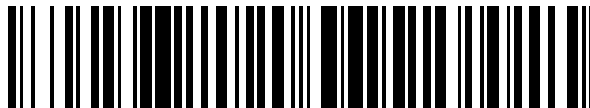


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 618 930**

51 Int. Cl.:

**A61K 38/44** (2006.01)

**A61P 25/32** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.03.2012 PCT/IB2012/051275**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.09.2012 WO2012127391**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.03.2012 E 12711464 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.12.2016 EP 2686006**

54 Título: **Composición que comprende diaminooxidasa para la prevención de los síntomas de la resaca**

30 Prioridad:

**18.03.2011 ES 201130380 P**

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

**22.06.2017**

73 Titular/es:

**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:

**SALVA FERRER, Joan**

ES 2 618 930 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**

Composición que comprende diaminoxidasa para la prevención de los síntomas de la resaca

5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a una composición que comprende diaminoxidasa (DAO) 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.

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Los efectos que tiene el alcohol en el organismo dependen de una serie de factores individuales y del medio ambiente, así como de qué y cuánto se beba. La absorción del alcohol, o etanol, ocurre cuando, al entrar la bebida al organismo por la boca y pasar al esófago, llega al estómago donde es diluido por los jugos gástricos. La velocidad con la que el alcohol pasa del estómago al intestino para mezclarse con la corriente sanguínea y producir sus efectos, está determinada por:

- 15 - Tipo de bebida y cantidad de alcohol que ésta contenga (a mayor concentración de alcohol, más rápida su absorción).
- 20 - Rapidez con la que se beba (a mayor celeridad con la que se bebe, más rápido se absorbe).
- Presencia de alimentos en el estómago, especialmente grasas (la presencia de alimento retrasa la absorción del alcohol).
- Peso corporal y sexo (las mujeres y las personas delgadas absorben el alcohol más rápidamente).
- 25 - Estado anímico, emocional y de salud general (el cansancio, la depresión y la mala salud potencian la rapidez de la absorción).
- Experiencia previa de consumo.

El alcohol llega al Sistema Nervioso Central (SNC), incluido el cerebro, a través de la sangre. Los efectos comienzan a manifestarse casi de inmediato, tanto los subjetivos (la forma en que el bebedor siente que cambia su estado de ánimo y su percepción de las cosas), como los objetivos (la conducta que exhibe).

El alcohol, o etanol, es un depresor del SNC, un anestésico, no un estimulante. En pequeñas cantidades, las bebidas con alcohol parece que estimulan porque inhiben las funciones cerebrales que se relacionan con el aprendizaje, el juicio y el control. Esa desinhibición inicial y la euforia que puede presentarse con pocas cantidades, han hecho creer equivocadamente que las bebidas alcohólicas son estimulantes.

La resaca es el resultado de la intoxicación del organismo, provocada por la ingesta de una dosis excesiva del alcohol. La resaca es la aparición de una serie de síntomas al día siguiente de haber bebido alcohol excesivamente, y puede empeorar si se fuma excesivamente.

El organismo se protege de la intoxicación y segrega enzimas que metabolizan y desechan las toxinas. Sin embargo, cuando la ingesta de alcohol es excesiva la capacidad del organismo para metabolizarlo es menor y se presentan los síntomas de la resaca.

45 Algunos estudios revelan que la resaca es debida a los procesos metabólicos del hígado, los efectos diuréticos del alcohol y la disminución del azúcar en sangre.

50 Cuando el alcohol llega a la sangre (entre 30 y 90 minutos después de ser ingerido) se produce una disminución de los azúcares presentes en la circulación, lo que provoca una sensación de debilidad y agotamiento físico. Lo anterior es debido a que el alcohol acelera la transformación de glicógeno (una sustancia que se encarga de almacenar el azúcar en el hígado) en glucosa y ésta se elimina de forma más rápida.

55 Otra acción del alcohol, es que inhibe a la vasopresina que es una hormona secretada por la glándula suprarrenal. Esta hormona es la responsable de mantener el balance de los líquidos en el cuerpo, estimulando al riñón que reabsorba agua de la orina. Si la función de la vasopresina falla, el riñón comienza a eliminar más agua de la que ingiere y provoca que el organismo busque el agua en otros órganos. Esto provoca que las meninges (membranas que cubre el cerebro) pierdan agua y por tanto aparezca el dolor de cabeza.

60 El dolor de cabeza, común en todas las personas que sufren resaca, resulta de la dilatación de los vasos sanguíneos por el efecto que producen algunas sustancias vasodilatadoras (como la histamina) en el organismo.

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



comestibles con un alto contenido de las mismas, como chocolate, queso, especialmente el curado, salami, vino y extractos de levaduras, mediante el empleo de enzimas amino oxidasas, en particular la DAO, obtenida de los organismos *Aspergillus niger*, en presencia de oxígeno molecular. Se atribuye la presencia de estas aminas libres en ciertos alimentos como causante de migrañas.

5 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.

10 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 la prevención de los síntomas de la resaca.

15 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 alergenicos presentes en las plantas no influyen negativamente la administración de la DAO, ya que los alergenicos 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 la prevención de los síntomas de la resaca.

#### Definiciones

30 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.

La “**resaca**” es un cuadro de malestar general que padece al despertar quien ha bebido alcohol en exceso, en el cual se manifiesta:

- 35
- Dolor de cabeza, el cual se produce por dilatación de los vasos sanguíneos provocada por la acumulación de histamina
  - Ojos rojos
  - Ocasional pérdida de memoria
  - Vómito

40

  - Posibles flatulencias
  - Sed intensa, que se origina como una respuesta del cuerpo a la deshidratación causada por el alcohol.
  - Dolor abdominal y muscular, lo que se traduce en sensación de debilidad.
  - En algunos casos diarrea.

45 “**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.

50 “**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 a partir cultivos celulares o en organismos no vegetales de cualquier tipo aislando el ADN para la DAO.

55 Por “**prevención**” en el contexto de la presente invención se entiende evita la aparición de uno o más síntomas relacionados con la resaca.

#### DESCRIPCIÓN RESUMIDA DE LA INVENCION

60 El problema a solucionar por la presente invención es el prevenir los efectos indeseados de la resaca producidos como consecuencia de la ingesta de bebidas alcohólicas.

El primer aspecto de la presente invención es una composición que comprende DAO para utilizar en la prevención de los síntomas asociados con la resaca.

El segundo aspecto de la presente invención es la composición que comprende DAO asociada con cafeína para utilizar en la prevención de los síntomas asociados con la resaca.

5 El tercer aspecto de la presente invención son composiciones orales que comprenden DAO, opcionalmente conteniendo cafeína, en forma de comprimidos, cápsulas y sobres.

10 El cuarto aspecto de la presente invención son composiciones orales que comprenden 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.

15 El quinto aspecto de la presente invención son composiciones orales que comprenden DAO preparadas a partir de DAO en forma libre, en polvo, polvo liofilizado, microcápsulas, nanocápsulas o liposomas gastroprotegidos que contienen DAO y opcionalmente también cafeína.

#### 15 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a una composición que comprende diaminooxidasa para la administración oral para utilizar en la prevención de los síntomas de la resaca producida por el consumo de bebidas alcohólicas.

20 Una realización del primer aspecto es una composición que comprende DAO para utilizar en la prevención de los síntomas asociados con la resaca.

25 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.

30 Las diferentes composiciones que comprenden DAO para utilizar en la prevención de los síntomas asociados con la resaca, están en forma de comprimidos, cápsulas o sobres que contienen DAO en forma libre, en polvo, polvo liofilizado, microcápsulas, nanocápsulas o liposomas de DAO con protección gástrica.

35 Las diferentes composiciones que comprenden DAO pueden contener además cafeína para potenciar los efectos de prevención de los síntomas asociados con la resaca.

La cafeína es un alcaloide del grupo de las xantinas que posee capacidad vasoconstrictora. La histamina produce vasodilatación y esa vasodilatación produce dolor. La cafeína contribuye a la vasoconstricción y por tanto a paliar el dolor.

40 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.

45 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 utilizar en la prevención de los síntomas asociados con la resaca deben ser tomadas entre 1 hora y 15 minutos antes del inicio del consumo de bebidas alcohólicas, preferentemente ½ hora antes del inicio del consumo de bebidas alcohólicas.

50 Las composiciones que comprenden DAO de la presente invención afecta de manera directa al nivel de histamina en sangre y por tanto los efectos indeseados producidos por la ingesta de bebidas alcohólicas, conocidos como síntomas de la resaca, pero no influye en el nivel de alcoholemia en sangre.

55 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 pueden envasar directamente en sobres, o introducir dentro de una cápsula o bien comprimirse para dar lugar a comprimidos. La capa de recubrimiento entérico que recubre las diferentes formas se disgrega o disuelve rápidamente en un medio neutro o alcalino.

60 En el caso de microgránulos, los núcleos pueden ser núcleos inertes de base 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, materiales de relleno, disgregantes, aditivos alcalinos u otros ingredientes farmacéuticamente aceptables solos o en mezcla. Los aglutinantes pueden ser un aglutinante de tipo celulosa, tales como hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y carboximetilcelulosa sódica, polivinilpirrolidona, azúcares, almidones, y otras sustancias farmacéuticamente aceptables por sus propiedades cohesivas. Los tensioactivos

adecuados pueden ser de los grupos de tensioactivos aceptables no iónicos o iónicos, tales como por ejemplo el lauril sulfato sódico.

5 De forma alternativa, la DAO puede estar mezclada con compuestos alcalinos y adicionalmente 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.

10 La DAO también puede mezclarse 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.

20 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, polietilenglicoles, polisorbatos u otros plastificantes.

25 La presente invención también se refiere a un método de tratamiento que comprende administrar una composición oral que comprende DAO, según cualquiera de las realizaciones de la presente invención, a un paciente que presenta síntomas de la resaca producida por el consumo de bebidas alcohólicas o que presenta el riesgo de padecerlos, en una cantidad terapéuticamente eficaz.

**EJEMPLOS**

Ejemplo 1

30 Se prepararon comprimidos de DAO a partir de microgránulos que contenían 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

35 Los microgránulos se recubrieron con hidroxipropil metilcelulosa.

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

Ejemplo 2

40 Se prepararon comprimidos de DAO a partir de microgránulos que contenían 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

45 Los microgránulos se recubrieron con un copolímero de ácido metacrílico.

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

Ejemplo 3

Se prepararon sobres de DAO que contenían 100 o 150 mg de los mriogránulos de DAO preparados según la primera parte del ejemplo 1.

5 Ejemplo 4

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

10 Ejemplo 5

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

15 Ejemplo 6

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

20 Ejemplo 7

Las composiciones orales que contenían DAO, sola o asociada con cafeína, objeto de la presente invención, se ensayaron en un total de 52 sujetos, como pacientes ambulatorios (40 hombres y 12 mujeres, de edades comprendidas entre 21 y 65 años).

25 Para comprobar la relación entre los síntomas de la resaca y el nivel de histamina en sangre se hicieron análisis de los niveles de histamina antes y después de la toma de las bebidas alcohólicas del ensayo. Se consideraron valores normales de histamina en sangre los comprendidos entre 2 y 20 microgramos de histamina por decilitro de sangre. Se consideraron valores elevados de histamina en sangre los superiores a 20 microgramos de histamina por decilitro de sangre.

30 Las tablas siguientes muestran los resultados en relación con la ausencia de síntomas propios de la resaca, tales como: mareo, cefalea, malestar general, cansancio, trastornos gastrointestinales, etc., tras las administraciones preventivas de las composiciones de DAO de la presente invención previas al consumo de bebidas alcohólicas.

35 El consumo de bebidas alcohólicas que se siguió en el protocolo del presente ensayo consistió en la toma de: 3 copas de vino, un coñac y dos bebidas alcohólicas (whisky, ginebra, vodka, ron, o similares).

40 El estudio se realizó dividiendo al grupo de sujetos voluntarios en dos subgrupos de 26 sujetos cada uno. A los sujetos del primer grupo se les administraron las composiciones de DAO ½ hora antes del inicio del consumo de las bebidas alcohólicas. Los sujetos del segundo grupo no tomaron composiciones de DAO antes del inicio del consumo de bebidas alcohólicas.

45 Tabla 1: Resultados comparativos de los síntomas de la resaca entre los sujetos que tomaron comprimidos de DAO, del Ejemplo 1, y los que no tomaron DAO.

Manifestaciones de la resaca	Sujetos que tomaron DAO: 26	Sujetos que no tomaron DAO: 26
Cefalea	4 de 26	24 de 26
Trastornos gastro-intestinales	2 de 26	20 de 26
Vómitos	2 de 26	18 de 26
Nivel de histamina en sangre	2-20 microgramos/0,1 L	>> 20 microgramos/0,1 L

50 Tabla 2: Resultados comparativos de los síntomas de la resaca entre los sujetos que tomaron comprimidos de DAO y cafeína, del Ejemplo 2, y los que no tomaron los comprimidos de DAO y cafeína.

Manifestaciones de la resaca	Sujetos que tomaron DAO y cafeína: 26	Sujetos que no tomaron DAO y cafeína: 26
Cefalea	3 de 26	23 de 26
Trastornos gastro-intestinales	1 de 26	19 de 26
Vómitos	0 de 26	19 de 26
Nivel de histamina en sangre	2-20 microgramos/0,1 L	>> 20 microgramos/0,1 L

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Composición que comprende diaminoxidasa (DAO) para utilizar en la prevención de los síntomas de la resaca producida por el consumo de bebidas alcohólicas.
2. Composición para utilizar, según la reivindicación 1, en la que la composición se administra por vía oral en forma de comprimidos, cápsulas o sobres.
- 10 3. Composición para utilizar, según la reivindicación 1 y 2, en la que la DAO en la composición se administra en dosis comprendidas entre 0,1 y 50 mg.
4. Composición para utilizar, según las reivindicaciones 1 a 3, en la que la composición también contiene cafeína.
- 15 5. Composición para utilizar, según las reivindicaciones 1 a 4, en la que la cafeína se administra en dosis comprendidas entre 1 y 100 mg.
6. Composición para utilizar, según las reivindicaciones 1 a 5, en la que las formas de dosificación tienen una protección gástrica.
- 20 7. Composición para utilizar, según las reivindicaciones 1 a 6, en la que la DAO se utiliza en forma libre, en polvo, polvo liofilizado, microcápsulas, nanocápsulas o liposomas.
8. Composición para utilizar, según las reivindicaciones 1 a 7, en la que la composición se administra entre 1 hora y 15 minutos antes de iniciar el consumo de bebidas alcohólicas.