

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 688 343**

51 Int. Cl.:

**A61K 38/44** (2006.01)  
**A61K 9/107** (2006.01)  
**A61K 9/48** (2006.01)  
**A61K 9/70** (2006.01)  
**C12N 9/00** (2006.01)  
**A61P 21/02** (2006.01)  
**A61P 25/06** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.03.2012 PCT/IB2012/051252**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **27.09.2012 WO12127381**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.03.2012 E 12711461 (9)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.06.2018 EP 2686005**

54 Título: **Composiciones tópicas que comprenden diaminoxidasa para el tratamiento o la prevención de enfermedades asociadas a un nivel de histamina elevada que comportan un aumento del dolor**

30 Prioridad:

**18.03.2011 ES 201130381**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**02.11.2018**

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:

**SALVÀ FERRER, Joan**

ES 2 688 343 T3

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

**DESCRIPCIÓN**

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

5

**CAMPO DE LA INVENCION**

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

10

**ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

La histamina [2-(4-imidazolil)-etilamina] es un importante mediador de muchos procesos biológicos, incluyendo la inflamación, la secreción de ácido gástrico, la neuromodulación y la regulación de la función inmune. Debido a su potente actividad farmacológica, incluso a concentraciones muy bajas, es necesario regular de forma cuidadosa la síntesis, el transporte, el almacenamiento, la liberación y la degradación de la histamina para evitar reacciones indeseables. Concentraciones altas de histamina libre en circulación desencadenan efectos no deseados, 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.

20

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

25

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

30

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

35

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

40

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

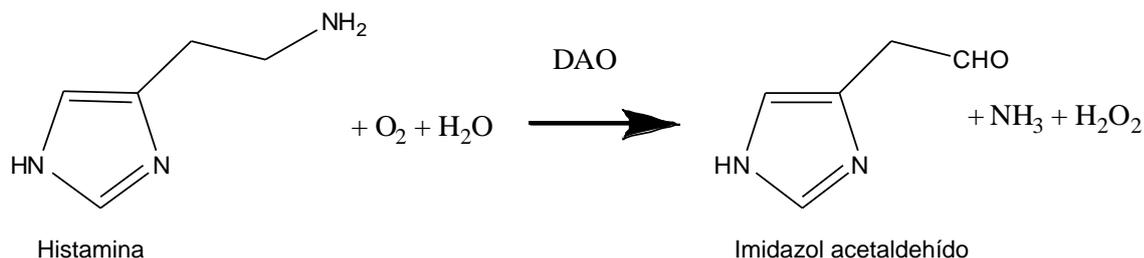
45

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.

50

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

55



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 biogénicas, alcohol y su producto de degradación, acetaldehído, así como distintos medicamentos.

En las patentes FR 2215944 de 1973 y FR 2101095 de 1970 se describen composiciones farmacéuticas que comprenden DAO obtenida a partir de placenta humana para el tratamiento de enfermedades alérgicas.

En la patente EP 132674 de 1983 se describe un procedimiento para la separación enzimática de aminas libres de comestibles con un alto contenido de las mismas, tales 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.

En la patente US 4725540 de 1985 se describe un procedimiento de preparación de la DAO a partir de un microorganismo que la produce, tal como *Candida crusei* o una bacteria que produce 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.

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. Las composiciones descritas de este documento son inyectables no contemplándose las composiciones tópicas ni su uso para el tratamiento de la migraña, ni otras patologías dolorosas como la fibromialgia, espondilitis y contracturas musculares.

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, la dermatitis atópica y el escombrotismo. El alto contenido de ácido en el estómago repercute negativamente sobre la actividad de la DAO, por lo que en esta patente se protege la DAO del ácido gástrico para que llegue inalterada al tracto intestinal. 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 en 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. En esta patente no se contemplan las composiciones tópicas ni su uso para el tratamiento de la migraña, ni otras patologías dolorosas como la fibromialgia, espondilitis y contracturas musculares. MAINTZ LAURA ET AL. "Histamine and histamine intolerance", THE AMERICAN JOURNAL OF CLINICAL NUTRITION, AMERICAN SOCIETY FOR NUTRITION, US, vol. 85, no. 5, 1 mayo 2007 (01/05/2007), páginas 1185-1196 describe cápsulas que contienen DAO para complementar la falta de DAO humana endógena en pacientes con intolerancia a la histamina.

#### CARACTERÍSTICAS DE LA INVENCIÓN

El problema a solucionar por la presente invención es la prevención o el tratamiento de enfermedades o estados patológicos asociados a un nivel de histamina elevado en sangre que comportan un aumento del dolor, seleccionados entre fibromialgia, espondilitis y contracturas musculares.

Los presentes inventores han observado sorprendentemente que las composiciones que comprenden DAO de la presente invención se pueden utilizar para solucionar dicho problema. La presente invención describe el uso de las composiciones tópicas de la presente invención para la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de enfermedades o estados patológicos asociados a un nivel de histamina elevado en sangre que comportan un aumento del dolor, seleccionados entre fibromialgia, espondilitis y contracturas musculares. Además, la presente invención también se refiere a las composiciones tópicas de la presente invención para su uso en la prevención o el tratamiento de enfermedades o estados patológicos asociados a un nivel de histamina elevado en sangre que comportan un aumento del dolor, seleccionados entre fibromialgia, espondilitis y contracturas musculares.

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCÓN

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

También pueden utilizarse alcoholes polihídricos, tales como glicerina, propilenglicol, etilenglicol, 1,3-butilenglicol, sorbitol, etc.

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

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

Las composiciones tópicas de la presente invención pueden aplicarse directamente a las zonas afectadas por el dolor, tales como en el área cervical inferior, los músculos trapecios, área supraespinosa, la segunda costilla, los músculos del glúteo o rodilla, en el caso de fibromialgia; espalda (columna vertebral) y articulaciones en el caso de espondilitis; y zonas afectadas en el caso de contracturas musculares.

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

## EJEMPLOS

### Ejemplo 1

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

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

### Ejemplo 2

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

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

Ejemplo 3

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

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

Ejemplo 4

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

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

Ejemplo 5

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

20

<b>Ingrediente</b>	<b>% (peso/peso)</b>
Adhesivo (goma de Baraya)	35
Aglutinante (lecitina)	20
Disolvente (propilenglicol)	10
Disolvente (glicerina)	25
DAO	10

Ejemplo 6

5 (no incluido dentro del alcance de la invención)

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

10

Ejemplo 7

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

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

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

25

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

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

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

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

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

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

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

35

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

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

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

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

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Composición farmacéutica, cosmética o dermocosmética que comprende DAO para usar en la prevención o el tratamiento de enfermedades o estados patológicos asociados seleccionados del grupo formado por fibromialgia, espondilitis y contracturas musculares, **caracterizada por que** la aplicación de dicha composición es tópica.
2. Composición para usar, según la reivindicación 1, **caracterizada por que** dicha composición es una crema, un suero, un gel, un hidrogel, un aceite, un parche bioadhesivo o un spray.
- 10 3. Composición para usar, según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, **caracterizada por que** la DAO está en forma de polvo, polvo liofilizado o está encapsulada en una nanopartícula, micropartícula o liposoma.
- 15 4. Composición para usar, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizada por que** la DAO es de origen biotecnológico, o de extracción vegetal o animal.
5. Composición para usar, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizada por que** la DAO es preferentemente de extracción vegetal o animal.
- 20 6. Composición para usar, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizada por que** la concentración de DAO en dichas composiciones tópicas varía entre el 0,005 y el 20 % en peso.
7. Composición para usar, según la reivindicación 6, **caracterizada por que** la concentración de DAO en dichas composiciones tópicas varía preferentemente entre el 0,5 y el 5% en peso.
- 25 8. Composición para usar, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizada por que** dicha composición en forma de parche es una composición bioadhesiva flexible que comprende: a) una cantidad terapéuticamente efectiva de DAO en forma de polvo, b) un disolvente farmacéuticamente aceptable en una cantidad de entre aproximadamente el 5 y aproximadamente el 70% en peso en base al peso total de la composición, incluyendo el disolvente entre aproximadamente el 5 y el 50% es peso de un plastificante, y c) un soporte bioadhesivo
- 30 farmacéuticamente aceptable en una concentración que varía entre aproximadamente el 20 y el 50% en peso en base al peso de la composición completa, donde la composición está sustancialmente libre de agua, es sustancialmente insoluble en agua y es bioadhesiva.
- 35 9. Composición para usar, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, **caracterizada por que** dicha composición en forma de crema, suero, gel, hidrogel o aceite se aplica a un dispositivo médico desde el que se libera de forma controlada a la zona afectada por el dolor.