o la prevención de la fibromialgia o de la fatiga crónica (solicitud ES 201130383), para el bloqueo de los efectos de liberación de histamina provocada por el consumo de bebidas alcohólicas y así prevenir los síntomas de la resaca (solicitud ES 201130380), y 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 (solicitud 201130381).

25 Los presentes inventores han constatado que aproximadamente un 80 % de los niños con TDAH presentan también un déficit congénito de actividad de la DAO, por lo que metabolizan insuficientemente la histamina ingerida, pasando a la sangre. El problema se agrava por el hecho de que la mayoría de fármacos que se prescriben en el tratamiento del TDAH son inhibidores de la actividad de la DAO, con lo que se agrava el problema. En un principio dichos fármacos alivian los síntomas, pero a la larga los cronifican y crean una dependencia y necesidad de aumento de dosis, pues a más medicación más inhibición de la DAO y más paso de histamina al torrente sanguíneo. La administración de DAO en niños con TDAH diagnosticada y con un déficit de DAO se ha comprobado que supone una importante mejoría en los síntomas y trastornos que caracterizan el déficit de atención con hiperactividad.

30 En la patente US 4725540 se describe un procedimiento de preparación de la DAO a partir de un microorganismo que la produzca tal como *Candida crusei* o una bacteria que produzca ácido láctico en un medio nutriente, de modo que la DAO producida sea capaz de degradar la histamina a un pH comprendido entre neutro y aproximadamente 4.

35 En la solicitud de patente WO 02/43745 de 2001 se describe el uso sistémico de DAO de origen vegetal para el tratamiento de enfermedades mediadas por la histamina, en particular para el tratamiento de alergias en general y de reacciones anafilácticas en particular. También se describen composiciones farmacéuticas que comprenden la DAO como principio activo, así como las correspondientes dosificaciones y protocolos de administración. La DAO utilizada es de origen vegetal. No se hace ninguna mención a la posible utilización de las composiciones de la DAO para el tratamiento o la prevención del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD).

40 La solicitud de patente WO 2006003213 de 2005 se refiere a composiciones farmacéuticas para el tratamiento de enfermedades inducidas por la histamina que comprenden DAO de origen animal, presentándose la composición en una forma de administración por vía oral o peroral, en una forma de administración protegida contra el ácido gástrico. En particular las composiciones están dirigidas al tratamiento de la urticaria, de la dermatitis atópica y del escombrotismo. En esta solicitud de patente se prefiere el uso de DAO de origen no vegetal porque se justifica que ésta tiene la ventaja de que los alérgenos presentes en las plantas no influyen negativamente la administración de la DAO, ya que los alérgenos promueven esencialmente la liberación de histamina endógena. La DAO utilizada se obtiene preferentemente de riñones de cerdo o por técnicas recombinantes. No se hace ninguna mención a la posible utilización de las composiciones de la DAO para el tratamiento o la prevención del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD).

45  
50  
55  
60 **Definiciones**

La "DAO" es la abreviatura que se utiliza para designar la enzima diaminoxidasa responsable de la catálisis de

la desaminación oxidativa del grupo amino primario de la histamina para dar imidazolacetaldehído. Es la responsable de la principal vía de inactivación de la histamina.

5 El trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD es un grupo de síntomas que se caracterizan fundamentalmente por:

- Falta de atención (desatención)
- Hiperactividad
- Comportamiento impulsivo (impulsividad).

10 “**Origen no vegetal**” significa todas aquellas DAO que no se obtienen a partir de plantas, sino a partir de organismos animales u de otros organismos no vegetales. Así, bajo esta definición se encuentran todas las DAO aisladas de seres vivos que no sean vegetales.

15 “**Origen vegetal**” significa todas aquellas DAO que se obtienen a partir de organismos vegetales.

“**Origen biotecnológico**” significa todas aquellas DAO que se preparan de forma recombinante en cultivos celulares o en organismos no vegetales de cualquier tipo aislando el ADN para la DAO.

20 Por “**prevención**” se entiende evitar la aparición de los síntomas y los trastornos que implican falta de atención, hiperactividad y comportamiento impulsivo.

Por “**tratamiento**” se entiende la intervención clínica en un intento por alterar la evolución natural del trastorno de déficit de atención con hiperactividad.

25 **DESCRIPCIÓN RESUMIDA DE LA INVENCIÓN**

30 El problema a solucionar por la presente invención es el tratamiento y la prevención de los síntomas asociados con el déficit de atención con hiperactividad en la población infanto-juvenil.

Hasta la presente invención no se había descrito la relación entre los síntomas del trastorno de hiperactividad por déficit de atención y la acumulación de histamina, y por tanto no se había planteado nunca el incidir sobre ellos mediante un tratamiento con DAO. El efecto sorprendente de la presente invención es que con la administración de DAO se disminuye la concentración de histamina en sangre y esto conlleva a una mejoría importante en los síntomas y trastornos que caracterizan el déficit de atención con hiperactividad.

35 El primer aspecto de la presente invención es pues el uso de la DAO para la fabricación de una composición destinada a la prevención o el tratamiento de los síntomas y trastornos provocados por déficit de atención con hiperactividad, así como una composición que comprende DAO para su uso en la prevención o el tratamiento de los síntomas y trastornos provocados por déficit de atención con hiperactividad. .

40 El segundo aspecto de la presente invención es el uso de la DAO asociada con cafeína para la fabricación de una composición destinada a la prevención o el tratamiento de los síntomas y trastornos provocados por déficit de atención con hiperactividad, así como una composición que además de DAO comprende cafeína para su uso en la prevención o el tratamiento de los síntomas y trastornos provocados por déficit de atención con hiperactividad..

45 El tercer aspecto de la presente invención son las formulaciones orales de DAO, opcionalmente conteniendo cafeína, en forma de comprimidos, cápsulas y sobres.

50 El cuarto aspecto de la presente invención son las formulaciones orales de DAO preparadas a partir de DAO en forma libre, en polvo, polvo liofilizado, microcápsulas, nanocápsulas o liposomas que contienen la DAO y opcionalmente la cafeína.

55 El quinto aspecto de la presente invención son las formulaciones orales de DAO preparadas a partir de DAO en forma libre, en polvo, polvo liofilizado, microcápsulas, nanocápsulas o liposomas gastroprotegidas de DAO y opcionalmente también cafeína.

60 **DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN**

En un primer aspecto, la presente invención se refiere al uso de DAO para la fabricación de una composición para la prevención o el tratamiento de los síntomas y trastornos provocados por déficit de atención con

hiperactividad (TDAH), así como, a una composición que comprende DAO para su uso en la prevención o el tratamiento de los síntomas y trastornos provocados por déficit de atención con hiperactividad (TDAH).

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

En el caso en que la DAO utilizada sea de origen no vegetal, preferiblemente estará en forma de polvo liofilizado. En el caso en que la DAO utilizada sea de origen vegetal podrá también estar en forma líquida.

10 Las diferentes composiciones que comprenden DAO, para ser utilizadas en la prevención o el tratamiento de los síntomas y trastornos provocados por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) son en forma de comprimidos, cápsulas o sobres conteniendo DAO en forma libre, en polvo, polvo liofilizado, microcápsulas, nanocápsulas o liposomas de DAO con protección gástrica.

15 Las diferentes composiciones que comprenden DAO pueden contener además cafeína para potenciar los efectos de prevención y el tratamiento de los síntomas y trastornos del déficit de atención con hiperactividad.

20 La cafeína es un alcaloide del grupo de las xantinas con propiedades estimulantes que ha venido siendo utilizada para el tratamiento de déficit de atención con hiperactividad.

El contenido de DAO en las composiciones de la presente invención está comprendido entre 0,1 y 50 mg por unidad de dosis, preferiblemente entre 2 y 20 mg.

25 El contenido de cafeína en las composiciones de la presente invención está comprendido entre 1 y 100 mg por unidad de dosis, preferiblemente entre 5 y 50 mg.

Las composiciones que comprenden DAO para la prevención y el tratamiento de los síntomas y trastornos provocados el déficit de atención con hiperactividad pueden ser tomadas antes, después o con las comidas.

30 El uso de las composiciones que comprenden DAO de la presente invención afecta de manera directa el nivel de histamina en sangre y por tanto los síntomas y trastornos provocados por el déficit de atención con hiperactividad, como consecuencia de los niveles de histamina acumulada.

35 Las composiciones de la presente invención se preparan a partir de DAO en forma libre, en polvo, polvo liofilizado, microcápsulas, nanocápsulas o liposomas de DAO que tienen una capa de recubrimiento entérico que protege a la DAO de la acidez gástrica, de modo que estas diferentes formas se puede envasar directamente en sobres, o introducir dentro de una cápsula o bien comprimir para dar lugar a comprimidos. La capa de recubrimiento entérico que recubre las diferentes formas se desintegra o disuelve rápidamente en un medio neutro o alcalino.

40 En el caso de microgránulos, los núcleos pueden ser núcleos inertes de base un azúcar o similar sobre los que se aplica la DAO o bien dichos núcleos pueden ya contener la DAO mezclada con otros excipientes. Dichos excipientes pueden ser aglutinantes, tensioactivos, elementos de relleno, desintegrantes, aditivos alcalinos u otros ingredientes farmacéuticamente aceptables solos o en mezcla. Los aglutinantes pueden ser de tipo celulosa como hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y carboximetilcelulosa sódica, polivinilpirrolidona, azúcares, almidones, y otras sustancias farmacéuticamente aceptables por sus propiedades cohesivas. Tensioactivos adecuados se encuentran en los grupos de tensioactivos aceptables no iónicos o iónicos tales como por ejemplo el lauril sulfato sódico.

50 De forma alternativa, la DAO puede ser mezclada con compuestos alcalinos y adicionalmente ser mezclada con constituyentes adecuados para ser formulado en un material de núcleo. Dichos materiales de núcleos pueden ser producidos por extrusión / esferonización o por compresión utilizando diferentes equipos de proceso.

55 La DAO también puede ser mezclada con sustancias alcalinas farmacéuticamente aceptables, tales como sales de ácido fosfórico y sodio, potasio, calcio, magnesio y aluminio, ácido carbónico, ácido cítrico u otros ácidos orgánicos o inorgánicos adecuadamente débiles; un coprecipitado de hidróxido de aluminio / bicarbonato sódico; sustancias utilizadas normalmente en preparaciones antiácidas tales como hidróxidos de aluminio, calcio y magnesio; óxido de magnesio o sustancias compuestas, tales como  $Al_2O_3 \cdot 6MgO \cdot CO_2 \cdot 12H_2O$ ,  $(Mg_6Al_2(OH)_{16}CO_3 \cdot 4H_2O)$ ,  $MgO \cdot Al_2O_3 \cdot 2SiO_2 \cdot nH_2O$  o compuestos similares; sustancias tamponantes del pH tales como trihidroximetilaminometano, aminoácidos básicos y sus sales u otras sustancias tamponantes del pH farmacéuticamente aceptables.

60 Las capas de recubrimiento entérico pueden contener plastificantes farmacéuticamente aceptables para obtener

las propiedades mecánicas, de flexibilidad y dureza deseadas. Dichos plastificantes pueden ser, por ejemplo, triacetina, ésteres de ácido cítrico, ésteres de ácido ftálico, alcohol cetílico, polietilén glicoles, polisorbatos u otros plastificantes.

5 La presente invención también se refiere a un método de tratamiento que comprende administrar a un paciente que presenta síntomas y trastornos provocados por déficit de atención con hiperactividad o que presenta el riesgo de padecerlos, de una composición que comprende DAO según cualquiera de las realizaciones de la presente invención en una cantidad terapéuticamente eficaz.

10 **EJEMPLOS**

**Ejemplo 1**

15 Se prepararon comprimidos de DAO a partir de microgránulos conteniendo un 4% de DAO, de acuerdo con la siguiente fórmula:

DAO	4 mg
manitol	40 mg
Celulosa microcristalina	25 mg
Hidroxipropil celulosa	10 mg
Almidón de maíz	10 mg
Ácido cítrico	6 mg

Los microgránulos se recubrieron con hidroxipropil metilcelulosa.

20 Para hacer los comprimidos se comprimieron los microgránulos de DAO con celulosa microcristalina y estearil fumarato sódico.

**Ejemplo 2**

25 Se prepararon comprimidos de DAO a partir de microgránulos conteniendo un 4% de DAO y un 10% de cafeína, de acuerdo con la siguiente fórmula:

DAO	4 mg
cafeína	10 mg
manitol	35 mg
Celulosa microcristalina	15 mg
Hidroxipropil celulosa	10 mg
Hidroxipropil metilcelulosa	10 mg
Ácido ascórbico	6 mg

Los microgránulos se recubrieron con un copolímero de ácido metacrílico.

30 Para hacer los comprimidos se comprimieron los microgránulos de DAO con celulosa microcristalina y estearato de magnesio.

**Ejemplo 3**

35 Se prepararon sobres de DAO conteniendo 100 o 150 mg de los microgránulos de DAO preparados según la primera parte del ejemplo 1.

**Ejemplo 4**

40 Se prepararon sobres de DAO y cafeína conteniendo 100 o 150 mg de los microgránulos de DAO preparados según la primera parte del ejemplo 2.

**Ejemplo 5**

45 Se prepararon cápsulas de DAO conteniendo 100 o 150 mg de los microgránulos de DAO preparados según la primera parte del ejemplo 1, llenando cápsulas de gelatina blanda con dichos microgránulos.

**Ejemplo 6**

Se prepararon cápsulas de DAO y cafeína, conteniendo 100 o 150 mg de los microgránulos de DAO preparados según la primera parte del ejemplo 2, llenando cápsulas de gelatina blanda con dichos microgránulos.

**Ejemplo 7**

Determinación de la eficacia de las composiciones de DAO, objeto de la presente invención, en niños con diagnóstico de déficit de atención con hiperactividad y que presentan déficit de DAO.

El estudio se realizó con 60 niños seleccionados en edades comprendidas entre 8/10 años hasta 18 años, diagnosticados de déficit de atención con hiperactividad, como pacientes ambulatorios. De estos 60, 45 fueron niños y 15 niñas, ya que las niñas suelen presentar únicamente cuadro de déficit de atención, siendo la hiperactividad más común en los niños.

Antes de iniciar el tratamiento con la administración de DAO se hizo una selección de los niños a partir de los resultados del nivel de actividad de la DAO en plasma. Se considera como actividad reducida de la DAO la comprendida entre 80 y 40 HDU/ml, y actividad muy reducida por debajo de 40 HDU/ml. Por ello se incluyeron en el estudio aquellos niños con valores de DAO considerados reducidos, es decir, inferiores a 80 HDU/ml, si bien los síntomas propios del TDAH se evidencian de forma más clara en niños que presentan una actividad DAO por debajo de 60 HDU/ml. De los 60 niños con diagnóstico de TDAH participantes en el estudio el 78% presenta una actividad por debajo del umbral de normalidad (80 HDU/ml) y un 39% lo presenta por debajo de 40, es decir presentan una actividad "muy reducida". Por tanto del 100% de niños diagnosticados, el 78% participó en el estudio mientras que el 22% restante tendría el origen desencadenante del TDAH en otras causas.

Las composiciones orales conteniendo DAO, sola o asociada con cafeína, objeto de la presente invención se ensayaron en un total de 47 niños seleccionados en edades comprendidas entre 8/10 años hasta 18 años, diagnosticados de déficit de atención con hiperactividad, como pacientes ambulatorios. De estos 47, 36 fueron niños y 11 niñas, que se asignaron de forma aleatoria a las composiciones de DAO, de DAO y cafeína o de placebo.

Además del tratamiento con DAO se retiró la leche de la dieta a los niños participantes en el estudio, por ser un alimento de consumo diario y recurrente que contiene histamina y otras proteínas lácteas que provocan la liberación endógena de histamina, por lo que la ingesta del complemento DAO es más eficiente si al mismo tiempo se elimina una fuente importante de histamina, como es la leche.

Para la evaluación del tratamiento se emplearon métodos sobre el rendimiento escolar. Los niños con diagnóstico de TDAH tienen un mal rendimiento en la escuela y, cuando gracias al tratamiento relajan la hiperactividad y recuperan la atención, mejoran de forma evidente el resultado escolar tanto en resultados académicos como en actitud.

Para la cuantificación del resultado del tratamiento se utilizó la siguiente tabla, que valora la escala diagnóstica "Perfil de Atención del Niño" (CAP) y que se basa en la observación y puntuación de los 12 siguientes ítems (Cozza S.J. y col., Tratamiento de Niños y Adolescentes, Tomo II, capítulo XXXIII, 1399-1452 en Hales RE, Yudofsky SC (ed), Tratamiento de Psiquiatría Clínica, Barcelona Masson 2004):

		Perfil de Atención del Niño (CAP)		
		Falso	Ocasionalmente	Frecuentemente
1	No concluye las tareas o actividades que comienza			
2	No puede concentrarse o prestar atención por tiempo prolongado			
3	No puede estar sentado, está desasegado o hiperactivo			
4	Está inquieto			
5	Sueña despierto o se queda como ausente			
6	Impulsivo o actúa sin pensar			
7	Dificultad para seguir instrucciones			
8	Habla sin respetar los turnos			
9	Es desorganizado			
10	No está atento, se distrae fácilmente			

11	Habla en exceso o demasiado			
12	No hace lo que se le pide (tareas, actividades)			

\*Los 12 ítems se puntúan 0, 1, 2. La puntuación total es la suma de todos los ítems.

- 5 \*Sub-puntuaciones: Falta de atención (suma de las puntuaciones de los ítems 1,2,5,7,9,10 y 12); Hiperactividad (suma de las puntuaciones de los ítems 3,4,6,8,11).

Puntuaciones recomendadas como límite superior de la normalidad (percentil 93)

	Niños	Niñas
10 Falta de Atención	9	7
Hiperactividad	6	5
Puntuación total	15	11

También se utilizó el cuestionario "Conners abreviado":

15

	Nunca o rara vez	Algunas veces	Con frecuencia	Mucha frecuencia
1	Inquieto, hiperactivo			
2	Excitable, impulsivo			
3	Perturba a otros niños			
4	No termina lo que empieza			
5	Constantemente moviéndose en la silla			
6	Desatento, fácilmente distráctil			
7	Debe satisfacerse pedidos de inmediato, fácilmente frustrable			
8	Llora fácil y frecuentemente			
9	Cambios de humor rápidos y drásticos			
10	Pataletas, conducta explosiva e impredecible			

20 El Cuestionario de conductas de Conners para padres, es una pauta de registro de las conductas hiperactivas más relevantes que se evidencian en posibles trastornos atencionales, que debe ser completada por los padres permitiéndoles así tener algún grado de claridad frente a la problemática menor. Consta de 10 ítems los cuales deben ser completados con una valoración de 0 a 3 puntos; siendo el valor 0 el correspondiente a la ausencia del ítem observado en la persona evaluada, y el valor 3 para la presencia constante y habitual. La puntuación máxima es de 30. Entre 0 a 10 puntos: normoactivo, no presenta problemas; de 10 a 20 puntos: hiperactivo situacional o normoactivo pero inmaduro de temperamento; de 20 a 30 puntos: muy hiperactivo o disruptivo. En términos generales, para los niños entre 6 y 11 años, una puntuación mayor a 16 es sospecha de un TDAH. Para las niñas entre 6 y 11 años una puntuación mayor a 12 puntos es sospecha de un TDAH.

30 Las tablas siguientes muestran los resultados con relación con la disminución de los síntomas y trastornos provocados por el TDAH tras la administración de un protocolo de dosis de 4 mg de DAO dos veces al día a 37 niños diagnosticados de TDAH y con déficit de DAO, en comparación con 10 niños a los que se administró placebo.

35 **Tabla 1:** Resultados comparativos de la observación y puntuación de los 12 ítems del "Perfil de Atención del Niño" (CAP) entre los niños que tomaron comprimidos de DAO, del Ejemplo 1, y los que no tomaron DAO. De dichos resultados se observa una clara mejoría en el perfil de atención del niño, tanto en niños como en niñas, en comparación a los resultados obtenidos con la administración de placebo.

		Perfil inicial	Perfil final
Niños con DAO del Ejemplo 1	Falta de atención	10-14	6-9
	Hiperactividad	8-10	4-6
	Total	18-24	10-15
Niños con placebo	Falta de atención	10-14	10-13
	Hiperactividad	8-10	7-10
	Total	18-24	14-23
Niñas con DAO del Ejemplo	Falta de atención	9-14	5-7

1	Hiperactividad	7-10	3-5
	Total	16-24	8-12
Niñas con placebo	Falta de atención	9-14	8-14
	Hiperactividad	7-10	7-9
	Total	16-24	15-23

5 Tabla 2: Resultados comparativos de la observación y puntuación de los 10 ítems del cuestionario de “Conners abreviado” entre los niños que tomaron comprimidos de DAO, del Ejemplo 1, y los que no tomaron DAO. De dichos resultados se observa una clara mejoría en el perfil de atención del niño, tanto en niñas como en niños, en comparación a los resultados obtenidos con la administración de placebo.

	Puntuación inicial	Puntuación final
Niños con DAO del Ejemplo 1	16-30	8-15
Niñas con DAO del Ejemplo 1	12-30	6-12
Niños con placebo	16-30	15-29
Niñas con placebo	13-30	12-27

10 Tabla 3: Resultados comparativos de la observación y puntuación de los 10 ítems del cuestionario de “Conners abreviado” entre los niños que tomaron comprimidos de DAO y cafeína, del Ejemplo 2, y los que no tomaron DAO. De dichos resultados se observa una clara mejoría en el perfil de atención del niño, tanto en niñas como en niños, en comparación a los resultados obtenidos con la administración de placebo.

	Puntuación inicial	Puntuación final
Niños con DAO y cafeína del Ejemplo 2	16-29	7-14
Niñas con DAO y cafeína del Ejemplo 2	12-28	5-10
Niños con placebo	16-29	15-29
Niñas con placebo	13-27	12-27

15

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Uso de la diaminooxidasa para la fabricación de una composición para el tratamiento o la prevención del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH).
2. Uso de la diaminooxidasa, de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque la DAO se administra por vía oral en forma de comprimidos, cápsulas o sobres.
- 10 3. Uso de la diaminooxidasa, de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 2, caracterizada porque la DAO se administra en dosis comprendidas entre 0,1 y 50 mg.
4. Uso de la diaminooxidasa, de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque las formas de dosis contienen además cafeína.
- 15 5. Uso de la diaminooxidasa, de acuerdo con la reivindicación 4, caracterizada porque la cafeína se administra en dosis comprendidas entre 1 y 100 mg.
- 20 6. Uso de la diaminooxidasa, de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada porque las formas de dosificación tienen una protección gástrica.
7. Uso de la diaminooxidasa, de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada porque la DAO se utiliza en forma libre, en polvo, polvo liofilizado, microcápsulas, nanocápsulas o liposomas.



- ②<sup>1</sup> N.º solicitud: 201230578  
 ②<sup>2</sup> Fecha de presentación de la solicitud: 18.04.2012  
 ③<sup>2</sup> Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤<sup>1</sup> Int. Cl.: **A61K38/44** (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤ <sup>6</sup> Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	MONTAÑÉS-RADA, F. et al., 'Drugs for attention deficit hyperactivity disorder', REVISTA DE NEUROLOGIA, 2009, Vol. 48, No. 9, páginas 469-481, ISSN: 1576-6578 (Electronic), todo el documento.	1-7
A	BROWN, R.T. et al., 'Treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: overview of the evidence.', PEDIATRICS, 2005, Vol.115, No. 6, páginas e749-e757, ISSN: 0031-4005(print), ISSN: 1098-4275(electronic), todo el documento.	1-7
A	WIGAL, S.B. et al., 'Efficacy and safety limitations of attention-deficit hyperactivity disorder pharmacotherapy in children and adults.', CNS DRUGS, 2009, Vol. 23, Suppl 1, páginas 21-31, ISSN: 1172-7047, todo el documento.	1-7
A	WO 2007144153 A2 (NEWRON PHARM SPA) 21/12/2007, todo el documento.	1-7

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:

<p><b>Fecha de realización del informe</b> 19.07.2013</p>	<p><b>Examinador</b> J. L. Vizan Arroyo</p>	<p><b>Página</b> 1/4</p>
---	---	------------------------------

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

A61K

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, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 19.07.2013

**Declaración**

<b>Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)</b>	Reivindicaciones 1-7	<b>SI</b>
	Reivindicaciones	<b>NO</b>
<b>Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)</b>	Reivindicaciones 1-7	<b>SI</b>
	Reivindicaciones	<b>NO</b>

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

**Base de la Opinión.-**

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

**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	MONTAÑÉS-RADA, F. et al., 'Drugs for attention deficit hyperactivity disorder', REVISTA DE NEUROLOGIA, 2009, Vol. 48, No. 9, páginas 469-481, ISSN: 1576-6578 (Electronic), todo el documento.	
D02	BROWN, R.T. et al., 'Treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: overview of the evidence.', PEDIATRICS, 2005, Vol.115, No. 6, páginas e749-e757, ISSN: 0031-4005(print), ISSN: 1098-4275(electronic), todo el documento.	
D03	WIGAL, S.B. et al., 'Efficacy and safety limitations of attention-deficit hyperactivity disorder pharmacotherapy in children and adults.', CNS DRUGS, 2009, Vol. 23, Suppl 1, páginas 21-31, ISSN: 1172-7047, todo el documento.	
D04	WO 2007144153 A2 (NEWRON PHARM SPA)	21.12.2007

En D1-D4 se describen diferentes compuestos para el tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH).

**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**

1. **NOVEDAD** (Art. 4.1. y Art. 6.1. de la Ley de Patentes) y **ACTIVIDAD INVENTIVA** (Art. 4.1. y Art. 8.1. de la Ley de Patentes).

1.1. El objeto de la reivindicación 1 consiste en el uso de la enzima diamiooxidasa (DAO) para la fabricación de una composición para el tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH). En el estado de la técnica más próximo, representado por los documentos D1-D4, no se ha divulgado un uso de la diamiooxidasa que comparta las mismas características técnicas del reivindicado en la solicitud de patente. Además, dicho uso no se deduce de una manera obvia combinando la información descrita previamente en este campo de la técnica.

1.2. La presente solicitud satisface el criterio establecido en el Art. 4.1. de la Ley de Patentes, pues el objeto de las reivindicaciones 1-7 es nuevo y tiene actividad inventiva de acuerdo con los Arts. 6.1. y 8.1. de la Ley de Patentes.