

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 421 709**

(51) Int. Cl.:

A61K 35/64 (2006.01)

A61P 25/16 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.07.2008 E 08827349 (5)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.05.2013 EP 2173366**

(54) Título: **Uso de veneno de abeja para tratar la enfermedad de Parkinson**

(30) Prioridad:

02.07.2007 FR 0704754

02.07.2007 FR 0706697

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

05.09.2013

(73) Titular/es:

**ASSISTANCE PUBLIQUE - HÔPITAUX DE PARIS
(100.0%)
3 AVENUE VICTORIA
75004 PARIS, FR**

(72) Inventor/es:

**HARTMANN, ANDRÉAS;
BONNET, ANNE-MARIE y
SCHÜPBACH, MICHAEL**

(74) Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 421 709 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 de veneno de abeja para tratar la enfermedad de Parkinson

La invención se refiere a la utilización de veneno de abeja en la fabricación de un medicamento para la restauración y/o la protección de las neuronas y/o el tratamiento sintomático a largo plazo de la enfermedad de Parkinson.

- 5 La enfermedad de Parkinson es un trastorno que afecta a las células nerviosas, o neuronas, en una parte del cerebro, la pate compacta (*pars compacta*) sustancia negra, que controla el movimiento muscular. En la enfermedad de Parkinson, las neuronas, que producen la dopamina, mueren o no funcionan normalmente.

Ahora bien, la dopamina producida por las neuronas es entre otras la que envía las señales que permiten iniciar y coordinar los movimientos.

- 10 La causa del deterioro de las células nerviosas no es conocida.

La enfermedad de Parkinson afecta generalmente a personas mayores de aproximadamente sesenta años, pero puede empezar más temprano.

El síntoma principal de la enfermedad de Parkinson es la aquinesia. Este síntoma se define principalmente como un trastorno de la iniciación del movimiento que lleva al paciente a disminuir progresivamente su actividad motriz. Para

- 15 varios autores el término aquinesia se utiliza de manera más amplia, e incluye también la disminución de la cantidad de movimiento (hipoquinesia), la ralentización en la ejecución de los movimientos (bradiquinesia) y la pérdida de la capacidad de ejecutar movimientos automáticos. También, los pacientes afectados por la enfermedad de Parkinson presentan un aumento del tono muscular característico (rigidez del tipo «rueda dentada»). Finalmente, en aproximadamente 2/3 de los casos está presente un temblor en reposo (4-8 Hz). Cuando los síntomas se amplifican, las personas afectadas por la enfermedad de Parkinson tienen dificultades de caminar, hablar o realizar tareas sencillas. Igualmente pueden tener trastornos depresivos, trastornos del sueño, así como trastornos cognitivos y disautonómicos.

Generalmente se reconoce que los síntomas de la enfermedad de Parkinson aparecen solamente cuando están destruidas el 50% de las neuronas dopaminérgicas negras. Además de este 50% de neuronas destruidas, 15 a 20%

- 25 se denominan silenciosas, es decir que permanecen morfológicamente intactas pero no producen ya o producen muy poca dopamina.

Los medicamentos utilizados actualmente no permiten más que aliviar, en efecto considerablemente, los síntomas de la enfermedad de Parkinson, pero no permiten detener la evolución de la enfermedad e incluso menos restaurar el funcionamiento de las neuronas deterioradas.

- 30 Los medicamentos utilizados actualmente son principalmente la L-dopa en sus diversas formas, así como los agonistas dopaminérgicos. La L-dopa se transforma en dopamina en las neuronas dopaminérgicas por la dopa-descarboxilasa. Estos medicamentos producen una variedad de efectos secundarios periféricos, principalmente hipotensión y náuseas. Lo que es más grave es que después de 5 a 10 años de tratamiento, la administración pulsada de estas moléculas en varias tomas al día - en contraste con la liberación constante de dopamina fisiológica - induce fluctuaciones motrices generalmente muy invalidantes. También, es importante advertir que estas moléculas actúan puramente de manera sintomática y no ralentizan el proceso degenerativo.

La invención pretende paliar los inconvenientes de los medicamentos utilizados en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, proponiendo un medicamento que permita no solamente proteger las neuronas no deterioradas, sino igualmente restaurar la función de las neuronas denominadas silenciosas sin provocar al mismo tiempo los efectos secundarios debidos a la administración de L-dopa. También, a más corto plazo, la invención debería permitir la obtención de un efecto sintomático duradero.

La frecuencia de inyección de esta dosis unitaria dependerá igualmente del paciente y del estado de su enfermedad.

Así pues, al comienzo del tratamiento, es apropiada una inyección todas las semanas. Además en función de la evolución del estado del paciente, la frecuencia de las inyecciones podrá ser una inyección cada seis semanas.

- 45 En todos los casos, esto es una ventaja importante con respecto a la L-dopa que debe ser administrada diariamente y en varias tomas al día. En un modo de realización preferido de utilización del veneno de abejas la dosis unitaria a inyectar sub-cutáneamente es cada seis semanas para aliviar los síntomas y/o restaurar y/o proteger las neuronas de los pacientes afectados por la enfermedad de Parkinson.

Dicho de otro modo, se podrá utilizar el veneno de abeja completo.

- 50 En efecto, el veneno de abeja es un producto natural bien controlado, ya empleado en terapéutica para la desensibilización de sujetos alérgicos al veneno de abeja.

Pero sobre todo, el veneno de abeja contiene apamina en una cantidad de aproximadamente 3% en peso, con res-

pecto al peso total del veneno de abeja.

La composición del veneno de *Apis mellifera*, la abeja doméstica europea común, se recoge en la tabla siguiente:

Tabla I

Clase de compuestos	Compuestos	Porcentaje con respecto a la masa seca
Enzimas	Fosfolipasa A2 Hialuronidasa Fosfomonosterasa ácida α -D-glucosidasa Lisofosfolipasa	10-12 1-2 1,0 0,6 1,0
Polipéptidos	Melitina Melitina-F Apamina Péptido desgranulante de mastocitos Secapina Terciapina Inhibidor de proteasa Procamina A y B	40-50 0,01 3 2 0,5 0,1 - 1,4
Compuestos de bajo peso molecular	Histamina Dopamina Noradrenalina	0,66-1,6 0,13-1 0,1-0,7

- 5 Esta composición puede variar, débilmente, de una especie de abeja a otra.

Por tanto, la invención se refiere a la utilización de veneno de abeja, en una cantidad comprendida entre 33 microgramos y 330 microgramos, para la fabricación de una dosis unitaria, para inyección subcutánea, cada seis semanas, de un medicamento para aliviar los síntomas y/o restaurar y/o proteger las neuronas de pacientes afectados por la enfermedad de Parkinson.

- 10 La cantidad de veneno de abeja que se ha de utilizar en la fabricación de esta dosis unitaria dependerá del paciente a tratar y en particular de su peso.

Esta cantidad de veneno de abeja está comprendida generalmente entre 33 microgramos y 330 microgramos incluidos, preferiblemente entre 66 microgramos y 165 microgramos, y más preferiblemente de 100 a 110 microgramos incluidos.

- 15 La invención se comprenderá mejor y otras ventajas y características de la misma aparecerán más claramente de la lectura de la descripción que sigue y que hace referencia a un ejemplo no limitativo, sino simplemente ilustrativo.

Ejemplo.

- Un paciente de 82 kilogramos, con un estado parkinsoniano avanzado (15 años de enfermedad) fue tratado, después de una reacción alérgica al veneno de abeja por una inyección mensual de 110 microgramos de veneno de abeja.

Después de cada inyección, la puntuación motriz tal como se determina en la escala de notación unificada de la enfermedad de Parkinson (*United Parkinson's Disease Rating Scale - UPDRS III*) mejoró en 70% en pocas horas y le permitió luego suprimir totalmente su tratamiento con L-dopa durante dos a cuatro semanas.

- 25 En todos los casos, durante las dos semanas siguientes a la inyección y antes de la siguiente inyección de veneno de abeja, su tratamiento con L-dopa disminuyó en 50% con respecto al periodo anterior a la inyección del veneno de abeja.

Esto muestra que la apamina posee una actividad tanto sintomática como neuroprotectora, pero que sobre todo posee una actividad neuro-restauradora en la enfermedad de Parkinson.

- 30 Debe quedar entendido que la dosis unitaria que contiene la apamina o veneno de abeja se puede utilizar en combinación con otras terapias.

Esta dosis unitaria de veneno de abeja se puede administrar igualmente por otra vía distinta de la subcutánea. Sin embargo, por razones de disponibilidad de la cantidad total administrada, la vía por inyección subcutánea es la preferida.

LISTA DE SECUENCIAS

<110> ASSITANCE PUBLIQUE - HOPITAUX DE PARIS
HARTMANN, Andréas
BONNET, Anne-Marie

5 <120> MEDICAMENTO PARA EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

<130> CHN/im-F1020/28PCT1

<160> 1

<170> PatentIn versión 3.3

10 <210> 1
<211> 18
<212> PRT
<213> Apis mellifera
<400> 1

15 Cys Asn Cys Lys Ala Pro Glu Thr Ala Leu Cys Ala Arg Arg Cys Gln
1 5 10 15

Gln His

REIVINDICACIONES

- 5 1. Utilización de veneno de abeja, en una cantidad comprendida entre 33 y 330 microgramos incluidos, para la fabricación de una dosis unitaria para inyección subcutánea, una cada seis semanas, de un medicamento para aliviar los síntomas y/o restaurar y/o proteger las neuronas de pacientes afectados por la enfermedad de Parkinson.
2. Utilización según la reivindicación 1, caracterizada porque la cantidad de veneno de abeja está comprendida entre 66 y 165 microgramos.
3. Utilización según la reivindicación 1 o 2, caracterizada porque la cantidad de veneno de abeja es 110 microgramos.