

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 950 096**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/167** (2006.01)  
**A61K 31/192** (2006.01)  
**A61K 31/194** (2006.01)  
**A61K 31/522** (2006.01)  
**A61P 25/24** (2006.01)  
**A61P 29/00** (2006.01)  
**A61K 33/08** (2006.01)  
**A61K 33/10** (2006.01)  
**A61K 31/375** (2006.01)  
**A61K 45/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.09.2017** **PCT/US2017/052718**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.03.2018** **WO18057737**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.09.2017** **E 17777759 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.06.2023** **EP 3515428**

54 Título: **Método para aliviar los síntomas del síndrome premenstrual**

30 Prioridad:

**22.09.2016 US 201662398319 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**05.10.2023**

73 Titular/es:

**CASH, ALAN B (100.0%)**  
**3830 Valley Centre Drive Suite 705-561**  
**San Diego, CA 92130, US**

72 Inventor/es:

**CASH, ALAN B**

74 Agente/Representante:

**PONS ARIÑO, Ángel**

ES 2 950 096 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

Método para aliviar los síntomas del síndrome premenstrual

## 5 Campo técnico

La presente solicitud se refiere en general a métodos para tratar los síntomas del síndrome premenstrual (SPM), incluyendo el trastorno disfórico premenstrual (TDPM), que comprende administrar una composición que comprende oxaloacetato a un sujeto que lo necesita.

## 10 Antecedentes

El síndrome premenstrual (SPM) es un grupo de síntomas físicos y mentales que ocurren cíclicamente comenzando entre siete y catorce días antes de la menstruación en la fase lútea del ciclo menstrual. La menstruación ocurre en mujeres desde los doce o trece años (en promedio) hasta aproximadamente los 50 años. El ciclo menstrual tiene un promedio de veintiocho días con alguna variación. Los síntomas comunes del SPM incluyen dolor muscular, distensión abdominal, calambres, acné, sensibilidad mamaria, distensión abdominal, fatiga, dificultad para concentrarse, disminución del control de los impulsos, irritabilidad, ansiedad, tensión, ira, depresión, sentirse "fuera de control", insomnio y fluctuaciones rápidas en el estado de ánimo (cambios de humor). A veces también se han notificado pensamientos suicidas. Los síntomas generalmente se resuelven con el comienzo de la menstruación. Si bien existen tratamientos comercialmente disponibles para las molestias físicas, el acné y la distensión abdominal, hay menos opciones disponibles para la fatiga, dificultad para concentrarse, disminución del control de los impulsos, irritabilidad, ansiedad, tensión, ira, depresión, sentirse "fuera de control", pensamientos suicidas, insomnio y fluctuaciones rápidas en el estado de ánimo (cambios de humor).

El trastorno disfórico premenstrual (TDPM) es una forma grave de SPM que afecta al 3-8 % de las mujeres que menstrúan. Se puede encontrar información adicional sobre el SPM y el TDPM en el Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, Quinta Edición, editado por la Asociación Americana de Psiquiatría. El tratamiento de muchos de los síntomas del TDPM es en gran medida con antidepresivos que modulan los niveles de serotonina en el cerebro a través de los inhibidores de la recaptación de serotonina (IRS). Estos conducen a un aumento en las concentraciones extracelulares de serotonina. Estos IRS pueden tener efectos secundarios devastadores, incluyendo la disfunción sexual y el comportamiento suicida. Los efectos secundarios adicionales del IRS pueden incluir insomnio, erupciones cutáneas, cefaleas, dolor articular y muscular, malestar estomacal, náuseas y diarrea, empeorando así algunos de los síntomas del TDPM.

Ha habido algunos tratamientos para el SPM y el TDPM: La patente de EE.UU. n.º 8.680.084 proporciona un método para tratar el SPM y el TDPM con anticonceptivos orales. Las patentes de EE.UU. números 8.338.396 y 7.858.605 también proporcionan este método.

La patente de EE.UU. n.º 8.399.432 usa una composición farmacéutica/nutricional para el SPM y el TDPM usando fosfolipasa-D.

La patente de EE.UU. n.º 8.124.598 describe el uso de 7-ceto DHEA para tratar el SPM.

La patente de EE.UU. n.º 7.897.147 usa toxina botulínica para tratar los síntomas del trastorno premenstrual.

La patente de EE.UU. n.º 6.987.101 usa gestágeno (drospirenona) para tratar el TDPM.

Las patentes de EE.UU. números 6.322.823 / 6174542, / 5.612.061, / 5.569.459, / 5.498.631, / 5.654.011, / 5.707.630 y / 5.760.630 contienen mezclas de vitaminas, minerales, aceites esenciales y suplementos dietéticos para el tratamiento del SPM.

La patente de EE.UU. n.º 6.057.439 prevé el uso de esteroides para tratar el SPM.

La patente de EE.UU. n.º 7.4373.426 usa extracto de levadura como método para inhibir la recaptación de serotonina y norepinefrina para el tratamiento del SPM.

La patente de EE.UU. n.º 8,772,301 (Hardy, *et al.*) proporciona compuestos que modulan la actividad del receptor metabotrópico de glutamato 5 (mGluR5) en el sistema nervioso central o en la periferia para el tratamiento del SPM y el TDPM.

Gao, *et al.*, "Shu-Yu capsule, a Traditional Chinese Medicine formulation, attenuates premenstrual syndrome depression induced by chronic stress constraint", Molecular Medicine Reports, 10:2942-2948 (2014) muestra eficacia con una formulación a base de hierbas para reducir la depresión del glutamato en un modelo de rata con SPM, lo que indica que los niveles bajos de glutamato pueden ser el problema en el síndrome premenstrual.

El oxaloacetato es un metabolito humano de molécula pequeña con alta biodisponibilidad implicado en muchas reacciones en el cuerpo, incluyendo el ciclo cítrico dentro de las mitocondrias, la gluconeogénesis, el ciclo de la urea, el ciclo del glioxilato, la síntesis de aminoácidos y la síntesis de ácidos grasos.

5 El oxaloacetato ha sido examinado para las siguientes condiciones:

- Como imitación de la restricción calórica (Cash, Patente 2005316295 Australia)
- Para aumentar la esperanza de vida humana (Cash, Patente japonesa 5268362)
- Para el cáncer (Cash, EPO 05 854 787.8 - 1464, Canadá 2.589.995)
- 10 • Para la enfermedad de Parkinson y el Alzheimer (Cash, USPTO 20080279786)
- Para activar la AMPK (Cash, USPTO 20130143930)
- Para la diabetes (Yoshikawa, "Studies on Anti-diabetic Effect of Sodium Oxaloacetate" Tohoku J. exp. Med, 1968, 96, 127-141)
- 15 • Para el traumatismo craneoencefálico cerrado (Zlotnik, A et al, "The Neuroprotective Effects of Oxaloacetate in Closed Head Injury in Rats is Mediated by its Blood Glutamate Scavenging Activity", J Neurosurg Anesthesiol 21,3 julio 2009
- Para la protección contra pesticidas (Ruban, A et al, "Blood glutamate scavenging as a novel neuroprotective treatment for paraoxon intoxication" Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism (2014) 34, 221-227)
- 20 • Para ataques epilépticos Carvalho, et al, "Neuroprotective effect of pyruvate and oxaloacetate during pilocarpine induced status epilepticus in rats" Neurochemistry International 58 (2011) 385-390 también Kriegler, S solicitud de patente de EE.UU. n.º 20060217303)
- Para la protección contra algunos venenos, como el ácido kaínico (Yamamoto, et al, "Effect of alpha-ketoglutarate and oxaloacetate on brain mitochondrial DNA damage and seizures induced by Kainic acid in mice" Toxicology Letters 143 (2003) 115-122

25 El documento US 2003/119913 divulga composiciones que comprenden ácido hidroxicitrico para aumentar los niveles de serotonina.

El documento WO 99/21565 divulga un suplemento nutricional para trastornos metabólicos cerebrales.

30 El documento EP 3056199 divulga preparaciones de ácido oxaloacético.

### Sumario de la invención

35 En algunos aspectos, la presente invención proporciona una composición para su uso en un método para tratar uno o más síntomas del síndrome premenstrual (SPM) en un individuo, en donde la composición comprende una cantidad efectiva de un oxalacetato, un ácido oxaloacético, o una sal oxaloacetato (en lo sucesivo "oxalacetato"); en donde el uno o más síntomas del SPM incluyen uno o más de acné, sensibilidad mamaria, distensión abdominal, fatiga, dificultad para concentrarse, disminución del control de los impulsos, irritabilidad, ansiedad, tensión, ira, depresión,

40 pensamientos suicidas, insomnio o calambres. En algunos aspectos, la presente invención proporciona una composición para su uso en un método para tratar el trastorno disfórico premenstrual (TDPM) en una persona, comprendiendo el método administrar una cantidad eficaz de una composición que comprende un oxaloacetato, un ácido oxaloacético o una sal oxaloacetato (en lo sucesivo "oxalacetato") en el individuo que lo necesite. Los síntomas de SPM o TDPM incluyen cambios de humor, ira, ansiedad, depresión y fatiga.

45 En algunas realizaciones de la invención, el ácido oxaloacético para su uso en métodos para tratar el SPM estará en una forma estable tal como ácido enol-oxaloacético anhidro. En algunas realizaciones de la invención, el ácido oxaloacético para su uso en métodos para tratar el TDPM estará en una forma estable tal como ácido enol-oxaloacético anhidro.

50 En algunas realizaciones de la invención, el compuesto oxaloacetato comprende además un vehículo farmacéutico aceptable. Este vehículo pueden ser agentes de encapsulación tales como cápsulas de hipromelosa u otras cápsulas con bajo contenido de agua. Como alternativa, el oxaloacetato se puede comprimir en un comprimido con vehículos como carbonato de calcio, fosfato dicálcico, eritrol, ácido estérico vegetal y palmitato de ascorbilo. Asimismo, dicho oxalacetato, puede ser administrado a través de un sistema de dos fases, en el que el agua u otros fluidos a base de agua se mantienen separados de dicho oxaloacetato, y solo se combinan justo antes de la ingestión. Incluso, dicho oxaloacetato puede colocarse en un parche transdérmico de bajo contenido de agua y administrarse por vía transdérmica. Aún más, dicho oxaloacetato puede mezclarse con agua y un tampón de pH y luego administrarse inmediatamente a través de un sistema de inhalación. Dicho oxaloacetato también se puede administrar al cuerpo a través de un supositorio o cuando se mezcla con líquidos a base de agua y un modificador de pH, a través de inyección o infusión intravenosa.

60

En otra realización de la invención, dicho oxaloacetato puede combinarse con un analgésico y/o un agente antidistensión abdominal para los síntomas de calambres y distensión abdominal asociados con el SPM, respectivamente. En otra realización de la invención, dicho oxaloacetato puede combinarse con un analgésico y/o un agente antidistensión abdominal para los síntomas de calambres y distensión abdominal asociados con el TDPM,

65

respectivamente.

En algunas realizaciones, el compuesto oxaloacetato comprende una barrera contra el agua para proteger el compuesto de la absorción de humedad atmosférica para asegurar una vida útil adecuada y evitar la degradación en dióxido de carbono y piruvato.

En algunos aspectos, se divulga un método para tratar uno o más síntomas del síndrome premenstrual (SPM) en un individuo, comprendiendo el método administrar una cantidad eficaz de una composición que comprende un oxaloacetato, un ácido oxaloacético o una sal oxaloacetato para un individuo que lo necesite; en donde el uno o más síntomas del SPM incluyen uno o más de acné, sensibilidad mamaria, distensión abdominal, fatiga, dificultad para concentrarse, disminución del control de los impulsos, irritabilidad, ansiedad, tensión, ira, depresión, pensamientos suicidas, insomnio o calambres. En algunos casos, el método es para tratar dos o más síntomas del SPM en un individuo, en donde los dos o más síntomas del SPM incluyen dos o más de acné, sensibilidad mamaria, distensión abdominal, fatiga, dificultad para concentrarse, disminución del control de los impulsos, irritabilidad, ansiedad, tensión, ira, depresión, pensamientos suicidas, insomnio o calambres. En algunos casos, el método es para tratar tres o más síntomas del SPM en un individuo, en donde los tres o más síntomas del SPM incluyen tres o más de acné, sensibilidad mamaria, distensión abdominal, fatiga, dificultad para concentrarse, disminución del control de los impulsos, irritabilidad, ansiedad, tensión, ira, depresión, pensamientos suicidas, insomnio o calambres. En algunos casos, los síntomas del SPM incluyen acné, distensión abdominal, fatiga, irritabilidad, ansiedad, ira, depresión, insomnio o calambres. En algunas realizaciones, el uno o más síntomas del SPM comprende además cambios de humor.

En algunas realizaciones de los aspectos y realizaciones anteriores, el oxaloacetato o ácido oxaloacético es enol-oxaloacetato anhidro. En algunas realizaciones, la composición comprende además un agente de administración farmacéutica. En algunas realizaciones, el agente de administración farmacéutica se selecciona del grupo de cápsulas, agentes de recubrimiento, agentes encapsulantes, parches transdérmicos, pastillas para disolver, supositorios y sistemas de administración bifásicos. En algunas realizaciones, el agente de administración farmacéutica previene o reduce la exposición del oxaloacetato al agua. En algunas realizaciones, la composición comprende además un modificador de pH. En algunas realizaciones, en donde el modificador de pH es hidróxido de sodio o carbonato de calcio.

En algunos aspectos, se divulga un método para tratar el trastorno disfórico premenstrual (TDPM) en un individuo, comprendiendo el método administrar una cantidad eficaz de una composición que comprende un oxaloacetato, un ácido oxaloacético, o una sal oxaloacetato en el individuo que lo necesite. En algunos casos, se divulga un método para tratar uno o más síntomas de TDPM en un individuo, comprendiendo el método administrar una cantidad eficaz de una composición que comprende un oxaloacetato, un ácido oxaloacético o una sal oxaloacetato para un individuo que lo necesite; en donde el uno o más síntomas del SPM incluyen uno o más de acné, sensibilidad mamaria, distensión abdominal, fatiga, dificultad para concentrarse, disminución del control de los impulsos, irritabilidad, ansiedad, tensión, ira, depresión, pensamientos suicidas, insomnio o calambres. En algunos casos, el método es para tratar dos o más síntomas del SPM en un individuo, en donde los dos o más síntomas del SPM incluyen dos o más de acné, sensibilidad mamaria, distensión abdominal, fatiga, dificultad para concentrarse, disminución del control de los impulsos, irritabilidad, ansiedad, tensión, ira, depresión, pensamientos suicidas, insomnio o calambres. En algunos casos, el método es para tratar tres o más síntomas del SPM en un individuo, en donde los tres o más síntomas del SPM incluyen tres o más de acné, sensibilidad mamaria, distensión abdominal, fatiga, dificultad para concentrarse, disminución del control de los impulsos, irritabilidad, ansiedad, tensión, ira, depresión, pensamientos suicidas, insomnio o calambres. En algunas realizaciones, los síntomas del SPM incluyen acné, distensión abdominal, fatiga, irritabilidad, ansiedad, ira, depresión, insomnio o calambres. En algunas realizaciones, el uno o más síntomas del SPM comprende además cambios de humor.

En algunas realizaciones de los aspectos y realizaciones anteriores, el oxaloacetato o ácido oxaloacético es enol-oxaloacetato anhidro. En algunas realizaciones, la composición comprende además un agente de administración farmacéutica. En algunas realizaciones, el agente de administración farmacéutica se selecciona del grupo de cápsulas, agentes de recubrimiento, agentes encapsulantes, parches transdérmicos, pastillas para disolver, supositorios y sistemas de administración bifásicos. En algunas realizaciones, el agente de administración farmacéutica previene o reduce la exposición del oxaloacetato al agua. En algunas realizaciones, la composición comprende además un modificador de pH. En algunas realizaciones, en donde el modificador de pH es hidróxido de sodio o carbonato de calcio.

En algunas realizaciones de los aspectos y realizaciones anteriores, la composición comprende aproximadamente 100 o aproximadamente 200, aproximadamente 300 o aproximadamente 400 mg de oxaloacetato (por ejemplo, oxaloacetato anhidro). En algunos casos, se administran aproximadamente 200 mg de oxaloacetato al individuo por día. En algunos casos, la composición se administra durante un periodo de aproximadamente un día, dos días, tres días, cuatro días o cinco días. En algunos casos, la composición se administra al individuo aproximadamente un día, dos días, tres días, cuatro días o cinco días antes de la menstruación. En algunos casos, la administración de la composición se inicia tras la detección de uno o más síntomas de SPM.

En algunos casos, la composición se administra en combinación con un analgésico. En algunos casos, el analgésico

es paracetamol, ibuprofeno o naproxeno. En algunos casos, se administran aproximadamente 500 mg de paracetamol al individuo. En algunos casos, se administran aproximadamente 400 mg de ibuprofeno al individuo. En algunos casos, se administran al individuo aproximadamente 220 mg de naproxeno sódico. En algunos casos, la composición se administra en combinación con un agente antidistensión abdominal. En algunas realizaciones, el agente antidistensión abdominal es maleato de pirlamina o pamabrom. En algunos casos, se administran al individuo aproximadamente 15 mg de maleato de pirlamina. En algunos casos, se administran al individuo aproximadamente 25 mg de pamabrom. En algunos casos, la composición se administra con un analgésico y con un agente antidistensión abdominal.

En algunos aspectos, la invención proporciona una composición que comprende un oxaloacetato, un ácido oxaloacético o una sal oxaloacetato y un agente antidistensión abdominal en donde, el agente anti-distensión es maleato de pirlamina o pamabrom. En algunas realizaciones, la composición comprende aproximadamente 15 mg de maleato de pirlamina. En algunas realizaciones, la composición comprende aproximadamente 25 mg de pamabrom. En algunos aspectos, la invención proporciona una composición que comprende un oxaloacetato, un ácido oxaloacético o una sal oxaloacetato y un analgésico en donde, el analgésico es paracetamol, ibuprofeno o naproxeno. En algunas realizaciones, la composición comprende aproximadamente 500 mg de paracetamol. En algunas realizaciones, la composición comprende aproximadamente 400 mg de ibuprofeno. En algunas realizaciones, la composición comprende aproximadamente 220 mg de naproxeno sódico. En algunas realizaciones, la composición comprende oxaloacetato, un analgésico y un agente antidistensión abdominal. En algunas realizaciones, el oxaloacetato o ácido oxaloacético es enol-oxaloacetato anhidro. En algunas realizaciones, la composición comprende además un agente de administración farmacéutica. En algunas realizaciones, el agente de administración farmacéutica se selecciona del grupo de cápsulas, agentes de recubrimiento, agentes encapsulantes, parches transdérmicos, pastillas para disolver, supositorios y sistemas de administración bifásicos. En algunas realizaciones, el agente de administración farmacéutica previene o reduce la exposición del oxaloacetato al agua. En algunas realizaciones, la composición comprende además un modificador de pH. En algunas realizaciones, en donde el modificador de pH es hidróxido de sodio o carbonato de calcio. En algunas realizaciones, la composición comprende de aproximadamente 10 mg de oxaloacetato a aproximadamente 1000 mg de oxaloacetato. En algunas realizaciones, la composición comprende aproximadamente 100 mg o aproximadamente 200 mg de oxaloacetato.

En algunos aspectos, se divulga un método para tratar uno o más síntomas del síndrome premenstrual (SPM) en un individuo, comprendiendo el método administrar una cantidad eficaz de una composición que comprende un oxaloacetato, un ácido oxaloacético o una sal oxaloacetato para un individuo que lo necesite; en donde el uno o más síntomas de SPM incluyen uno o más de ira, ansiedad, depresión o irritabilidad. En algunos casos, el método es para tratar dos o más síntomas del síndrome premenstrual (SPM) en un individuo, en donde los dos o más síntomas del SPM incluyen uno o más de ira, ansiedad, depresión o irritabilidad. En algunos casos, el método es para tratar tres o más síntomas del síndrome premenstrual (SPM) en un individuo, en donde los tres o más síntomas del SPM incluyen tres o más de ira, ansiedad, depresión o irritabilidad. En algunos casos, el método es para tratar la ira, ansiedad, depresión o irritabilidad. En algunas realizaciones, el uno o más síntomas del SPM comprende además cambios de humor. En algunas realizaciones, el SPM es TDPM. En algunas realizaciones, el oxaloacetato o ácido oxaloacético es enoloxaloacetato anhidro. En algunas realizaciones, la composición comprende además un agente de administración farmacéutica. En algunas realizaciones, el agente de administración farmacéutica se selecciona del grupo de cápsulas, agentes de recubrimiento, agentes encapsulantes, parches transdérmicos, pastillas para disolver, supositorios y sistemas de administración bifásicos. En algunas realizaciones, el agente de administración farmacéutica previene o reduce la exposición del oxaloacetato al agua. En algunas realizaciones, la composición comprende además un modificador de pH. En algunas realizaciones, en donde el modificador de pH es hidróxido de sodio o carbonato de calcio. En algunos casos, la composición que comprende el oxaloacetato se administra en combinación con un analgésico. En algunas realizaciones, el analgésico es paracetamol, ibuprofeno o naproxeno. En algunos casos, se administran aproximadamente 500 mg de paracetamol al individuo. En algunos casos, se administran aproximadamente 400 mg de ibuprofeno al individuo. En algunos casos, se administran al individuo aproximadamente 220 mg de naproxeno sódico. En algunas realizaciones, la composición que comprende el oxaloacetato se administra en combinación con un agente antidistensión abdominal. En algunas realizaciones, el agente anti-distensión es maleato de pirlamina o pamabrom. En algunos casos, se administran al individuo aproximadamente 15 mg de maleato de pirlamina. En algunos casos, se administran al individuo aproximadamente 25 mg de pamabrom. En algunas realizaciones, la composición se administra con un analgésico y con un agente antidistensión abdominal.

En algunos aspectos, se divulga un método para tratar uno o más síntomas del síndrome premenstrual (SPM) en un individuo, comprendiendo el método administrar una cantidad eficaz de una composición que comprende un oxaloacetato, un ácido oxaloacético o una sal oxaloacetato para un individuo que lo necesite; en donde el uno o más síntomas del SPM son fatiga o calambres. En algunos casos, el SPM es TDPM. En algunas realizaciones, el oxaloacetato o ácido oxaloacético es enol-oxaloacetato anhidro. En algunas realizaciones, la composición comprende además un agente de administración farmacéutica. En algunas realizaciones, el agente de administración farmacéutica se selecciona del grupo de cápsulas, agentes de recubrimiento, agentes encapsulantes, parches transdérmicos, pastillas para disolver, supositorios y sistemas de administración bifásicos. En algunas realizaciones, el agente de administración farmacéutica previene o reduce la exposición del oxaloacetato al agua. En algunas realizaciones, la composición comprende además un modificador de pH. En algunas realizaciones, en donde el modificador de pH es hidróxido de sodio o carbonato de calcio. En algunos casos, la composición que comprende el oxaloacetato se administra en combinación con un analgésico. En algunas realizaciones, el analgésico es paracetamol, ibuprofeno o

- naproxeno. En algunos casos, se administran aproximadamente 500 mg de paracetamol al individuo. En algunos casos, se administran aproximadamente 400 mg de ibuprofeno al individuo. En algunos casos, se administran al individuo aproximadamente 220 mg de naproxeno sódico. En algunos casos, la composición que comprende el oxaloacetato se administra en combinación con un agente antidistensión abdominal. En algunas realizaciones, el agente anti-distensión es maleato de pirilamina o pamabrom. En algunos casos, se administran al individuo aproximadamente 15 mg de maleato de pirilamina. En algunos casos, se administran al individuo aproximadamente 25 mg de pamabrom. En algunos casos, la composición se administra con un analgésico y con un agente antidistensión abdominal.
- En algunos aspectos, se divulga un método para tratar dos o más síntomas del síndrome premenstrual (SPM) en un individuo, comprendiendo el método administrar una cantidad eficaz de una composición que comprende un oxaloacetato, un ácido oxaloacético o una sal oxaloacetato para un individuo que lo necesite; en donde el uno o más síntomas del SPM es en donde el uno o más síntomas del síndrome premenstrual incluyen uno o más de ira, ansiedad, depresión o irritabilidad y uno o más síntomas del SPM son fatiga o calambres. En algunos casos, el SPM es TDPM.
- En algunas realizaciones, el oxaloacetato o ácido oxaloacético es enoloxaloacetato anhidro. En algunas realizaciones, la composición comprende además un agente de administración farmacéutica. En algunas realizaciones, el agente de administración farmacéutica se selecciona del grupo de cápsulas, agentes de recubrimiento, agentes encapsulantes, parches transdérmicos, pastillas para disolver, supositorios y sistemas de administración bifásicos. En algunas realizaciones, el agente de administración farmacéutica previene o reduce la exposición del oxaloacetato al agua. En algunas realizaciones, la composición comprende además un modificador de pH. En algunas realizaciones, en donde el modificador de pH es hidróxido de sodio o carbonato de calcio. En algunos casos, la composición que comprende el oxaloacetato se administra en combinación con un analgésico. En algunas realizaciones, el analgésico es paracetamol, ibuprofeno o naproxeno. En algunos casos, se administran aproximadamente 500 mg de paracetamol al individuo. En algunos casos, se administran aproximadamente 400 mg de ibuprofeno al individuo. En algunos casos, se administran al individuo aproximadamente 220 mg de naproxeno sódico. En algunos casos, la composición que comprende el oxaloacetato se administra en combinación con un agente antidistensión abdominal. En algunas realizaciones, el agente anti-distensión es maleato de pirilamina o pamabrom. En algunos casos, se administran al individuo aproximadamente 15 mg de maleato de pirilamina. En algunos casos, se administran al individuo aproximadamente 25 mg de pamabrom. En algunos casos, la composición se administra con un analgésico y con un agente antidistensión abdominal.
- En algunas realizaciones de los aspectos anteriores, casos y realizaciones, la composición comprende aproximadamente 100 o aproximadamente 200, aproximadamente 300 o aproximadamente 400 mg de oxaloacetato (por ejemplo, oxaloacetato anhidro). En algunos casos, se administran aproximadamente 200 mg de oxaloacetato al individuo por día. En algunos casos, la composición se administra durante un periodo de aproximadamente un día, dos días, tres días, cuatro días o cinco días. En algunos casos, la composición se administra al individuo aproximadamente un día, dos días, tres días, cuatro días o cinco días antes de la menstruación. En algunos casos, la administración de la composición se inicia tras la detección de uno o más síntomas de SPM. En algunos casos, la composición se administra en combinación con un analgésico. En algunas realizaciones, el analgésico es paracetamol, ibuprofeno o naproxeno. En algunos casos, se administran aproximadamente 500 mg de paracetamol al individuo. En algunos casos, se administran aproximadamente 400 mg de ibuprofeno al individuo. En algunos casos, se administran al individuo aproximadamente 220 mg de naproxeno sódico. En algunos casos, la composición se administra en combinación con un agente antidistensión abdominal.
- En algunos aspectos, la invención proporciona una dosis unitaria de oxaloacetato para su uso en el tratamiento del SPM, comprendiendo la dosis unitaria de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1000 mg de oxaloacetato y un analgésico. En algunas realizaciones, el analgésico es paracetamol, ibuprofeno o naproxeno. En algunas realizaciones, la dosis unitaria comprende aproximadamente 500 mg de paracetamol. En algunas realizaciones, la dosis unitaria comprende aproximadamente 400 mg de ibuprofeno. En algunas realizaciones, la dosis unitaria comprende aproximadamente 220 mg de naproxeno sódico. En algunos aspectos, la invención proporciona una dosis unitaria de oxaloacetato para tratar el SPM, comprendiendo la dosis unitaria de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1000 mg de oxaloacetato y un agente anti-distensión abdominal. En algunas realizaciones, el agente anti-distensión es maleato de pirilamina o pamabrom. En algunas realizaciones, la dosis unitaria comprende aproximadamente 15 mg de maleato de pirilamina. En algunas realizaciones, la dosis unitaria comprende aproximadamente 25 mg de pamabrom. En algunas realizaciones, la dosis unitaria comprende un oxaloacetato, un analgésico y un agente antidistensión abdominal. En algunas realizaciones, la dosis unitaria comprende aproximadamente 100 mg o aproximadamente 200 mg de oxaloacetato. En algunas realizaciones, la dosis unitaria comprende aproximadamente 200 mg de oxaloacetato. En algunas realizaciones, el oxaloacetato o ácido oxaloacético es enol-oxaloacetato anhidro. En algunas realizaciones, la composición comprende además un agente de administración farmacéutica. En algunas realizaciones, el agente de administración farmacéutica se selecciona del grupo de cápsulas, agentes de recubrimiento, agentes encapsulantes, parches transdérmicos, pastillas para disolver, supositorios y sistemas de administración bifásicos. En algunas realizaciones, el agente de administración farmacéutica previene o reduce la exposición del oxaloacetato al agua. En algunas realizaciones, la composición comprende además un modificador de pH. En algunas realizaciones, en donde el modificador de pH es hidróxido de sodio o carbonato de calcio. En algunas realizaciones, el SPM es TDPM.

En algunos aspectos, la invención proporciona un artículo manufacturado de oxaloacetato para su uso en el tratamiento del SPM, comprendiendo el artículo manufacturado una composición que comprende oxaloacetato y una composición que comprende un analgésico. En algunas realizaciones, el analgésico es paracetamol, ibuprofeno o naproxeno. En algunas realizaciones, la composición comprende aproximadamente 500 mg de paracetamol. En algunas realizaciones, el artículo manufacturado comprende aproximadamente 400 mg de ibuprofeno. En algunas realizaciones, el artículo manufacturado comprende aproximadamente 220 mg de naproxeno sódico. En algunos aspectos, la invención proporciona un artículo manufacturado de oxaloacetato para su uso en el tratamiento del SPM, comprendiendo el artículo manufacturado una composición que comprende oxaloacetato y un analgésico. En algunos aspectos, la invención proporciona un artículo manufacturado de oxaloacetato para su uso en el tratamiento del SPM, comprendiendo el artículo manufacturado una composición que comprende oxaloacetato y un agente antidistensión abdominal. En algunos aspectos, la invención proporciona un artículo manufacturado de oxaloacetato para su uso en el tratamiento del SPM, comprendiendo el artículo manufacturado una composición que comprende oxaloacetato y un agente antidistensión abdominal. En algunas realizaciones, el agente anti-distensión es maleato de pirilamina o pamabrom. En algunas realizaciones, el artículo manufacturado comprende aproximadamente 15 mg de maleato de pirilamina. En algunas realizaciones, el artículo manufacturado comprende aproximadamente 25 mg de pamabrom. En algunas realizaciones, el artículo manufacturado comprende un oxalacetato, un analgésico y un agente antidistensión abdominal. En algunas realizaciones, el artículo manufacturado comprende de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1000 mg de oxaloacetato. En algunas realizaciones, la composición que comprende oxaloacetato comprende aproximadamente 100 mg o aproximadamente 200 mg de oxaloacetato. En algunas realizaciones, la composición que comprende oxaloacetato comprende aproximadamente 100 mg de oxaloacetato. En algunas realizaciones, el oxaloacetato o ácido oxaloacético es enoloxaloacetato anhidro. En algunas realizaciones, la composición comprende además un agente de administración farmacéutica. En algunas realizaciones, el agente de administración farmacéutica se selecciona del grupo de cápsulas, agentes de recubrimiento, agentes encapsulantes, parches transdérmicos, pastillas para disolver, supositorios y sistemas de administración bifásicos. En algunas realizaciones, el agente de administración farmacéutica previene o reduce la exposición del oxalacetato al agua. En algunas realizaciones, la composición comprende además un modificador de pH. En algunas realizaciones, en donde el modificador de pH es hidróxido de sodio o carbonato de calcio. En algunas realizaciones, el artículo manufacturado es impermeable a la humedad. En algunas realizaciones, el artículo manufacturado comprende además un desecante. En algunas realizaciones, el SPM es TDPM.

En algunos aspectos, se divulga un método para tratar la combinación de ideación suicida y depresión en un individuo, comprendiendo el método administrar una cantidad eficaz de una composición que comprende un oxaloacetato y ácido oxaloacético, o una sal oxaloacetato a un individuo que lo necesite. En algunos casos, el individuo está experimentando síntomas de SPM. En algunos casos, el SPM es TDPM. En algunos casos, dicho oxaloacetato o ácido oxaloacético es enol-oxalacetato anhidro. En algunos casos, la composición comprende además un agente de administración farmacéutica. En algunos casos, dicho agente de administración farmacéutica se selecciona entre el grupo de cápsulas, agentes de recubrimiento, agentes encapsulantes, parches transdérmicos, pastillas para disolver, supositorios y sistemas de administración bifásicos. En algunos casos, el agente de administración farmacéutica previene o reduce la exposición del oxalacetato al agua. En algunos casos, la composición comprende además un modificador de pH. En algunos casos, el modificador de pH es hidróxido de sodio o carbonato de calcio. En algunos casos, la composición comprende aproximadamente 100 o aproximadamente 200, aproximadamente 300 o aproximadamente 400 mg de oxalacetato. En algunos casos, se administran aproximadamente 200 mg de oxaloacetato al individuo por día. En algunos casos, la composición se administra durante un periodo de aproximadamente un día, dos días, tres días, cuatro días o cinco días.

#### Breve descripción de los dibujos

La figura 1 muestra los resultados de un ensayo clínico transversal, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo que evalúa los síntomas emocionales del SPM con oxaloacetato.

#### Descripción detallada de la invención

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se proporciona una composición para su uso en un método para tratar los síntomas del SPM y el TDPM mediante la administración de la composición que comprende una cantidad eficaz de un oxaloacetato, un ácido oxaloacético, un enol-oxalacetato anhidro o una sal oxaloacetato en una persona que lo necesite. También se proporciona una composición química que combina dicho oxalacetato, ácido oxaloacético, enol-oxaloacetato anhidro o sal oxaloacetato con un analgésico o un agente antidistensión abdominal, o una combinación de los mismos.

Los síntomas de SPM y TDPM que incluyen el grupo de síntomas de dolor muscular, distensión abdominal, calambres, acné, sensibilidad mamaria, distensión abdominal, fatiga, dificultad para concentrarse, disminución del control de los impulsos, irritabilidad, ansiedad, tensión, ira, depresión, sentirse "fuera de control", insomnio y fluctuaciones rápidas en el estado de ánimo (cambios de humor). A veces también se han descrito pensamientos suicidas. Los síntomas generalmente se resuelven con el comienzo de la menstruación. El método comprende la administración de oxaloacetato, sales oxalacetato, ácido oxaloacético y/o enol-oxaloacetato anhidro en forma de una composición farmacéutica que contiene uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Para algunos de los síntomas, se

utiliza una combinación farmacéutica añadiendo un analgésico y/o un agente antidiatación abdominal.

El oxaloacetato participa en muchas reacciones bioquímicas en el cuerpo, incluyendo las del ciclo del ácido cítrico dentro de las mitocondrias, la gluconeogénesis, el ciclo de la urea, el ciclo del glioxilato, la síntesis de aminoácidos y la síntesis de ácidos grasos.

El solicitante ha observado reducción de glutamato en pacientes mediante oxaloacetato a través de tres sistemas de administración diferentes del enol-oxaloacetato anhidro; por vía oral en cápsulas de hipromelosa, en forma de pastilla para chupar y mediante inyección intravenosa.

Hay un aumento en la demanda de glucosa en el cerebelo durante la fase lútea tardía que se correlaciona con los síntomas del SPM y el TDPM, la disminución de los niveles de glucosa en sangre con un compuesto que promueve niveles más bajos de glucosa en sangre debería exacerbar estos síntomas. Se ha demostrado en un ensayo clínico que el oxaloacetato reduce los niveles de glucosa en ayunas en diabéticos (Véase Yoshikawa, K, *Studies on Anti-diabetic Effect of Sodium Oxaloacetate*, *Tohoku J Exp Med*, 1968, 96, 127-141), por lo que la técnica enseña en contra del uso de compuestos de oxaloacetato.

Sorprendentemente, se ha observado un cambio significativo en los síntomas del SPM y el TDPM con la administración de 100 a 300 mg de oxaloacetato, tomado por vía oral o sublingual, a pesar de que se estaban reduciendo los niveles de glutamato en el cerebro y los niveles de glucosa en el torrente sanguíneo. Un experto en la materia esperaría que los síntomas se agudizaran, en lugar de reducirse con la disminución de los niveles de glutamato y los niveles de glucosa, ya que estos niveles bajos están relacionados con los síntomas del SPM y el TDPM.

En algunas realizaciones, el oxaloacetato, las sales oxalacetato, el ácido oxaloacético y/o el enol-oxalacetato anhidro son altamente efectivos en el tratamiento de los síntomas del acné, sensibilidad mamaria, fatiga, dificultad para concentrarse, disminución del control de los impulsos, irritabilidad, ansiedad, tensión, ira, depresión, pensamientos suicidas, sentirse "fuera de control", insomnio, calambres y fluctuaciones rápidas en el estado de ánimo asociados con el SPM y el TDPM que normalmente solo se resuelven con la menstruación en estas mujeres. Con la adición de un analgésico o agente anti-distensión, el síntoma adicional de distensión se resuelve y los senos sensibles y los calambres se alivian aún más.

El reconocimiento del SPM y el TDPM en pacientes se aborda en el Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, Quinta edición, y en artículos de revistas como los enseñados por Liang, Bryan MD, "Recognizing and Treating Premenstrual Dysphoric Disorder", *Hospital Physician*, Agosto de 2003, págs. 45-57.

#### **Ácido oxaloacético, oxalacetato y sales oxalacetato**

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona una composición que comprende oxaloacetato para su uso en métodos para tratar los síntomas del SPM y métodos para tratar los síntomas del SPM y el TDPM que comprenden la administración de dicha composición. El ácido oxaloacético, cuando se disuelve en agua, se ioniza a oxalacetato. El oxalacetato puede estar en tres formas dependiendo del pH de la solución. A pH bajo (<1,5) y temperatura baja (<4 °C) hidratos de oxaloacetato. A un pH más alto, el ácido oxaloacético en agua se presenta en tres formas, 1) la forma hidratada, 2) una forma ceto y 3) una forma enol. Aparte de las soluciones acuosas, la forma sólida del ácido oxaloacético se encuentra principalmente en forma de enol. El cuerpo absorbe todas las formas de ácido oxaloacético y el ion oxaloacetato. La forma hidratada se convierte principalmente una vez que se expone al pH más alto del cuerpo fuera del tracto intestinal a la forma ceto y enol. Como ejemplo específico, a un pH de 6,9, el ácido oxaloacético en agua está compuesto de 5 % en forma hidratada, 84 % en forma ceto y 11 % en forma enol. El enol-oxaloacetato se convierte en ceto-oxaloacetato con la enzima enol-ceto tautomerasa, una enzima ubicua en todo el cuerpo humano.

Si bien el ácido oxaloacético se puede administrar en cualquiera de las tres formas y ser efectivo (porque las formas cambian con diferentes condiciones de pH y actividad enzimática), existe un problema significativo con la estabilidad que ha impedido la comercialización del compuesto como agente terapéutico. (Véase Cash, patente de EE.UU. n.º 9.050.306). El ácido ceto-oxaloacético se descarboxila espontáneamente en piruvato y dióxido de carbono, y ninguno de los subproductos de la descomposición es eficaz para aliviar los síntomas del SPM y el TDPM. Los problemas de estabilidad del ácido oxaloacético están bien documentados en la bibliografía (véase la patente de EE.UU. n.º 9.050.306 y las referencias descritas en el mismo). La falta de estabilidad del ácido oxaloacético ha sido una fuente de dificultad en la preparación de un producto comercial (Yoshikawa, K, *Tohoku J. Exp. Med.*, (1968) 96:127-141).

Las formas enol y ceto del ácido oxaloacético son tautómeros y en el agua forman un equilibrio químico. A un pH de 6,9, el ácido oxaloacético en agua está compuesto de 5 % en forma hidratada, 84 % en forma ceto y 11 % en forma enol. El ceto-oxaloacetato se descarboxila rápidamente a piruvato. A medida que la forma de ceto-oxaloacetato desaparece debido a la descarboxilación, el enol y la forma hidratada se convierten en ceto-oxalacetato, y luego también se descarboxilan en dióxido de carbono y piruvato, hasta consumir todo el oxaloacetato. Hay que tener en cuenta que ninguno de los subproductos de la descarboxilación del oxalacetato, dióxido de carbono y piruvato, son



eficaces en el tratamiento de los síntomas del SPM y el TDPM. Si hay cationes divalentes en el fluido, que es muy común, la descarboxilación del ácido oxaloacético puede ocurrir en un día. Se han probado sales de ácido oxaloacético, y tampoco son estables, a pesar de las enseñanzas de Yoshikawa. La forma hidratada del ácido oxaloacético se puede estabilizar manteniéndola a un pH muy bajo, pero solo durante menos de una semana, a temperaturas que no superen los 8 °C. Sin embargo, esto no permite la distribución comercial del producto a personas que necesitan tratamiento para los síntomas del SPM y el TDPM con suplementos de ácido oxaloacético.

#### **Ácido oxaloacético estable, oxalacetato y sales oxalacetato**

En algunas realizaciones, la presente invención hace uso de ácido oxaloacético estable para el tratamiento de los síntomas del SPM y el TDPM, lo que permite una vida útil razonable de un año o más. (Véase Cash, patente de EE.UU. n.º 9.050.306). En algunas realizaciones, las composiciones para el tratamiento de los síntomas de SPM y TDPM utilizan ácido enol-oxaloacético anhidro que es estable a temperatura ambiente durante un período superior a un año. El ácido enol-oxaloacético no se descarboxila espontáneamente y, por lo tanto, es estable si se mantiene seco. El agua cataliza la reacción de equilibrio entre el ácido enol y ceto oxaloacético. Hay que tener en cuenta que solo la forma ceto del ácido oxaloacético se descarboxila en piruvato y dióxido de carbono espontáneamente, no la forma enol. Existe una brecha de energía entre la forma enol y ceto que se salva cuando los compuestos se exponen al agua, sin embargo, esta misma brecha de energía evita la conversión de la forma enol a la forma ceto cuando el producto se mantiene seco. Una vez que hay una conversión a la forma ceto, la descarboxilación puede ocurrir espontáneamente a temperaturas por encima del punto de congelación del agua. Así, fabricar oxalacetato con un contenido de agua de menos del 2 % y mantener el ácido oxaloacético en un estado sólido y seco mediante el uso de selladores de humedad y/o absorbentes de humedad crea la forma de enol-oxalacetato estable comercial, incluso a temperatura ambiente. La eficacia del secado se puede aumentar aumentando el tiempo de secado, secado al vacío, usando lavados anhidros de alcohol isopropílico o alcohol etílico para absorber el agua restante (y luego evaporando el alcohol), o realizando varios lavados con hexano o un disolvente no soluble en agua para eliminar físicamente el agua, normalmente después de un lavado con alcohol. A continuación, el disolvente no soluble en agua se evaporaría. La pequeña cantidad de disolvente de lavado no soluble en agua que queda en el ácido oxaloacético no es tóxico y sirve para evitar que la humedad del agua entre en el polvo para prolongar aún más la vida útil. El hexano es un disolvente residual en muchas preparaciones comerciales de alimentos, incluido el café descafeinado, y no es tóxico en pequeñas cantidades. Como alternativa, el lavado final se puede realizar con propano licuado, butano licuado, acetato de etilo, etano, dióxido de carbono u óxido nitroso para reducir el contenido de agua.

En la práctica, el aislamiento del oxalacetato del agua en la atmósfera para su uso en el tratamiento de los síntomas del SPM y el TDPM se puede lograr fácilmente después de la encapsulación del ácido oxaloacético sellando las botellas o colocando cápsulas individuales en un blíster de plástico. Reducir el contenido de agua por debajo del 2 % o por debajo del 1 % junto con el aislamiento de la atmósfera, mantendrá el oxalacetato en forma de enol y evitará la descarboxilación. Las medidas adicionales para evitar la descarboxilación incluyen el uso de desecantes en el recipiente con el enoloxalacetato y la adición de 10 % a 90 % de ácido ascórbico anhidro por peso de ácido oxaloacético, o en algunas realizaciones, 50 % de ácido ascórbico anhidro por peso de ácido oxaloacético. El ácido ascórbico actúa como aceptor de electrones y reduce la tasa de descarboxilación. En algunas realizaciones, la combinación de añadir ácido ascórbico anhidro, sellar el recipiente y usar un ácido oxaloacético en forma enol por debajo de un nivel de humedad del 1 % se combinan para producir una vida útil del producto a 30 °C además de un año.

En algunas realizaciones, las composiciones para el tratamiento de los síntomas de SPM y TDPM comprenden un oxalacetato de sodio estabilizado (y otras sales, soluciones y soluciones tamponadas de ácido oxaloacético). La estabilización se puede lograr mediante un sistema de contención bifásico. El oxalacetato de sodio para su uso comercial se puede preparar usando la forma de enol anhidro sólido y combinándolo con una solución de agua más hidróxido de sodio (NaOH) u otra solución básica cuando sea necesario. Esto puede ser en forma de un recipiente con dos compartimentos separados, uno que contiene la solución básica y otro que contiene el enol-oxalacetato anhidro separado por una barrera rompible. Cuando se necesita oxalacetato de sodio (u otra sal), la barrera entre la solución básica y el oxalacetato anhidro se rompe y la sal oxalacetato se forma rápidamente en la solución. La solubilidad del ácido oxaloacético en agua es de 100 mg/ml, permitiendo una rápida digestión del ácido enol-oxaloacético anhidro. En algunas realizaciones, un sistema de contención bifásico incluye una cápsula flexible, como una cápsula de gel que se puede comprimir a mano o con dientes para romper un sello interno entre la solución de hidróxido de sodio y el enoloxalacetato anhidro sólido. En otras realizaciones, el sistema de contención bifásico incluye una bolsa intravenosa (IV) con dos compartimentos, uno con fluido IV y el otro con ácido enoloxaloacético anhidro separados por una barrera rompible. Cuando sea necesario, la barrera rompible se rompe y los dos componentes se mezclan. El fluido IV puede ser una solución tamponada, una solución no tamponada, una solución ácida, una solución básica o una solución neutra. En otra realización más, el sistema de contención bifásico tiene dos recipientes separados; uno para el ácido oxaloacético sólido y otro para los líquidos. Dos recipientes separados permitirán almacenar el ácido oxaloacético sólido por debajo de 0 °C, mientras que el contenedor de líquido se mantiene a una temperatura diferente. El almacenamiento del ácido oxaloacético seco a -20 °C permite el uso de ácido oxaloacético comercial habitual, sin la etapa adicional de secado de la preparación. De nuevo cuando sea necesario, los dos recipientes se unen y se mezclan para producir la solución de sal oxalacetato.

## Composiciones farmacéuticas y métodos de administración

El oxaloacetato se puede administrar a un individuo en dosis terapéuticamente eficaces para el tratamiento de los síntomas del SPM y el TDPM. En algunos casos, el oxaloacetato se administra a un individuo para el tratamiento de la ideación suicida y la depresión.

Como se usa en el presente documento, "oxalacetato" incluye ácido oxaloacético, la sal del ácido, o el oxalacetato en una solución tamponada, así como sus mezclas. En algunas realizaciones de la presente invención, el ácido oxaloacético puede estar en forma de enol-ácido oxaloacético anhidro.

## Dosis eficaces

Una dosis terapéuticamente eficaz se refiere a la cantidad de oxalacetato suficiente para producir el efecto deseado, como la mejora de los síntomas relacionados con el SPM y el TDPM. En algunas realizaciones, la dosis es de aproximadamente 100 mg de oxaloacetato a aproximadamente 1000 mg de oxaloacetato. En algunas realizaciones, la dosis es de aproximadamente 100 mg de oxaloacetato a aproximadamente 300 mg de oxaloacetato. En algunas realizaciones, la dosis es inferior o igual a cualquiera de aproximadamente 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg, 700 mg, 800 mg, 900 mg o 1000 mg. El oxaloacetato puede estar en forma de oxaloacetato, ácido oxaloacético, sal oxaloacetato o enoloxaloacetato anhidro.

La toxicidad y la eficacia terapéutica del oxaloacetato para su uso en el tratamiento del SPM o el TDPM pueden determinarse mediante procedimientos farmacéuticos estándar en cultivos celulares o animales de experimentación, p. ej., para determinar la  $DL_{50}$  (la dosis letal para el 50 % de la población) y la  $DE_{50}$  (la dosis terapéuticamente eficaz en el 50 % de la población o pacientes con SPM o TDPM). La relación de dosis entre los efectos tóxicos y terapéuticos es el índice terapéutico y puede expresarse como la relación de  $DL_{50}/DE_{50}$ . La  $DL_{50}$  del oxaloacetato es superior a 5 g/kg de peso corporal. El "nivel sin efectos adversos observables" (NOAEL) en un estudio subcrónico de ratas de 90 días fue de 500 mg/kg (la dosis más alta en la prueba). El oxaloacetato tiene una toxicidad muy baja, como se esperaría de una sustancia química implicada en ciclo del ácido cítrico de cada célula.

En algunas realizaciones de la invención, una dosis eficaz de oxaloacetato administrada mediante una pastilla para chupar es de aproximadamente 0,2 mg a aproximadamente 50 mg de oxaloacetato para el tratamiento de los síntomas de SPM y/o TDPM por cada kg de peso corporal. En algunas realizaciones, la dosis efectiva de oxaloacetato está entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 4 mg por cada kg de peso corporal. Debido a la acidez del compuesto, la dosis efectiva debe tener un pH equilibrado. En algunas realizaciones, la dosificación oral eficaz varía de aproximadamente 0,2 mg a aproximadamente 50 mg de oxaloacetato por cada kg de peso corporal. En algunas realizaciones, la dosificación eficaz varía entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 4 mg de oxaloacetato por cada kg de peso corporal. Por ejemplo, a una mujer adulta que pesa aproximadamente 70 kg se le administraría entre aproximadamente 70 mg y aproximadamente 280 mg de oxaloacetato por vía oral por día. Las formulaciones tópicas dérmicas, que comprenden concentraciones de aproximadamente 0,2 a 16 mM de oxaloacetato son eficaces, pero de nuevo deben tener un pH equilibrado y estar en un sistema transdérmico que tenga un contenido de agua extremadamente bajo (para evitar la degradación del oxaloacetato).

## Formulaciones

Las composiciones farmacéuticas para su uso de acuerdo con la presente divulgación pueden formularse de manera convencional usando uno o más vehículos o excipientes fisiológicamente aceptables. Así, el oxaloacetato y sus sales y solvatos fisiológicamente aceptables pueden formularse para su administración por inhalación o insuflación (ya sea por la boca o por la nariz) o administración oral, bucal, tópica, transdérmica, parenteral o rectal. En el caso de la inhalación, la administración de oxaloacetato proporcionará beneficios duraderos directamente al tejido pulmonar, incluso si la dosis de oxaloacetato administrada es inferior a la necesaria para beneficiar a todo el organismo.

El oxaloacetato es ácido con un pH en agua de aproximadamente 2,3. Es poco probable que la acidez afecte a los organismos que ingieren el compuesto en cantidades beneficiosas ya que las condiciones internas del estómago también son muy ácidas (alrededor de 1,0). La acidez puede afectar a otros tejidos, incluyendo pero sin limitación, la piel o los pulmones, que puede permitir la administración de la aplicación directa de oxalacetato. Por lo tanto, se puede crear una composición química mezclando oxaloacetato con una solución tampón o una base o se puede usar como una sal oxaloacetato para que el compuesto administrado no sea cáustico. Esto permitirá que las concentraciones más altas de oxalacetato se administren de manera segura al organismo, especialmente si el oxaloacetato no se administra por ingestión oral.

Para la administración oral para el tratamiento de los síntomas del SPM y/o el TDPM, las composiciones farmacéuticas pueden adoptar la forma de, por ejemplo, comprimidos o cápsulas preparadas por medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como agentes aglutinantes (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa); cargas (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina o hidrogenofosfato de calcio); lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco o sílice); disgregantes (por ejemplo, almidón de patata o glicolato de almidón de sodio); o agentes humectantes (por ejemplo, lauril sulfato sódico).

Los comprimidos pueden estar recubiertos por métodos bien conocidos en la técnica. Las preparaciones líquidas para administración oral pueden adoptar la forma de, por ejemplo, soluciones no acuosas, jarabes o suspensiones, o pueden presentarse como un producto seco para su constitución con agua u otro vehículo adecuado inmediatamente antes de su uso (debido a problemas de descarboxilación). El agua actúa como un catalizador que permite la conversión de enol-oxalacetato sólido en ceto-oxalacetato líquido que se descarboxila espontáneamente en piruvato y dióxido de carbono. Dichas preparaciones líquidas no acuosas pueden prepararse por medios convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables tales como agentes de suspensión (por ejemplo, jarabe de sorbitol, derivados de celulosa o grasas comestibles hidrogenadas); agentes emulsionantes (por ejemplo, lecitina o goma arábica); vehículos no acuosos (por ejemplo, aceite de almendra, ésteres oleosos, alcohol etílico o aceites vegetales fraccionados); y conservantes (por ejemplo, p-hidroxibenzoatos de metilo o propilo o ácido sórbico). Las preparaciones también pueden contener sales tamponantes, aromatizantes, colorantes y agentes edulcorantes, según corresponda.

Las preparaciones para administración oral pueden formularse de manera adecuada para proporcionar la liberación controlada del compuesto activo. Para administración bucal las composiciones pueden tomar la forma de comprimidos o pastillas formulados de forma convencional. Para la administración por inhalación, los compuestos para su uso de acuerdo con la presente invención se administran convenientemente en forma de una presentación de pulverización en aerosol a partir de envases presurizados o un nebulizador, con el uso de un propulsor adecuado, p. ej., diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación puede determinarse proporcionando una válvula para administrar una cantidad medida. Pueden formularse cápsulas y cartuchos de, p. ej., gelatina para su uso en un inhalador o insuflador que contienen una mezcla de polvo del compuesto y una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

Una aplicación tópica mediante un parche o crema transdérmica es otra realización más para la administración de oxaloacetato para el tratamiento de los síntomas del SPM y el TDPM. Las composiciones farmacéuticas tópicas de la presente invención pueden prepararse en una amplia variedad de tipos de productos. Estas incluyen, entre otros, lociones, cremas, aceites solares, geles, barras, pulverizaciones, pomadas, pastas y mousses. Estos tipos de productos pueden comprender varios tipos de sistemas de vehículo farmacéutico, incluyendo, pero sin limitaciones, soluciones, emulsiones, geles y sólidos. Las composiciones farmacéuticas tópicas de la presente invención formuladas como soluciones incluyen normalmente un disolvente orgánico farmacéuticamente aceptable. La expresión "disolvente orgánico farmacéuticamente aceptable" se refiere a un disolvente que es capaz de disolver en él el oxaloacetato y posee propiedades de seguridad aceptables (por ejemplo, características de irritación y sensibilización). Los ejemplos de disolventes orgánicos farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen, por ejemplo, alcoholes monohídricos, tales como etanol y alcoholes polihídricos, tales como glicoles. Si las composiciones farmacéuticas tópicas de la presente divulgación se formulan como un aerosol y se aplican a la piel en forma de pulverización, se añade un propulsor a una composición en solución.

En algunas realizaciones, el oxaloacetato para su uso en el tratamiento de los síntomas del SPM y/o el TDPM puede formularse a partir de un sistema vehículo de solución en forma de crema o pomada. En algunas realizaciones, la crema o pomada es una crema o pomada no acuosa. Una pomada puede comprender una base simple de aceites animales o vegetales o hidrocarburos semisólidos (oleaginosos). Una pomada puede incluir de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 2 % de un agente espesante. Los ejemplos de agentes espesantes adecuados incluyen: derivados de la celulosa (por ejemplo, metilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa), polímeros sintéticos de alto peso molecular (por ejemplo, polímero de carboxivinilo y alcohol polivinílico), hidrocoloides vegetales (por ejemplo, goma karaya y goma tragacanto), espesantes de arcilla (por ejemplo, silicato de aluminio y magnesio coloidal y bentonita) y polímeros de carboxivinilo (CARBOPOLS®; vendido por B. F. Goodrich Company, tales polímeros se describen en detalle en Brown, patente de los EE.UU. n.º 2.798.053, concedida el 2 de julio de 1975). Una divulgación más completa de los agentes espesantes útiles en el presente documento se puede encontrar en Sagarin, *Cosmetics, Science and Technology*, 2ª edición, Vol. 1, págs. 72-73 (1972). Si el vehículo está formulado como una emulsión, de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 10 %, por ejemplo, de aproximadamente el 2 % a aproximadamente el 5 %, del sistema de vehículo comprende un emulsionante. Los emulsionantes adecuados incluyen emulsionantes no iónicos, aniónicos o catiónicos. Los emulsionantes de ejemplo se describen en, por ejemplo, McCutcheon's *Detergents and Emulsifiers*, edición norteamericana, páginas 317-324 (1986). En algunas realizaciones, los emulsionantes son aniónicos o no iónicos, aunque también se pueden emplear otros tipos.

Un sistema de vehículo de emulsión útil en las composiciones farmacéuticas tópicas para el tratamiento de los síntomas del SPM y/o del TDPM es un sistema de vehículo de microemulsión. Tal sistema comprende de aproximadamente el 9 % a aproximadamente el 15 % de escualano; de aproximadamente el 25 % a aproximadamente el 40 % de aceite de silicona; de aproximadamente el 8 % a aproximadamente el 20 % de un alcohol graso; de aproximadamente el 15 % a aproximadamente el 30 % de monoácido graso de polioxietilensorbitán (comercializado con el nombre comercial Tweens) u otros compuestos no iónicos; y de aproximadamente el 7 % a aproximadamente el 20 % de agua. Este sistema de vehículo se combina con los agentes terapéuticos descritos anteriormente, con el oxalacetato transportado en la porción no acuosa.

Las composiciones farmacéuticas tópicas para el tratamiento de los síntomas de SPM y/o TDPM también pueden incluir una cantidad segura y eficaz de un agente potenciador de la penetración. También pueden incluirse en las

composiciones de la presente invención otros aditivos de productos para el cuidado de la piel convencionales. Por ejemplo, se pueden usar colágeno, elastina, hidrolizados, aceite de onagra, aceite de jojoba, factor de crecimiento epidérmico, saponinas de haba de soja, mucopolisacáridos y mezclas de los mismos. También se pueden incluir varias vitaminas en las composiciones de la presente invención. Por ejemplo, vitamina A y sus derivados, vitamina B2, biotina, ácido pantoténico, Se puede usar vitamina D y mezclas de la misma.

En una realización adicional más de la presente invención, el oxaloacetato administrado por vía tópica se puede mezclar con un agente potenciador de la penetración como el dimetilsulfóxido (DMSO), combinaciones de ésteres de ácidos grasos de sacarosa con un sulfóxido u óxido fosfórico, o eugenol, eso permite una migración más rápida del oxaloacetato a los tejidos dérmicos y luego a los tejidos celulares más profundos.

En algunas realizaciones, los compuestos divulgados son para administración a través de un sistema de administración tópica para el tratamiento de síntomas de SPM y TDPM. Las matrices poliméricas implantables o inyectables, y formulaciones transdérmicas, a partir las que se liberan lentamente los principios activos también son bien conocidos y pueden usarse en los métodos divulgados. Los componentes de liberación controlada descritos anteriormente se pueden usar como medio para administrar los compuestos divulgados. Las composiciones pueden incluir adicionalmente los componentes adaptados para mejorar la estabilidad o eficacia de la formulación aplicada, tales como conservantes, antioxidantes, potenciadores de la penetración en la piel y materiales de liberación sostenida. En los siguientes trabajos de referencia se describen ejemplos de tales componentes: Martindale--The Extra Pharmacopoeia (Pharmaceutical Press, London 1993) y Martin (ed.), Remington's Pharmaceutical Sciences.

Las preparaciones de liberación controlada se pueden obtener mediante el uso de polímeros para formar complejos o absorber el oxaloacetato. La administración controlada se puede ejercer seleccionando macromoléculas apropiadas como poliésteres, poliaminoácidos, polivinilpirrolidona, etilvinil-acetato, metilcelulosa, carboximetilcelulosa y sulfato de protamina, y la concentración de estas macromoléculas, así como los métodos de incorporación, se seleccionan para controlar la liberación del compuesto activo.

En otra realización, los parches transdérmicos, los reservorios de estado estacionario intercalados entre un respaldo impermeable y una cara de membrana, y las formulaciones transdérmicas, también puede usarse para administrar oxaloacetato para el tratamiento de los síntomas de SPM y/o TDPM. Los sistemas de administración transdérmica son bien conocidos en la técnica. Los parches transdérmicos oclusivos para la administración de un agente activo a la piel o la mucosa se describen en las patentes de EE.UU. números 4.573.996, 4.597.961 y 4.839.174. Un tipo de parche transdérmico es una matriz de polímero en la que el agente activo se disuelve en una matriz de polímero a través de la cual el principio activo se difunde a la piel. Dichos parches transdérmicos se divulgan en la patente de EE.UU. números 4.839.174, 4.908.213 y 4.943.435. En una realización, el reservorio de estado estacionario transporta dosis de oxaloacetato en dosis de aproximadamente 2 mg a 40 mg por día.

Los sistemas de parches transdérmicos actuales están diseñados para administrar dosis más pequeñas durante períodos de tiempo más largos, hasta días y semanas. Se puede utilizar para controlar la tasa de liberación una membrana microporosa externa que controla la velocidad, o microbolsillos del oxaloacetato divulgado disperso en una matriz de polímero de silicona. Dichos medios de control de la velocidad se describen en la patente de EE.UU. n.º 5.676.969. En otra realización, el oxaloacetato se libera del parche en la piel del paciente en unos 20-30 minutos o menos.

Estos parches transdérmicos y formulaciones se pueden usar con o sin el uso de un potenciador de la penetración como el dimetilsulfóxido (DMSO), combinaciones de ésteres de ácidos grasos de sacarosa con un sulfóxido u óxido fosfórico, o eugenol. El uso de parches transdérmicos electrolíticos también está dentro del alcance de los métodos divulgados en el presente documento. Los parches transdérmicos electrolíticos se describen en las patentes de EE.UU. números 5.474.527, 5.336.168 y 5.328.454.

El oxaloacetato se puede formular para administración parenteral para el tratamiento de los síntomas del SPM y/o el TDPM mediante inyección, p. ej., mediante inyección intravenosa rápida o infusión continua. El oxaloacetato inyectado se puede mezclar con otros agentes beneficiosos antes de la inyección, incluidos, entre otros, antibióticos y otros medicamentos, soluciones salinas, plasma sanguíneo y otros fluidos. El contacto inmediato de niveles elevados de oxaloacetato con las células del sistema vascular dará como resultado la reducción de enfermedades relacionadas con la edad, como el endurecimiento de las arterias, incluso si las cantidades de oxaloacetato son insuficientes para proporcionar beneficios relacionados con la edad para todo el organismo. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en una forma farmacéutica unitaria, p. ej., en ampollas o recipientes multidosis, con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o no acuosos, y pueden comprender agentes de formulación, tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Como alternativa, el principio activo puede estar en forma de polvo para constitución con un vehículo adecuado, p. ej., agua estéril sin pirógenos, antes de su uso inmediato.

El oxaloacetato también puede formularse en composiciones rectales, tales como supositorios o enemas de retención, p. ej., que contengan bases para supositorio convencionales, tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

Además de las formulaciones descritas anteriormente, el oxaloacetato también puede formularse como una preparación de absorción lenta. Dichas formulaciones de acción prolongada pueden administrarse mediante implante (por ejemplo, subcutáneo o intramuscular) o mediante inyección intramuscular. Así, por ejemplo, los compuestos pueden formularse con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados moderadamente solubles, por ejemplo, una sal moderadamente soluble.

Las composiciones para el tratamiento de los síntomas de SPM y/o TDPM pueden, si se desea, presentarse en un envase o dispositivo dosificador que puede contener una o más formas de dosificación unitarias que contienen el principio activo. El envase puede comprender, por ejemplo, papel metalizado o de plástico, tal como un envase de tipo blíster. El envase o dispositivo dosificador puede estar acompañado de instrucciones para la administración.

En otra realización de la presente invención, el oxaloacetato se puede combinar con un analgésico para disminuir el dolor por calambres, dolor de cabeza o dolor muscular que ocurre en el SPM y el TDPM. Dichos analgésicos pueden incluir ibuprofeno, paracetamol, aspirina, indometacina, oxifenbutazona y naproxeno. Se pueden encontrar ejemplos de analgésicos utilizados en formulaciones para SPM y TDPM y su dosificación en la Patente de EE. UU. n.º 5.155.105 de Jones. *et al.* y otros analgésicos usados en formulaciones son conocidos en la técnica.

En algunas realizaciones, el analgésico es paracetamol, ibuprofeno o naproxeno. En algunos casos, se administran de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 1000 mg de paracetamol al individuo en combinación con el tratamiento con oxaloacetato. En algunos casos, aproximadamente cualquiera de 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg, 700 mg, 800 mg, 900 mg o 1000 mg de paracetamol se administra al individuo en combinación con el tratamiento con oxaloacetato. En algunos casos, se administran aproximadamente 500 mg de paracetamol al individuo en combinación con el tratamiento con oxaloacetato. En algunos casos, se administran de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 1000 mg de ibuprofeno al individuo en combinación con el tratamiento con oxaloacetato. En algunos casos, aproximadamente cualquiera de 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg, 700 mg, 800 mg, 900 mg o 1000 mg de ibuprofeno se administra al individuo en combinación con el tratamiento con oxaloacetato. En algunos casos, se administran al individuo aproximadamente 400 mg de ibuprofeno en combinación con el tratamiento con oxaloacetato. En algunos casos, se administran de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 500 mg de naproxeno (por ejemplo, naproxeno sódico) al individuo en combinación con el tratamiento con oxaloacetato. En algunos casos, se administra al individuo aproximadamente cualquiera de 100 mg, 140 mg, 180 mg, 220 mg, 260 mg o 300 mg de naproxeno en combinación con el tratamiento con oxaloacetato. En algunos casos, se administran aproximadamente 220 mg de paracetamol al individuo en combinación con el tratamiento con oxaloacetato.

En otra realización más de la presente invención, el oxaloacetato se puede combinar con un diurético o un compuesto antidiestensión abdominal para reducir la retención periódica de agua o la acumulación en el cuerpo. Dichos diuréticos pueden incluir compuestos herbales tanto farmacológicos como nutricionales. Dichos diuréticos pueden incluir compuestos de potasio (como el citrato de potasio) pamabrom, maleato de pirilamina, cafeína e hidroclorotiazida. Por lo general, los compuestos de potasio se limitan a administrar no más de 100 mg de potasio por dosis. La dosificación y los usos de otros diuréticos se pueden encontrar en la patente de EE. UU. n.º 5.155.105 de Jones *et al.* Los productos nutricionales a base de hierbas también pueden tener un efecto diurético. Estos incluirían, entre otros, raíz y hoja de diente de león, baya de enebro, polvo de arándano (fruta), extracto de hibisco (flor), manzanilla (flor), polvo de semilla de uva, perejil, polvo de frambuesa roja (hoja), vara de oro, extracto de uva de oso (hoja), Agathosma betulina (hoja), Fucus vesiculosus, polvo de semillas de mango y pimentón. En la técnica se conocen otros diuréticos nutricionales y farmacológicos.

En algunas realizaciones, el agente antidiestensión abdominal es maleato de pirilamina o pamabrom (mezcla 1:1 de 2-amino-2-metil-1-propanol y 8-bromoteofilinato). En algunos casos, se administran al individuo de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 25 mg de maleato de pirilamina en combinación con el tratamiento con oxaloacetato. En algunos casos, aproximadamente cualquiera de 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg o 25 mg de maleato de pirilamina se administra al individuo en combinación con el tratamiento con oxaloacetato. En algunos casos, se administran al individuo aproximadamente 15 mg de maleato de pirilamina en combinación con el tratamiento con oxaloacetato. En algunos casos, se administran de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 50 mg de pamabrom al individuo en combinación con el tratamiento con oxaloacetato. En algunos casos, se administran de aproximadamente cualquiera de 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg o 500 mg de pamabrom al individuo en combinación con el tratamiento con oxaloacetato. En algunos casos, se administran aproximadamente 25 mg de pamabrom al individuo en combinación con el tratamiento con oxaloacetato.

En algunas realizaciones, el oxaloacetato se administra al individuo en combinación con un analgésico y un agente antidiestensión abdominal. Por ejemplo, uno o más de paracetamol, ibuprofeno o naproxeno y uno o más de maleato de pirilamina o pamabrom.

Mientras que otros en la técnica han combinado analgésicos con diuréticos (como la patente de EE. UU. n.º 5.155.105) para tratar algunos de los síntomas del SPM y el TDPM, incluyendo distensión abdominal y cefalea, dolor muscular y calambres, estas combinaciones no han tenido efecto sobre los cambios de humor, depresión, ansiedad, fatiga e ira,

que se ven afectados por la suplementación con oxaloacetato en la presente invención. La combinación de oxaloacetato con analgésicos y diuréticos brinda una solución general más efectiva a los problemas del SPM y el TDPM porque también aborda el lado emocional del SPM y el TDPM.

5 Como se usa en el presente documento, "tratamiento" es una estrategia para obtener beneficio o resultados clínicos deseados. Para los fines de esta invención, los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, aunque no de forma limitativa, alivio de los síntomas del SPM y el TDPM, disminución de los síntomas de SPM y TDPM, y síntomas estabilizados (por ejemplo, sin empeoramiento) de SPM y TDPM.

10 La referencia a "aproximadamente" un valor o parámetro en el presente documento incluye (y describe) variaciones que se refieren a ese valor o parámetro en sí. Por ejemplo, una descripción que hace referencia a "aproximadamente X" incluye la descripción de "X".

15 Como se utiliza en el presente documento y en las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular "un", "o", y "el" o "la", incluyen referencias en plural a menos que el contexto dicte claramente otra cosa. Se entiende que aspectos y variaciones de la invención descrita en el presente documento incluyen "que consiste" y/o "que consiste esencialmente en" aspectos y variaciones.

### Ejemplos

20 A continuación se presentan algunos estudios de casos y un ensayo en humanos, ambos muestran una mejoría significativa en los síntomas. Si bien el acné se puede medir mediante inspección, los otros síntomas dependen de los sentimientos íntimos del paciente. Para medir los síntomas relacionados con la sensibilidad mamaria, fatiga, dificultad para concentrarse, disminución del control de los impulsos, irritabilidad, ansiedad, tensión, ira, depresión, pensamientos suicidas, sentirse "fuera de control", insomnio, calambres y fluctuaciones rápidas en el estado de ánimo, un experto en la materia debe confiar en la interpretación del paciente. Esto se puede hacer a través de una entrevista con un experto, como un médico, o a través de formularios de encuesta validados que abordan específicamente estos síntomas. Ejemplos de estos formularios que han sido validados por ensayos clínicos independientes incluyen:

- 30 • Cuestionario de Agresividad de Buss Perry (Ira)
- Escala de Ira Clínica (Ira)
- Escala de Estrés Percibido de Cohen (Ansiedad)
- Escala de Ansiedad Generalizada (Ansiedad)
- Escala de 7 ítems del Trastorno de Ansiedad Generalizada (GAD-7) (Ansiedad)
- 35 • Inventario de Depresión de Beck (Depresión)
- Escala de Depresión del Centro de Estudios Epidemiológicos (Depresión)
- Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria (Ansiedad y Depresión)
- Formulario de evaluación premenstrual (ira, depresión, fatiga y ansiedad)
- Seguimiento del calendario del estado de ánimo (ira, depresión, fatiga y ansiedad)

#### Ejemplo 1

45 En un ensayo clínico, primero se evaluó el SPM en 30 mujeres con SPM y luego se les presentó el suplemento nutricional "benaGene" (100 mg de enol-oxalacetato anhidro con un excipiente farmacéuticamente aceptable de 150 mg de ácido ascórbico anhidro). Solo un paciente no refirió una mejoría sustancial, indicativo de una tasa de respuesta positiva del 97 %. Normalmente, entre 30-60 minutos después de tomar 1 a 2 cápsulas, una vez al día, muchos o todos los síntomas del SPM se resolverían por completo o se reducirían significativamente. Los pacientes solo tomarían el suplemento durante los días en que experimentarían síntomas del SPM, y no el resto del mes. 3 cápsulas no produjeron una respuesta superior a 2 cápsulas.

#### Ejemplo 2

55 Una mujer de 28 años experimentaba ira y depresión fuertes un día al mes, justo antes de su período, cada mes. Ese día tomó dos cápsulas de enoloxaloacetato anhidro de 100 mg. Refirió que si bien la ira y la depresión no se resolvieron por completo, se redujeron en intensidad hasta el punto en que podía manejar los síntomas fácilmente.

#### Ejemplo 3

60 Una mujer diagnosticada con TDPM tenía antecedentes de calambres extremos (nivel de dolor 10), pensamientos suicidas y dificultad con la ira y la ansiedad. Los calambres no se aliviaban ni con Midol ni con aspirina. La mujer estaba abatida incluso después de que sus síntomas de TDPM desaparecieron debido a la culpa por su comportamiento durante este período de tiempo. Tomó 200 mg de oxaloacetato en una cápsula con vehículo de hipromelosa y experimentó un alivio inmediato de todos los síntomas. Refirió que fue como si le quitaran un peso de 1.000 libras de los hombros.

#### Ejemplo 4

La mujer del Ejemplo 3 continuó tomando oxaloacetato cada mes durante los siguientes tres meses e hizo un seguimiento de su progreso. Tomó una pastilla aproximadamente 10 días antes de su período y continuó tomando 1 pastilla al día hasta el primer signo del SPM, cuando aumentó la dosis a 2 cápsulas por día hasta el 2º día de su período. Los síntomas del TDPM se resolvieron por completo. Refirió que "ya no soy una loca psicótica suicida cada mes. Y sé que son los suplementos porque este será el tercer mes sin TDPM y eso NO es una coincidencia".

#### Ejemplo 5

Una mujer presentó un TDPM fuerte desde que tenía 13 años. Ahora tiene 26. Normalmente, la paciente tenía que ausentarse del trabajo 3 días de cada mes y autoaislarse, ya que no podía estar con gente. Empezó a tomar 2 cápsulas de benaGene (cada una de 100 mg de oxaloacetato de enol anhidro con vehículos farmacológicos aceptables). Todos los síntomas se resolvieron y ya no tiene que ausentarse del trabajo. Las mejoras con enoloxaloacetato anhidro de esta paciente han continuado durante más de 2 años.

#### Ejemplo 6

Una mujer de 25 años presentaba ataques de ansiedad intensos y fatiga durante la semana anterior a la menstruación. Al comienzo de estos ataques de pánico o durante la fatiga extrema, se ponía debajo de la lengua durante 5 minutos dos pastillas para chupar de 100 mg de enol-oxalacetato anhidro con un ajuste de pH adecuado y un vehículo farmacéutico. El ataque de pánico se calmaba en menos de 5 minutos y la fatiga se reducía considerablemente.

#### Ejemplo 7

Se realizó un ensayo transversal, aleatorizado, doble ciego controlado con placebo utilizando 200 mg de oxaloacetato por día como principio activo y harina de arroz como ingrediente placebo. Una Junta de Revisión Institucional (IRB) ha aprobado el plan clínico y los pacientes han firmado los formularios de consentimiento informado.

Se localizaron pacientes de todos los Estados Unidos. Los formularios de consentimiento y los cuestionarios de la encuesta se completaron por Internet. Los pacientes y el investigador principal desconocían qué producto, principio activo o placebo, estaban recibiendo los placebos.

#### Criterios de inclusión para el ensayo:

- Capaz de dar consentimiento informado y seguir las instrucciones según el protocolo
- Mujer con antecedentes de cambios de humor, ansiedad o estado de ánimo deprimido asociado con el SPM
- 21 a 50 años de edad al inicio del estudio
- No estar embarazada

#### Criterios de exclusión para el ensayo:

- Un diagnóstico formal de depresión mayor
- Oxaloacetato tomado anteriormente como suplemento
- Participación en otros estudios de fármacos o uso de otros productos en investigación dentro de los 30 días anteriores al basal
- Si no está dispuesto a interrumpir el uso de otros suplementos nutricionales tomados con el fin de modular el SPM durante el estudio
- Cualquier afección inestable o clínicamente significativa que pueda afectar a la capacidad del sujeto para cumplir con el seguimiento del estudio.
- Sin diagnóstico de trastorno disfórico premenstrual (TDPM) (una forma grave de SPM).

Después de firmar los formularios de consentimiento informado, el paciente realizó cuatro encuestas diferentes para evaluar su estado emocional actual durante el síndrome premenstrual.

- El Inventario de depresión de Beck modificado para examinar la semana anterior al período de la mujer (21 preguntas)
- El Formulario de estrés percibido de Cohen, modificado para examinar la semana anterior al período de la mujer (10 preguntas).
- La Escala de 7 ítems del trastorno de ansiedad generalizada modificada para examinar la semana anterior al período de la mujer (7 preguntas).
- El Cuestionario de agresividad de Buss Perry modificado para examinar la semana anterior al período de la mujer (29 preguntas).

El tiempo para completar el cuestionario compuesto de 4 encuestas es de menos de 30 minutos.

Los cuestionarios se completan por Internet y se ponen a disposición del equipo de investigadores. Las mujeres del

estudio no tuvieron acceso a los cuestionarios que completaron previamente.

Una vez que las mujeres completaron un cuestionario de 4 encuestas en el "basal", se les envió aleatoriamente el compuesto oxaloacetato activo (200 mg de oxaloacetato) o el placebo (200 mg de harina de arroz). Las mujeres tomarían una dosis diaria del compuesto recibido, comenzando con su período menstrual y continuando diariamente hasta el siguiente período menstrual. En ese siguiente período menstrual, las mujeres volverían a completar el cuestionario de 4 encuestas.

En este punto del ensayo clínico, las mujeres ya habrían recibido el segundo envío del correspondiente producto que no tomaron previamente: cápsulas de harina de arroz para las que inicialmente recibieron oxaloacetato y cápsulas de oxaloacetato para las que recibieron cápsulas de harina de arroz. Este es un diseño de tipo "transversal". Las mujeres toman el nuevo producto al empezar un período menstrual y continúan tomándolo diariamente hasta el siguiente período menstrual. Después, se completa de nuevo el cuestionario de 4 encuestas.

En este ensayo, cada mujer completó una encuesta basal y una encuesta después de aproximadamente 28 días para el oxaloacetato y una encuesta después de aproximadamente 28 días en el caso de la harina de arroz. 26 mujeres completaron el estudio. La mitad de las mujeres tomó primero oxaloacetato y la otra mitad tomó primero un placebo.

La Tabla 1 muestra los resultados de este ensayo. La figura 1 muestra los resultados gráficamente. Los valores de p se calcularon mediante la prueba t de Student, usando una distribución de dos colas con emparejamiento de los datos al individuo.

Tabla 1 Resultados clínicos de un estudio transversal aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo que evalúa los síntomas emocionales del SPM con oxaloacetato.

	Reducción desde el basal		Reducción desde el basal		Reducción desde el placebo	
	Oxaloacetato	Valor de P	Placebo	Valor de P	Oxaloacetato	Valor de P
Inventario de depresión de Beck	50,88 %	1,5E-06	34,01 %	0,0034	25,57 %	0,11
Estrés percibido de Cohen	34,35 %	2,9E-08	20,46 %	0,0054	16,51 %	0,096
Trastorno de ansiedad generalizada	49,73 %	1,9E-07	30,11 %	0,0018	28,08 %	0,042
Escala de agresividad de Buss-Perry	15,10 %	0,00016	6,49 %	0,11	9,22 %	0,1

Como puede verse en los resultados, la suplementación con oxaloacetato a 200 mg por día fue estadísticamente significativa en la reducción de los síntomas del SPM del estado de ánimo deprimido, estrés percibido, ansiedad y agresividad (ira). Los resultados del oxaloacetato mejoraron consistentemente en comparación con el placebo, al igual que los valores de p que muestran significación.

Basándose en la revisión de estos datos y en el trabajo en células y animales presentado, la FDA de EE. UU. estuvo de acuerdo con la siguiente declaración de estructura/función que se permite colocar en el frasco del producto de oxaloacetato:

"El oxaloacetato puede ayudar a aliviar los síntomas psicológicos y/o conductuales leves a moderados asociados con el síndrome premenstrual (SPM)".

#### Ejemplo 8

Se repitió el ensayo clínico del Ejemplo 7 con 19 mujeres, excepto que el ensayo fue simple ciego. En primer lugar se envió el placebo a todas las mujeres y en segundo lugar el oxaloacetato activo.

El ensayo se modificó de esta manera porque en el ensayo anterior, se calculó que la suplementación con oxaloacetato tuvo un efecto beneficioso más allá del momento de la ingestión. Esto no debería haber sido del todo una sorpresa, ya que el oxaloacetato ejerce un efecto beneficioso sobre la expresión génica (movimiento hacia el estado metabólico de restricción calórica) que puede tener efectos positivos durante varias semanas después de la suspensión del producto. Para medir mejor el efecto del oxaloacetato, por lo tanto, el oxaloacetato se administró en segundo lugar en este ensayo.

Los resultados de este ensayo reflejan los resultados del primer ensayo, indicando nuevamente que el oxaloacetato reduce con éxito los síntomas emocionales del SPM.

Tabla 2 Resultados clínicos de un estudio transversal, simple ciego, controlado con placebo que evalúa los síntomas



emocionales del SPM con oxaloacetato.

	Reducción desde el basal		Reducción desde el basal		Reducción desde el placebo	
	Oxaloacetato	Valor de P	Placebo	Valor de P	Oxaloacetato	Valor de P
Inventario de depresión de Beck	54,42 %	0,0000002	27,51 %	0,0006	37,12 %	0,012
Estrés percibido de Cohen	36,67 %	0,0000004	16,20 %	0,0013	24,40 %	0,00009
Trastorno de ansiedad generalizada	54,23 %	0,0000021	26,15 %	0,015	38,02 %	0,008
Escala de agresividad de Buss-Perry	17,81 %	0,0022	4,36 %	0,18	14,06 %	0,017

Los valores de p se calcularon utilizando la prueba T de Student, usando una distribución de dos colas con emparejamiento de los datos al individuo.

#### Ejemplo 9

En los ensayos clínicos de los Ejemplos 7 y 8, se utilizó el Inventario de Depresión de Beck. Una parte del Inventario de Depresión de Beck se ocupa específicamente de la "ideación suicida" (pensamientos sobre el suicidio). La encuesta califica la gravedad relativa de la ideación suicida a través de una puntuación numérica de la siguiente manera:

Valor de puntuación

0 No tengo ningún pensamiento de suicidarme.

1 Tengo pensamientos de suicidarme, pero no los llevaría a cabo.

2 Me gustaría suicidarme.

3 Me suicidaría si tuviera la oportunidad.

Los resultados de los ensayos clínicos 1 y 2 se compilaron para examinar la ideación suicida de las mujeres que participaron en este ensayo clínico. De las 45 mujeres en ambos ensayos, 31 mujeres experimentaron una puntuación superior a 0 en la encuesta basal. Ninguna mujer en el estudio completo que obtuvo una puntuación de 0 en el estudio basal aumentó su puntuación de ideación suicida. Para examinar la ideación suicida estadísticamente, las mujeres con una puntuación de 0 en su encuesta basal fueron eliminadas del análisis. Los valores de p se calcularon utilizando la prueba T de Student, usando una distribución de dos colas con emparejamiento de los datos al individuo.

Tabla 3 El oxaloacetato reduce la ideación suicida con respecto a las mediciones iniciales basales

Reducción desde el basal			
Oxaloacetato	Valor de P	Placebo	Valor de P
47,90 %	0,000038	35,40 %	0,0025

Como puede verse, el oxaloacetato es muy significativo en la reducción de la ideación suicida respecto a los valores basales. La mejora es mejor que el placebo tanto en la puntuación como en el valor p. De particular interés en este pequeño estudio fue que con oxaloacetato, dos de las tres mujeres que inicialmente dijeron que "Me suicidaría si tuviera la oportunidad" (3 puntos) movieron su respuesta a "No tengo ningún pensamiento de suicidarme" (0 puntos). La otra mujer que inicialmente obtuvo una puntuación 3 se redujo a 1 punto con oxaloacetato, se redujo a "Tengo pensamientos de suicidarme, pero no los llevaría a cabo".

La reducción de la ideación suicida puede salvar la vida de estas mujeres. Es inesperado y novedoso que el oxaloacetato reduzca tanto el estado de ánimo depresivo como la ideación suicida, ya que normalmente los medicamentos que reducen la depresión aumentan la ideación suicida.

## REIVINDICACIONES

1. Una composición para su uso en un método para tratar uno o más síntomas del síndrome premenstrual (SPM) en un individuo, en donde la composición comprende una cantidad efectiva de un oxaloacetato, un ácido oxaloacético o una sal oxaloacetato; en donde el uno o más síntomas del SPM incluyen uno o más de acné, sensibilidad mamaria, distensión abdominal, fatiga, dificultad para concentrarse, disminución del control de los impulsos, irritabilidad, ansiedad, tensión, ira, depresión, pensamientos suicidas, insomnio o calambres.
2. Una composición para su uso en un método para tratar el trastorno disfórico premenstrual (TDPM) en un individuo, comprendiendo el método administrar una cantidad eficaz de una composición que comprende un oxaloacetato, un ácido oxaloacético, o una sal oxaloacetato en el individuo que lo necesite.
3. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el tratamiento alivia uno o más síntomas del TDPM seleccionados entre acné, sensibilidad mamaria, distensión abdominal, fatiga, dificultad para concentrarse, disminución del control de los impulsos, irritabilidad, ansiedad, tensión, ira, depresión, pensamientos suicidas, insomnio o calambres.
4. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde el uno o más síntomas de SPM o TDPM comprenden además cambios de humor.
5. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde
  - a) dicho oxaloacetato o ácido oxaloacético es enol-oxalacetato anhidro; y/o
  - b) la composición comprende además un agente de administración farmacéutica, opcionalmente seleccionado entre el grupo de cápsulas, agentes de recubrimiento, agentes encapsulantes, parches transdérmicos, pastillas para disolver, supositorios y sistemas de administración bifásicos; y/o
  - c) el agente de administración farmacéutica previene o reduce la exposición del oxaloacetato al agua; y/o
  - d) la composición comprende además un modificador de pH, en donde opcionalmente el modificador de pH es hidróxido de sodio o carbonato de calcio.
6. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde
  - a) la composición comprende aproximadamente 100 o aproximadamente 200, aproximadamente 300 o aproximadamente 400 mg de oxalacetato; y/o
  - b) la composición se administra durante un período de aproximadamente un día, dos días, tres días, cuatro días o cinco días; y/o
  - c) la composición se administra al individuo aproximadamente un día, dos días, tres días, cuatro días o cinco días antes de la menstruación; y/o
  - d) la administración de la composición se inicia tras la detección de uno o más síntomas de SPM; y/o
  - e) la composición se administra en combinación con un analgésico, opcionalmente en donde el analgésico es paracetamol, ibuprofeno o naproxeno; opcionalmente 500 mg de paracetamol, 400 mg de ibuprofeno o 220 mg de naproxeno; y/o
  - f) la composición se administra en combinación con un agente antidistensión abdominal, opcionalmente en donde el agente antidistensión abdominal es maleato de pirlamina o pamabrom; adicionalmente opcionalmente 15 mg de maleato de pirlamina o 25 mg de pamabrom.
7. Una composición que comprende un oxaloacetato, un ácido oxaloacético o una sal oxaloacetato y un agente antidistensión abdominal o un analgésico; en donde el agente antidistensión abdominal es maleato de pirlamina o pamabrom o el analgésico es paracetamol, ibuprofeno o naproxeno; opcionalmente en donde la composición comprende 15 mg de maleato de pirlamina, 25 mg de pamabrom, 500 mg de paracetamol, 400 mg de ibuprofeno o 220 mg de naproxeno.
8. La composición de la reivindicación 7, en donde
  - a) dicho oxaloacetato es enol-ácido oxaloacético anhidro; y/o
  - b) la composición comprende además un agente de administración farmacéutica, opcionalmente seleccionado entre el grupo de cápsulas, agentes de recubrimiento, agentes encapsulantes, parches transdérmicos, pastillas para disolver, supositorios y sistemas de administración bifásicos; y/o
  - c) el agente de administración farmacéutica previene o reduce la exposición del oxaloacetato al agua; y/o
  - d) la composición comprende además un modificador de pH, en donde opcionalmente el modificador de pH es hidróxido de sodio o carbonato de calcio.
9. La composición de la reivindicación 7 u 8, en donde la composición comprende de aproximadamente 10 mg de oxaloacetato a aproximadamente 1000 mg de oxaloacetato.
10. Una dosis unitaria de oxaloacetato para su uso en el tratamiento del SPM, comprendiendo la dosis unitaria de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1000 mg de oxaloacetato y un analgésico o un agente antidistensión abdominal; a) en donde el analgésico es paracetamol, ibuprofeno o naproxeno o el agente antidistensión abdominal es maleato de pirlamina o pamabrom; opcionalmente en donde la dosis unitaria comprende 500 mg de paracetamol,

400 mg de ibuprofeno, 220 mg de naproxeno, 15 mg de maleato de pirilamina o 25 mg de pamabrom.

11. La dosis unitaria para su uso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde la dosis unitaria comprende aproximadamente 200 mg de oxaloacetato.

5

12. La dosis unitaria para su uso de acuerdo con la reivindicación 10 u 11, en donde

- a) dicho oxaloacetato o ácido oxaloacético es enol-oxaloacetato anhidro;
- b) la composición comprende además un agente de administración farmacéutica, opcionalmente seleccionado entre el grupo de cápsulas, agentes de recubrimiento, agentes encapsulantes, parches transdérmicos, pastillas para disolver, supositorios y sistemas de administración bifásicos; y/o
- c) el agente de administración farmacéutica previene o reduce la exposición del oxaloacetato al agua; y/o
- d) la composición comprende además un modificador de pH, en donde opcionalmente el modificador de pH es hidróxido de sodio o carbonato de calcio.

10

15 13. La dosis unitaria para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 10-12, en donde el SPM es TDPM.

14. Un artículo manufacturado de oxaloacetato para su uso en el tratamiento del SPM, comprendiendo el artículo manufacturado

20

- a) una composición que comprende oxaloacetato y una composición que comprende un analgésico; o
- b) una composición que comprende oxaloacetato y un analgésico; o
- c) una composición que comprende oxaloacetato y una composición que comprende un agente antidistensión abdominal; o
- d) una composición que comprende oxaloacetato y un agente antidistensión abdominal.

25

15. El artículo manufacturado para su uso de acuerdo con la reivindicación 14, en donde el analgésico es paracetamol, ibuprofeno o naproxeno; opcionalmente 500 mg de paracetamol, 400 mg de ibuprofeno o 220 mg de naproxeno o en donde el agente antidistensión abdominal es maleato de pirilamina o pamabrom; adicionalmente opcionalmente 15 mg de maleato de pirilamina o 25 mg de pamabrom.

30

16. El artículo manufacturado para su uso de acuerdo con la reivindicación 14 o 15, que comprende de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1000 mg de oxaloacetato.

17. El artículo manufacturado para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 14-16, en donde

35

- a) dicho oxaloacetato es enol-ácido oxaloacético anhidro; y/o
- b) la composición comprende además un agente de administración farmacéutica, opcionalmente seleccionado entre el grupo de cápsulas, agentes de recubrimiento, agentes encapsulantes, parches transdérmicos, pastillas para disolver, supositorios y sistemas de administración bifásicos; y/o
- c) el agente de administración farmacéutica previene o reduce la exposición del oxaloacetato al agua; y/o
- d) la composición comprende además un modificador de pH, en donde opcionalmente el modificador de pH es hidróxido de sodio o carbonato de calcio.

40

18. El artículo manufacturado para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 14-17, en donde el artículo manufacturado es impermeable a la humedad y/o comprende además un desecante.

45

FIG. 1

