

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 399 661**

51 Int. Cl.:

**A61K 38/48** (2006.01)

**A61P 17/00** (2006.01)

**A61P 29/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.06.2007 E 07788861 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.12.2012 EP 2037956**

54 Título: **Uso terapéutico simultáneo, separado o escalonado en el tiempo de al menos una neurotoxina botulínica y al menos un derivado opiáceo**

30 Prioridad:

**16.06.2006 FR 0605368**

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

**02.04.2013**

73 Titular/es:

**IPSEN PHARMA (100.0%)  
65 QUAI GEORGES GORSE  
92100 BOULOGNE-BILLANCOURT, FR**

72 Inventor/es:

**AUGUET, MICHEL;  
FAVRE, CHRISTINE y  
CHABRIER DE LASSAUNIERE, PIERRE-ETIENNE**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 399 661 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

Uso terapéutico simultáneo, separado o escalonado en el tiempo de al menos una neurotoxina botulínica y al menos un derivado opiáceo

La presente invención tiene como objeto un producto que comprende:

- 5
- una neurotoxina botulínica, y
  - un derivado opiáceo o su sal

para usar en el tratamiento de dolores inflamatorios, caracterizado por que la neurotoxina botulínica y el derivado opiáceo o su sal se administran a dosis sub-activas.

10 Todavía en nuestros días, el dolor y, en particular, el dolor inflamatorio sigue siendo una patología difícil de aliviar o tratar.

Ahora bien, el empleo de los compuestos disponibles actualmente, que permiten reducir el dolor de forma satisfactoria, suele estar asociado a efectos secundarios indeseables (por ejemplo, sedación, habituación, hiperalgesia, riesgo de úlceras).

15 Por consiguiente, se ha hecho necesario encontrar un medio para reducir estos riesgos de efectos secundarios. Esto permitiría mejorar el tratamiento del dolor.

Asimismo, el problema que se propone resolver la invención es el de encontrar un nuevo tratamiento del dolor inflamatorio.

Kidd y Urban (*British Journal of Anaesthesia*, 2001, 87(1):3-11) exponen los mecanismos de acción del dolor inflamatorio.

20 Kern et al. (*Nervenarzt*, 75(4):336-340) describen el uso de la toxina botulínica de tipo A para el tratamiento de los dolores de miembros fantasmas en un paciente tratado con morfina. Se han propuesto múltiples teorías dirigidas a explicar el origen y los posibles mecanismos de acción del dolor de un miembro fantasma (véase, en especial, Anne Hill, 1999, *Journal of Pain and Symptom Management*, 17(2):125-142). Sin embargo, ninguna de ellas ha hecho referencia a una causa o componente inflamatorio.

25 La solicitud WO 2006/005912 hace referencia al tratamiento de una glándula, de un órgano o de un conducto obstruido por un cálculo formado de manera natural, y señala que la toxina botulínica puede combinarse con un tratamiento analgésico. Esta publicación no menciona el uso de dosis sub-activas ni el tratamiento de dolores inflamatorios.

30 De forma inesperada, los presentes inventores ha puesto de manifiesto que la asociación de neurotoxina botulínica y de morfina o de un análogo o derivado de la morfina exhibe un efecto sinérgico potente en el tratamiento del dolor, hasta el punto de poder reducir considerablemente las dosis de toxina botulínica y de morfina que se administran al paciente, conservando un efecto analgésico equivalente. Efectivamente, estos dos principios activos, administrados a dosis sub-activas (es decir, a dosis que no producen por sí mismas un efecto terapéutico), cuando están asociados producen un efecto terapéutico muy importante.

35 Con este objetivo, la presente invención propone un producto que comprende:

- una neurotoxina botulínica, y
- un derivado opiáceo o su sal

para utilizar en el tratamiento de dolores inflamatorios, caracterizado por que la toxina botulínica y el derivado opiáceo o su sal se administran a dosis sub-activas.

40 La invención ofrece ventajas decisivas, en particular la de reducir las dosis de morfina administradas. De hecho, las composiciones y productos descritos en la invención pueden usarse a dosis mucho más bajas en comparación con las dosis de morfina disponibles actualmente en el comercio y que se administran habitualmente. En otras palabras, para alcanzar el mismo efecto analgésico se inyecta una cantidad menor de morfina y de toxina botulínica. Para las mismas indicaciones terapéuticas se ha podido comprobar una reducción comprendida entre 10 a 70%,  
45 preferiblemente entre 25 a 50% de las dosis de administración (comparación entre unidades de toxinas y cantidad de morfina (mg/kg) inyectadas para obtener el mismo efecto biológico).

Otra ventaja de las composiciones descritas en la invención es que provocan pocos efectos secundarios y, en especial, muchos menos efectos secundarios que las composiciones o productos de toxina botulínica o de morfina

5 conocidos hasta la fecha. En particular, la posibilidad de usar dosis bajas de las composiciones según la invención permite reducir de manera ventajosa los efectos secundarios. Entre los efectos secundarios de la toxina botulínica que se evitan pueden citarse los relacionados con la inmunogenicidad de la propia proteína, así como la disfagia, la ptosis o la debilidad muscular general, sin que esta lista sea exhaustiva. Igualmente, entre los efectos secundarios principales de la morfina que se evitan cabe citar estreñimiento, náuseas, vómitos, confusión, somnolencia, habituación e hiperalgesia.

Por último, la invención tiene la ventaja de poder ser puesta en práctica en todas las industrias, en especial las industrias farmacéuticas, veterinarias y cosméticas.

10 Ventajas y características adicionales de la invención aparecerán claramente tras la lectura de la descripción y de los ejemplos siguientes, que se ofrecen con fines meramente ilustrativos y no limitantes.

La presente invención describe, en primer lugar, una composición que comprende:

- una neurotoxina botulínica, y
- un derivado opiáceo o su sal.

15 Por la expresión neurotoxina botulínica se entiende una toxina botulínica que es una proteína libre (es decir, exenta de cualquier proteína que forme un complejo con ella), o un complejo proteico, en donde dicho complejo proteico puede comprender, por ejemplo, hemaglutinina (proteína HA), asociada a la toxina botulínica, o un fragmento proteico.

20 Por la expresión toxina botulínica se entiende una molécula que posee la actividad biológica de la toxina botulínica, que puede ser, por ejemplo, una proteína, un polipéptido, un péptido, una proteína de fusión, una proteína truncada, una proteína quimérica, una proteína mutada o una proteína recombinante.

Por la expresión actividad biológica de la toxina se entiende, en el contexto de la presente invención, una parálisis muscular o una inhibición de la exocitosis, en especial de la exocitosis de la acetilcolina o de otro neurotransmisor.

Por proteína, polipéptido o péptido se entiende, en el contexto de la presente invención, un polímero de aminoácidos, naturales o no, levógiros o no, dextrógiros o no.

25 Por proteína quimérica se entiende, en el contexto de la presente invención, una proteína obtenida después de la asociación de diferentes tipos de moléculas, por ejemplo, después de la asociación de lípidos, glicolípidos, péptidos, polipéptidos, proteínas, glicoproteínas, carbohidratos, polisacáridos, ácidos nucleicos, polietilenglicol, etc.

30 La toxina botulínica, en particular la toxina botulínica de tipo A1 (Dysport®, comercializada por Ipsen, o Botox®, comercializada por Allergan) se utiliza desde los años 1980 en el ser humano para el tratamiento de enfermedades/trastornos diversos y variados. Entre las enfermedades/trastornos que pueden ser tratados con toxina botulínica cabe citar, entre otros, los trastornos musculares (por ejemplo, el blefaroespasmio, la espasticidad del adulto o infantil o, incluso, el tortícolis), la migraña, el dolor de origen muscular, el dolor neuropático, la diabetes, la hiperhidrosis (o sudoración excesiva), la hipersalivación o, incluso, las arrugas.

35 La aplicación de toxinas botulínicas conocidas hasta la fecha hace referencia a su administración clásica, intramuscular, tal como se describe en los tratamientos mencionados. La inyección en el músculo provoca su parálisis transitoria, es decir, bloquea las contracciones musculares durante un periodo de tiempo determinado.

40 La neurotoxina botulínica, pura o prácticamente pura, se puede obtener a partir de un complejo proteico que comprende toxina botulínica, por ejemplo, según el método descrito en *Current Topics in Microbiology and Immunology* (1995), 195, págs. 151-154. Se puede obtener una neurotoxina botulínica pura o prácticamente pura, por ejemplo, mediante la purificación de un medio de fermentación o caldo de cultivo que contiene una cepa de *Clostridium botulinum*, enriquecido por ejemplo con carne o proteínas alimentarias.

La composición descrita en la invención comprende:

- al menos una toxina botulínica, y
- al menos un derivado opiáceo o su sal.

45 De manera preferida, la composición según la invención comprende al menos una neurotoxina botulínica de tipo A, A1, A2, B, C, C1, D, E, F o G.

La neurotoxina botulínica de tipo A1 corresponde de hecho a la toxina botulínica clásica, que se denomina comúnmente toxina botulínica de tipo A, sin distinción del subtipo. La neurotoxina botulínica de tipo A1 se comercializa con los nombres DYSPORT®, RELOXIN® o BOTOX®.

Según la invención, la neurotoxina botulínica de tipo A1 puede corresponder a un complejo de toxina botulínica A1 y hemaglutinina, o a la toxina botulínica A1 libre de cualquier proteína complejante.

5 La toxina botulínica de tipo A2 se aisló inicialmente en 1990, a partir de casos de niños afectados por botulismo (Sakaguchi et al., *Int. J. Food Microbiol.* (1990), 11, 231-242). Desde los puntos de vista inmunológico y bioquímico, esta toxina es diferente de la toxina botulínica de tipo A1.

La toxina botulínica de tipo A2 se puede aislar a partir de las cepas siguientes: Kyoto-F, Chiba-H., Y-8036, 7103-H, 7105-H, KZ1828, NCTC2012 o NCTC9837 (Córdoba et al., *System. Appl. Microbiol.* (1995), 18, 13-22; Franciosa et al., sumario presentado en la 40ª Reunión Interagencias del Comité de Coordinación de Investigación sobre Botulismo (IBRCC, por sus siglas en inglés), noviembre 2003).

10 Preferiblemente, la composición según la invención comprende la toxina botulínica de tipo A1.

Según una variante, la composición según la invención comprende la toxina botulínica de tipo A2, aislada de la cepa *Clostridium botulinum* referenciada y accesible bajo el número NCTC9837 de la National Collection of Type Cultures – Laboratorio Central de Salud Pública – Londres – Reino Unido. En ocasiones, la cepa NCTC9837 se denomina también Mauritius 1955.

15 Entre otros aspectos, la toxina botulínica de tipo A2 difiere de la toxina A1 por su secuencia de aminoácidos, su peso molecular, sus características inmunológicas y genéticas (Kubota et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* (1996), 224 (3), 843-848).

La composición según la invención comprende al menos un derivado opiáceo o su sal.

20 Por la expresión “derivado opiáceo o su sal” se entiende, en el contexto de la presente invención, las sustancias denominadas normalmente “opiáceos” y, en particular, los análogos o derivados de morfina. A su vez, la morfina, bien conocida en la actualidad por sus efectos analgésicos, fue aislada a comienzos del siglo XIX por un farmacéutico alemán, Friedrich Sertümer, a partir del opio, del cual es el componente principal.

25 Según una variante, la composición según la invención comprende al menos un derivado opiáceo o su sal, seleccionado entre los análogos o derivados de morfina, fentanilo, alfentanilo, codeína, dihidrocodeína, hidrocodona, oxicodona, hidromorfona, petidina, remifentanilo, sufentanilo, dextropropoxifeno, tramadol, buprenorfina, nalbufina, sulfato de morfina, hidrocloreuro de hidromorfona o sulfato de morfina recubierto.

30 Por el término sal se entiende una sal farmacéuticamente aceptable y, en especial, sales de adición de ácidos inorgánicos tales como hidrocloreuro, hidrobromuro, hidroyoduro, sulfato, fosfato, difosfato y nitrato, o de ácidos orgánicos tales como acetato, maleato, fumarato, tartrato, succinato, citrato, lactato, metanosulfonato, p-toluenosulfonato, pamoato y estearato. Dentro del campo de la presente invención, en el que son utilizables, se incluyen igualmente las sales formadas a partir de bases tales como el hidróxido de sodio o de potasio. Para otros ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables, se puede hacer referencia a “Salt selection for basic drugs”, *Int. J. Pharm.* (1986), 33, 201-217.

35 La presente composición descrita en la invención comprende, además, al menos un polisacárido o una mezcla de múltiples polisacáridos.

Por polisacárido se entiende, en el contexto de la presente invención, un polímero que comprende al menos 2 monómeros, en donde los monómeros son sacáridos. Esta definición incluye los disacáridos.

En el marco de la invención, los polisacáridos pueden ser iónicos y/o no iónicos.

40 Preferiblemente, la composición comprende al menos un polisacárido que comprende mayoritariamente unidades de glucosa. El término mayoritariamente significa que la glucosa es mayoritaria en número de unidades de monómero.

Como ejemplo de polisacáridos adecuados según la invención se pueden citar el almidón, el hidroxietil almidón y, en particular, el 2-hidroxietil almidón.

Los polisacáridos adecuados según la invención pueden estar sustituidos, en particular pueden estar sustituidos con radicales alquilo, alcoxi, o también con radicales alquilo sustituidos con funciones alcohol.

45 Según una variante de la invención, la cantidad de polisacárido comprendido en la composición según la invención es de al menos 1 µg de polisacárido por 1 unidad de toxina botulínica. En función de la elección del polisacárido, es posible utilizar al menos 0,5 µg de polisacárido por 1 unidad de toxina botulínica.

La presente composición descrita por la invención puede comprender, adicionalmente, al menos un tensioactivo o una mezcla de múltiples tensioactivos.

Por agente tensioactivo se entiende, en el contexto de la invención, un agente emulgente o un agente solubilizador.

En el marco de la invención, los tensioactivos utilizados se pueden seleccionar entre tensioactivos catiónicos, aniónicos o no iónicos.

5 Preferiblemente, la composición según la invención comprende al menos un tensioactivo seleccionado entre tensioactivos no iónicos del grupo de los polisorbatos.

Dentro del grupo de los polisorbatos cabe citar polisorbato 20, polisorbato 21, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 61, polisorbato 65, polisorbato 80, polisorbato 81, polisorbato 85, polisorbato 120, polisorbato 80 acetato.

El tensioactivo preferido según una variante de la composición según la invención es el polisorbato 80.

10 La composición descrita por la invención puede estar en forma sólida, por ejemplo, polvo, liofilizado, gránulos, comprimidos o liposomas. La composición según la invención en forma sólida se puede conservar a temperaturas menores que 4°C o menores que 0°C, sin que su actividad biológica resulte alterada.

La composición puede presentarse en forma de una dispersión acuosa de partículas de neurotoxina botulínica en una red gelificada.

Asimismo, la composición puede presentarse en forma líquida, por ejemplo, soluciones, emulsiones o suspensiones.

15 La administración de la composición se efectuará, preferiblemente, por inyección tal como, por ejemplo, inyección intramuscular o subcutánea.

En el caso de las inyecciones, la composición podrá estar asociada a un agente que facilite la inyección, llamado también vehículo de inyección o vector de inyección.

20 Según una realización de las composiciones según la invención, la proporción de fracciones de unidad de neurotoxina botulínica con respecto a la cantidad del derivado opiáceo o su sal (unidades BT / mg de derivado opiáceo) puede estar comprendida entre 0,1/1.000 y 1.000/0,1, preferiblemente entre 80/200 y 200/80, todavía más preferiblemente entre 10/333 y 333/10 y convenientemente entre 0,3/10 y 10/0,3.

25 La composición descrita anteriormente se puede utilizar para la obtención de un medicamento destinado a tratar o prevenir el dolor, en particular los dolores relacionados con un cáncer, dolores asociados a enfermedades crónicas diferentes del cáncer, dolores neuropáticos, dolores asociados a radiculopatías, neuropatías diabéticas o asociados al SIDA o consecutivos al SIDA o a los agentes anticancerosos, dolores inflamatorios, adiposis dolorosa, dolores asociados a quemaduras, migraña, dolores pre- y postoperatorios, dolores inflamatorios crónicos, ciática, neuralgias post-herpéticas, fibromialgia, algoneurodistrofia o síndrome del dolor regional complejo, y dolores centrales consecutivos a accidentes cerebrovasculares, lesiones del tálamo o esclerosis en placas (múltiple), o dolores físicos: 30 traumatismos, o dolores relacionados con una intoxicación.

La composición descrita anteriormente se puede utilizar para la obtención de un medicamento destinado a tratar o prevenir defectos cosméticos, trastornos musculares, trastornos neuromusculares, trastornos neurológicos, trastornos ortopédicos, trastornos oftalmológicos, trastornos psicológicos, patologías articulares, trastornos endocrinos o trastornos urológicos.

35 La composición descrita anteriormente se puede utilizar para la obtención de un medicamento destinado a tratar o prevenir el tortícolis, el tortícolis espasmódico, los problemas locales de espasticidad de los miembros superiores y/o inferiores, dolor, dolores musculares, dolor causado por espasmos musculares, dolor miofacial, dolores postoperatorios, espasmos musculares, espasmo hemifacial, blefaroespasmo, estrabismo, asimetría facial, distonía muscular, parálisis cerebral, cefaleas, migraña, la fibromialgia, mialgia, estados depresivos, hiperhidrosis, 40 bromhidrosis, coxartrosis, artrosis de cadera, epicondilitis del codo, artritis, artritis reumatoide, disquinesias, achalasia, disfunción de los esfínteres de Oddi, pancreatitis, gota, fisuras anales, estreñimiento, anismo, espasmos de la válvula pilórica, vejiga espástica, espasmos vesicales, incontinencia urinaria, retención de orina, hiperplasia prostática, endometriosis, psoriasis, rinitis, rinitis alérgica, obesidad, lagrimeo excesivo, fracturas óseas, distensión tendinosa o la patología del manguito de los músculos rotadores de la espalda.

45 La composición descrita anteriormente también se puede utilizar para la obtención de un producto cosmético.

La composición descrita anteriormente se puede utilizar igualmente para la obtención de un medicamento destinado a tratar o prevenir las líneas de expresión del rostro, las arrugas del rostro, las arrugas de la piel, las arrugas del contorno de los ojos, las arrugas del entrecejo, los surcos del entrecejo, la calvicie, el acné, la sudoración excesiva o la pérdida de cabello.

50 La composición se puede utilizar para obtener un medicamento destinado a tratar o prevenir el dolor.

Por "dolor", en el contexto de la presente invención, se debe entender "cualquier experiencia desagradable, emocional y sensorial, asociada a una lesión tisular presente o potencial, o descrita por el paciente en tales términos".

5 Entre los dolores que pueden ser tratados con una composición o un producto descrito en la invención, se pueden citar en especial:

- ❖ dolores relacionados con un cáncer (particularmente preferidos, dado que la neurotoxina botulínica es también un agente anticanceroso);
- ❖ dolores relacionados con enfermedades crónicas distintas de un cáncer tales como dolores relacionados con enfermedades virales o retrovirales (por ejemplo, dolores relacionados con el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), o dolores relacionados con herpes zoster), o dolores relacionados con neuropatías diabéticas;
- ❖ dolores neuropáticos tales como neuralgia del trigémino, neuralgias glosso-faríngeas, dolores relacionados con radiculopatías y dolores relacionados con neuropatías secundarias a infiltraciones metastásicas;
- ❖ adiposis dolorosa;
- ❖ dolores relacionados con quemaduras;
- ❖ dolor debido a una migraña;
- ❖ dolores pre- y postoperatorios;
- ❖ dolores crónicos, fibromialgia, algoneurodistrofia o síndrome del dolor regional complejo ("*Complex Regional Pain Syndrome*" en inglés);
- ❖ dolores centrales consecutivos a accidentes cerebrovasculares, lesiones del tálamo o a la esclerosis en placas.

La dosis de la composición descrita por la presente invención, prevista para el tratamiento de las enfermedades o trastornos mencionados anteriormente, varía en función del modo de administración, la edad y el peso corporal del sujeto a tratar, así como del estado de este último y deberá ser determinada, en definitiva, por el médico o veterinario responsable del tratamiento; en esta memoria recibe el nombre de "cantidad terapéuticamente eficaz".

La cantidad terapéuticamente eficaz que conviene inyectar varía, asimismo, según el número de músculos que se debe tratar, así como de la masa de esos músculos.

Preferiblemente, las dosis inyectadas de neurotoxinas botulínicas que contiene la composición según la invención estarán comprendidas entre 0,1 y 1.000 unidades de toxina botulínica, más preferiblemente 1 a 500 unidades de toxina botulínica y, de forma todavía más preferida, 5 a 100 unidades de toxina botulínica, independientemente del tipo de toxina botulínica o de su origen.

Preferiblemente, las dosis de morfina inyectadas estarán comprendidas entre 0,001 y 0,3 mg por kg/día.

Un producto descrito por la presente invención, que comprende al menos una neurotoxina botulínica y al menos un derivado opiáceo o su sal, se describe también como producto de combinación para un uso terapéutico simultáneo, separado o escalonado en el tiempo para el tratamiento o la prevención del dolor, defectos cosméticos, trastornos musculares, trastornos neuromusculares, trastornos neurológicos, trastornos ortopédicos, trastornos oftalmológicos, trastornos psicológicos, patologías articulares, trastornos endocrinos o trastornos urológicos.

En el sentido de la presente invención, por utilización terapéutica simultánea se entiende en la presente solicitud una administración de al menos 2 principios activos por la misma vía y en el mismo momento o aproximadamente en el mismo momento.

En el sentido de la presente invención, por utilización terapéutica separada se entiende en especial una administración de al menos 2 principios activos en el mismo momento o aproximadamente en el mismo momento, por vías diferentes.

Por utilización terapéutica escalonada en el tiempo se entiende una administración de al menos 2 principios activos en momentos diferentes, en donde la vía de administración es idéntica o diferente. Más particularmente, se entiende un modo de administración según el cual el conjunto de la administración de uno de los principios activos se lleva a cabo antes de que se haya iniciado la administración del otro u otros. Asimismo, se puede administrar uno de los principios activos durante múltiples meses antes de la administración del otro u otros principios activos. En este caso,

no hay tratamiento simultáneo. Es posible considerar, también, alternar la administración de cada principio activo durante múltiples semanas.

5 El producto descrito por la presente invención se puede utilizar en el tratamiento o la prevención del dolor, en particular dolores relacionados con un cáncer, dolores relacionados con enfermedades crónicas diferentes de un  
 10 SIDA o consecutivos al SIDA o a los agentes anticancerosos, dolores inflamatorios, adiposis dolorosa, dolores relacionados con quemaduras, migraña, dolores pre- y postoperatorios, dolores inflamatorios crónicos, ciática, neuralgias post-herpéticas, fibromialgia, algoneurodistrofia o síndrome del dolor regional complejo, y dolores  
 15 centrales consecutivos a accidentes cerebrovasculares, lesiones del tálamo o la esclerosis en placas (múltiple), o dolores físicos: traumatismos, amputaciones, o dolores relacionados con una intoxicación.

15 El producto descrito por la presente invención se puede utilizar en el tratamiento o la prevención de problemas seleccionados entre tortícolis, tortícolis espasmódico, problemas locales de espasticidad de los miembros superiores y/o inferiores, dolor, dolor muscular, dolor causado por espasmos musculares, dolor miofacial, dolores  
 20 postoperatorios, espasmos musculares, espasmo hemifacial, blefaroespasma, estrabismo, asimetría facial, distonía muscular, parálisis cerebral, cefaleas, migraña, fibromialgia, mialgia, estados depresivos, hiperhidrosis, bromhidrosis, coxartrosis, artrosis de la cadera, epicondilitis del codo, artritis, artritis reumatoide, disquinesias, achalasia, disfunción de los esfínteres de Oddi, pancreatitis, gota, fisuras anales, estreñimiento, anismo, espasmos de la  
 25 válvula pilórica, vejiga espástica, espasmos vesicales, incontinencia urinaria, retención de orina, hiperplasia prostática, endometriosis, psoriasis, rinitis, rinitis alérgica, obesidad, lagrimeo excesivo, fracturas óseas, distensión tendinosa o patología del manguito de los músculos rotadores de la espalda.

El producto descrito por la presente invención se puede utilizar en el tratamiento o la prevención de las líneas de expresión del rostro, las arrugas del rostro, las arrugas de la piel, las arrugas del contorno de los ojos, las arrugas del entrecejo, los surcos del entrecejo, la calvicie, el acné, la sudoración excesiva o la pérdida del cabello.

25 El producto descrito por la presente invención se puede utilizar igualmente en el tratamiento o la prevención del dolor, tal como se ha definido anteriormente.

La neurotoxina botulínica usada en el producto puede comprender al menos una neurotoxina botulínica de tipo A, A1, A2, B, C, C1, D, E, F o G.

30 El derivado opiáceo o su sal que se usa en el producto se selecciona entre los análogos o derivados de la morfina, fentanilo, alfentanilo, codeína, dihidrocodeína, hidrocodona, oxycodona, hidromorfona, petidina, remifentanilo, sufentanilo, dextropropoxifeno, tramadol, buprenorfina, nalbufina, sulfato de morfina, hidrocloreuro de hidromorfona o sulfato de morfina recubierto.

35 Según una variante, el producto comprende al menos una neurotoxina botulínica de tipo A, A1, A2, B, C, C1, D, E, F o G, y al menos un derivado opiáceo o su sal, seleccionado entre los análogos o derivados de la morfina, fentanilo, alfentanilo, codeína, dihidrocodeína, hidrocodona, oxycodona, hidromorfona, petidina, remifentanilo, sufentanilo, dextropropoxifeno, tramadol, buprenorfina, nalbufina, sulfato de morfina, hidrocloreuro de hidromorfona o sulfato de morfina recubierto.

De manera general, lo que se ha señalado anteriormente en relación con la neurotoxina botulínica comprendida en la composición según la invención es válido también para la neurotoxina botulínica que comprende el producto.

40 Lo que se ha referido anteriormente en relación con el derivado opiáceo o su sal, comprendido en la composición según la invención es válido también para el derivado opiáceo o su sal que comprende el producto.

El producto y, en particular, la neurotoxina botulínica, pueden comprender, adicionalmente, al menos un polisacárido o una mezcla de múltiples polisacáridos tales como los descritos anteriormente, al menos un tensioactivo o una mezcla de múltiples tensioactivos, tal como se ha descrito anteriormente.

45 El producto se puede presentar, entre otras, en forma de un sólido, un líquido o una dispersión acuosa, tal como se ha descrito anteriormente.

La vía de administración del producto puede ser por inyección tal como, por ejemplo, por inyección intramuscular o subcutánea para la neurotoxina botulínica.

La vía de administración del producto puede ser por vía tópica, oral, parenteral, por inyección intramuscular, intravenosa, subcutánea, etc., para el derivado opiáceo o su sal.

50 La vía de administración del producto es, preferiblemente, por inyección intramuscular para la neurotoxina botulínica, y preferiblemente por vía oral para el derivado opiáceo o su sal.

En el caso de las inyecciones, el producto podrá estar asociado a un agente que facilite la inyección, también denominado vehículo de inyección o vector de inyección.

5 Según una forma de realización de las composiciones según la invención, la proporción de fracciones de unidades de neurotoxina botulínica con respecto a la cantidad de derivado opiáceo o su sal [unidades de BT / mg de derivado opiáceo] puede estar comprendida entre 0,1/1.000 y 1.000/0,1, preferiblemente entre 80/200 y 200/80, todavía más preferiblemente entre 10/333 y 333/10 y, convenientemente, entre 0,3/10 y 10/0,3.

Figura 1 muestra el efecto de la toxina botulínica de tipo A tras la inyección por vía sub-plantar, en el modelo de hiperalgesia inflamatoria inducida por carragenina.

10 Figura 2 muestra el efecto tras la inyección de morfina por vía sub-peritoneal, en el modelo de hiperalgesia inflamatoria inducida por carragenina.

Figura 3 muestra el efecto tras inyecciones escalonadas en el tiempo de toxina botulínica de tipo A por vía sub-plantar, y de morfina por vía intraperitoneal, en el modelo de hiperalgesia inflamatoria inducida por carragenina.

Figura 4 muestra el protocolo de inyección.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención, sin limitar su alcance.

## 15 Ejemplos

La cuantificación de las neurotoxinas botulínicas usadas según la invención se llevó a cabo por la medición de una dosis letal  $DL_{50}$ . En el sentido de la presente invención, por  $DL_{50}$  se entiende la dosis letal o, mejor aún, la dosis semi-letal de una sustancia determinada. Se trata de la dosis (o cantidad) que provoca la muerte de 50% de los animales analizados en un grupo. Una unidad de toxina (U) corresponde a la  $DL_{50}$  en el ratón, por vía intraperitoneal.

## 20 Estudio farmacológico de los productos de la invención

La actividad de las composiciones de la invención se evaluó *in vivo* en un modelo de hiperalgesia inducida por carragenina en la pata de la rata.

25 Ratas machos Sprague Dawley (Charles River), de 190 a 210 g de peso el día del ensayo, se dejaron en estabulación durante 5 a 8 días bajo condiciones habituales de mantenimiento, y se sometieron a ayuno en jaulas 18 h antes y durante el estudio. Los grupos estuvieron formados por al menos 8 animales. 3 días antes del estudio de hiperalgesia por carragenina, se administró la toxina botulínica (Dysport) o el vehículo por vía sub-plantar (s.p., 20  $\mu$ l/pata) en las dos patas traseras de la rata. La morfina (X en la Figura 4) o su vehículo se administró, el día del estudio, por vía intraperitoneal (i.p., 2 ml/kg), 2 h 30 después de la inyección de carragenina. La carragenina al 2% se inyectó por vía sub-plantar en la pata trasera derecha de las ratas. El umbral del dolor (o dolor nociceptivo) se evaluó midiendo la retirada de la pata de la rata provocada por un estímulo mecánico de presión creciente (presión inicial de 210 g/mm<sup>2</sup>), aplicado con ayuda de un analgesímetro (prueba de Randall-Selitto). Las mediciones se llevaron a cabo antes de la inyección de toxina botulínica (prueba inicial en D0) e inmediatamente antes de la inyección de carragenina (D3 o t = -2 h 30) y 30 min (o 3 h después de la carragenina), 1 h, 2 h 30 y 4 h después de la inyección de morfina o de su vehículo (efectuado en t = 0).

35 En el estudio con la toxina sola, el protocolo experimental es idéntico al descrito anteriormente, sin la inyección de morfina o su vehículo; el estudio de hiperalgesia por carragenina se lleva a cabo en D3 y la primera medición de actividad se realiza en el mismo tiempo de 3 h después de la carragenina (es decir, 2 h 30 + 30 min).

40 En el estudio con morfina sola, el protocolo experimental es idéntico al descrito anteriormente, sin la inyección de toxina botulínica o su vehículo en D0; las mediciones de los efectos analgésicos se efectúan inmediatamente antes de la inyección de carragenina (t = -2 h 30) y 30 min (o 3 h después de la carragenina) y 2 h 30 después de la inyección de morfina o su vehículo (realizada en t = 0).

La eficacia de los productos se evalúa por su capacidad para reducir de forma significativa la hiperalgesia inducida por la carragenina. Esta eficacia se determinará estadísticamente por un test de Student y un test de Satterthwaite (de dos vías).

45 El protocolo experimental se muestra en la Figura 4.

Ejemplo 1: Efecto de la toxina botulínica (Dysport®) sobre la hiperalgesia inducida por carragenina:

Los resultados obtenidos con el uso de Dysport® en el modelo de hiperalgesia inducida por carragenina en la pata de la rata, descrito anteriormente, se muestran en la Figura 1.

El efecto analgésico de Dysport® se pone de manifiesto en el ensayo de hiperalgesia inducida por carragenina. A la dosis de 15 U/kg (s.p.) y al 3<sup>er</sup> día, el umbral del dolor tras un estímulo mecánico aplicado sobre las patas de la rata aumentó en 46%, en tanto que a la dosis de 10 U/kg no se observó una protección estadísticamente significativa de la hiperalgesia por carragenina.

5 Ejemplo 2: Efecto de la morfina sobre la hiperalgesia inducida por carragenina:

Los resultados obtenidos con el uso de morfina en el modelo de hiperalgesia inducida por carragenina en la pata de la rata, descrito anteriormente, se muestran en la Figura 2.

10 El efecto analgésico de la morfina se pone de manifiesto en el ensayo de hiperalgesia inducida por carragenina. A partir de la dosis de 1 mg/kg (i.p.), el umbral del dolor tras un estímulo mecánico aplicado sobre las patas de la rata aumentó en 65% y hasta en 97% para la dosis de 3 mg/kg, en tanto que la dosis de 0,3 mg/kg no indujo una protección estadísticamente significativa de la hiperalgesia por carragenina.

Ejemplo 3: Efecto de la asociación de Dysport® y morfina sobre la hiperalgesia inducida por carragenina:

15 Los resultados obtenidos con el uso de una asociación de Dysport® y morfina en el modelo de hiperalgesia inducida por carragenina en la pata de la rata, descrito anteriormente, se muestran en la Figura 3. El protocolo de administración se representa en la Figura 4, en la que el término "X" corresponde a la inyección de morfina o de su vehículo.

20 Con la combinación de dosis no activas de Dysport® (10 U/kg, s.p.) y de morfina (0,3 mg/kg, i.p.) se observa un efecto analgésico (en otras palabras, se registra un efecto sinérgico). Por lo tanto, en comparación con los resultados de los Ejemplos 1 y 2, se constata que la administración de Dysport® y morfina tiene un efecto analgésico sinérgico cuando están asociadas. De hecho, la utilización de Dysport® permite reducir en al menos un factor de 2 las dosis de morfina necesarias para obtener un efecto equivalente. Del mismo modo, el uso de morfina permite reducir en al menos un factor mayor que 1,5 las dosis de Dysport® necesarias para obtener un efecto equivalente.

**REIVINDICACIONES**

1. Producto que comprende:
  - una neurotoxina botulínica, y
  - un derivado opiáceo o su sal
- 5 para uso en el tratamiento de los dolores inflamatorios, caracterizado por que la toxina botulínica y el derivado opiáceo o su sal se administran a dosis sub-activas.
2. Producto según la reivindicación 1 para uso en el tratamiento de los dolores inflamatorios, caracterizado por que comprende al menos una neurotoxina botulínica de tipo A, A1, A2, B, C, C1, D, E, F o G.
- 10 3. Producto según una de las reivindicaciones anteriores para uso en el tratamiento de los dolores inflamatorios, caracterizado por que comprende al menos un derivado opiáceo o su sal, seleccionado entre análogos o derivados de la morfina, fentanilo, alfentanilo, codeína, dihidrocodeína, hidrocodona, oxicodona, hidromorfona, petidina, remifentanilo, sufentanilo, dextropropoxifeno, tramadol, buprenorfina, nalbufina, sulfato de morfina, hidrocloruro de hidromorfona o sulfato de morfina recubierto.
- 15 4. Producto según una de las reivindicaciones anteriores para uso en el tratamiento de los dolores inflamatorios, caracterizado por que comprende al menos un polisacárido o una mezcla de múltiples polisacáridos.
5. Producto según una de las reivindicaciones anteriores para uso en el tratamiento de los dolores inflamatorios, caracterizado por que comprende al menos un polisacárido que es el 2-hidroxietyl almidón.
- 20 6. Producto según una de las reivindicaciones anteriores para uso en el tratamiento de los dolores inflamatorios, caracterizado por que comprende al menos un tensioactivo o una mezcla de múltiples tensioactivos, seleccionados entre tensioactivos catiónicos, aniónicos o no iónicos.
7. Producto según una de las reivindicaciones anteriores para uso en el tratamiento de los dolores inflamatorios, caracterizado por que comprende al menos un tensioactivo, seleccionado de los tensioactivos no iónicos del grupo de los polisorbatos.
- 25 8. Producto según una de las reivindicaciones anteriores para uso en el tratamiento de los dolores inflamatorios, caracterizado por que la toxina botulínica es un complejo proteico.
9. Producto según una de las reivindicaciones anteriores para uso en el tratamiento de los dolores inflamatorios, caracterizado por que la toxina botulínica es una proteína libre de cualquier proteína complejante.
10. Producto según una de las reivindicaciones anteriores para uso en el tratamiento de los dolores inflamatorios, caracterizado por que la toxina botulínica es una proteína recombinante.
- 30 11. Producto según una de las reivindicaciones anteriores para uso en el tratamiento de los dolores inflamatorios, caracterizado por que la toxina botulínica se administra por inyección intramuscular o subcutánea.
12. Producto según una de las reivindicaciones anteriores para uso en el tratamiento de los dolores inflamatorios, caracterizado por que el derivado opiáceo o su sal se administra por una vía seleccionada entre la vía tópica, oral, parenteral, intramuscular, intravenosa o subcutánea.
- 35 13. Producto según una de las reivindicaciones anteriores para uso en el tratamiento de los dolores inflamatorios, caracterizado por que se presenta en forma líquida.

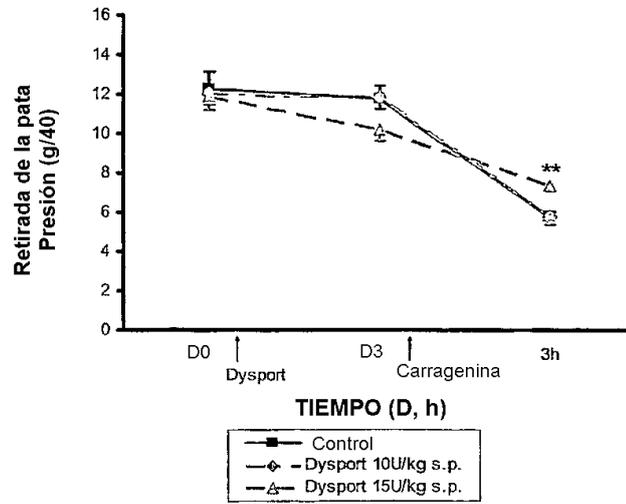


Figura 1

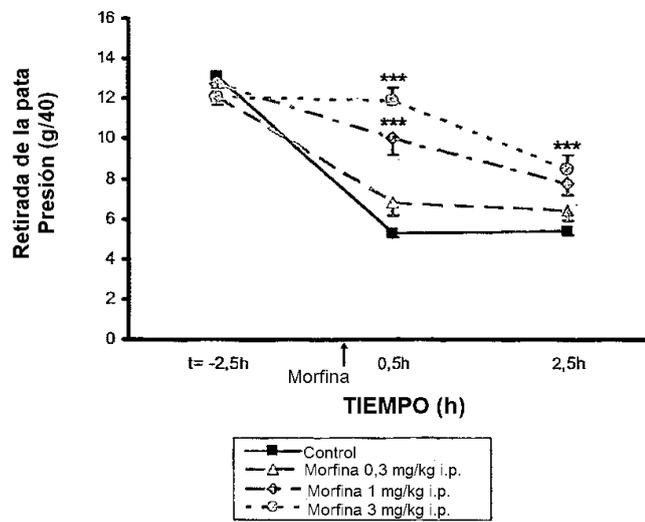


Figura 2

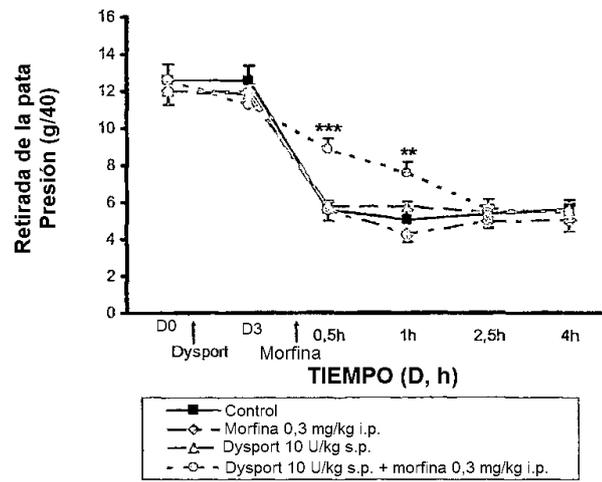


Figura 3

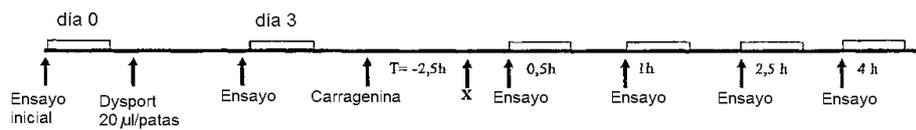


Figura 4