



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 362 648**

51 Int. Cl.:
A61K 38/51 (2006.01)
C12N 9/88 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03741780 .5**
96 Fecha de presentación : **05.05.2003**
97 Número de publicación de la solicitud: **1575548**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **21.09.2005**

54 Título: **Composiciones y métodos para promover la proyección neuronal.**

30 Prioridad: **04.05.2002 US 377669 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
08.07.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
08.07.2011

73 Titular/es: **Acorda Therapeutics, Inc.**
15 Skyline Drive
Hawthorne, New York 10532, US

72 Inventor/es: **Gruskin, Elliott, A.;**
Iaci, J., F.;
Vecchione, A., M.;
Hogan, S., J. y
Roy, G.

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 362 648 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composiciones y métodos para promover la proyección neuronal

5 Referencia cruzada a solicitud relacionada

Por lo presente se reivindica prioridad a la Solicitud Provisional de EE.UU. nº de serie 60/377.669, presentada el 4 de mayo de 2002.

10 FundamentoCampo técnico

15 Esta descripción se refiere a métodos para promover la proyección de neuritas después de una pérdida de células nerviosas como resultado de un daño o enfermedad en el sistema nervioso central (CNS; del inglés, central nervous system). En particular, se usan la condroitinasa AC y la condroitinasa B para promover la proyección de neuritas.

Descripción de la técnica relacionada

20 Después de un daño en la médula espinal del sistema nervioso central (CNS) de un mamífero adulto, la incapacidad de los axones para regenerarse puede conducir a una parálisis permanente. Una lesión causada por un daño desarrollará una cicatrización glial, que contiene moléculas de matriz extracelular que incluyen proteoglicanos de sulfato de condroitina (CSPGs; del inglés, chondroitin sulfate proteoglycans). Los CSPGs inhiben el crecimiento de tejido nervioso *in vitro* y la regeneración de tejido nervioso en regiones ricas en CSPGs *in vivo*.

25 Diversas moléculas y regiones especificadas de las mismas han sido implicadas en la capacidad para soportar el brote de neuritas de una célula neuronal, un proceso al que también se hace referencia como proyección de neuritas. El término "neurita" se refiere a estructuras tanto axonales como dendríticas. Este proceso de emisión de neuritas es esencial en el desarrollo y la regeneración neurales, especialmente después de que un daño físico o una enfermedad hayan dañado células neuronales. Las neuritas se elongan profusamente durante el desarrollo en los sistemas nerviosos tanto central como periférico de todas las especies de animales. Este fenómeno afecta tanto a axones como a dendritas. Sin embargo, el recrecimiento de neuritas adultas en el CNS se pierde cada vez más con el progreso evolutivo.

35 Se ha sabido que diversos polipéptidos, especialmente moléculas de adhesión celular (CAMs; del inglés, cell adhesion molecules), promueven el crecimiento de células neurales. Aunque los primeros esfuerzos en esta área de investigación se concentraron en la fibronectina (FN), una proteína de matriz extracelular que promueve la adhesión, se ha hallado también que otros polipéptidos promueven el crecimiento neural. Por ejemplo, en la Patente de EE.UU. nº 5.792.743 se describen nuevos polipéptidos y métodos para promover el crecimiento neural en el sistema nervioso central de un mamífero al administrar una CAM neural soluble, un fragmento de la misma o un producto de fusión de la misma con Fc. En la Patente de EE.UU. nº 6.313.265 se describen polipéptidos sintéticos que contienen las regiones farmacológicamente activas de CAMs que se pueden utilizar para promover la regeneración y la reparación nerviosas tanto en daños de nervios periféricos como en lesiones en el sistema nervioso central.

45 Puede que el uso de proteínas regenerativas solas, aunque provechoso, no sea suficiente para efectuar la reparación de un sistema nervioso dañado.

50 Un área que ha resultado ser de importancia en la reparación y regeneración de tejido celular, incluyendo el tejido neural, es la matriz extracelular. Las proteínas de matriz extracelular (EMPs; del inglés, extracellular matrix proteins) se encuentran en espacios alrededor o cerca de células de organismos multicelulares y son típicamente proteínas fibrosas de dos tipos funcionales: esencialmente estructurales, por ejemplo, colágeno y elastina, y esencialmente adhesivas, por ejemplo, fibronectina y laminina.

55 Durante aproximadamente los dos pasados decenios, el conocimiento básico de la adhesión y migración de células en matrices extracelulares (ECMs; del inglés, extracellular matrices) a nivel molecular se ha expandido rápidamente. La acción de enzimas y otros polipéptidos que degradan componentes de la matriz extracelular y membranas basales puede facilitar los procesos de reparación neural mediante una diversidad de mecanismos, incluyendo la liberación de citocinas unidas y el aumento de la permeabilidad de la matriz, potenciando por ello la movilidad de moléculas mediadoras, factores de crecimiento y agentes quimiotácticos, así como de las células implicadas en el proceso de curación. Por ejemplo, en la Patente de EE.UU. nº 5.997.863 se describe el uso de glicosaminoglicanos para manipular la proliferación celular y promover la cicatrización de heridas.

65 Las moléculas de ECM incluyen los CSPGs inhibitorios. Se han identificado componentes de los CSPGs, como los glicosaminoglicanos sulfato de condroitina (CS; del inglés, chondroitin sulfate) y sulfato de dermatán (DS; del inglés, dermatan sulfate). La eliminación de estas moléculas inhibitorias permitiría a las neuritas regenerarse y reinervar una zona después de un daño físico o una enfermedad.

En estudios previos se ha hallado que las condroitinasas pueden ejercer una acción lisa y degradar CSPGs, incluyendo CS y DS. En un estudio se halló que la condroitinasa ABC eliminaba *in vivo* cadenas de glicosaminoglicano (GAG) en, y alrededor de, áreas lesionadas del CNS de rata. La degradación de GAGs promovía la expresión de una proteína asociada con el crecimiento, GAP-43, lo que indicaba una tendencia regenerativa aumentada en las células tratadas. Sin embargo, esta proteína asociada con el crecimiento está asociada con la regeneración en daños de nervios periféricos pero no de nervios centrales. Las aplicaciones de condroitinasa ABC a un tracto corticoespinal (CST; del inglés, corticospinal tract) dañado evitaban la retracción de axones de la zona afectada y promovían más crecimiento de fibras axonales que el testigo, con algunos axones ramificándose en sustancia gris. Los axones del CST regenerados establecían conexiones funcionales [Brandbury et al., "Chondroitinase ABC promotes functional recovery after spinal cord injury", *Nature* 416: 636-640 (2002)]. En otro estudio se halló que el tratamiento *in vivo* de médula espinal de rata con condroitinasa ABC regeneraba neuronas sobre unos sustratos de cortes tisulares. En este estudio se observó que la degradación de CSPGs puede promover los efectos neuroestimulantes de la laminina [Zuo et al., "Degradation of chondroitin sulfate proteoglycan enhances the neurite-promoting potential of spinal cord tissue", *Exp. Neurol.* 154 (2): 654-62 (1998)]. En un estudio posterior del mismo primer investigador, se comunicó que la inyección de condroitinasa ABC en el sitio de un daño nervioso degradaba CSPGs y aumentaba el acceso de brotes axonales a las láminas basales del segmento nervioso distal, lo cual puede ocurrir al permitirse más libertad de crecimiento en la interfase del nervio conectado [Zuo et al., "Regeneration of axons after nerve transection repair is enhanced by degradation of chondroitin sulfate proteoglycan", *Exp. Neurol.* 176 (1): 221-8 (2002)]. El mismo grupo de investigadores también halló que los tratamientos con condroitinasa ABC regeneraban axones en injertos acelulares a una velocidad mucho mayor que en los injertos testigo [Krekoski et al., "Axonal regeneration into acellular nerve grafts is enhanced by degradation of chondroitin sulfate proteoglycan", *J. Neurosci.* 21 (16): 6206-13 (2001)].

El uso de condroitinasa AC y condroitinasa B sería ventajoso para promover el crecimiento de neuritas en mamíferos porque estas condroitinasas promueven acusadamente las proyecciones de neuritas directamente en el propio CNS así como en el sistema nervioso periférico.

Sumario

En un primer aspecto del presente invento, se proporciona una condroitinasa AC o condroitinasa B para uso en un método para el tratamiento de un daño en el sistema nervioso central de un mamífero.

En un segundo aspecto del presente invento se proporciona una condroitinasa AC o condroitinasa B y un vehículo farmacéuticamente aceptable para uso para promover la proyección de neuritas después de una pérdida de células nerviosas como resultado de un daño o enfermedad en el CNS.

Se promueve la proyección de neuritas al administrar condroitinasa AC o condroitinasa B a una zona dañada del sistema nervioso central.

Se pueden administrar diversos tipos de condroitinasa AC, y condroitinasa B a un mamífero afectado de un daño en el CNS, sea el daño inmediato o sea de larga duración. Se administra la condroitinasa en una cantidad eficaz para degradar CSPGs y promover por ello la proyección de neuritas.

Las condroitinasas pueden ser administradas con un vehículo farmacéutico adecuado. La administración puede ser tópica, local o sistémica.

La administración de condroitinasas AC o condroitinasa B y la resultante promoción del crecimiento neural de acuerdo con esta descripción restablecen funciones motoras y sensoriales en diversos grados, dependiendo de la sensibilidad de cada individuo.

Descripción detallada

La presente descripción se dirige a un método de tratamiento para daños en el sistema nervioso central de un mamífero, típicamente causados por un trauma o una enfermedad. En particular, la condroitinasa AC y la condroitinasa B proporcionan individualmente un tratamiento terapéutico para daños en la médula espinal. La frase "daños en la médula espinal", como aquí se utiliza, incluye daños morbosos y traumáticos, tales como el corte o aplastamiento de neuronas ocasionado por un accidente de automóvil, una caída, una herida por arma blanca o bala, así como otros daños. La puesta en práctica de los métodos presentes conferirá beneficios clínicos al mamífero tratado, proporcionando mejorías clínicamente relevantes en al menos una de las funciones de coordinación motriz y la percepción sensorial del sujeto. Las mejorías clínicamente relevantes pueden variar de una mejoría detectable a un restablecimiento completo de un sistema nervioso central deteriorado o perdido.

Después de un daño en la médula espinal del sistema nervioso central (CNS) de un mamífero adulto, la incapacidad de los axones para regenerarse puede conducir a una parálisis permanente. En el sitio del daño en la médula espinal del CNS se desarrolla una lesión o cicatriz glial debida a un aumento del depósito de moléculas de matriz extracelular por astrocitos y oligodendrocitos en el sitio del daño. Estas moléculas de matriz extracelular incluyen proteo-

glicanos de sulfato de condroitina (CSPGs), que se expresan en gran medida en las zonas de cicatrización. Los CSPGs inhiben el crecimiento de tejido nervioso *in vitro* y la regeneración de tejido nervioso en regiones ricas en CSPGs *in vivo*. Los sulfatos de condroitina A, B y C son las formas predominantes halladas en mamíferos. Estas condroitinas pueden estar implicadas en la modulación de diversas actividades biológicas, incluyendo diferenciación celular, adhesión, rutas enzimáticas e interacciones hormonales. La presencia de proteoglicanos de sulfato de condroitina se eleva en las últimas fases de crecimiento celular en respuesta a un daño tisular y vascular.

Los glicosaminoglicanos (GAGs) sulfato de condroitina (CS) y sulfato de dermatán (DS) son componentes importantes del CSPG. Son moléculas inhibitorias que contribuyen a la falta de regeneración del CNS en mamíferos adultos al obstaculizar el crecimiento axonal y neurítico (sin embargo, los CSPGs son importantes en la conducción y configuración neuronales durante el desarrollo, en lugar de inhibir).

Los glicosaminoglicanos son polisacáridos no ramificados que consisten en restos hexosamínicos y hexurónicos alternos que llevan grupos sulfato en diferentes posiciones. Los GAGs se dividen típicamente en tres familias de acuerdo con la composición de la cadena disacárida principal. Estas son: heparina/sulfato de heparán [HexA-GlcNAc(SO₄)], sulfato de condroitina [HexA-GalNAc] y sulfato de queratán [Gal-GlcNAc]. La familia del sulfato de condroitina incluye siete subtipos denominados sulfato de condroitina no sulfatado, sulfato de condroitina sobresulfatado y los sulfatos de condroitina A-E, en los que varían el número y la posición de sus grupos funcionales sulfato. Al sulfato de condroitina B se hace también referencia como sulfato de dermatán, y difiere en que el ácido idurónico es el resto predominante en la posición del ácido hexurónico alternativo.

Se ha hallado ahora que la condroitinasa AC y la condroitinasa B, enzimas de condroitina, son útiles para controlar y/o inhibir los efectos de los sulfatos de condroitina y para desarrollar productos terapéuticos para el tratamiento de estados morbosos.

La condroitinasa AC y la condroitinasa B son enzimas liasas de condroitina, que pueden proceder de diversas fuentes. En la descripción se puede utilizar cualquier condroitinasa AC o B, incluyendo, pero sin limitarse a, condroitinasa AC [procedente de *Flavobacterium heparinum*; T. Yamagata, H. Saito, O. Habuchi, S. Suzuki, J. Biol. Chem. 243, 1523 (1968)]; condroitinasa AC II [procedente de *Arthrobacter aureescens*; K. Hiyama, S. Okada, J. Biol. Chem. 250, 1824 (1975), K. Hiyama, S. Okada, J. Biochem. (Tokyo) 80, 1201 (1976)]; condroitinasa AC III [procedente de *Flavobacterium sp.* Hp102; H. Miyazono, H. Kikuchi, K. Yoshida, K. Morikawa, K. Tokuyasu, Seikagaku 61, 1023 (1989)]; condroitinasa B [procedente de *Flavobacterium heparinum*; Y. M. Michelaaci, C. P. Dietrich, Biochem. Biophys. Res. Commun. 56, 973 (1974), Y. M. Michelaaci, C. P. Dietrich, Biochem. J. 151, 121 (1975), K. Maeyama, A. Tawada, A. Ueno, K. Yoshida, Seikagaku 57, 1189 (1985)]; y condroitinasa B [procedente de *Flavobacterium sp.* Hp102; H. Miyazono, H. Kikuchi, K. Yoshida, K. Morikawa, K. Tokuyasu, Seikagaku 61, 1023 (1989)]. La condroitinasa AC y la condroitinasa B adecuadas son comercialmente asequibles de Seikagaku America, Falmouth, Massachusetts, EE.UU. Además, las enzimas pueden ser producidas mediante los métodos descritos en la Patente de EE.UU. nº 6.093.563 de Bennett et al., cuya descripción se incorpora aquí.

La actividad de la enzima condroitinasa puede ser estabilizada mediante la adición de excipientes o mediante liofilización. Los estabilizantes incluyen hidratos de carbono, aminoácidos, ácidos grasos y agentes tensioactivos, y son conocidos por los expertos en la técnica. Los ejemplos incluyen hidratos de carbono tales como sacarosa, lactosa, manitol y dextrano, proteínas tales como albúmina y protamina, aminoácidos tales como arginina, glicocola y treonina, agentes tensioactivos tales como TWEEN[®] y PLURONIC[®], sales tales como cloruro cálcico y fosfato sódico, y lípidos tales como ácidos grasos, fosfolípidos y sales biliares. Los estabilizantes se añaden generalmente a la proteína en una relación de 1:10 a 4:1 de hidrato de carbono a proteína, aminoácidos a proteína, estabilizante proteico a proteína, y sales a proteína; de 1:1000 a 1:20 de agente tensioactivo a proteína; y de 1:20 a 4:1 de lípidos a proteína. Otros estabilizantes incluyen sulfato amónico, acetato sódico o sulfato sódico en elevadas concentraciones, basándose en estudios comparativos con la actividad heparinasa. Los agentes estabilizantes, preferiblemente el sulfato amónico u otra sal similar, se añaden a la enzima en una relación de 0,1 a 4,0 mg de sulfato amónico/UI de enzima.

La condroitinasa se puede administrar tópica, local o sistémicamente. Es preferible la administración tópica o local para un mayor control de la aplicación. Las condroitinasas, individualmente o en combinación, se pueden mezclar con un vehículo farmacéutico apropiado antes de la administración. Son ejemplos de vehículos y aditivos farmacéuticos generalmente utilizados: diluyentes, aglutinantes, lubricantes, agentes colorantes, agentes disgregantes, agentes tampón, agentes para impartir isotonicidad, conservantes y anestésicos convencionales, y similares. Los vehículos específicamente farmacéuticos que se pueden utilizar son dextrano, sacarosa, lactosa, maltosa, xilosa, trehalosa, manitol, xilitol, sorbitol, inositol, albúmina sérica, gelatina, creatinina, polietilenglicol, agentes tensioactivos no iónicos (por ejemplo, ésteres de ácido graso y polioxietileno-sorbitán, aceite de ricino endurecido con polioxietileno, ésteres de ácido graso y sacarosa, polioxietileno-polioxipropileno-glicol) y compuestos similares.

También se pueden utilizar vehículos farmacéuticos en combinación, tales como polietilenglicol y/o sacarosa, o ésteres de ácido graso y polioxietileno-sorbitán; se prefiere particularmente el monooleato de polioxietileno-sorbitán (20 moles de óxido de etileno).

- 5 El régimen de tratamiento de acuerdo con el invento se lleva a cabo mediante un medio para administrar condroitinasa AC o condroitinasa B a las lesiones de la zona dañada del CNS. El modo de administración, la regulación temporal de la administración y la dosificación se llevan a cabo de modo que la recuperación funcional del deterioro del CNS resulte potenciada por la promoción de la proyección de neuritas. Los tratamientos de la presente descripción distribuyen una cantidad eficaz de condroitinasa AC o condroitinasa B al sitio dañado. La expresión "cantidad eficaz" significa una cantidad suficiente para degradar los CSPGs de la zona lesionada de la médula espinal. La cantidad eficaz de condroitinasa puede ser administrada en una sola dosis, dos dosis o una pluralidad de dosis. En una realización preferida, se administra la dosis dentro de las 12 horas después del daño, o lo más pronto posible. En otra realización, se administra la dosis a un mamífero dañado en una, dos o una pluralidad de dosis; dichas dosificaciones dependerían de la gravedad del daño y de la cantidad de CSPGs presentes en la cicatrización glial. Cuando se administra una pluralidad de dosis, se pueden distribuir sobre una base diaria, semanal o bisemanal. La distribución de las dosis puede ser por medio de un catéter o una jeringa. Alternativamente, el tratamiento se puede administrar durante una cirugía para permitir la aplicación directa a la cicatriz glial.
- 10
- 15 Una vez que se administran las condroitinasas, la degradación de los CSPGs elimina las moléculas inhibitorias que bloquean la proyección de neuritas y permite la regeneración de neuritas en la zona afectada. La condroitinasa AC y la condroitinasa B degradan CS y DS, respectivamente, para dar lugar a disacáridos sulfatados insaturados. La condroitinasa AC escinde el CS por enlaces 1,4-glicosídicos entre N-acetilgalactosamina y ácido glucurónico de la cadena polisacárida principal del CS. La escisión tiene lugar a través de una beta-eliminación según un patrón de acción endolítica aleatorio. La condroitinasa B escinde el enlace 1,4-galactosamina-ácido idurónico de la cadena polisacárida principal del DS. La escisión tanto de CS como de DS tiene lugar a través de un proceso de beta-eliminación, lo que diferencia estos mecanismos enzimáticos de las enzimas de mamífero que degradan GAG.
- 20
- 25 La eliminación de CS y DS de la cicatriz glial permite la regeneración de proyecciones neuríticas en la zona dañada.
- La regeneración de las células nerviosas en la zona afectada del CNS permite el retorno de las funciones motora y sensorial. La mejoría clínicamente relevante variará de una mejoría detectable a un restablecimiento completo de una función nerviosa deteriorada o perdida, dependiendo de los daños y los pacientes individuales.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Condroitinasa AC o condroitinasa B para uso en un método para el tratamiento de un daño en el sistema nervioso central de un mamífero.
2. Condroitinasa AC o condroitinasa B para uso como se reivindica en la Reivindicación 1, en que la condroitinasa es para administración local al sitio del daño.
- 10 3. Condroitinasa AC o condroitinasa B para uso como se reivindica en la Reivindicación 1 o Reivindicación 2, en que la condroitinasa es condroitinasa AC.
4. Condroitinasa AC o condroitinasa B para uso como se reivindica en la Reivindicación 3, en que la condroitinasa AC es seleccionada del grupo que consiste en condroitinasa AC, condroitinasa AC II y condroitinasa AC III.
- 15 5. Condroitinasa AC o condroitinasa B para uso como se reivindica en la Reivindicación 1 o Reivindicación 2, en que la condroitinasa es condroitinasa B.
- 20 6. Condroitinasa AC o condroitinasa B para uso como se reivindica en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, en que la condroitinasa se administra como una composición que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 25 7. Condroitinasa AC o condroitinasa B para uso como se reivindica en la Reivindicación 2, en que la administración local es en el sitio del daño por medio de un modo seleccionado entre un catéter, una jeringa y la aplicación directa al daño.
- 30 8. Condroitinasa AC o condroitinasa B para uso como se reivindica en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, en que la condroitinasa es para administración en múltiples dosis.
- 35 9. Condroitinasa AC o condroitinasa B para uso como se reivindica en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 8, en que el daño en el sistema nervioso central es un trauma en la médula espinal.
- 40 10. Condroitinasa AC o condroitinasa B para uso como se reivindica en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9, en que dicho mamífero es un ser humano.
- 35 11. Condroitinasa AC o condroitinasa B y un vehículo farmacéuticamente aceptable para uso para promover la proyección de neuritas después de una pérdida de células nerviosas como resultado de un daño o enfermedad en el CNS.
- 40 12. Condroitinasa AC o condroitinasa B para uso como se reivindica en la Reivindicación 11, en que la condroitinasa es condroitinasa AC.
13. Condroitinasa AC o condroitinasa B para uso como se reivindica en la Reivindicación 12, en que la condroitinasa AC es seleccionada del grupo que consiste en condroitinasa AC, condroitinasa AC II y condroitinasa AC III.
- 45 14. Condroitinasa AC o condroitinasa B para uso de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, para poner en contacto con células neurales para la promoción de la proyección de neuritas.
- 50 15. Condroitinasa AC o condroitinasa B para uso como se reivindica en la Reivindicación 14, en que la condroitinasa se administra como una composición que incluye un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 55 16. Condroitinasa AC o condroitinasa B para uso como se reivindica en la Reivindicación 14 o la Reivindicación 15, en que la composición la condroitinasa se administra como una composición que incluye un estabilizante.
17. Condroitinasa AC o condroitinasa B para uso como se reivindica en cualquiera de las Reivindicaciones 14 a 16, en que la condroitinasa es para administración directa a un sitio de daño en el sistema nervioso central.
- 60 18. Condroitinasa AC o condroitinasa B para uso como se reivindica en la Reivindicación 1, en que se va a administrar una cantidad eficaz de una condroitinasa AC, una condroitinasa AC II, una condroitinasa AC III o una mezcla de las mismas dentro de las 12 horas después del daño.
- 60 19. Condroitinasa AC o condroitinasa B para uso como se reivindica en la Reivindicación 1, en que se va a administrar una cantidad eficaz de condroitinasa B dentro de las 12 horas después del daño.
- 65 20. Condroitinasa AC o condroitinasa B para uso como se reivindica en la Reivindicación 18, en que la condroitinasa es una condroitinasa AC.

21. Condroitinasa AC o condroitinasa B para uso como se reivindica en cualquiera de las Reivindicaciones 18 a 20, en que la condroitinasa se administra como una composición que incluye un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 5 22. Condroitinasa AC o condroitinasa B para uso como se reivindica en cualquiera de las Reivindicaciones 18 a 21, en que la condroitinasa se administra como una composición que incluye un estabilizante.
23. Condroitinasa AC o condroitinasa B para uso como se reivindica en cualquiera de las Reivindicaciones 18 a 21, en que la administración es directamente a un sitio de daño en el sistema nervioso central.
- 10 24. Condroitinasa AC o condroitinasa B para uso como se reivindica en la Reivindicación 23, en que el sitio del daño en el sistema nervioso central es la médula espinal.
25. Condroitinasa AC o condroitinasa B para uso como se reivindica en la Reivindicación 18, en que la condroitinasa es condroitinasa AC II.
- 15 26. Condroitinasa AC o condroitinasa B para uso como en la Reivindicación 18, en que la condroitinasa es condroitinasa AC III.