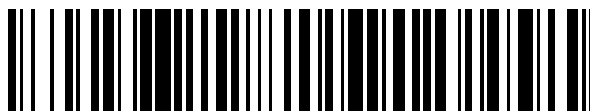


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 704 251**

51 Int. Cl.:

A23L 33/10	(2006.01) A23P 10/30	(2006.01)
A23L 33/17	(2006.01) A23P 10/40	(2006.01)
A23L 33/105	(2006.01)	
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: **16.03.2012 PCT/IB2012/051276**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **27.09.2012 WO12127392**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.03.2012 E 12711009 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.09.2018 EP 2686004**

54 Título: **Composición que comprende diaminooxidasa para utilizar en el tratamiento o la prevención de la fibromialgia o el síndrome de fatiga crónica**

30 Prioridad:

18.03.2011 ES 201130383 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
15.03.2019

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 2 704 251 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 utilizar en el tratamiento o la prevención de la fibromialgia o el síndrome de fatiga crónica

5

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a una composición que comprende diaminoxidasa (DAO) para utilizar en el tratamiento o la prevención de la fibromialgia o el síndrome de fatiga crónica.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La fibromialgia (etimológicamente el término deriva del latín y el griego: dolor del músculo de tejido conjuntivo) se define como un grupo de síntomas y trastornos músculoesqueléticos que se caracterizan fundamentalmente por la fatiga extrema, el dolor persistente, rigidez de intensidad variable de los músculos, tendones y tejido blando circundante, y un amplio rango de otros síntomas psicológicos, como dificultades para dormir, rigidez matutina, dolores de cabeza y problemas de memoria (las llamadas "lagunas mentales") que suelen impedir el funcionamiento rutinario del sujeto.

15

Su prevalencia global es del 2,37%, afectando masivamente a las mujeres (en una proporción que se cifra entre el 8/1 y el 20/1), en particular en mujeres jóvenes, entre los 20 y los 50 años de edad.

20

Su diagnóstico es controvertido debido a la falta de anomalías en el examen físico, en los exámenes de laboratorio objetivos o en estudios de imágenes médicas para confirmar el diagnóstico. Su origen se debe a alteraciones en el sistema nervioso central que afectan a regiones del cerebro que podrían estar vinculadas a los síntomas clínicos.

25

El principal elemento caracterizador de la fibromialgia es el dolor musculoesquelético difuso y generalizado o rigidez prominente que afecta al menos 3 localizaciones anatómicas por más de 3 meses, sin lo cual no se puede realizar el diagnóstico del trastorno. El dolor suele ser intenso y en muchas ocasiones difícil de describir, y en general, empeora con el ejercicio físico intenso, el frío y el estrés emocional.

30

Los sitios frecuentes en los cuales se presentan los síntomas de fibromialgia incluyen la región lumbar (espalda baja), cuello, tórax y muslos. La alteración de los músculos se refiere a un calambre doloroso y localizado que en ocasiones se asocia con otros problemas (embarazo, por ejemplo). En algunos casos se observa espasmo muscular localizado.

35

Otros síntomas adicionales pueden incluir incontinencia urinaria, dolor de cabeza, migrañas, movimientos periódicos anormales de las extremidades (movimientos paroxísticos), en especial de las piernas (síndrome de pierna de gatillo), dificultad de concentración y dificultad para recordar cosas (mala memoria); también es frecuente un aumento de la sensibilidad táctil, escozor generalizado, resequedad de ojos y boca, zumbidos y campanilleos en los oídos (acúfenos), alteraciones de la visión (fosfenos) y algunos síntomas neurológicos de incoordinación motora. Se ha asociado a la enfermedad de Raynaud como una manifestación clínica de rara presentación durante el curso de esta enfermedad.

45

Entre el 70 y el 90% de quienes padecen fibromialgia refieren también trastornos del sueño, expresados como un sueño no reparador, ligero e inestable. Se suelen asociar además un grupo heterogéneo de síntomas incluyendo debilitamiento intenso (adinamia) y hasta incapacitante (astenia), alteraciones del ritmo intestinal, rigidez en las extremidades superiores o inferiores, y muy frecuentemente episodios depresivos acompañados de crisis de ansiedad. Los trastornos del sueño son muy frecuentes en pacientes con dicha patología. Estos trastornos consisten básicamente en abundantes pesadillas, sueño no reparador, que puede ser el causante de un trastorno conocido como hipersomnio diurno, y gran cantidad de descargas dolorosas en los músculos durante el sueño.

50

La fatiga en grado extremo está presente en todas las actividades que realizan las personas con fibromialgia, por lo que sus tareas cotidianas se ven inevitablemente dificultadas. Dependiendo de la gravedad y de la variación del grado, este cansancio puede ser desde soportable hasta una discapacidad casi infranqueable que limita sus tareas tanto en el ámbito familiar como en el profesional.

55

Relacionada con este cansancio, como causa que lo aumenta y agrava, está la mala calidad del dormir, que impide a quienes tienen este padecimiento tener un sueño reparador y, por consiguiente, impedirá el descanso lo que acentuará el cansancio y la fatiga en el futuro.

60

En cuanto al tratamiento, se considera que en la actualidad no hay cura para la fibromialgia, y los tratamientos van encaminados al alivio de los síntomas, siendo necesaria la intervención de un equipo multidisciplinar. Entre los tratamientos utilizados se encuentran los antidepresivos, los relajantes musculares, los inhibidores de la serotonina,

65

AINES,...Además, se consideran adecuados la rehabilitación, los masajes aliviomiofacial, terapia cranosacral, quiropráctica, osteopatía, ejercicios de estiramientos y/ aeróbicos, la medicina alternativa, el entrenamiento de la postura, la terapia ocupacional, de relajación, de conducta, nutrición, acupuntura, etc.

- 5 El síndrome de la fatiga crónica es una enfermedad considerada por la OMS como una enfermedad neurológica grave que puede afectar de manera progresiva al sistema inmunitario, el neurológico, el cardiovascular y el endocrino, y se caracteriza por causar una fatiga severa, febrícula o fiebre, sueño no reparador, intolerancia a la luz, al sonido y a los cambios de temperatura, dolor muscular y en las articulaciones, sensibilidades químicas múltiples, sensibilidad electromagnética y a otros factores ambientales, sensación de estado gripal permanente, faringitis
- 10 crónica, pérdida sustancial de concentración y memoria, desorientación espacial, intolerancia al estrés emocional y a la actividad física, entre otras manifestaciones.

La sintomatología es muy variable en cuanto a su grado de severidad y presentación temporal, desde estados de anormal fatiga prolongada con diversos síntomas de apariencia gripal a muy severa enfermedad crónica con multitud de síntomas que pueden llegar a afectar a todo el cuerpo y postrar en cama durante períodos muy largos e incluso a una completa incapacidad de realizar actividad alguna durante años.

En casos severos, toda esta sintomatología puede presentarse; agotamiento muy profundo, dolores generalizados, sensación de debilidad al menor esfuerzo físico, mental o emocional, insomnio, etc.

20 Actualmente, se estima que la enfermedad afecta a alrededor de un 0,5% de la población mundial y que la proporción por género es de nueve mujeres por cada hombre.

En la actualidad no existe un tratamiento médico eficaz ni para la fibromialgia ni para la fatiga crónica.

25 El dolor músculoesquelético común en todas las personas que sufren fibromialgia y fatiga crónica, así como otros síntomas adicionales de ambas enfermedades, resultan de la dilatación de los vasos sanguíneos por el efecto que producen algunas sustancias vasodilatadores, principalmente la histamina, en el organismo, así como por la acumulación de histamina en el tejido muscular. De este modo la histamina tiene un efecto directo en las diferentes

30 manifestaciones de dolor, común a las personas que sufren fibromialgia y fatiga crónica, desempeñando un papel clave en dichos procesos de dolor.

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 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.

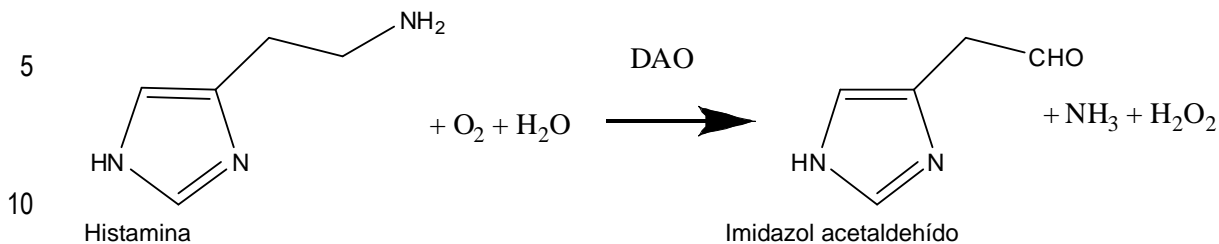
Por tanto tras la ingesta de determinados alimentos se produce un incremento importante de la histamina en circulación.

55 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 aminos 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 aminos primarias para dar aldehídos, amoniaco y peróxido de hidrógeno. La DAO utiliza

oxígeno molecular para desaminar oxidativamente la histamina a imidazolacetaldehído, amoníaco y peróxido de hidrógeno.



15 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.

20 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.

25 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.

30 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.

35 En la patente EP 132674 se describe un procedimiento para la separación enzimática de aminas libres de 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.

40 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.

45 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 y el tratamiento de la fibromialgia ni de la fatiga crónica.

50 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 la prevención y el tratamiento de la fibromialgia ni de la fatiga crónica.

Definiciones

60 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 "fibromialgia" es un grupo de síntomas y trastornos músculoesqueléticos que se caracterizan fundamentalmente por:

- fatiga extrema,
- dolor persistente,
- rigidez de intensidad variable de los músculos, tendones y tejido blando circundante, y
- un amplio rango de otros síntomas psicológicos, como dificultades para dormir, rigidez matutina, dolores de cabeza y problemas de memoria (las llamadas "lagunas mentales") que suelen impedir el funcionamiento rutinario del sujeto.

La "fatiga crónica" es una afección de cansancio o agotamiento fuerte y prolongado (fatiga) que no se alivia con el descanso cuyos síntomas son similares a los de la mayoría de las enfermedades virales más comunes (dolores musculares, dolor de cabeza y fatiga). Éstos aparecen en cuestión de unas pocas horas o días y duran seis meses o más.

"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.

"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.

Por "prevención" se entiende evitar la aparición de los síntomas y los trastornos que implican cualquier tipo de dolor provocados por la fibromialgia o la fatiga crónica.

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

CARACTERÍSTICAS DE LA INVENCIÓN

El problema a solucionar por la presente invención es el tratamiento y la prevención de los síntomas que implican cualquier tipo de dolor y de los síntomas y trastornos que caracterizan la fibromialgia o el síndrome de fatiga crónica.

Hasta la presente invención no se había descrito la relación entre los síntomas de la fibromialgia y de la fatiga crónica con la acumulación de histamina. Por tanto, no se había planteado tratar los síntomas 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 la fibromialgia y el síndrome de fatiga crónica.

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 la fibromialgia o la fatiga crónica, o alternativamente, una composición que comprende DAO para utilizar en el tratamiento o la prevención de los síntomas y trastornos provocados por la fibromialgia o la fatiga crónica.

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 la fibromialgia o la fatiga crónica, en particular de los síntomas de la fibromialgia derivados por la vasodilatación arterial producida por la histamina, o alternativamente, la composición que comprende DAO que comprende además cafeína para utilizar en el tratamiento o la prevención de los síntomas y trastornos provocados por la fibromialgia o la fatiga crónica, en particular de los síntomas de la fibromialgia derivados por la vasodilatación arterial producida por la histamina.

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

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.

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.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

5 Un primer aspecto es el uso de composiciones orales que comprenden DAO para la fabricación de una composición para la prevención o el tratamiento de los síntomas y trastornos provocados por la fibromialgia o el síndrome de fatiga crónica.

10 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.

15 Las diferentes composiciones que comprenden DAO, para ser utilizadas para la fabricación de una composición para la prevención o el tratamiento de los síntomas y trastornos provocados por la fibromialgia o el síndrome de fatiga crónica están 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.

20 Las diferentes composiciones de DAO pueden contener además cafeína para potenciar los efectos de prevención y el tratamiento de los síntomas y trastornos provocados por la fibromialgia o el síndrome de fatiga crónica.

25 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.

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.

30 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 y el tratamiento de los síntomas y trastornos provocados por la fibromialgia o el síndrome de fatiga crónica pueden ser tomadas antes, después o con las comidas.

35 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 la fibromialgia o el síndrome de fatiga crónica, como consecuencia de los niveles de histamina acumulada.

40 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.

45 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.

60 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.

5 Las capas de recubrimiento entérico pueden contener plastificantes farmacéuticamente aceptables para obtener las deseadas propiedades mecánicas, de flexibilidad y dureza. Dichos plastificantes pueden ser, por ejemplo, triacetina, ésteres de ácido cítrico, ésteres de ácido ftálico, alcohol cetílico, polietilenglicoles, polisorbatos u otros plastificantes.

10 La presente invención también se refiere a una composición que comprende DAO según cualquiera de las realizaciones de la presente invención para utilizar en la prevención o el tratamiento de los síntomas y trastornos provocados por la fibromialgia o el síndrome de fatiga crónica.

15 La presente invención también se refiere a un método de tratamiento que comprende administrar a un paciente que presenta síntomas y trastornos provocados por la fibromialgia o el síndrome de fatiga crónica 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.

EJEMPLOS

20 Ejemplo 1

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 maiz	10 mg
Ácido cítrico	6 mg

25 Los microgránulos se recubrieron con hidroxipropil metilcelulosa.

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

30 Ejemplo 2

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

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

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

40 Ejemplo 3

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

45 Ejemplo 4

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.

50 Ejemplo 5

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.

5 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.

10 Ejemplo 7

Determinación de la eficacia de las composiciones de DAO, objeto de la presente invención, en sujetos con diagnóstico de fibromialgia y que presentan déficit de DAO.

15 Las composiciones orales conteniendo DAO, sola o asociada con cafeína, objeto de la presente invención se ensayaron en un total de 65 sujetos, diagnosticados de fibromialgia, como pacientes ambulatorios.

20 Antes de asignar los sujetos al estudio se hicieron análisis de los niveles de histamina en sangre, así como del nivel de actividad de la DAO en plasma. Se incluyeron en el estudio aquellos sujetos con valores de histamina en sangre superiores a 20 microgramos de histamina por decilitro de sangre y niveles de actividad de DAO inferiores a 40 HDU/mL.

25 Tras este primer análisis los sujetos seleccionados fueron 42 (38 mujeres y 4 hombres, de edades comprendidas entre 21 y 45 años) que se asignaron aleatoriamente a las composiciones de DAO o a placebo.

30 Las tablas siguientes muestran los resultados con relación con la disminución de los síntomas y trastornos provocados por la fibromialgia tras la administración de un protocolo de dosis de 4 mg de DAO dos veces al día en 21 sujetos diagnosticados de fibromialgia y con déficit de DAO, en comparación con 21 sujetos a los que se administró placebo.

Tabla 1: Resultados comparativos de los síntomas y trastornos provocados por la fibromialgia entre los sujetos que tomaron comprimidos de DAO, del Ejemplo 1, y los que no tomaron DAO.

35 El grado de dolor, tanto en el diagnóstico inicial de la fibromialgia, como en el seguimiento en el grupo de tratamiento con DAO y en el grupo de placebo, se determinó de acuerdo con las escalas de McGill de dolor para la medición de la cualidad del dolor y la escala visual análoga (EVA) para la medición de la intensidad del dolor.

40 El cuestionario de dolor de McGill (CDM), que permite medir la cualidad del dolor, es un cuestionario en donde el paciente debe elegir un descriptor de cada escala que represente mejor su experiencia dolorosa., decidiendo si su dolor es palpitante, tirante, punzante, etc. y una segunda categoría en la que se mide el componente emocional, para lo cual el paciente describe su dolor eligiendo entre adjetivos como “cansado”, “penoso” o “asqueroso”, entre otros términos.

45 La **escala visual análoga** (EVA) es el instrumento que más se utiliza en los estudios clínicos para evaluar la intensidad del dolor de fibromialgia. Se muestra al paciente una línea horizontal o vertical con los extremos marcados para ausencia de dolor y peor dolor posible o imaginable; se le solicita que marque un punto en la línea que refleje su dolor y luego se mide la distancia en milímetros desde el extremo de *no dolor* hasta el punto que marcó el paciente.

50 También se utilizaron los “mapas del dolor” para determinar la localización y extensión espacial del síntoma; sin embargo, los mapas sólo son instrumentos de ayuda y no reemplazan a una buena evaluación clínica. Normalmente se utiliza un mapa con los puntos sensibles de la fibromialgia, en donde se puede evaluar de manera seriada si el dolor disminuye o aumenta en los controles sucesivos, en cada uno de esos puntos. Estos mapas son muy útiles para hacer el seguimiento del dolor.

55 Las pruebas de medición del dolor también se basaron en la tolerancia a la presión aplicada en el lugar afectado por el dolor usando una sonda de goma. Los pacientes con fibromialgia requieren mucha menos presión para que se activen las neuronas asociadas al dolor agudo en el cerebro que los pacientes sanos. Utilizando el escáner (MRI) para las exploraciones, se comparó la magnitud del dolor en los sujetos estudiados, la sensibilidad al dolor
60 experimentado y los síntomas de depresión.

Síntomas y trastornos de la fibromialgia	Sujetos que tomaron DAO: 21	Sujetos que no tomaron DAO: 21
Dolor dorsal	3 de 21	20 de 21
Dolor lumbar	4 de 21	19 de 21
Dolor de cuello	4 de 21	20 de 21
Dolor de rodillas	5 de 21	21 de 21
Fatiga	5 de 21	21 de 21
Nivel de histamina en sangre	2-20 microgramos/0,1 L	>> 20 microgramos/0,1 L

- 5 Tabla 2: Resultados comparativos de los síntomas y trastornos provocados por la fibromialgia entre los sujetos que tomaron comprimidos de DAO y cafeína, del Ejemplo 2, y los que no tomaron los comprimidos de DAO y cafeína. Los sujetos seleccionados para este ensayo estaban diagnosticados de fibromialgia pero sin trastornos de sueño asociados.

Síntomas y trastornos de la fibromialgia	Sujetos que tomaron DAO y cafeína: 21	Sujetos que no tomaron DAO y cafeína: 21
Cefalea	2 de 21	20 de 21
Fatiga	4 de 21	21 de 21
Nivel de histamina en sangre	2-20 microgramos/0,1 L	>> 20 microgramos/0,1 L

Ejemplo 8

- 10 Determinación de la eficacia de las composiciones de DAO, objeto de la presente invención, en sujetos con diagnóstico de fatiga crónica y que presentan déficit de DAO. Las composiciones orales conteniendo DAO objeto de la presente invención se ensayaron en un total de 46 sujetos, diagnosticados del síndrome fatiga crónica, como pacientes ambulatorios.
- 15 Para valorar el grado de afectación del síndrome de fatiga crónica en los sujetos candidatos al estudio se valoró la calidad de vida de dichos sujetos utilizando una escalera sencilla de 4 grados sucesivos (I, II, III y IV), hecha con criterio clínico. Esta escala la utiliza la Unidad Funcional de SFC (Síndrome de Fatiga Crónica) al Hospital Clínic.
- 20 La escala CLÍNICA consiste en dividir a los enfermos con síndrome de fatiga crónica en cuatro diferentes grados de afectación funcional según la repercusión de su fatiga en la calidad de vida:
- GRADO I: el enfermo presenta fatiga ocasional u oscilante, sin limitación significativa (< 50 %) en la actividad laboral y en las actividades de la vida cotidiana.
- 25 GRADO II: presencia de fatiga persistente, oscilante pero sin mejora, con marcada repercusión (> 50 %) en la actividad laboral y también en las actividades de la vida cotidiana.
- GRADO III: fatiga marcada que no permite ni ocasionalmente hacer ningún tipo de actividad laboral, que limita en más de un 80 % la autonomía y las actividades de la vida cotidiana.
- 30 GRADO IV: fatiga extrema que precisa la ayuda de otras personas para las actividades personales básicas y que imposibilita la autonomía y las actividades de la vida cotidiana.
- 35 La mejora se evalúa cuando el paciente pasa de un grado superior a inferior y en función del número de grados de mejoría.
- 40 Las tabla siguiente muestran los resultados con relación con los grados de mejoría de la escala CLINIC en 23 sujetos diagnosticados con síndrome de fatiga crónica de grado II, III y IV, y con déficit de DAO, tras la administración de un protocolo de dosis de 4 mg de DAO dos veces al día en comparación con 23 sujetos a los que se administró placebo.

ES 2 704 251 T3

Número de grados de mejoría	Sujetos que tomaron DAO: 23	Sujetos que no tomaron DAO: 23
1	16 de 23	2 de 23
2	4 de 23	0 de 23
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 o el tratamiento de los síntomas y trastornos provocados por la fibromialgia o el síndrome de fatiga crónica.
2. Composición para utilizar, de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada por que** la DAO se administra por vía oral en forma de comprimidos, cápsulas o sobres.
- 10 3. Composición para utilizar, de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 2, **caracterizada por que** la DAO se administra en una dosis entre 0,1 y 50 mg.
4. Composición para utilizar, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizada por que** la composición también contiene cafeína.
- 15 5. Composición para utilizar, de acuerdo con la reivindicación 4, **caracterizada por que** la cafeína se administra en una dosis entre 1 y 100 mg.
- 20 6. Composición para utilizar, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizada por que** las formas de dosificación tienen una protección gástrica.
7. Composición para utilizar, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizada por que** la DAO se utiliza en forma libre, en polvo, polvo liofilizado, microcápsulas, nanocápsulas o liposomas.