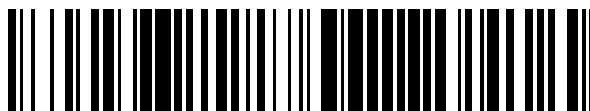


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 710 937**

51 Int. Cl.:

**A61K 38/00** (2006.01)

**A61P 25/00** (2006.01)

**C12N 9/02** (2006.01)

**A61K 38/44** (2006.01)

**A61K 38/17** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.09.2013** **PCT/US2013/062268**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.04.2014** **WO14052807**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.09.2013** **E 13841917 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.11.2018** **EP 2900253**

54 Título: **Métodos para aliviar síntomas de esclerosis múltiple basados en composiciones que contienen apoacuorina**

30 Prioridad:

**27.09.2012 US 201261706615 P**

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

**29.04.2019**

73 Titular/es:

**QUINCY BIOSCIENCE, LLC (100.0%)**  
**726 Heartland Trail**  
**Madison, WI 53717, US**

72 Inventor/es:

**UNDERWOOD, MARK Y.**

74 Agente/Representante:

**ARIAS SANZ, Juan**

ES 2 710 937 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

Métodos para aliviar síntomas de esclerosis múltiple basados en composiciones que contienen apoacuorina

5 **Campo de la invención**

Esta invención se refiere en general al método de usar composiciones que contienen apoacuorina para aliviar síntomas asociados con esclerosis múltiple.

10 **Antecedentes de la invención**

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad autoinmunitaria que afecta al cerebro y la médula espinal. En EM, el sistema inmunitario de un individuo ataca las proteínas de la mielina que protegen y aíslan las células nerviosas. Este ataque inmunitario inapropiado sobre células "propias" produce inflamación, daño, y muerte de estas células, lo que a su vez produce la señalización distorsionada, ralentizada o detenida de ese nervio. Esta interrupción de la señalización nerviosa tiene efectos profundos y extendidos en la salud y bienestar de un individuo; el cuerpo y el cerebro ya no se comunican de forma eficaz, lo que produce problemas que pueden aparecer en todo el cuerpo.

La EM afecta aproximadamente a 400.000 personas en los Estados Unidos solo (Sociedad Nacional de Esclerosis Múltiple). La EM típicamente se diagnostica entre las edades de 20 y 40 aunque puede surgir a casi cualquier edad. La EM afecta tanto a hombres como a mujeres, aunque parece que se produce con más frecuencia en mujeres. No hay un desencadenante claro para el inicio de la enfermedad ni hay una causa clara. El tratamiento para la EM es él mismo poco claro en parte debido a la ausencia anteriormente mencionada de una causa conocida, así como a los síntomas impredecibles y variables. Los síntomas de EM varían tanto de persona a persona como de día a día. La EM ataca el centro nervioso produciendo síntomas que abarcan a toda parte del cuerpo y afecta a múltiples tipos de tejidos. Por ejemplo, los síntomas que afectan a la musculatura pueden incluir: debilidad muscular, entumecimiento, espasmos, temblores, dolor, pérdida de equilibrio, o pérdida de control muscular. Los síntomas de la implicación del sistema nervioso pueden incluir: mareos, fatiga, pérdida de oído y visión, o visión doble. Hay síntomas combinados que incluyen dificultad de respirar y tragar, movimiento ocular incontrolado, dificultad de masticación y habla. Otros síntomas están relacionados más directamente con la función cerebral tal como periodo de atención disminuido, mal juicio, pérdida de memoria, dificultad de razonamiento y resolución de problemas, y/o depresión. La EM no solo arrebató el control del cuerpo de uno mismo, sino que también toma la mente, la capacidad de pensar y comunicarse claramente.

La EM es una enfermedad que se trata parcialmente, pero no se cura. Mientras que actualmente no hay cura para la EM, hay varias terapias que pueden ralentizar la evolución de la enfermedad o reducir la frecuencia de recaída. El fin del tratamiento es controlar los síntomas y ayudar a mantener la calidad de vida en individuos con EM. Los individuos con EM deben tomar varias terapias para tratar su enfermedad y síntomas. Para mantener la calidad de vida algunos individuos con EM usan "fármacos modificadores de enfermedad" (FME). Actualmente se sugiere que un individuo diagnosticado empiece el uso de estos fármacos inmediatamente. Los FME usados para ralentizar la evolución de la EM incluyen una variedad de moduladores inmunitarios e inmunosupresores y se toman a largo plazo. Hay alguna evidencia de que estos fármacos reducen la gravedad y frecuencia de los ataques de EM, así como reducen la acumulación de lesiones en el cerebro, lo que puede ralentizar la evolución de la enfermedad. Las terapias de FME tienen efectos secundarios que varían desde enfermedad febril a daño hepático, y no detienen la evolución de la enfermedad o curan la enfermedad.

Según evoluciona la EM también lo hacen los síntomas y la gravedad de estos síntomas. Cuando los síntomas no se alivian mediante los FME, se pueden tomar medicaciones adicionales para tratar estos síntomas. Los síntomas físicos se pueden mejorar parcialmente mediante terapias física, del habla y psicológica, además de la batería de fármacos específicos para los síntomas que experimenta un individuo. Las pautas se hacen a medida para pacientes individuales y se cambian a lo largo del tiempo.

El documento US 2011/124562 A1 divulga composiciones que contienen apoacuorina para uso en tratar síntomas y trastornos relacionados con desequilibrios de calcio. Dicho documento divulga que una alteración en la homeostasis del calcio se asocia con muchas enfermedades, síndromes y afecciones.

"Quincy bioscience puts hope in walk for multiple sclerosis", PRWEB NEWSWIRE, 29 Abril 2011, XP055249239, divulga que apoacuorina puede mejorar la calidad de vida para esos con esclerosis múltiple.

Lo que se necesita en la técnica es un método de combatir la degradación cognitiva y proteger las facilidades mentales de los estragos de los ataques del sistema inmunitario sobre neuronas. La técnica también necesita una terapia que alivie ampliamente los síntomas de EM especialmente esos síntomas relacionados con fatiga, mejorando la calidad de vida para pacientes de EM en conjunto.

65 **Compendio de la invención**

La presente invención se dirige a apoacurina para aliviar un síntoma de EM, que comprende administrar a un sujeto en necesidad de tal tratamiento una cantidad eficaz de apoacurina.

5 La apoacurina según la invención es útil en tratar una amplia variedad de síntomas asociados con esclerosis múltiple, incluyendo, pero no limitados a, alteraciones en la calidad del sueño, calidad de la energía, calidad de humor, dolor y/o funcionamiento cognitivo. En métodos, la apoacurina preferiblemente se administra al sujeto en forma de una composición farmacéutica.

10 Otros objetos, características y ventajas de la presente invención serán aparentes después de la revisión de la especificación y las reivindicaciones.

#### **Breve descripción de los dibujos**

15 La figura 1 es una tabla que muestra las diferencias de las puntuaciones en la Escala de Impacto de Esclerosis Múltiple (MSIS) entre los grupos del brazo de apoacurina y el brazo del placebo.

La figura 2 es una tabla que muestra las diferencias de la subescala de Salud Física de las puntuaciones de la Calidad de Vida de Esclerosis Múltiple (MSQOL) entre los grupos del brazo de apoacurina y el brazo del placebo.

20 La figura 3 es una tabla que muestra las diferencias de la subescala de Salud Física de la MSQOL entre los grupos de apoacurina y de placebo.

La figura 4 es una tabla que muestra las diferencias de la subescala de Limitaciones de Tareas-Problemas Físicos de la MSQOL entre los grupos de apoacurina y de placebo.

25 La figura 5 es una tabla que muestra las diferencias de la subescala de Limitaciones de Tareas-Problemas Emocionales de la MSQOL entre los grupos de apoacurina y de placebo.

30 La figura 6 es una tabla que muestra las diferencias de la subescala de Dolor de la MSQOL entre los grupos de apoacurina y de placebo.

La figura 7 es una tabla que muestra las diferencias de las puntuaciones compuestas en la Escala de Impacto de Fatiga Modificada (MFIS) entre los grupos de apoacurina y de placebo.

35 La figura 8 es una tabla que muestra las diferencias de las puntuaciones compuestas en la subescala Física de la MFIS entre los grupos de apoacurina y de placebo.

La figura 9 es una tabla que muestra las diferencias de las puntuaciones compuestas en la subescala Cognitiva de la MFIS entre los grupos de apoacurina y de placebo.

40 La figura 10 es una tabla que muestra las diferencias de las puntuaciones compuestas de Salud Física de la MSQOL entre los grupos de apoacurina y de placebo.

45 La figura 11 es una tabla que muestra las diferencias de las puntuaciones compuestas de Salud Mental de la MSQOL entre los grupos de apoacurina y de placebo.

La figura 12 es una tabla que muestra las diferencias de la subescala de Limitaciones de Tareas-Problemas Físicos de la MSQOL entre los grupos de apoacurina y de placebo.

50 La figura 13 es una tabla que muestra las diferencias de la subescala Cognitiva de la MSQOL entre los grupos de apoacurina y de placebo.

La figura 14 es una tabla que muestra las diferencias de las puntuaciones en la Escala de Impacto de Esclerosis Múltiple (MSIS) entre los grupos de apoacurina y de placebo.

55 La figura 15 es una tabla que muestra las diferencias de las puntuaciones compuestas de la MFIS entre los grupos de apoacurina y de placebo.

60 La figura 16 es una tabla que muestra las diferencias de la subescala de Salud Física de la MFIS entre los grupos de apoacurina y de placebo.

La figura 17 es una tabla que muestra las diferencias de la subescala Cognitiva de la MFIS entre los grupos de apoacurina y de placebo.

65 La figura 18 es una tabla que muestra las diferencias de la subescala Psicosocial de la MFIS entre los grupos de apoacurina y de placebo.

La figura 19 es una tabla que muestra las diferencias de las puntuaciones compuestas de Salud Física de la MSQOL entre los grupos de apoacurina y de placebo.

5 La figura 20 es una tabla que muestra las diferencias de la subescala de Salud Física de la MSQOL entre los grupos de apoacurina y de placebo.

La figura 21 es una tabla que muestra las diferencias de la subescala de Limitaciones de Tareas-Problemas Físicos de la MSQOL entre los grupos de apoacurina y de placebo.

10 La figura 22 es una tabla que muestra las diferencias de la subescala de Dolor de la MSQOL entre los grupos de apoacurina y de placebo.

15 La figura 23 es una tabla que muestra las diferencias de la subescala de Función Social de la MSQOL entre los grupos de apoacurina y de placebo.

### Descripción detallada de la invención

#### I. En general

20 Antes de describir los presentes materiales y métodos, se entiende que esta invención no está limitada a la metodología particular, y los materiales descritos, ya que estos pueden variar. También se debe entender que la terminología usada en el presente documento es para el fin de describir formas de realización particulares solo, y no se pretende que limite el ámbito de la presente invención, que estará limitado solo por las reivindicaciones adjuntas.

25 Se debe indicar que como se usan en el presente documento y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una", "el" y "la" incluyen referencias plurales a menos que el contexto claramente dicte otra cosa. También los términos "un" (o "una"), "uno o más" y "al menos uno" se pueden usar de forma intercambiable en el presente documento. También se debe indicar que los términos "comprender", "incluir" y "tener" se pueden usar de forma intercambiable.

30 A menos que se defina de otra manera, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen los mismos significados que comúnmente entiende un experto en la materia a la pertenece la invención. Aunque se pueden usar cualesquiera métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en el presente documento en la práctica o ensayo de la presente invención, los métodos y materiales preferidos se describen ahora. Todas las publicaciones y patentes específicamente mencionadas en el presente documento se incorporan mediante referencia para todos los fines incluyendo describir y divulgar las sustancias químicas, instrumentos, análisis estadístico y metodología que se describen en las publicaciones que se podrían usar en relación con la invención. Todas las referencias citadas en esta especificación se deben tomar como indicativas del nivel de capacidad en la técnica. Nada en el presente documento se debe interpretar como una admisión de que la invención no está autorizada a preceder tal divulgación en virtud de invención anterior.

#### II. La invención

45 La apoacurina se clasifica como una "proteína de unión a calcio" que es necesaria para el proceso de regulación de calcio en células nerviosas. La apoacurina ha demostrado capacidades neuroprotectoras, protegiendo células del daño de sobrecarga de calcio. El calcio es una parte crítica de la comunicación celular. Sin calcio que proporcione la "electricidad" a la célula, no seríamos capaces de pensar, movernos, o experimentar emoción. El exceso de calcio puede producir sobreestimulación de la célula y desencadenar otros mecanismos, que producen un fallo en la función celular. La investigación sobre los efectos de apoacurina en el cerebro y el cuerpo han mostrado promesas para aumentar y mejorar la memoria, mejorar la calidad del sueño, aumentar la supervivencia de células cerebrales y mejorar la función cognitiva.

50 La presente invención se dirige a la administración de composiciones que contienen apoacurina a un sujeto para aliviar una gama de los síntomas experimentados por individuos que padecen EM. El mantenimiento de las concentraciones de calcio iónico en plasma y líquidos corporales se entiende que es crítico para una amplia variedad de funciones corporales, incluyendo, pero no limitadas a, excitabilidad neuronal, contracción muscular, calidad de mal sueño, calidad de baja energía, calidad de mal humor, alteración de memoria y dolor.

55 En ciertas aplicaciones la apoacurina se administra sola o en combinación con fármacos modificadores de enfermedad ("FME") para reducir la recaída de síntomas o aliviar los síntomas de esclerosis múltiple. Además, se describen métodos que comprenden administrar apoacurina en combinación con uno o más agentes adicionales que tienen valor terapéutico o nutracéutico conocido. Las aplicaciones particularmente preferidas de apoacurina son en tratar uno o más síntomas bien conocidos y trastornos relacionados con la EM tal como calidad del sueño, energía, humor, función cognitiva o dolor.



Como se usa en el presente documento, el término “tratar” incluye tratamiento preventivo, así como remitente de trastorno. Como se usa en el presente documento, los términos “reducir”, “aliviar”, “mejorar”, “suprimir” e “inhibir” tienen su significado comúnmente entendido de reducir o disminuir. Como se usa en el presente documento, el término “evolución” significa aumentar en ámbito o gravedad, avanzar, crecer o empeorar. Como se usa en el presente documento, el término “recaída” significa el regreso de una enfermedad después de la remisión.

Como se usa en el presente documento, el término “administrar” se refiere a poner un paciente en contacto con apoacurina. En formas de realización preferidas, la presente invención abarca administrar las composiciones útiles en la presente invención a un paciente o sujeto. Un “paciente” o “sujeto”, usados de forma equivalente en el presente documento, se refiere a un ser humano al que se ha diagnosticado esclerosis múltiple, preferiblemente diagnosticado con las formas EMRR o EMSP de EM.

Como se usa en el presente documento, los términos “cantidad eficaz” y “cantidad terapéuticamente eficaz” se refieren a la cantidad de agentes activos suficiente para dar una respuesta terapéutica deseada sin efectos secundarios adversos excesivos tal como toxicidad, irritación, o respuesta alérgica. La “cantidad eficaz” específica, obviamente, variará con tales factores como la fase de la enfermedad, si el individuo está en remisión o tiene EM activa, los síntomas particulares que se tratan, el estado físico del paciente, la duración del tratamiento, la naturaleza de la terapia concurrente (si hay alguna), y las formulaciones específicas empleadas y la estructura de los compuestos o sus derivados. En este caso, una cantidad se juzgará terapéuticamente eficaz si produce uno o más de los siguientes: (1) alivio o mejora de los síntomas medidos por pruebas y cuestionarios estándares, (2) estabilización de la enfermedad/mantenimiento de un estado similar a remisión, (3) calidad de vida mejorada determinada por el individuo, (4) reducción en la gravedad y/o aparición de síntomas. Las cantidades eficaces óptimas las puede determinar fácilmente un experto en la materia usando experimentación rutinaria.

Según la invención, la apoacurina se formula con al menos un soporte aceptable a una dosis de aproximadamente 40-80 mg/dosis, bien en una dosis individual (es decir, una cápsula al día preferiblemente en las horas de la mañana) o en dosis múltiples (es decir, repartida en varias dosis iguales o desiguales durante un periodo de tiempo de 24 horas) tomada cada día.

Las composiciones que contienen apoacurina descritas en el presente documento se pueden proporcionar en forma de composiciones farmacéuticas donde la apoacurina previene el inicio de, reduce la aparición o duración de, o estabiliza varios síntomas relacionados con EM. Una composición farmacéutica según la presente invención puede contener solo apoacurina como un principio activo, o alternativamente, puede además comprender, en mezcla con suplementos de la dieta incluyendo vitaminas, coenzimas, minerales, hierbas, aminoácidos o similares, que suplementan la dieta aumentando la ingesta total de esa sustancia.

Por tanto, la presente solicitud describe métodos de proporcionar beneficios farmacéuticos a un paciente que comprende la etapa de administrar al paciente una composición farmacéutica que contiene apoacurina. Tales composiciones en general incluyen un “soporte farmacéuticamente aceptable” que, como se denomina en el presente documento, es cualquier soporte adecuado para la administración, preferiblemente administración oral, incluyendo los soportes farmacéuticamente aceptables mencionados anteriormente. En ciertas formas de realización, las composiciones farmacéuticas según la invención comprenden además suplementos de la dieta que, definidos en una base funcional, incluyen agentes inmunoestimuladores, agentes antiinflamatorios, agentes antioxidantes, agentes antivirales o mezclas de los mismos.

La invención se entenderá más completamente tras la consideración de los siguientes ejemplos no limitantes.

### Ejemplos

Se usaron tres instrumentos o herramientas de evaluación cualitativa diferentes para examinar el efecto de apoacurina sobre esclerosis múltiple. Estos fueron la Escala de Impacto de Esclerosis múltiple (MSIS), la Escala de Impacto de Fatiga Modificada (MFIS), y la Calidad de Vida de Esclerosis Múltiple (MSQOL). La dosis de apoacurina utilizada en todos estos estudios fue 40 mg/día administrada por vía oral, a menos que se indique de otra manera.

La Escala de Impacto de Esclerosis múltiple (MSIS) es una escala de autoevaluación de 29 puntos que mide el impacto físico y psicológico de la EM desde la perspectiva del paciente. La MSIS se usa mucho para medir desenlaces terapéuticos en pacientes con EM.

La Escala de Impacto de Fatiga Modificada es una forma modificada de la Escala de Impacto de Fatiga (Fisk et al, 1994b) basada en puntos derivados de entrevistas con pacientes de EM respecto a cómo la fatiga afecta sus vidas. La fatiga es un síntoma común y con frecuencia incapacitante de la EM. En individuos con EM, la fatiga puede alterar significativamente la capacidad para funcionar en actividades del día a día. La MFIS se enfoca en las maneras en que la fatiga relacionada con EM afecta a la vida diaria. La MFIS consiste en 21 puntos en una escala de Likert. La MFIS tiene las tres subescalas: física, cognitiva y funcionamiento psicosocial. Estas subescalas examinan el efecto de intervenciones particulares sobre la fatiga ya que se refiere a estas diferentes áreas funcionales.

La Calidad de Vida de Esclerosis Múltiple (MSQOL) es una medida de la calidad de vida relacionada con la salud multidimensional de 54 puntos que combina tanto puntos genéricos como específicos de EM (Vickrey et al, 1995), (Vickrey et al, 1997). Este instrumento genera un número de diferentes subescalas que examinan el efecto de EM en un individuo sobre diferentes medidas de calidad de vida. Las subescalas de MSQOL incluyen: función física, limitaciones de tareas-problemas físicos, limitaciones de tareas-problemas emocionales, dolor, energía de bienestar emocional, percepciones de salud, función social, función cognitiva, preocupaciones de salud, calidad de vida global, y función sexual. Las puntuaciones resumen son el resumen compuesto de salud física y el resumen compuesto de salud mental.

La población de individuos estudiados incluyó esos con EM de cualquiera de los tipos esclerosis múltiple recurrente remitente (EMRR) o esclerosis múltiple secundaria progresiva (EMSP). Para examinar el efecto de apoacurina, esta población se estratificó en varios modos diferentes: o bien EMRR por sí misma o EMRR y EMSP juntas; por la presencia o ausencia de fármacos modificadores de enfermedad (FME); o estado de enfermedad en el inicio del estudio: es decir, remisión o recaída.

Mientras que se vio un efecto beneficioso a través de todos los segmentos de la población, el mayor efecto global se ve en individuos que estaban en estado de recaída antes de empezar con apoacurina. El mayor efecto en la función cognitiva, medido por la subescala cognitiva de la MFIS, se vio en esos individuos que tenían EMRR y estaban en un estado de recaída. El efecto más significativo sobre fatiga, medida por la escala compuesta de la MFIS, se vio en poblaciones que también experimentaban una recaída. Se vio un efecto beneficioso significativo en la MSIS en la población que no recibía ningún fármaco modificador de enfermedad (FME). Este efecto se vio independiente del estado de enfermedad de un individuo al inicio de la administración apoacurina. Se vieron efectos positivos adicionales en medidas de la salud física, limitaciones de tareas-problemas físicos, limitaciones de tareas-problemas emocionales, dolor, bienestar emocional, energía, percepciones de salud, función social, función cognitiva, preocupaciones de salud, y calidad de vida global.

Para esos individuos con EMRR que estaban en remisión al inicio del estudio y no estaban tomando ningún fármaco modificador de enfermedad (FME), la administración de apoacurina mostró una mejora del 11,6% el día 90 comparado con el día 0 en la MSIS. El brazo de placebo mostró una mejora de 4,51% el día 90 frente al día 0. La diferencia entre los valores del día 90 y el día 0 para el brazo de apoacurina eran estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ) mientras que el brazo del placebo no mostró significación (Figura 1).

Para el grupo anteriormente mencionado, las puntuaciones de la subescala de salud física de la MSQOL también mostraron una mejora estadísticamente significativa (día 90 frente a día 0) para el brazo de apoacurina ( $p < 0,05$ ). No se vio significación en el brazo de placebo. El brazo de apoacurina mostró una mejora del 12,3% mientras que el placebo describió una disminución del 4,96% en puntuaciones para la subescala de salud física de la MSQOL (Figura 2).

Para individuos con EMRR que estaban en remisión al inicio del estudio y tomando un FME, el brazo de apoacurina demostró mejora estadísticamente significativa (día 0 frente a día 90) en varias partes de la MSQOL. Estas incluyen la subescala de salud física (14,12% para apoacurina frente al 12,24% para placebo) (Figura 3), subescala de limitaciones de tareas-problemas físicos (41,38% para apoacurina frente al 33,33% para placebo) (Figura 4), subescala de limitaciones de tareas-problemas emocionales (31,50% para apoacurina frente al 28,95% para placebo) (Figura 5), y subescala de dolor (10,93% para apoacurina frente al 6,44% para placebo) (Figura 6). Todos los valores de apoacurina eran estadísticamente significativos a al menos  $p < 0,05$  mientras que ninguno de los valores de placebo era estadísticamente significativo.

Para esos individuos con EMRR que estaban en recaída y no tomaban un FME al principio del estudio, se vieron mejoras en un número de evaluaciones. Las puntuaciones compuestas de la MFIS mejoraron el 13,16% para el brazo de apoacurina (día 90 frente a día 0) mientras que el brazo del placebo mostró una mejora del 9,46% (Figura 7). La puntuación de la subescala física de la MFIS mostró una mejora del 11,83% para el brazo de apoacurina, mientras que el grupo de placebo mostró solo una mejora del 9,26% comparando el día 90 respecto al día 0 (Figura 8). La subescala cognitiva de la MFIS mostró una mejora del 15,51% para el brazo de apoacurina, con el grupo de placebo describiendo una mejora del 8,96% (Figura 9). Todos los valores del brazo de apoacurina eran estadísticamente significativos a  $p < 0,05$  o cerca de la significación estadística. Ninguno de los valores de placebo anteriormente mencionados mostró significación estadística.

Para individuos en el grupo anteriormente mencionado, también se vieron mejoras estadísticamente significativas en el compuesto de salud física de la MSQOL (29,08% para el brazo de apoacurina frente a -1,15% para el brazo de placebo) (Figura 10), compuesto de salud mental de la MSQOL (33,39% frente al -2,68%) (Figura 11), limitaciones de tareas-problemas físicos de la MSQOL (175% frente al -20%) (Figura 12), y la subescala cognitiva de la MSQOL (20,13% frente al 2,38%) (Figura 13).

Para individuos con EMRR que estaban en un estado de recaída y tomando FME se vieron mejoras estadísticamente significativas en un número de diferentes medidas. Las puntuaciones de la MSIS para el brazo de apoacurina mostraron una mejora del 13,46% mayor que el brazo del placebo (Figura 14). Las puntuaciones compuestas de la

- MFIS para el brazo de apoacuorina mostraron una mejora del 24,8%, mientras que el brazo de placebo registró una mejora del 11,57% (día 90 frente a día 0) (Figura 15). La subescala de salud física de la MFIS para el brazo de apoacuorina el día 90 era el 25,36% mejor que el día 0, mientras que el brazo de placebo describió una mejora del 11,69% durante el mismo periodo (Figura 16). En la subescala cognitiva de la MFIS, el brazo de apoacuorina mostró una mejora mayor que el brazo de placebo (23% frente al 20,12%) (Figura 17). La subescala psicosocial de la MFIS mostró mejoras en el brazo de apoacuorina que eran el 50% mayores que en el brazo de placebo (Figura 18). Todos los valores de apoacuorina eran estadísticamente significativos a  $p < 0,05$  mientras que ninguno de los valores de placebo era estadísticamente significativo. Se vieron mejoras estadísticamente significativas en el brazo de apoacuorina, pero no en el brazo de placebo, para las puntuaciones del compuesto de salud física de la MSQOL (31,56% frente a 3,58%) (Figura 19), la subescala de salud física de la MSQOL (31,17% frente al -7,59%) (Figura 20), la subescala de limitaciones de tareas-problemas físicos de la MSQOL (Figura 21), la subescala de dolor de la MSQOL (37,32% frente al 0,68%) (Figura 22), y la subescala de función social de la MSQOL (39,34% frente al 26,78%) (Figura 23).
- 15 Para esos individuos con EMRR y EMSP, se vio una diferencia estadísticamente significativa entre apoacuorina y placebo en la subescala de salud física de la MSQOL y la subescala de percepciones de la salud de la MSQOL. Se vio una diferencia estadísticamente significativa en la subescala de dolor de la MSQOL y la subescala de energía de la MSQOL el día 90.
- 20 Para la población de individuos con EMRR y EMSP, se vio una diferencia estadísticamente significativa entre individuos que tomaban apoacuorina y los que tomaban placebo sin ningún FME. Se vio una diferencia estadísticamente significativa en la puntuación compuesta de la MSIS, la subescala de energía de la MSQOL, la subescala de función cognitiva de la MSQOL, y la puntuación compuesta de la QOL global de la MSQOL.
- 25 Para individuos con EMRR y EMSP y que tomaban FME, se vio una diferencia estadísticamente significativa entre individuos que tomaban apoacuorina y los que tomaban placebo en la subescala de salud física de la MSQOL y la subescala de limitaciones de tareas-problemas físicos de la MSQOL. También se vio una diferencia estadísticamente significativa en la subescala de energía de la MSQOL.
- 30 Para el subconjunto de individuos con EMRR, que estaban en un estado de recaída antes de iniciar apoacuorina, se vio una diferencia estadísticamente significativa entre individuos que recibieron apoacuorina y los que recibieron placebo en el compuesto de la MSIS, la subescala cognitiva de la MFIS, la salud física de la MSQOL, la subescala de limitaciones de tareas-problemas emocionales de la MSQOL, la subescala de limitaciones de tareas-problemas físicos de la MSQOL, la subescala de dolor de la MSQOL, la subescala de energía de la MSQOL, la subescala de función social de la MSQOL, la subescala de función cognitiva de la MSQOL, y la subescala de preocupación de salud de la MSQOL.
- 35
- 40 Para individuos con EMRR, que estaban en un estado de remisión antes del inicio del estudio, el brazo de apoacuorina mostró una mejora del 11,6% del día 0 al día 90 en su puntuación compuesta de la MSIS ( $p=0,000$ ) comparada con una disminución de 4,5 en el brazo de placebo. Para estos individuos también se vio una diferencia estadísticamente significativa entre los brazos de apoacuorina y placebo en la subescala de salud física de la MSQOL.
- 45 Para esos individuos con EMRR, que no estaban en un estado de remisión antes del inicio del estudio, el brazo de apoacuorina mostró una mejora el 21% mayor (día 90 frente a día 0) comparada con el brazo de placebo (día 90 frente a día 0). La diferencia entre las puntuaciones de apoacuorina el día 90 y el día 0 eran casi significativas ( $p=0,070$ ) ( $p=0,070$ ) el día 90 y extremadamente significativas ( $P < 0,05$ ) en todos los otros puntos de tiempo. Para este grupo la subescala física de la MFIS, la subescala cognitiva de la MFIS, la subescala de salud física de la MSQOL, la subescala de compuesto de salud de mental de la MSQOL, la subescala de función cognitiva de la MSQOL, mostraron todas mejoras para el brazo de apoacuorina comparado con el brazo de placebo que eran estadísticamente significativas en la mayoría de los puntos de tiempo.
- 50

**REIVINDICACIONES**

1. Apoacuorina para uso en aliviar un síntoma asociado con esclerosis múltiple en un sujeto,  
5 en donde la apoacuorina se formula como una dosis oral que comprende la apoacuorina y un soporte,  
en donde de 40 mg a 80 mg de la apoacuorina están contenidos en dicha dosis oral,  
en donde preferiblemente aproximadamente 40 mg de apoacuorina está contenida en dicha dosis oral.
- 10 2. La apoacuorina para uso según la reivindicación 1, en donde el síntoma asociado con esclerosis múltiple es  
calidad de sueño reducida, energía reducida, humor reducido, función cognitiva reducida, o dolor.

Figura 1											
Brazo de estudio = 1, Remisión = Sí, FME total = 1											
Puntuación Compuesta de MSIS 0		Media	N	Dev. Est.	Error Est. Media						
Puntuación Compuesta de MSIS 90		78,2667	15	23,36501	6,03282						
		74,7333	15	22,77363	5,88013						
		Diferencias emparejadas									
		Media	Dev. Est.	Error Est. Media	IC al 95% Inferior	Superior	t	df	Sig. (bilateral)		
Puntuación Compuesta de MSIS 0 - Puntuación Compuesta de MSIS 90		3,53333	18,63509	4,81156	-6,78644	13,8531	0,734	14	0,475		
un brazo de estudio = 1, Remisión = Sí, FME total = 0											
Brazo de estudio = 2, Remisión = Sí, FME total = 1											
Puntuación Compuesta de MSIS 0		Media	N	Dev. Est.	Error Est. Media						
Puntuación Compuesta de MSIS 90		70,15	20	23,37402	5,22659						
		62	20	22,14783	4,95241						
		Diferencias emparejadas									
		Media	Dev. Est.	Error Est. Media	IC al 95% Inferior	Superior	t	df	Sig. (bilateral)		
Puntuación Compuesta de MSIS 0 - Puntuación Compuesta de MSIS 90		8,15	16,74664	3,74466	0,31233	15,98767	2,176	19	0,042		
un brazo de estudio = 2, Remisión = Sí, FME total = 0											
		Compuesto de MSIS									
		Placebo; Remisión; Sin FME									
		Prueba	t	df	p		Prueba	t	df	p	
		0-90	0,734	14	0,475		0-90	2,176	19	0,042	

Figura 1

Figura 2									
Brazo de estudio = 1, Remisión = Sí, FME total = 1									
	Media	N	Dev. Est.	Error Est. Media					
Subescala de Salud Física de MSQOL 0	40,3333	15	29,30545	7,56664					
Subescala de Salud Física de MSQOL 90	38,3333	15	31,94117	8,24717					
Diferencias emparejadas									
	Media	Dev. Est.	Error Est. Media		t	df	Sig. (bilateral)		
Intervalo de confianza al 95% de la diferencia									
				Inferior	Superior				
Subescala de Salud Física de MSQOL 0 - Subescala de Salud Física de MSQOL 90	2	17,40279	4,49338	-7,63734	11,63734	14	0,663		
un brazo de estudio = 1, Remisión = Sí, FME total = 1									
Brazo de estudio =2, Remisión = Sí, FME total = 1									
	Media	N	Dev. Est.	Error Est. Media					
Subescala de Salud Física de MSQOL 0	50,5	20	29,05983	6,49798					
Subescala de Salud Física de MSQOL 90	56,75	20	32,37425	7,2391					
Diferencias emparejadas									
	Media	Dev. Est.	Error Est. Media		t	df	Sig. (bilateral)		
Intervalo de confianza al 95% de la diferencia									
				Inferior	Superior				
Subescala de Salud Física de MSQOL 0 - Subescala de Salud Física de MSQOL 90	-6,25	11,79596	2,63766	-11,77068	-0,72932	19	0,029		
un brazo de estudio = 2, Remisión = Sí, FME total = 1									
Subescala de Salud Física de MSQOL									
Producto; Remisión; Sin FME									
	Prueba	t	df	p		t	df	p	
	0-90	0,445	14	0,663		-2,37	19	0,029	

## Figura 2

Figura 3										
Brazo de estudio = 1, Remisión = Sí, FME total = 1										
	Subescala de Salud Física de MSQOL 0	Media	N	Dev. Est.	Error Est. Media					
	Subescala de Salud Física de MSQOL 90	52,5	28	29,36047	5,54861					
		58,9286	28	27,33053	5,16498					
	Diferencias emparejadas									
		Media	Dev. Est.	Error Est. Media	Intervalo de confianza al 95% de la diferencia		t	df	Sig. (bilateral)	
	Subescala de Salud Física de MSQOL 0 - Subescala de Salud Física de MSQOL 90	-6,42857	24,71531	4,67075	Inferior -16,01217 Superior 3,15503		-1,376	27	0,180	
	un brazo de estudio = 1, Remisión = Sí, FME total = 1									
Brazo de estudio = 2, Remisión = Sí, FME total = 1										
	Subescala de Salud Física de MSQOL 0	Media	N	Dev. Est.	Error Est. Media					
	Subescala de Salud Física de MSQOL 90	48,1132	53	29,3393	4,03006					
		54,9057	53	30,57919	4,20038					
	Diferencias emparejadas									
		Media	Dev. Est.	Error Est. Media	Intervalo de confianza al 95% de la diferencia		t	df	Sig. (bilateral)	
	Subescala de Salud Física de MSQOL 0 - Subescala de Salud Física de MSQOL 90	-6,79245	18,52997	2,54529	Inferior -11,89995 Superior -1,68496		-2,669	52	0,010	
	un brazo de estudio = 2, Remisión = Sí, FME total = 1									
	Subescala de Salud Física de MSQOL									
	Placebo; Remisión; 1 FME									
		Prueba	t	df	p		Prueba	t	df	p
		0-90	-1,376	27	0,18		0-90	-2,669	52	0,01

Figura 3

Figura 4											
Brazo de estudio = 1, Remisión = Sí, FME total = 1	Media	N	Dev. Est.	Error Est. Media	Intervalo de confianza al 95% de la diferencia			Sig. (bilateral)			
Subescala de Limitaciones debido a Problemas Físicos de MSQOL 0	29,4643	28	38,52222	7,28002	Inferior	Superior	df				
Subescala de Limitaciones debido a Problemas Físicos de MSQOL 90	39,2857	28	44,32026	8,37574							
	Diferencias emparejadas										
	Media	Dev. Est.	Error Est. Media		Inferior	Superior	df				
Subescala de Limitaciones debido a Problemas Físicos de MSQOL 0 - Subescala de Limitaciones debido a Problemas Físicos de MSQOL 90	-9,82143	33,56812	6,34378	-22,83779	3,19493	-1,548	27			0,133	
un brazo de estudio = 1, Remisión = Sí, FME total = 1											
Brazo de estudio = 2, Remisión = Sí, FME total = 1	Media	N	Dev. Est.	Error Est. Media	Intervalo de confianza al 95% de la diferencia			Sig. (bilateral)			
Subescala de Limitaciones debido a Problemas Físicos de MSQOL 0	27,3585	53	35,10429	4,82195	Inferior	Superior	df				
Subescala de Limitaciones debido a Problemas Físicos de MSQOL 90	38,6792	53	42,05252	5,77636							
	Diferencias emparejadas										
	Media	Dev. Est.	Error Est. Media		Inferior	Superior	df				
Subescala de Limitaciones debido a Problemas Físicos de MSQOL 0 - Subescala de Limitaciones debido a Problemas Físicos de MSQOL 90	-11,32075	37,19945	5,10974	-21,57419	-1,06732	-2,216	52			0,031	
un brazo de estudio = 2, Remisión = Sí, FME total = 1											
Sub. de Limitaciones debido a Problemas Físicos de MSQOL											
Placebo; Remisión; 1 FME	t	df	p	Sub. de Limitaciones debido a Problemas Físicos de MSQOL							
Prueba					Prueba	t	df				
0-90	-1,548	27	0,133		0-90	-2,216	52				0,031

Figura 4





Figura 6											
Brazo de estudio = 1, Remisión = Sí, FME total = 1											
Subescala de Dolor de MSQOL 0		Media	N	Dev. Est.	Error Est. Media						
Subescala de Dolor de MSQOL 90		61,0119	28	25,69343	4,8556						
		64,9405	28	24,61005	4,65086						
Diferencias emparejadas						t	df	Sig. (bilateral)			
		Media	Dev. Est.	Error Est. Media	Intervalo de confianza al 95% de la diferencia						
Subescala de Dolor de MSQOL 0 - Subescala de Dolor de MSQOL 90					Inferior	Superior					
un brazo de estudio = 1, Remisión = Sí, FME total = 1		-3,92857	14,79082	2,7952	-9,66385	1,80671	-1,405	27	0,171		
Brazo de estudio = 2, Remisión = Sí, FME total = 1											
Subescala de Dolor de MSQOL 0		Media	N	Dev. Est.	Error Est. Media						
Subescala de Dolor de MSQOL 90		62,4214	53	24,41531	3,3537						
		69,2453	53	23,6281	3,24557						
Diferencias emparejadas						t	df	Sig. (bilateral)			
		Media	Dev. Est.	Error Est. Media	Intervalo de confianza al 95% de la diferencia						
Subescala de Dolor de MSQOL 0 - Subescala de Dolor de MSQOL 90					Inferior	Superior					
un brazo de estudio = 2, Remisión = Sí, FME total = 1		-6,8239	15,97696	2,1946	-11,2277	-2,4201	-3,109	52	0,003		
		Subescala de Dolor de MSQOL				Subescala de Dolor de MSQOL					
		Placebo; Remisión; 1 FME				Producto; Remisión; 1 FME					
		Prueba	t	df	p						
		0-90	-1,405	27	0,171	0-90	-3,109	52	0,003		

Figura 6

Figura 7											
Brazo de estudio = 1, Remisión = No, FME total = 0											
Puntuación Compuesta de MFIS 0		Media	N	Dev. Est.	Error Est. Media						
Puntuación Compuesta de MFIS 90		48,2857	7	19,24157	7,27263						
		43,7143	7	17,20188	6,5017						
Diferencias emparejadas											
		Media	Dev. Est.	Error Est. Media	Intervalo de confianza al 95% de la diferencia						
Puntuación Compuesta de MFIS 0 - Puntuación Compuesta de MFIS 90		4,57143	22,5378	8,51849	Inferior -16,2726	Superior 25,41542	0,537	6	0,611		
un brazo de estudio = 1, Remisión = No, FME total = 0											
Brazo de estudio = 2, Remisión = No, FME total = 0											
Puntuación Compuesta de MFIS 0		Media	N	Dev. Est.	Error Est. Media						
Puntuación Compuesta de MFIS 90		56	16	12,97176	3,24294						
		48,625	16	18,93806	4,73451						
Diferencias emparejadas											
		Media	Dev. Est.	Error Est. Media	Intervalo de confianza al 95% de la diferencia						
Puntuación Compuesta de MFIS 0 - Puntuación Compuesta de MFIS 90		7,375	13,84618	3,46154	Inferior -0,00311	Superior 14,75311	2,131	15	0,050		
un brazo de estudio = 2, Remisión = No, FME total = 0											
Compuesto de MFIS											
Placebo; Recaida; Sin FME											
Prueba		t	df	p	Producto; Recaida; Sin FME						
0-90		0,537	6	0,611	Prueba	t	df	p			
					0-90	2,131	15	0,05			

Figura 7

Figura 8										
Brazo de estudio = 1, Remisión = No, FME total = 0										
	Subescala Física de MFIS 0	Media	N	Dev. Est.	Error Est. Media					
	Subescala Física de MFIS 90	23,1429	7	8,97085	3,39066					
		21	7	5,8023	2,19306					
	Diferencias emparejadas									
		Media	Dev. Est.	Error Est. Media	Intervalo de confianza al 95% de la diferencia					
					Inferior	Superior				
	Subescala Física de MFIS 0 - Subescala Física de MFIS 90	2,14286	8,62996	3,26182	-5,83852	10,12424	0,657	6	0,536	
	un brazo de estudio = 1, Remisión = No, FME total = 0									
Brazo de estudio = 2, Remisión = No, FME total = 0										
	Subescala Física de MFIS 0	Media	N	Dev. Est.	Error Est. Media					
	Subescala Física de MFIS 90	26,9375	16	5,79044	1,44761					
		23,75	16	7,87824	1,96956					
	Diferencias emparejadas									
		Media	Dev. Est.	Error Est. Media	Intervalo de confianza al 95% de la diferencia					
					Inferior	Superior				
	Subescala Física de MFIS 0 - Subescala Física de MFIS 90	3,1875	6,52399	1,631	-0,28889	6,66389	1,954	15	0,070	
	un brazo de estudio = 2, Remisión = No, FME total = 0									
	Subescala Física de MFIS									
	Placebo; Recaida; Sin FME									
		Prueba	t	df	p	Prueba	t	df	p	
		0-30	0,51	6	0,628	0-30	3,204	15	0,006	
		0-60	1,322	6	0,234	0-60	2,63	15	0,019	
		0-90	0,657	6	0,536	0-90	1,954	15	0,07	
		0-120	2,294	6	0,062	0-120	4,163	15	0,001	

Figura 8

Figura 9									
Brazo de estudio = 1, Remisión = No, FME total = 0	Media	N	Dev. Est.	Error Est. Media					
	Subescala Cognitiva de MFIS 0	20,7143	7	10,35558	3,91404				
	Subescala Cognitiva de MFIS 90	18,8571	7	10,97616	4,1486				
	Diferencias emparejadas					t	df	Sig. (bilateral)	
	Media	Dev. Est.	Error Est. Media	Intervalo de confianza al 95% de la diferencia					
				Inferior	Superior				
Subescala Cognitiva de MFIS 0 - Subescala Cognitiva de MFIS 90	1,85714	11,97815	4,52732	-9,2208	12,93509	0,41	6	0,696	
un brazo de estudio = 1, Remisión = No, FME total = 0									
Brazo de estudio = 2, Remisión = No, FME total = 0	Media	N	Dev. Est.	Error Est. Media					
Subescala Cognitiva de MFIS 0	23,375	16	8,98053	2,24513					
Subescala Cognitiva de MFIS 90	19,75	16	9,70567	2,42642					
	Diferencias emparejadas					t	df	Sig. (bilateral)	
	Media	Dev. Est.	Error Est. Media	Intervalo de confianza al 95% de la diferencia					
				Inferior	Superior				
Subescala Cognitiva de MFIS 0 - Subescala Cognitiva de MFIS 90	3,625	7,92359	1,9809	-0,59718	7,84718	1,83	15	0,087	
un brazo de estudio = 2, Remisión = No, FME total = 0									
	Subescala Cognitiva de MFIS			Subescala Cognitiva de MFIS					
	Placabo; Recaida; Sin FME			Producto; Recaida; Sin FME					
	Prueba	t	df	p		Prueba	t	df	p
	0-30	0,147	6	0,888		0-30	2,61	15	0,02
	0-60	1,078	6	0,323		0-60	2,766	15	0,014
	0-90	0,41	6	0,696		0-90	1,83	15	0,087
	0-120	1,722	6	0,136		0-120	5,053	15	0

Figura 9

Figura 10										
Brazo de estudio = 1, Remisión = No, FME total = 0										
	Puntuación Compuesta de Salud Física de MSQOL 0	Media	N	Dev. Est.	Error Est. Media	Intervalo de confianza al 95% de la diferencia				
		47,953	7	16,21375	6,12822	Inferior	Superior			
	Puntuación Compuesta de Salud Física de MSQOL 90	47,4023	7	17,43831	6,59106	-11,5802	12,68154	0,111	6	0,915
	Diferencias emparejadas							t	df	Sig. (bilateral)
		Media	Dev. Est.	Error Est. Media	Intervalo de confianza al 95% de la diferencia					
	Puntuación Compuesta de Salud Física de MSQOL 0 - Puntuación Compuesta de Salud Física de MSQOL 90	0,55067	13,11664	4,95763	Inferior	Superior				
	un brazo de estudio = 1, Remisión = No, FME total = 0				-11,5802	12,68154		0,111	6	0,915
Brazo de estudio = 2, Remisión = No, FME total = 0										
	Puntuación Compuesta de Salud Física de MSQOL 0	Media	N	Dev. Est.	Error Est. Media	Intervalo de confianza al 95% de la diferencia				
		29,6392	16	11,4956	2,8739	Inferior	Superior			
	Puntuación Compuesta de Salud Física de MSQOL 90	38,2576	16	16,28431	4,07108	-11,5802	12,68154	0,111	6	0,915
	Diferencias emparejadas							t	df	Sig. (bilateral)
		Media	Dev. Est.	Error Est. Media	Intervalo de confianza al 95% de la diferencia					
	Puntuación Compuesta de Salud Física de MSQOL 0 - Puntuación Compuesta de Salud Física de MSQOL 90	-8,61846	13,99408	3,49852	Inferior	Superior				
	un brazo de estudio = 2, Remisión = No, FME total = 0				-16,0754	-1,16154		-2,463	15	0,026
	Compuesto de Salud Física de MSQOL									
	Placebo: Recaida; Sin FME									
	Prueba	t	df	p	Compuesto de Salud Física de MSQOL			Producto: Recaida; Sin FME		
	0-90	0,111	6	0,915	Inferior	Superior		Prueba	t	p
					-16,0754	-1,16154		0-90	-2,463	0,026

Figura 10

Figura 11									
Brazo de estudio = 1, Remisión = No, FME total = 0									
	Puntuación Compuesta de Salud Mental de MSQOL 0	Media	N	Dev. Est.	Error Est. Media				
	Puntuación Compuesta de Salud Mental de MSQOL 90	60,6897	7	17,84546	6,74495				
		59,2424	7	23,55606	8,90335				
	Diferencias emparejadas					t	df		Sig. (bilateral)
		Media	Dev. Est.	Error Est. Media	Intervalo de confianza al 95% de la diferencia				
	Puntuación Compuesta de Salud Mental de MSQOL 0 - Puntuación Compuesta de Salud Mental de MSQOL 90	1,44729	19,92863	7,53231	Inferior	Superior			
	un brazo de estudio = 1, Remisión = No, FME total = 0				-16,9836	19,87819	0,192	6	0,854
Brazo de estudio = 2, Remisión = No, FME total = 0									
	Puntuación Compuesta de Salud Mental de MSQOL 0	Media	N	Dev. Est.	Error Est. Media				
	Puntuación Compuesta de Salud Mental de MSQOL 90	38,1046	16	13,13469	3,28367				
		50,941	16	18,98135	4,74534				
	Diferencias emparejadas					t	df		Sig. (bilateral)
		Media	Dev. Est.	Error Est. Media	Intervalo de confianza al 95% de la diferencia				
	Puntuación Compuesta de Salud Mental de MSQOL 0 - Puntuación Compuesta de Salud Mental de MSQOL 90	-12,8364	15,09427	3,77357	Inferior	Superior			
	un brazo de estudio = 2, Remisión = No, FME total = 0				-20,8795	-4,79321	-3,402	15	0,004
Compuesto de Salud Mental de MSQOL									
Producto; Recaida; Sin FME									
	Prueba	t	df	p	Prueba	t	df	p	
	0-90	0,192	6	0,854	0-90	-3,402	15	0,004	

Figura 11





Figura 13									
Brazo de estudio = 1, Remisión = No, FME total = 0									
	Subescala de Función Cognitiva de MSQOL 0	Media	N	Dev. Est.	Error Est. Media				
	Subescala de Función Cognitiva de MSQOL 90	60	7	28,86751	10,91089				
		61,4286	7	25,44836	9,61858				
	Diferencias emparejadas								
		Media	Dev. Est.	Error Est. Media			t	df	Sig. (bilateral)
						Intervalo de confianza al 95% de la diferencia			
						Inferior	Superior		
	Subescala de Función Cognitiva de MSQOL 0 - Subescala de Función Cognitiva de MSQOL 90	-1,42857	25,44836	9,61858	-24,9644	22,10724	-0,149	6	0,887
	un brazo de estudio = 1, Remisión = No, FME total = 0								
Brazo de estudio = 2, Remisión = No, FME total = 0									
	Subescala de Función Cognitiva de MSQOL 0	Media	N	Dev. Est.	Error Est. Media				
	Subescala de Función Cognitiva de MSQOL 90	48,125	16	25,68235	6,42059				
		57,8125	16	25,94666	6,48667				
	Diferencias emparejadas								
		Media	Dev. Est.	Error Est. Media			t	df	Sig. (bilateral)
						Intervalo de confianza al 95% de la diferencia			
						Inferior	Superior		
	Subescala de Función Cognitiva de MSQOL 0 - Subescala de Función Cognitiva de MSQOL 90	-9,6875	16,3777	4,09443	-18,4146	-0,96044	-2,366	15	0,032
	un brazo de estudio = 2, Remisión = No, FME total = 0								
		Subescala de Función Cognitiva de MSQOL							
		Placebo; Recaida: Sin FME							
		Prueba	t	df	p				
		0-90	-0,149	6	0,887				
						Producto; Recaida: Sin FME	t	df	p
						0-90	-2,366	15	0,032

Figura 13

Figura 14									
Brazo de estudio = 1, Remisión = No, FME total = 1									
	Puntuación Compuesta de MSIS 0	Media	N	Dev. Est.	Error Est. Media				
	Puntuación Compuesta de MSIS 90	85,1 79,3	10 10	19,82955 20,16625	6,27065 6,37713				
	Diferencias emparejadas								
		Media	Dev. Est.	Error Est. Media	Intervalo de confianza al 95% de la diferencia				
	Puntuación Compuesta de MSIS 0 - Puntuación Compuesta de MSIS 90	5,8	16,91022	5,34748	Inferior -6,29684	Superior 17,89684			
	un brazo de estudio = 1, Remisión = No, FME total = 1						1,085	9	0,306
Brazo de estudio = 2, Remisión = No, FME total = 1									
	Puntuación Compuesta de MSIS 0	Media	N	Dev. Est.	Error Est. Media				
	Puntuación Compuesta de MSIS 90	89,8696 71,5217	23 23	20,82024 19,97469	4,34132 4,16501				
	Diferencias emparejadas								
		Media	Dev. Est.	Error Est. Media	Intervalo de confianza al 95% de la diferencia				
	Puntuación Compuesta de MSIS 0 - Puntuación Compuesta de MSIS 90	18,34783	20,12599	4,19656	Inferior 9,6447	Superior 27,05096			
	un brazo de estudio = 2, Remisión = No, FME total = 1						4,372	22	0,000
Compuesto de MSIS									
Placebo; Recaida; 1 FME									
	Prueba	t	df	p	Producto; Recaida; 1 FME				
	0-90	1,085	9	0,306	Prueba	t	df	p	
					0-90	4,372	22	0,000	

Figura 14

Figura 15									
Brazo de estudio = 1, Remisión = No, FME total = 1									
	Puntuación Compuesta de MFIS 0	Media	N	Dev. Est.	Error Est. Media				
	Puntuación Compuesta de MFIS 90	51	10	15,28252	4,83276				
		45,1	10	15,83561	5,00766				
	Diferencias emparejadas								
		Media	Dev. Est.	Error Est. Media	Intervalo de confianza al 95% de la diferencia				
					Inferior	Superior			
	Puntuación Compuesta de MFIS 0 - Puntuación Compuesta de MFIS 90	5,9	9,75762	3,08563	-1,08018	12,88018	1,912	9	0,088
	un brazo de estudio = 1, Remisión = No, FME total = 1								
Brazo de estudio = 2, Remisión = No, FME total = 1									
		Media	N	Dev. Est.	Error Est. Media				
	Puntuación Compuesta de MFIS 0	54,8696	23	16,43528	3,42699				
	Puntuación Compuesta de MFIS 90	41,2609	23	14,5609	3,03616				
	Diferencias emparejadas								
		Media	Dev. Est.	Error Est. Media	Intervalo de confianza al 95% de la diferencia				
					Inferior	Superior			
	Puntuación Compuesta de MFIS 0 - Puntuación Compuesta de MFIS 90	13,6087	15,43532	3,21849	6,93396	20,28343	4,228	22	0,000
	un brazo de estudio = 2, Remisión = No, FME total = 1								
		Compuesto de MFIS			Compuesto de MFIS				
		Placebo; Recaida: 1 FME			Producto; Recaida: 1 FME				
		Prueba	t	df	p	Prueba	t	df	p
		0-90	1,912	9	0,088	0-90	4,228	22	0,000

Figura 15

Figura 16									
Brazo de estudio = 1, Remisión = No, FME total = 1									
	Subescala Física de MFIS 0	Media	N	Dev. Est.	Error Est. Media				
	Subescala Física de MFIS 90	24,8	10	5,61348	1,77514				
		21,9	10	7,37036	2,33071				
	Diferencias emparejadas								
		Media	Dev. Est.	Error Est. Media	Intervalo de confianza al 95% de la diferencia				
	Subescala Física de MFIS 0 - Subescala Física de MFIS 90	2,9	5,06513	1,60174	Inferior	Superior			
	un brazo de estudio = 1, Remisión = No, FME total = 1				-0,72338	6,52338	1,811	9	0,104
Brazo de estudio = 2, Remisión = No, FME total = 1									
	Subescala Física de MFIS 0	Media	N	Dev. Est.	Error Est. Media				
	Subescala Física de MFIS 90	27,087	23	5,59962	1,1676				
		20,2174	23	7,03211	1,4663				
	Diferencias emparejadas								
		Media	Dev. Est.	Error Est. Media	Intervalo de confianza al 95% de la diferencia				
	Subescala Física de MFIS 0 - Subescala Física de MFIS 90	6,86957	7,45474	1,55442	Inferior	Superior			
	un brazo de estudio = 2, Remisión = No, FME total = 1				3,64589	10,09324	4,419	22	0,000
Subescala Física de MFIS									
Placebo; Recaida; 1 FME									
	Prueba	t	df	p	Subescala Física de MFIS				
	0-90	1,811	9	0,104	Prueba	t	df	p	
					0-90	4,419	22	0,0000	

Figura 16

Figura 17									
Brazo de estudio = 1, Remisión = No, FME total = 1									
	Subescala Cognitiva de MFIS 0	Media	N	Dev. Est.	Error Est. Media				
	Subescala Cognitiva de MFIS 90	21,3	10	10,52035	3,32683				
		19,2	10	8,4037	2,65748				
	Diferencias emparejadas								
		Media	Dev. Est.	Error Est. Media	Intervalo de confianza al 95% de la diferencia		t	df	Sig. (bilateral)
	Subescala Cognitiva de MFIS 0 - Subescala Cognitiva de MFIS 90	2,1	5,87745	1,85861	Inferior -2,10448	Superior 6,30448	1,13	9	0,288
	un brazo de estudio = 1, Remisión = No, FME total = 1								
Brazo de estudio = 2, Remisión = No, FME total = 1									
	Subescala Cognitiva de MFIS 0	Media	N	Dev. Est.	Error Est. Media				
	Subescala Cognitiva de MFIS 90	22,3043	23	10,89385	2,27152				
		17,1739	23	8,93233	1,86252				
	Diferencias emparejadas								
		Media	Dev. Est.	Error Est. Media	Intervalo de confianza al 95% de la diferencia		t	df	Sig. (bilateral)
	Subescala Cognitiva de MFIS 0 - Subescala Cognitiva de MFIS 90	5,13043	8,75061	1,82463	Inferior 1,34639	Superior 8,91448	2,812	22	0,010
	un brazo de estudio = 2, Remisión = No, FME total = 1								
	Subescala Cognitiva de MFIS								
	Placebo; Recaida; 1 FME								
	Prueba	t	df	p			Prueba	t	df
	0-90	1,13	9	0,288			0-90	2,812	22
									0,01

Figura 17

Figura 18									
Brazo de estudio = 1, Remisión = No, FME total = 1									
	Subescala Psicosocial de MFIS 0	Media	N	Dev. Est.	Error Est. Media	Intervalo de confianza al 95% de la diferencia			
	Subescala Psicosocial de MFIS 90	4,9	10	1,59513	0,50442				
		4	10	1,88562	0,59628				
	Diferencias emparejadas					t	df	Sig. (bilateral)	
		Media	Dev. Est.	Error Est. Media					
	Subescala Psicosocial de MFIS 0 - Subescala Psicosocial de MFIS 90	0,9	1,44914	0,45826	Inferior	Superior	9	0,081	
	un brazo de estudio = 1, Remisión = No, FME total = 1								
Brazo de estudio = 2, Remisión = No, FME total = 1									
	Subescala Psicosocial de MFIS 0	Media	N	Dev. Est.	Error Est. Media	Intervalo de confianza al 95% de la diferencia			
	Subescala Psicosocial de MFIS 90	5,4783	23	2,27375	0,47411				
		3,8696	23	2,09554	0,43695				
	Diferencias emparejadas					t	df	Sig. (bilateral)	
		Media	Dev. Est.	Error Est. Media					
	Subescala Psicosocial de MFIS 0 - Subescala Psicosocial de MFIS 90	1,6087	1,9007	0,39632	Inferior	Superior	22	0,001	
	un brazo de estudio = 2, Remisión = No, FME total = 1								
	Subescala Psicosocial de MFIS				Subescala Psicosocial de MFIS				
	Placebo; Recatida; 1 FME				Producto; Recatida; 1 FME				
	Prueba	t	df	p	Prueba	t	df	p	
	0-90	1,964	9	0,081	0-90	4,059	22	0,001	

Figura 18

Figura 19										
Brazo de estudio = 1, Remisión = No, FME total = 1										
	Puntuación Compuesta de Salud Física de MSQOL 0	Media	N	Dev. Est.	Error Est. Media					
	Puntuación Compuesta de Salud Física de MSQOL 90	37,5899	10	13,94698	4,41042					
		38,9356	10	11,6282	3,67716					
	Diferencias emparejadas									
		Media	Dev. Est.	Error Est. Media	Intervalo de confianza al 95% de la diferencia					
	Puntuación Compuesta de Salud Física de MSQOL 0 - Puntuación Compuesta de Salud Física de MSQOL 90	-1,34567	5,53123	1,74913	Inferior	Superior				
	un brazo de estudio = 1, Remisión = No, FME total = 2				-5,30247	2,61113	-0,769	9	0,461	
	Brazo de estudio = 2, Remisión = No, FME total = 1	Media	N	Dev. Est.	Error Est. Media					
	Puntuación Compuesta de Salud Física de MSQOL 0	37,2023	23	14,24985	2,9713					
	Puntuación Compuesta de Salud Física de MSQOL 90	48,9443	23	16,3515	3,40952					
	Diferencias emparejadas									
		Media	Dev. Est.	Error Est. Media	Intervalo de confianza al 95% de la diferencia					
	Puntuación Compuesta de Salud Física de MSQOL 0 - Puntuación Compuesta de Salud Física de MSQOL 90	-11,742	13,85737	2,88946	Inferior	Superior				
	un brazo de estudio = 2, Remisión = No, FME total = 2				-17,7344	-5,74962	-4,064	22	0,001	
	Puntuación Compuesta de Salud Física de MSQOL									
	Placebo; Recaida; 1 FME									
	Prueba	t	df	p	Prueba	t	df	p		
	0-90	-0,769	9	0,461	0-90	-4,064	22	0,001		

Figura 19

Figura 20									
Brazo de estudio = 1, Remisión = No, FME total = 1									
	Subescala de Salud Física de MSQOL 0	Media	N	Dev. Est.	Error Est. Media				
	Subescala de Salud Física de MSQOL 90	39,5	10	26,29427	8,31498				
		36,5	10	23,57612	7,45542				
	Diferencias emparejadas								
						t	df		Sig. (bilateral)
		Media	Dev. Est.	Error Est. Media	Intervalo de confianza al 95% de la diferencia				
					Inferior	Superior			
	Subescala de Salud Física de MSQOL 0 - Subescala de Salud Física de MSQOL 90	3	28,49951	9,01234	-17,3873	23,38732	0,333	9	0,747
	un brazo de estudio = 1, Remisión = No, FME total = 1								
Brazo de estudio = 2, Remisión = No, FME total = 1									
	Subescala de Salud Física de MSQOL 0	Media	N	Dev. Est.	Error Est. Media				
	Subescala de Salud Física de MSQOL 90	33,4783	23	22,7853	4,75106				
		43,913	23	29,34731	6,11934				
	Diferencias emparejadas								
		Media	Dev. Est.	Error Est. Media	Intervalo de confianza al 95% de la diferencia				
					Inferior	Superior			
	Subescala de Salud Física de MSQOL 0 - Subescala de Salud Física de MSQOL 90	-10,4348	18,14794	3,78411	-18,2825	-2,58702	-2,758	22	0,011
	un brazo de estudio = 2, Remisión = No, FME total = 1								
		Subescala de Salud Física de MSQOL					Subescala de Salud Física de MSQOL		
		Placebo; Recatida; 1 FME					Producto; Recatida; 1 FME		
		Prueba	t	df	p		Prueba	t	df
		0-90	0,333	9	0,747		0-90	-2,758	22
									0,011



Figura 21										
Brazo de estudio = 1, Remisión = No, FME total = 1										
	Subescala de Limitaciones debido a Problemas Físicos de MSQOL 0	Media	N	Dev. Est.	Error Est. Media					
		5	10	10,54093	3,33333					
	Subescala de Limitaciones debido a Problemas Físicos de MSQOL 90	Media	N	Dev. Est.	Error Est. Media					
		12,5	10	24,29563	7,68295					
		Diferencias emparejadas					t	df	Sig. (bilateral)	
		Media	Dev. Est.	Error Est. Media	Intervalo de confianza al 95% de la diferencia					
					Inferior	Superior				
	Subescala de Limitaciones debido a Problemas Físicos de MSQOL 0 - Subescala de Limitaciones debido a Problemas Físicos de MSQOL 90	-7,5	16,87371	5,33594	-19,5707	4,57073	-1,406	9	0,193	
	un brazo de estudio = 1, Remisión = No, FME total = 1									
Brazo de estudio = 2, Remisión = No, FME total = 1										
	Subescala de Limitaciones debido a Problemas Físicos de MSQOL 0	Media	N	Dev. Est.	Error Est. Media					
		15,2174	23	27,9398	5,82585					
	Subescala de Limitaciones debido a Problemas Físicos de MSQOL 90	Media	N	Dev. Est.	Error Est. Media					
		29,3478	23	34,2552	7,1427					
		Diferencias emparejadas					t	df	Sig. (bilateral)	
		Media	Dev. Est.	Error Est. Media	Intervalo de confianza al 95% de la diferencia					
					Inferior	Superior				
	Subescala de Limitaciones debido a Problemas Físicos de MSQOL 0 - Subescala de Limitaciones debido a Problemas Físicos de MSQOL 90	-14,1304	29,98682	6,25268	-27,0977	-1,16316	-2,26	22	0,034	
	un brazo de estudio = 2, Remisión = No, FME total = 1									
		Sub. de Limitaciones debido a Problemas Físicos de MSQOL			Sub. de Limitaciones debido a Problemas Físicos de MSQOL					
		Placebo; Recaida; 1 FME			Producto; Recaida; 1 FME					
		Prueba	t	df	p	Prueba	t	df	p	
		0-90	-1,406	9	0,193	0-90	-2,26	22	0,034	

Figura 21

Figura 22									
Brazo de estudio = 1, Remisión = No, FME total = 1	Media	N	Dev. Est.	Error Est. Media					
Subescala de Dolor de MSQOL 0	48,6667	10	27,54121	8,7093					
Subescala de Dolor de MSQOL 90	49	10	25,81032	8,16194					
	Diferencias emparejadas					t	df		Sig. (bilateral)
	Media	Dev. Est.	Error Est. Media	Intervalo de confianza al 95% de la diferencia					
Subescala de Dolor de MSQOL 0 - Subescala de Dolor de MSQOL 90	-0,33333	13,35184	4,22222	Inferior -9,88466 Superior 9,218		-0,079	9		0,939
un brazo de estudio = 1, Remisión = No, FME total = 1									
Brazo de estudio = 2, Remisión = No, FME total = 1	Media	N	Dev. Est.	Error Est. Media					
Subescala de Dolor de MSQOL 0	50,0725	23	25,5667	5,33103					
Subescala de Dolor de MSQOL 90	68,7681	23	24,00135	5,00463					
	Diferencias emparejadas					t	df		Sig. (bilateral)
	Media	Dev. Est.	Error Est. Media	Intervalo de confianza al 95% de la diferencia					
Subescala de Dolor de MSQOL 0 - Subescala de Dolor de MSQOL 90	-18,6957	20,69473	4,31515	Inferior -27,6447 Superior -9,74658		-4,333	22		0,000
un brazo de estudio = 2, Remisión = No, FME total = 1									
	Subescala de Dolor de MSQOL								
	Placebo; Recaida; 1 FME								
	Prueba	t	df	p		Prueba	t	df	p
	0-90	-0,079	9	0,939		0-90	-4,333	22	0

Figura 22

Figura 23									
Brazo de estudio = 1, Remisión = No, FME total = 1	Media	N	Dev. Est.	Error Est. Media					
	Subescala de Función Social de MSQOL 0	10	10,54093	3,33333					
	Subescala de Función Social de MSQOL 90	10	13,29276	4,20354					
	Diferencias emparejadas								
	Media	Dev. Est.	Error Est. Media	Intervalo de confianza al 95% de la diferencia					
	-12,5	17,67767	5,59017	Inferior	Superior	-2,236	9	0,052	
	Subescala de Función Social de MSQOL 0 - Subescala de Función Social de MSQOL 90 un brazo de estudio = 1, Remisión = No, FME total = 1								
Brazo de estudio = 2, Remisión = No, FME total = 1	Media	N	Dev. Est.	Error Est. Media					
	Subescala de Función Social de MSQOL 0	23	23,08783	4,81415					
	Subescala de Función Social de MSQOL 90	23	17,89756	3,7319					
	Diferencias emparejadas								
	Media	Dev. Est.	Error Est. Media	Intervalo de confianza al 95% de la diferencia					
	-17,3913	20,0871	4,18845	Inferior	Superior	-4,152	22	0,000	
	Subescala de Función Social de MSQOL 0 - Subescala de Función Social de MSQOL 90 un brazo de estudio = 2, Remisión = No, FME total = 1								
Subescala de Función Social de MSQOL		Subescala de Función Social de MSQOL							
Placebo; Recaida; 1 FME		Producto; Recaida; 1 FME							
Prueba	t	df	p	Prueba					
0-90	-2,236	9	0,052	0-90			t	df	p
							-4,152	22	0

## Figura 23