

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 621 706**

51 Int. Cl.:

A61K 38/44 (2006.01)

A61P 25/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.04.2013 PCT/IB2013/053068**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.10.2013 WO13156955**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.04.2013 E 13726296 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.02.2017 EP 2844277**

54 Título: **Diaminooxidasa para utilizar en el tratamiento o la prevención del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH)**

30 Prioridad:

18.04.2012 ES 201230578

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

04.07.2017

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 2 621 706 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

Diaminooxidasa para utilizar en el tratamiento o la prevención del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH)

5

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a diaminooxidasa (DAO) para utilizar en el tratamiento o la prevención del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH).

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) 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 una base neurológica 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.

15

Se trata de un trastorno neurológico del comportamiento caracterizado por una 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.

20

25

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.

30

Los síntomas de TDAH encajan en tres grupos:

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

35

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:

40

- 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).
- 45
- 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

50

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.
- 55
- A menudo habla excesivamente, está "en movimiento" o actúa como si estuviera "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.
- 60
- Se entromete o interrumpe a los demás (irrumpe en conversaciones o juegos).

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.

5

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

- 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.

10

- 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.

15

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.

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)

20

- 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

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.

25

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.

30

Los síntomas del TDAH expresan un problema biológico y actualmente se abordan con tratamiento farmacológico, que constituye todavía la estrategia terapéutica más importante. 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, que data del año 1937, es cuando Charles Bradley estableció la eficacia y seguridad del sulfato de anfetamina para el tratamiento de niños hiperactivos.

35

Actualmente, las sustancias más empleadas en Estados Unidos son el metilfenidato (principio activo detrás del nombre comercial Ritalina) y la DL-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.

40

Aunque los estimulantes son primera línea en la terapia 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).

45

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, tales 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 tradicionales. Tampoco tiene 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.

50

55

60

Tal como ha sucedido con otras psicopatologías cuyo tratamiento es predominantemente 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 muy 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, tales 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

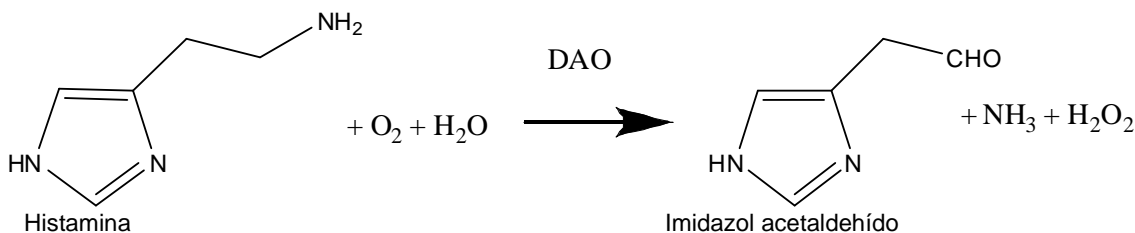
La histamina es producida por los propios seres humanos y se almacena en forma inactiva en los gránulos metacromáticos de los mastocitos y leucocitos basófilos, donde está disponible para la liberación inmediata. Las mayores concentraciones de histamina se miden en el pulmón. Después de la liberación, la histamina es un mediador extraordinariamente potente de una amplia 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 procesado 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.



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, tales como otras aminas biógenas, por el alcohol y por su producto de degradación acetaldehído, así como por distintos medicamentos.

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.

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.

5 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).

15 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.

20 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.

25 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 (TDAH).

30 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 (TDAH).

45 **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.

50 El "trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH)" es un grupo de síntomas que se caracterizan fundamentalmente por:

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

55 "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.

60 "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.

5 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.

10

Por consiguiente, el término “**prevención o tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH)**” se entiende que significa evitar la aparición de los síntomas que implican la falta de atención, hiperactividad y comportamiento impulsivo que caracterizan el TDAH, así como la intervención clínica en un intento por alterar la evolución natural del trastorno de déficit de atención con hiperactividad caracterizado por dichos síntomas.

15

DESCRIPCIÓN RESUMIDA DE LA INVENCIÓN

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.

20

Hasta la presente invención no se había descrito la relación entre los síntomas del trastorno por déficit de atención con hiperactividad y la acumulación de histamina, y por tanto no se ha 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 del déficit de atención con hiperactividad.

25

El primer aspecto de la presente invención se refiere al uso de la DAO para la fabricación de una composición destinada a la prevención o el tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), y a la diaminoxidasa (DAO) para utilizar en el tratamiento o la prevención del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), así como a una composición que comprende DAO para utilizar en la prevención o el tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH).

30

El segundo aspecto de la presente invención es el uso de la DAO asociada con cafeína en una composición para utilizar en la prevención o el tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad, y a la diaminoxidasa (DAO) para utilizar asociada con cafeína en el tratamiento o la prevención del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) y también una composición que, además de la DAO, comprende cafeína para utilizar en la prevención o el tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad.

35

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

40

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, así como las composiciones que las comprenden.

45

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 que contienen la DAO y opcionalmente cafeína, así como las composiciones que las comprenden.

50

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

El primer aspecto de la presente invención se refiere al uso de DAO para la fabricación de una composición destinada a la prevención o el tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), y a la diaminoxidasa (DAO) para utilizar en el tratamiento o la prevención del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), así como a una composición que comprende DAO para utilizar en la prevención o el tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH).

55

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

60

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.

5 La DAO y las composiciones que comprenden DAO, para ser utilizadas en la prevención o el tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) pueden estar 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.

10 La DAO también puede mezclarse con cafeína para potenciar los efectos de prevención y el tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad. Por consiguiente, una composición que comprende DAO y cafeína también se describe en el presente documento.

15 La cafeína es un alcaloide del grupo de las xantinas con propiedades estimulantes que se utiliza para el tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad.

20 El contenido de DAO 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 de la presente invención está comprendido entre 1 y 100 mg por unidad de dosis, preferiblemente entre 5 y 50 mg.

30 La DAO o composiciones que comprenden DAO para la prevención y el tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad pueden ser tomadas antes, después o con las comidas.

35 El uso de la DAO o las composiciones que comprenden DAO de la presente invención afectan de manera directa el nivel de histamina en sangre y por tanto los síntomas del trastorno por el déficit de atención con hiperactividad, como consecuencia de los niveles de histamina acumulada.

40 La DAO o composiciones que comprenden DAO 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 introducirse dentro de una cápsula o 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.

45 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, elementos de relleno, disgregantes, aditivos alcalinos u otros ingredientes farmacéuticamente aceptables solos o en una mezcla. Los aglutinantes pueden ser de tipo celulosa, tales 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 mezclarse con compuestos alcalinos y adicionalmente puede mezclarse con constituyentes adecuados para ser formulada en un material de núcleo. Dichos materiales de núcleo pueden ser producidos por extrusión/esferonización o por compresión utilizando diferentes equipos de procesado.

55 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 tris(hidroximetil)aminometano, 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, polietilenglicoles, polisorbatos u otros plastificantes.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

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

Los microgránulos se recubrieron con hidroxipropil metilcelulosa.

5

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

Ejemplo 2

10

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

15

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.

20

Ejemplo 3

Se prepararon sobres de DAO que contenían 100 ó 150 mg de microgránulos de DAO preparados según la primera parte del ejemplo 1.

25

Ejemplo 4

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

30

Ejemplo 5

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

35

Ejemplo 6

Se prepararon cápsulas de DAO y cafeína, que contenían 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.

40

Ejemplo 7

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

45

El estudio se realizó con 60 niños seleccionados en edades comprendidas entre 8/10 años hasta 18 años, diagnosticados con trastorno por déficit de atención con hiperactividad, como pacientes ambulatorios. De estos 60, 45 fueron niños y 15 niñas, ya que las niñas suelen presentar únicamente síntomas 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 lo tanto, se incluyeron en el estudio aquellos niños con valores de DAO considerados reducidos, es decir, inferiores a 80 HDU/ml, si bien los síntomas del TDAH se evidenciaron de forma más clara en niños con una actividad DAO por debajo de 60 HDU/ml. De los 60 niños con diagnóstico de TDAH participantes en el estudio el 78% presentaba una actividad por debajo del umbral de normalidad (80 HDU/ml) y un 39% lo presentaba por debajo de 40, es decir presentaban 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 que contienen 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 con trastorno por 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 reducen 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 puntos (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 puntos se puntúan 0, 1, 2. La puntuación total es la suma de todos los puntos.

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

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

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

También se utilizó el cuestionario “Conners abreviado”:

		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 distraído				
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				

5 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 puntos los cuales deben ser completados con una valoración de 0 a 3 puntos; siendo el valor 0 el correspondiente a la ausencia del punto 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 sospechosa de un TDAH. Para las niñas entre 6 y 11 años una puntuación mayor a 12 puntos es sospechosa de un TDAH.

15 Las tablas siguientes muestran los resultados con relación con la disminución de los síntomas 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.

20 Tabla 1: Resultados comparativos de la observación y puntuación de los 12 puntos 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 1	Falta de atención	9-14	5-7
	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

25 Tabla 2: Resultados comparativos de la observación y puntuación de los 10 puntos 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 niños como en niñas, 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

Tabla 3: Resultados comparativos de la observación y puntuación de los 10 puntos 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 niños como en niñas, en comparación a los resultados obtenidos con la administración de placebo.

5

	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

REIVINDICACIONES

- 5 1. Diaminooxidasa (DAO) para utilizar en el tratamiento o la prevención del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH).
2. Diaminooxidasa para utilizar, según la reivindicación 1, en la que la DAO se administra por vía oral en forma de comprimidos, cápsulas o sobres.
- 10 3. Diaminooxidasa para utilizar, según la reivindicación 1 y 2, en la que la DAO se administra en dosis comprendidas entre 0,1 y 50 mg.
4. Diaminooxidasa para utilizar, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que las formas de dosis contienen además cafeína.
- 15 5. Diaminooxidasa para utilizar, según la reivindicación 4, en la que la cafeína se administra en dosis comprendidas entre 1 y 100 mg.
- 20 6. Diaminooxidasa para utilizar, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que las formas de dosis tienen protección gástrica.
7. Diaminooxidasa para utilizar, según cualquiera de 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, que comprende la diaminooxidasa para utilizar, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores.