

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 525 072**

21 Número de solicitud: 201300574

51 Int. Cl.:

A01K 67/027 (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION

B1

22 Fecha de presentación:

14.06.2013

43 Fecha de publicación de la solicitud:

17.12.2014

Fecha de la concesión:

22.09.2015

45 Fecha de publicación de la concesión:

29.09.2015

73 Titular/es:

**UNIVERSIDAD DE SEVILLA (50.0%)
OTRI-Pabellón de Brasil, Paseo de las Delicias
s/n**

**41012 Sevilla (Sevilla) ES y
UNIVERSIDAD PABLO DE OLAVIDE (50.0%)**

72 Inventor/es:

**CORDERO MORALES, Mario David;
DE MIGUEL RODRÍGUEZ, Manuel;
CARRIÓN RODRÍGUEZ, Ángel Manuel;
SÁNCHEZ ALCAZAR, José Antonio y
FONTÁN LOZANO, Ángela**

74 Agente/Representante:

GONZALEZ CARVAJAL, Ramón

54 Título: **Modelo de roedor para fibromialgia y dolor crónico**

57 Resumen:

El objeto de la presente invención se refiere a un modelo de roedor para fibromialgia y dolor crónico, inducido por tratamientos farmacológicos y nutricionales, así como la evaluación de la respuesta mediante pruebas de imagen cerebral. Se ha demostrado que mediante la inhibición parcial de los niveles de Coenzima Q en roedores, se reproducen los síntomas más comunes de la fibromialgia como son dolor, depresión, ansiedad, trastorno de la memoria y del sueño así como todas las alteraciones biológicas descritas en la enfermedad como inflamación, estrés oxidativo, déficit de serotonina. Por otro lado, así mismo se demuestra la sobreexpresión de un gen marcador del dolor, lo que nos aporta una herramienta molecular para la evaluación y control del dolor.

ES 2 525 072 B1

DESCRIPCIÓN

Modelo de roedor para fibromialgia y dolor crónico

OBJETO DE LA INVENCION

5 El objeto de la presente invención se refiere a un modelo de roedor para fibromialgia y dolor crónico, inducido por tratamientos farmacológicos y nutricionales, así como la evaluación de la respuesta mediante pruebas de imagen cerebral. Se ha demostrado que mediante la inhibición parcial de los niveles de la polyprenyl-4-hydroxybenzoate transferase (Coq2p), involucrada en la síntesis de Coenzima Q, en roedores se reproducen los síntomas más comunes de la fibromialgia como son dolor, depresión, ansiedad, trastorno de la memoria y del sueño así como todas las alteraciones biológicas descritas en la enfermedad como inflamación, estrés oxidativo, déficit de serotonina. Por otro lado, así mismo se demuestra la sobre expresión de un gen marcador del dolor, lo que nos aporta una herramienta molecular para la evaluación y control del dolor.

15 Los sectores de actividad en los que se aplicaría serían por un lado la industria farmacéutica y la industria de productos nutricionales y alimenticios, donde se podrán evaluar los efectos de fármacos y productos nutricionales y alimenticios en los diferentes síntomas propios de la fibromialgia, así como sus efectos en el dolor crónico.

20 Por otro lado, otra de las industrias de aplicación de la invención sería las relacionadas con tecnología de imagen para el diagnóstico, donde la invención ofrece un modelo de puesta a punto y evaluación del dolor a nivel orgánico y su respuesta tras el tratamiento farmacológico.

ESTADO DE LA TÉCNICA

25 La fibromialgia es un síndrome de dolor crónico generalizado acompañado de otros síntomas como la depresión, ansiedad, fatiga o alteraciones del sueño. Su diagnóstico se realiza a partir de los criterios de clasificación establecidos por el Colegio Americano de Reumatología (ACR) (Wolfe et al., 1990) y no presenta alteraciones bioquímicas en ninguna prueba diagnóstica de rutina (Yunus et al., 1981), por lo que surge la necesidad de encontrar nuevos marcadores diagnósticos de la enfermedad. La prevalencia de la FM en los países industrializados oscila entre el 2% y el 4% en la población siendo 11 veces más frecuente en las mujeres que en los hombres (Lawrence et al., 2008), sin embargo los mecanismos etiopatogénicos de la enfermedad son aún desconocidos.

35 En los últimos años, nuevas investigaciones han aportado importantes datos para entender los mecanismos fisiopatológicos de la FM. Se ha determinado que diversas alteraciones en el metabolismo, transporte y recaptación de la serotonina (Cordero et al., 2011), así como en las citoquinas inflamatorias podrían tener un papel en la patogénesis de la FM (Cordero et al., 40 2013). Ningún medicamento ha mostrado una alta eficacia en el control de todos los síntomas de la FM, siendo una combinación racional e individualizada de fármacos el tratamiento más adecuado de esta enfermedad. La medicación mas usada en la actualidad para aliviar la sintomatología de la FM incluye analgésicos, ansiolíticos, antidepresivos tricíclicos y de otros tipos, relajantes musculares, inhibidores duales de la recaptación de serotonina y noradrenalina, inductores del sueño no benzodiazepínicos, modificadores del metabolismo de la dopamina, etc. No obstante, aunque existe un amplio número de fármacos de prescripción destinados a aliviar los síntomas de la FM estos solo son altamente efectivos en un porcentaje bajo de los pacientes (alrededor del 20% de estos mejoran considerablemente), pero acompañados de numerosos efecto secundarios.

50

Es por ello que urge la necesidad de encontrar y desarrollar un modelo animal lo más próximo posible al estado de la enfermedad. A este respecto se han desarrollado numerosos modelos en un intento de acercamiento a la realidad de la FM, pero todos ellos enfocados en el síntoma algésico. Se han desarrollado modelos de dolor mediante inyección intramuscular de salino
 5 ácido (Kim et al., 2009), carragenina (Wilson et al., 2006), TNF-alpha (Schafers et al., 2003), estrés por frío intermitente (Nishiyori and Ueda, 2008) e inhibición de aminas biogénicas (Nagakura et al., 2009), siendo este último el modelo que ha englobado más síntomas propios de la FM por incluir la depresión. En base a nuestro conocimiento, el modelo de Nagakura fue
 10 patentado en 2011 como un modelo animal de dolor crónico mediante depleción de aminas en el que defendían dentro de su utilidad el desarrollo de depresión además de dolor (United States Patent Application N° 20110110862). Además, varios modelos animales de dolor crónico han sido desarrollados para el estudio de tratamientos antinociceptivos. La mayoría de estos modelos han sido desarrollados mediante la inducción de daño en nervios periféricos (Motoyama et al., 2013), o mediante el uso de carragenina (Chen et al., 2012) en el que se
 15 consigue también parámetros inflamatorios. Sin embargo, no existen modelos animales en los que se den los parámetros inflamatorios, disminución de coenzima Q, dolor, depresión, alteraciones del sueño y alteraciones cognitivas, así como la sobre expresión de un marcador molecular de dolor como es el gen DREAM.

20 Por otro lado, otro de los parámetros encontrados en nuestro modelo es la activación del complejo inflamasoma el cual, está relacionado con el dolor de nuestro modelo (Ver figuras). El inflamasoma es un grupo de proteínas que participan en el sistema de detección y erradicación intracelular, siendo un aspecto fundamental del sistema inmune innato. Los modelos animales relacionados con alteraciones moleculares del complejo inflamasoma son modelos genéticos y
 25 no existen referencias sobre su relación con el dolor generalizado.

Nuestro modelo constituye un modelo animal de fácil desarrollo, debido a que se genera por administración farmacológica, para la evaluación del dolor generalizado, así como la fibromialgia, del cual no existe ningún modelo patentado.

30 Bibliografía

Chen WH, Tzen JT, Hsieh CL, Chen YH, Lin TJ, Chen SY, Lin YW. Attenuation of TRPV1 and TRPV4 Expression and Function in Mouse Inflammatory Pain Models Using
 35 Electroacupuncture. Evid Based Complement Alternat Med. 2012;2012:636848. doi: 10.1155/2012/636848.

Cordero MD, de Miguel M, Moreno-Fernández AM. Mitochondrial dysfunction in fibromyalgia and its implication in the pathogenesis of disease. Med Clin (Barc). 2011 Mar 12;136(6):252-6.
 40

Cordero MD, Diaz-Parrado E, Carrion AM, Alfonsi S, Sanchez-Alcazar JA, BullOn P, Battino M, de Miguel M. Is inflammation a mitochondrial dysfunction-dependent event in fibromyalgia? Antioxid Redox Signal. 2013 Mar 1;18(7):800-7.

45 Kim SH, Song J, Mun H, Park KU. Effect of the combined use of tramadol and milnacipran on pain threshold in an animal model of fibromyalgia. Korean J Intern Med 2009; 24: 139-142.

Lawrence RC, Felson DT, Helmick CG, Arnold LM, Choi H, Deyo RA, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II. Arthritis Rheum 2008;58:26-35.
 50

Motoyama N, Morita K, Kitayama T, Shiraishi S, Uezono Y, Nishimura F, Kanematsu T, Dohi T. Pain-releasing action of Platelet-activating factor (PAF) antagonists in neuropathic pain animal

models and the mechanisms of action. Eur J Pain. 2013 Jan 27. doi: 10.1002/j.1532-2149.2013.00289.x.

5 Nagakura Y, Oe T, Aoki T, Matsuoka, N. Biogenic amine depletion causes chronic muscular pain and tactile allodynia accompanied by depression: A putative animal model of fibromyalgia. Pain 2009; 146: 26-33.

10 Nishiyori M, Ueda H. Prolonged gabapentin analgesia in an experimental mouse model of fibromyalgia. Mol Pain 2008; 4: 52.

15 Schafers M, Sorkin LS, Sommer C. Intramuscular injection of tumor necrosis factor-alpha induces muscle hyperalgesia in rats. Pain 2003;104: 579-588.

20 Wilson HD, Wilson JR, Fuchs PN. Hyperbaric oxygen treatment decreases inflammation and mechanical hypersensitivity in an animal model of inflammatory pain. Brain Res 2006; 1098: 126-128.

25 Wolfe F et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. Arthritis Rheum 1990; 33: 160-172.

30 Yunus M, Masi AT, Calabro JJ, et al. Primary fibromyalgia (fibrositis): clinical study of 50 patients with matched normal controls. Sennin Arthritis Rheum 1981; 11:151-71.

35 ES2385138 T3, EP09833276.0 Astellas Pharma Inc. Tokyo. Nagakura, Yukinori y OE, Tomoya, "Modelo de roedor de enfermedad para dolor muscular crónico", prioridad JP2008319048.

DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

30 Figura 1: Grafica que muestra la evaluación nociceptiva del modelo (latencia en segundos). Porcentaje de animales con dolor.

Figura 2: Grafica que muestra la evaluación de depresión (tiempo de inmovilidad, segundos). Porcentaje de animales con síntoma.

35 Figura 3: Grafica que muestra la evaluación de ansiedad (tiempo en habitáculo protegido y exploración, en segundos). Porcentaje de animales con síntoma.

Figura 4: Grafica que muestra la evaluación de memoria (índice de discriminación de objeto familiar). Porcentaje de animales con síntoma.

40 Figura 5: Grafica que muestra la evaluación de sueño (% de periodos de reposo). Porcentaje de animales con síntoma.

45 Figura 6: Grafica que muestra los niveles de Coenzima Q en pacientes (a) y en modelo experimental (b) (pMol/mg Proteína).

Figura 7: Grafica que muestra los niveles séricos de serotonina en pacientes (a) y en modelo experimental (b) (ng/ml).

50 Figura 8: Grafica que muestra los niveles séricos de peroxidación lipídica como marcador de estrés oxidativo en pacientes (a) y en modelo experimental (b) (nMol/m1).

Figura 9: Grafica que muestra los niveles séricos de TNF-alpha en pacientes (a) y modelo experimental (b) (pg/ml).

Figura 10: Grafica que muestra los niveles de expresión de dream en células mononucleares de sangre periférica de pacientes y modelo experimental (unidades arbitrarias).

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

El dolor crónico constituye un problema de salud de vital importancia para la sociedad y de una gran prevalencia tanto en Europa, 19% (Breivik et al., 2006), y 26-34% en USA (Johannes et al., 2011). Por otro lado, la fibromialgia es una de las enfermedades de las incluidas en el dolor crónico mas prevalentes siendo casi un 5% de la población mundial (Lawrence et al., 2008). El estudio de los mecanismos moleculares del dolor, y más concretamente de la fibromialgia constituye uno de los retos de la ciencia, y por tanto para la industria farmacéutica en su misión de desarrollar fármacos cada vez más eficaces para su abordaje. Por tanto, son necesarios nuevos modelos animales que reúnan aquellas alteraciones moleculares que puedan ser dianas para el abordaje farmacológico.

Nuestro modelo ofrece tanto un modelo de roedor de fibromialgia que reproduce varios síntomas propios de la enfermedad (dolor, trastorno del sueño, de la memoria, depresión, ansiedad, etc.), así como varias de las alteraciones bioquímicas descritas en esta enfermedad (disfunción mitocondrial, estrés oxidativo, inflamación, déficit de serotonina, déficit de coenzima Q). Además, este modelo muestra alteraciones de un marcador molecular que regula la algesia, lo que lo hace además, un modelo ideal para demostrar el efecto analgésico de los fármacos mediante el control de la expresión del gen DREAM. Hasta la fecha, no se conocen modelos animales de fibromialgia patentados que incluya tanto sintomatología como bioquímica propias de la enfermedad, y además de desarrollo de una forma fácil de desarrollar.

1. Modelo de roedor de fibromialgia:

a. Para el testado y desarrollo de fármacos y productos nutricionales, alimentarios o dietéticos que puedan tener efectos en cualquier de los síntomas de la fibromialgia descritos en nuestro modelo (dolor, depresión, ansiedad, trastornos de la memoria y el sueño).

b. Para el testado y desarrollo de fármacos y productos nutricionales, alimentarios o dietéticos que puedan tener efectos en cualquier de las alteraciones bioquímicas y moleculares descritos en nuestro modelo (inflamación, déficit de serotonina, déficit de Coenzima Q, estrés oxidativo, sobre-expresión de DREAM)

c. El direccionamiento que lleve el fármaco conjugado a un vehículo como nanopartículas o liposomas que puedan ser estudiados sobre el efecto en diversos síntomas, como dolor, inflamación, depresión, etc.

d. Para la evaluación del dolor mediante escáneres cerebrales y su respuesta a los diferentes tratamientos farmacológicos.

2. Modelo de roedor de otros tipos de dolor (inflamatorio, neuropático, etc.):

a. Para el testado y desarrollo de fármacos y productos nutricionales, alimentarios o dietéticos que puedan tener efectos en el dolor mediante la determinación de parámetros inflamatorios y la expresión de DREAM.

5 El modelo ha sido desarrollado en roedores no consanguíneos de la cepa Swiss de 2-3 meses de edad, mediante la inducción una deficiencia parcial de los niveles de Coq2p por administración de p-amiobenzoato (PABA), un potente inhibidor de la polyprenyl-4-hydroxybenzoate transferasa. Los roedores inyectados intraperitonealmente 2 veces al día, siendo la dosis final diaria de 20 mg/Kg/día. El tratamiento se realiza hasta el día del sacrificio de los animales.

10 Tras los cinco primeros días de administración de PABA, se realizaron determinaciones conductuales para evaluar los síntomas. El test de placa caliente muestra una disminución de la latencia de respuesta al estímulo térmico tanto a temperaturas no dolorosas ($T^a < 50^{\circ}\text{C}$) como dolorosa ($T^a > 500^{\circ}\text{C}$), lo cual refleja alodinia e hiperalgesia respectivamente un incremento de dolor en los ratones tratados con PABA (Figura 1). Resultados similares se han observado también en el test de tail flick (Figura 1). Otros síntomas asociados con el dolor en la fibromialgia son la depresión y la ansiedad. Roedores tratados con PABA, además de mostrar dolor generalizado, al ser evaluados fue la depresión, usando la prueba de suspensión de la cola, mostraron mayor parálisis a lo largo de la prueba, un rasgo que se considera refleja depresión (Figura 2). Por último, el modelo de roedor fue sometido a la prueba de emergencia, en la cual los roedores modelos mostraron síntomas de ansiedad, como lo manifiesta el mayor tiempo de permanencia en el espacio de protección al compararlo con los roedores administrados con vehículo (Figura 3). En las pruebas de dolor y depresión la administración de PABA afecto de igual forma a machos y hembras, Sin embargo, el PABA solo afecto a las hembras en la prueba que denota ansiedad.

25 Los pacientes con fibromialgia presentan cierto grado de deterioro de la memoria. Mediante pruebas de reconocimiento de objetos, pudimos observar que los ratones tratados con PABA presentaban problemas de memoria (Figura 4). Por último, y gracias a un seguimiento de actividad en un campo abierto (40 x 40 x 30 cm) a lo largo de las 24h durante 3 días consecutivos se determinó el número de periodos de actividad de 15 minutos a lo largo de las 24h. En este sentido descubrimos un mayor número de periodos de actividad durante el día, tiempo en el cual los roedores descansan, en los animales tratados con PABA que en los controles. Estos datos sugieren alteraciones de sueño en nuestro modelo (Figura 5).

35 Desde un punto de vista bioquímico y molecular, los pacientes que sufren fibromialgia poseen deficiencia coenzima Q (CoQ) en células mononucleares de sangre periférica (Figura 6a); bajos niveles plasmáticos de serotonina (Figura 7a); altos niveles de peroxidación lipídica (Figura 8a) y TNF-alfa (Figura 9a) en plasma. Por ello en el modelo, se determinaron TNF-alpha, serotonina, y peroxidación lipídica, y niveles de coenzima Q en células mononucleares de sangre periférica. Tras los análisis, los roedores tratados con PABA mostraron un déficit en los niveles de Coenzima Q (Figura 6b), y serotonina (Figura 7b), así como altos niveles de estrés oxidativo (Figura 8b) e inflamación (Figura 9b). Por último, como los pacientes de FM poseen alta expresión de dream en células mononucleares de sangre periférica (Figura 10a), se cuantifico por RT-PCR la expresión de dream en el modelo de ratón. Los roedores tratados con PABA muestran un incremento significativo de la expresión de dream en células mononucleares de sangre periférica (Figura 10b).

45 Los parámetros bioquímicos e histológicos de los roedores no mostraron ninguna alteración relacionada con daño histológico o toxicológico (glucosa, colesterol triglicéridos, ácido úrico creatina quinasa, GOT y GPT).

50 MODO DE REALIZACIÓN DE LA INVENCION

Como animal a modelar utilizaremos roedores no consanguíneos de la cepa Swiss de 2-3 meses de edad. La no consanguineidad de esta cepa mimetizará la no consanguineidad de las

poblaciones humanas. En cada uno de los ensayos se utilizarán 15 animales por grupo experimental, lo que asegurará la fiabilidad estadística de los datos que se obtengan.

5 Con el fin de inhibir la Coq2p, administraremos a ratones con p-amiobenzoato (PABA), un potente inhibidor de la polyprenyl-4-hydroxybenzoate transferasa. Este fármaco será inyectado en 3 dosis diferentes (1, 10 y 50 mg/kg de peso de ratón) durante 1 mes. A parte de los tres grupos experimentales incluiremos un grupo de roedores no inyectados y otro inyectado con el vehículo donde se disuelve el PABA. Para asegurar que cada ratón recibe su dosis, cada ratón será pesado día a día, con el fin de calcular la dosis adecuada y administrarla intraperitoneal.

10 Con el fin de seguir el efecto de la administración de PABA en el tiempo, principalmente se realizarán una caracterización conductual de los roedores una semana antes de comenzar las administraciones de PABA, así como 7, 15, y 30 días después de la primera administración. Este diseño experimental nos dará una visión de cómo el PABA influye en la conducta de los ratones, siguiendo con especial interés las pruebas que delaten una alteración de la nocicepción (tail flick, hot plate, dolor visceral [J Neurochem (2007) 103:2629-39] y dolor muscular [J Neurosci (2007) 27:10000-6]). Antes de comenzar la administración de PABA y posteriormente a esta las pruebas de conducta dolorosa se complementarán con otros test conductuales que denoten otros síntomas que presentan los enfermos de fibromialgia:

20 Test de ansiedad: laberintos en cruz y campo abierto.

Test de depresión: Suspensión por el rabo.

25 Pruebas para poner de manifiesto debilidad muscular: Tensiómetro, cinta de caminar y rotarod.

Pruebas de aprendizaje y memoria: Pruebas de reconocimiento de objetos y laberinto en Y [J Neurosci (2007) 27: 10185-95].

30 Tras acabar el mes de tratamiento con PABA, los roedores serán sacrificados y se obtendrán:

Sangre: La sangre será el punto de partida para obtener suero o bien aislar leucocitos. En el suero se realizarán medidas de glucosa, triglicéridos, colesterol, lactato, proteínas, potencial redox, proteína oxidada, etc. En los leucocitos se medirá coenzima Q.

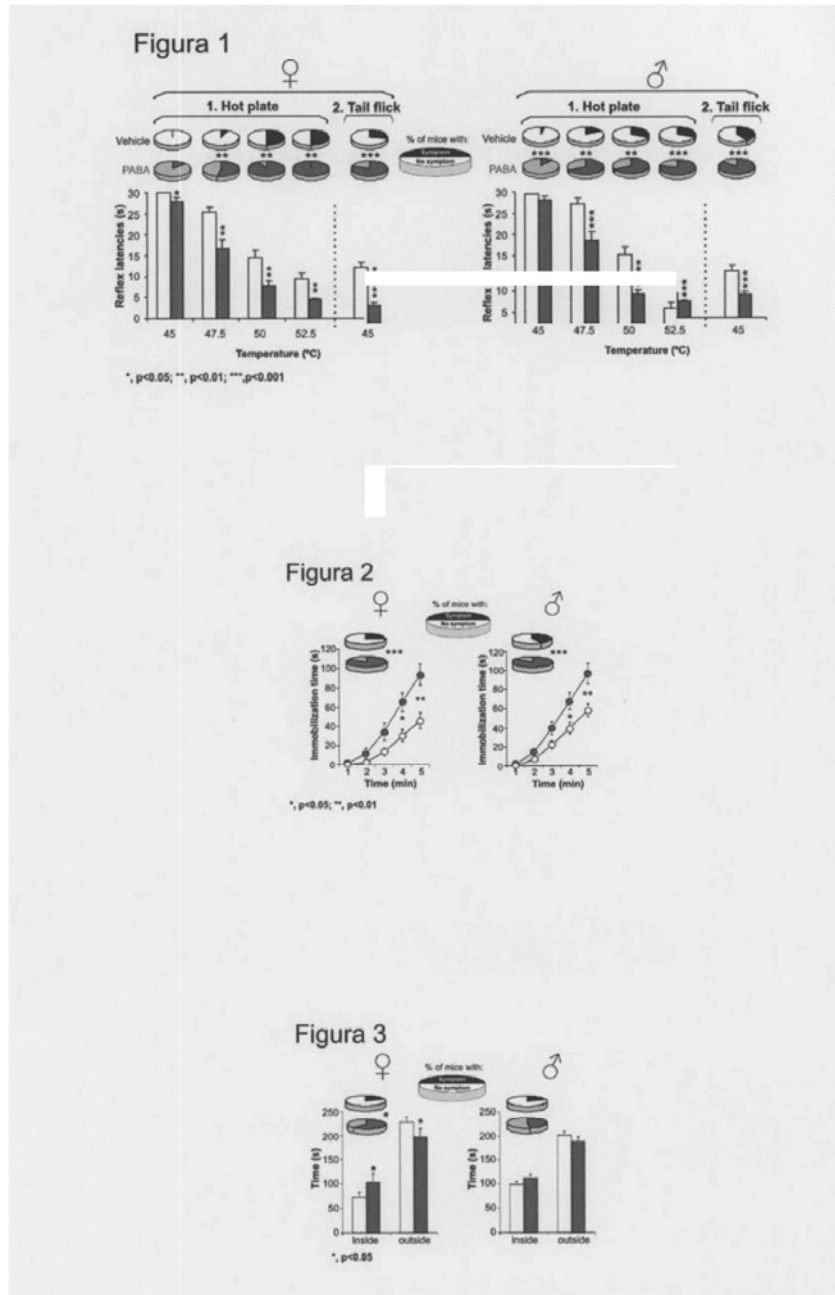
35 Sistema nervioso central: En el sistema nervioso central se realizarán tinciones inmunohistoquímicas para la proteína c-fos, un marcador de actividad neuronal, en centros encargados de modular la sensación dolorosa: medula espinal, tálamo, sustancia gris periacueductal, corteza cingulada, etc.

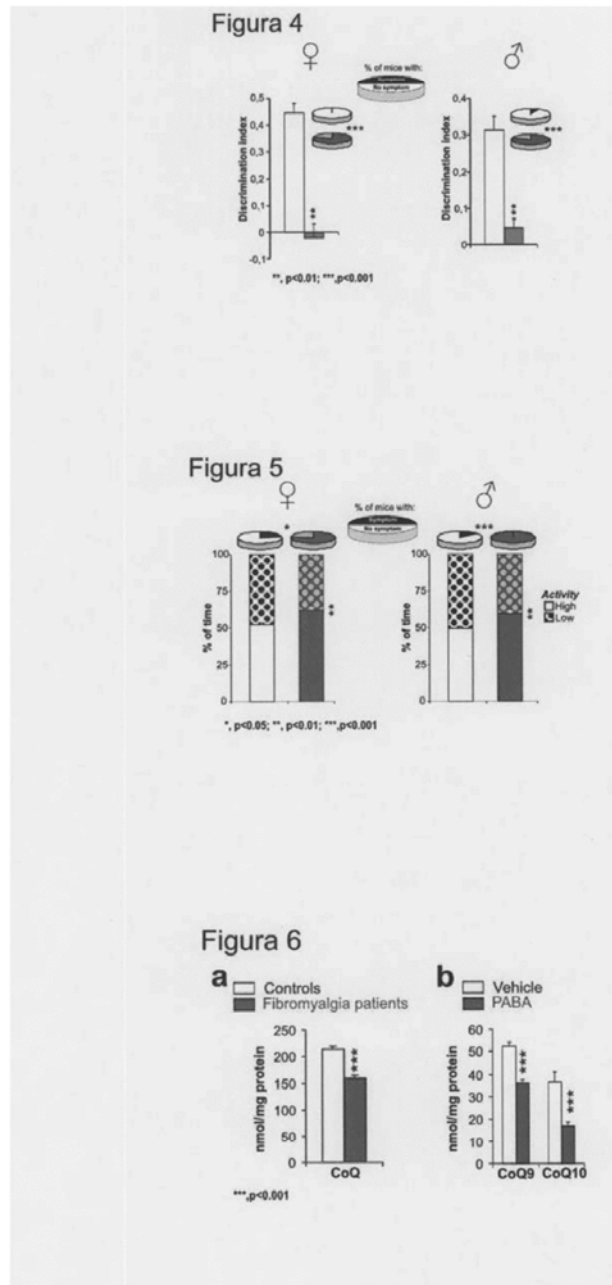
40 Músculo esquelético estriado: En las necrosias de músculo se realizarán mediciones de coenzima Q, actividades mitocondriales, actividad citocromo c oxidasa y morfología y número de mitocondrias.

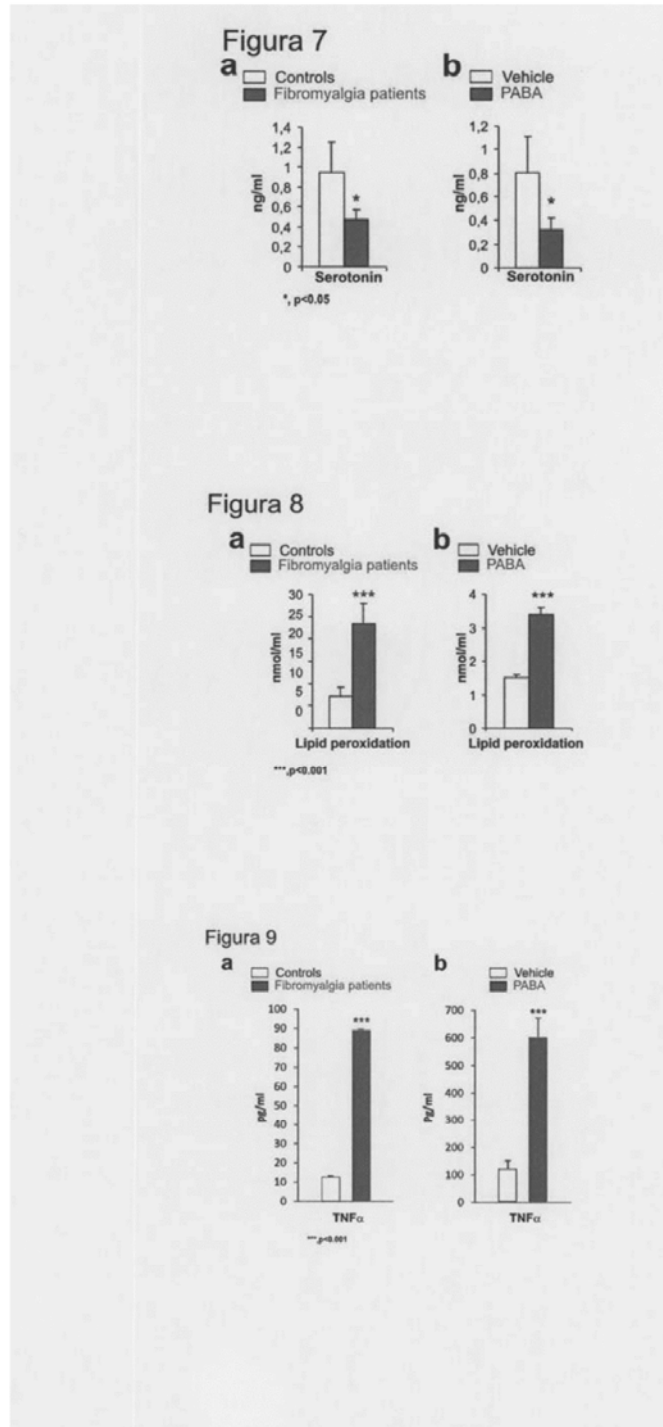
45

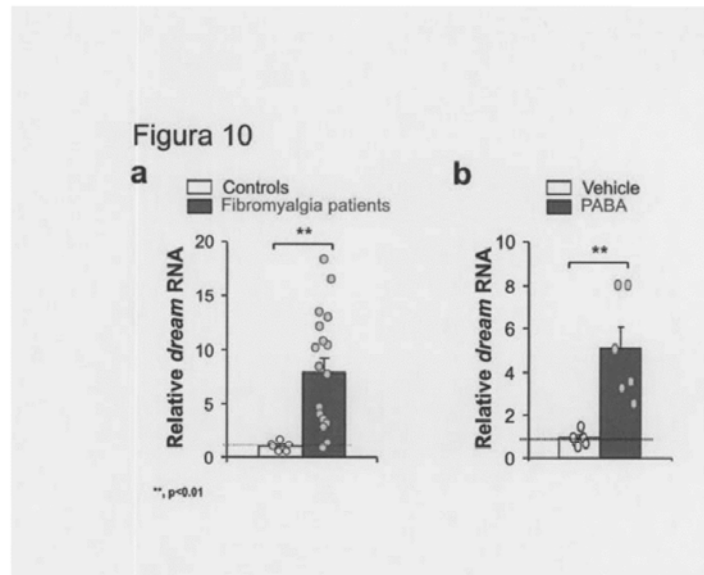
REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de obtención de modelo de roedor caracterizado porque consiste en la inducción de una deficiencia parcial de los niveles de Coq2p por administración de p-amiobenzoato (PABA), un potente inhibidor de la polypreny1-4-hydroxybenzoate transferasa.
5
2. Procedimiento de obtención de modelo de roedor según reivindicación 1 caracterizado porque se aplica inyectando al roedor intraperitonealmente 2 veces al día, siendo la dosis final diaria de 20 mg/Kg/día con resultados perceptibles a los 5 días de tratamiento continuo.
- 10 3. Modelo de roedor según el procedimiento descrito en reivindicaciones anteriores, caracterizado por el incremento en los niveles de inflamación y estrés oxidativo, por el déficit de Coenzima Q y serotonina , por el incremento de la expresión de DREAM, así como por el incremento de los niveles de dolor, ansiedad, depresión, trastorno del sueño y de la memoria.
- 15 4. Uso del modelo de roedor descrito en reivindicaciones anteriores para fibromialgia y dolor crónico, preferentemente para dolor inflamatorio o neuropático, para el testado y desarrollo de fármacos y productos nutricionales, alimentarios o dietéticos que puedan tener efectos en el dolor mediante la determinación de parámetros inflamatorios y la expresión de DREAM.
- 20 5. Uso del modelo de roedor descrito en reivindicaciones anteriores para fibromialgia y dolor crónico, preferentemente para el testado y desarrollo de fármacos y productos nutricionales, alimentarios o dietéticos que puedan tener efectos en cualquier de las alteraciones bioquímicas y moleculares descritos en nuestro modelo tales como, inflamación, déficit de serotonina, déficit de Coenzima Q, estrés oxidativo, sobre-expresión de DREAM.
- 25 6. Uso del modelo de roedor descrito en reivindicaciones anteriores para fibromialgia y dolor crónico, preferentemente para el direccionamiento que lleve el fármaco conjugado a un vehículo como nanopartículas o liposomas que puedan ser estudiados sobre el efecto en diversos síntomas, tales como dolor, inflamación, depresión.
- 30 7. Uso del modelo de roedor descrito en reivindicaciones anteriores para fibromialgia y dolor crónico, preferentemente para la evaluación del dolor mediante escáneres cerebrales y su respuesta a los diferentes tratamientos farmacológicos.











②① N.º solicitud: 201300574

②② Fecha de presentación de la solicitud: 14.06.2013

③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤① Int. Cl.: **A01K67/027** (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	CORDERO MARIO D et al., "Is inflammation a mitochondrial dysfunction-dependent event in fibromyalgia?". Antioxidants & redox signaling (2013), Vol: 18 No: 7, Págs: 800-807 Doi: doi:10.1089/ars.2012.4892, pubmed:22938055, todo el documento. Citado en la solicitud.	1-7
A	CORDERO MARIO D et al., "Coenzyme Q(10): A novel therapeutic approach for Fibromyalgia? Case series with 5 patients". Mitochondrion (2011), Vol: 11, No: 4, Págs: 623-625, Doi: doi:10.1016/j.mito.2011.03.122, todo el documento.	1-7
A	PIERREL FABIEN et al., "Involvement of mitochondrial, ferredoxin and para-aminobenzoic acid in yeast coenzyme, Q biosynthesis". Chemistry & biology (2010), Vol: 17, No: 5, Págs: 449-459, Doi: doi:10.1016/j.chembiol.2010.03.014 pubmed:20534343, todo el documento.	1-7

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
29.09.2014

Examinador
M. Hernández Cuéllar

Página
1/4

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A01K

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 29.09.2014

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 4-7	SI
	Reivindicaciones 1-3	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones	SI
	Reivindicaciones 1-7	NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	CORDERO MARIO D et al., "Is inflammation a mitochondrial dysfunction-dependent event in fibromyalgia?". Antioxidants & redox signaling (2013), Vol: 18 No: 7 Págs: 800-807 Doi: doi:10.1089/ars.2012.4892, pubmed:22938055, todo el documento. Citado en la solicitud.	01.03.2013
D02	CORDERO MARIO D et al., "Coenzyme Q(10): A novel therapeutic approach for Fibromyalgia? Case series with 5 patients". Mitochondrion (2011), Vol: 11 No: 4 Págs: 623-625 Doi: doi:10.1016/j.mito.2011.03.122, todo el documento.	30.06.2011
D03	PIERREL FABIEN et al., "Involvement of mitochondrial ferredoxin and para-aminobenzoic acid in yeast coenzyme Q biosynthesis". Chemistry & biology (2010), Vol: 17, No: 5, Págs: 449-459, Doi: doi:10.1016/j.chembiol.2010.03.014 pubmed:20534343, todo el documento.	28.05.2010

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

El objeto de la presente invención se refiere a un modelo de roedor para fibromialgia y dolor crónico, obtenido mediante la inducción una deficiencia parcial de los niveles de Coq2p por administración de p-amiobenzoato (PABA). Los roedores son inyectados intraperitonealmente 2 veces al día, siendo la dosis final diaria de 20 mg/Kg/día.

1.- NOVEDAD Y ACTIVIDAD INVENTIVA

El documento D01 consiste en un estudio sobre la posible relación entre la disfunción mitocondrial, el estrés oxidativo y la inflamación en FM. En este documento se describe la obtención de ratones en los que se ha inducido una deficiencia parcial de CoQ10 mediante la administración intraperitoneal de una dosis de PABA de 20mg/KG/día durante 15 días. Los resultados obtenidos en esta investigación abren la puerta al diseño de nuevos experimentos y estrategias terapéuticas relacionadas con la FM.

En opinión de esta Oficina, a la vista del documento D01, las reivindicaciones 1-3 no son nuevas y por tanto carecen de actividad inventiva de acuerdo a los Art. 6.1 y 8.1 LP 11/1986.

Por su parte las reivindicaciones 4-7 si cumplen el requisito de novedad de acuerdo al Art. No obstante, una vez demostrada la relación existente entre los niveles de CoQ10 y la FM o dolor crónico, los diferentes usos del modelo roedor tal y como quedan recogidos en las reivindicaciones resultarían aplicaciones obvias para un experto en la materia. En consecuencia, en opinión de esta Oficina, las reivindicaciones 4-7 carecen de la actividad inventiva requerida en el Art. 8.1 LP 11/1986.

Los documentos D02-03 se representan el estado general de la técnica relacionado con la invención

El propósito del documento D02 es el efecto de la CoQ (10) sobre los síntomas de cinco pacientes con FM.

El documento D03 describe el uso de PABA como inhibidor de Coq2p