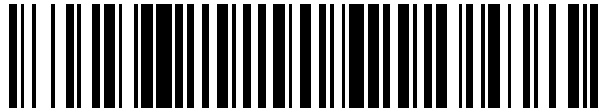


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 422 286**

51 Int. Cl.:

A61K 35/64 (2006.01)

A61K 38/10 (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 08827269 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.05.2013 EP 2173365**

54 Título: **Uso de apamina para tratar la enfermedad de Parkinson**

30 Prioridad:

02.07.2007 FR 0704754

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

10.09.2013

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 2 422 286 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 apamina para tratar la enfermedad de Parkinson.

La invención se refiere a la utilización de apamina en la fabricación de un medicamento para la restauración y/o la protección de las neuronas, y/o el tratamiento sintomático a largo plazo, en 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 parte compacta de la sustancia negra, que controla el movimiento muscular. En la enfermedad de Parkinson, las neuronas, que producen la dopamina, se mueren o no funcionan con normalidad.

Así pues, es la dopamina, entre otras sustancias producidas por las neuronas, la que envía las señales que permiten iniciar y coordinar los movimientos.

- 10 Se desconoce la causa de las lesiones de las células nerviosas.

La enfermedad de Parkinson afecta generalmente a las personas ancianas que tienen alrededor de los sesenta años, pero puede iniciarse antes.

- 15 La acinesia es el síntoma principal de la enfermedad de Parkinson. Este síntoma se define principalmente como un problema de inicio del movimiento que lleva al paciente a disminuir progresivamente su actividad motora. Muchos autores utilizan el término acinesia de forma más extensa e incluyen también la disminución de la cantidad de movimiento (hipocinesia), el enlentecimiento en la ejecución de los movimientos (bradicinesia) y la pérdida de la capacidad para ejecutar los movimientos automáticos. De igual forma, los pacientes con párkinson presentan un aumento característico del tono muscular (rigidez del tipo «rueda dentada»). Finalmente, en reposo se produce un temblor (4 a 8 Hz) en aproximadamente 2/3 de los casos. Cuando los síntomas se amplifican, las personas que padecen la enfermedad de Parkinson tienen dificultades para caminar, hablar o realizar las tareas sencillas. Igualmente, pueden tener problemas depresivos, problemas de sueño, así como problemas cognitivos y disautónomos.

- 20 Se reconoce de forma general que los síntomas de la enfermedad de Parkinson aparecen solo cuando se destruye el 50% de las neuronas dopaminérgicas negras. Además de este 50% de neuronas destruidas, del 15 al 20% se denominan silenciosas, es decir, permanecen morfológicamente intactas, pero ya no producen dopamina, o producen muy poca.

Los medicamentos utilizados en la actualidad sólo permiten aliviar, aunque considerablemente, los síntomas de la enfermedad de Parkinson, pero no permiten detener la evolución de la enfermedad y aún menos restaurar el funcionamiento de las neuronas dañadas.

- 30 Los fármacos utilizados en la actualidad 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 acción de la dopa-descarboxilasa. Estos medicamentos producen una serie de efectos secundarios periféricos, en especial hipotensión y náuseas. Más grave aún, después de 5 a 10 años de tratamiento, la pulsatilidad de la administración de estas moléculas varias veces al día —en contraste con la liberación constante de la dopamina fisiológica— induce fluctuaciones motrices que suelen ser muy incapacitantes. De igual forma, conviene señalar que estas moléculas actúan puramente de manera sintomática y no enlentecen el proceso degenerativo.

- 40 La invención pretende paliar los inconvenientes de los medicamentos utilizados para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson al proponer un medicamento que permite no sólo proteger las neuronas que no están dañadas, sino también restaurar el funcionamiento de las neuronas llamadas silenciosas, todo ello sin provocar los efectos secundarios debidos a la administración de la L-dopa. De igual forma, a corto plazo, la invención debería permitir la obtención de un efecto sintomático duradero.

- 45 Con este propósito, la invención propone la utilización de la apamina en una cantidad comprendida entre 1 y 10 microgramos (μg) incluidos en la fabricación de una dosis unitaria, para inyección subcutánea, cada una a seis semanas, de un medicamento para aliviar los síntomas y/o restaurar y/o proteger las neuronas de los pacientes que padecen la enfermedad de Parkinson.

La apamina es un péptido de 18 aminoácidos de secuencia: **CNCKAPETAL CARRCQQH** (SEQ ID n.º 1).

La apamina es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica.

También es un bloqueador de los canales de potasio de la subunidad SK3, que se expresan en las neuronas dopaminérgicas del mesencéfalo.

- 50 La cantidad de apamina a utilizar para fabricar una dosis unitaria, a inyectar por vía subcutánea, del medicamento para aliviar los síntomas y/o restaurar y/o proteger las neuronas de los pacientes que padecen la enfermedad de

Parkinson depende del propio paciente y en particular de su peso corporal.

Así pues, esta cantidad está comprendida entre 1 y 10 µg, de preferencia entre 2 y 5 µg, y más preferiblemente entre 3 y 3,5 µg.

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

- 5 Así pues, al principio del tratamiento, lo apropiado es una inyección cada semana. Luego, en función de la evolución del estado del paciente, la frecuencia de inyecciones podrá ser una inyección cada seis semanas.

En todos los casos, esto es una ventaja importante respecto a la L-dopa que se debe administrar diariamente y en varias tomas al día.

- 10 En un modo de realización preferido en el que utilizar la apamina, la dosis unitaria se inyecta por vía subcutánea cada una a seis semanas para aliviar los síntomas y/o restaurar y/o proteger las neuronas de los pacientes que padecen la enfermedad de Parkinson.

El veneno de abeja es un producto natural bien controlado, que se utiliza en los tratamientos de desensibilización de los sujetos alérgicos al veneno de abeja.

- 15 El veneno de abeja contiene apamina en una cantidad de aproximadamente el 3% en peso, con respecto al peso total del veneno de abeja.

La composición del veneno de *Apis mellifera*, la abeja doméstica europea común, se describe en la tabla 1 que viene a continuación:

Tabla 1

Clase de compuesto	Compuestos	Porcentaje respecto a la masa seca
Enzimas	Fosfolipasa A2	10-12
	Hialuronidasa	1-2
	Fosfomonoesterasa ácida	1,0
	α-D-Glucosidasa	0,6
	Lisofosfolipasa	1,0
Polipéptidos	Melitina	40-50
	Melitina-F	0,01
	Apamina	3
	Péptido desgranulador de mastocitos	2
	Secapina	0,5
	Tertiapina	0,1
	Inhibidor de proteasa	-
	Procamina A y B	1,4
Bases de las masas moleculares	Histamina	0,66-1,6
	Dopamina	0,13-1
	Noradrenalina	0,1-0,7

- 20 Esta composición puede variar, muy poco, de una especie de abeja a otra.

La invención se conocerá mejor y aparecerán más claras otras ventajas y características de ésta al leer de la descripción que sigue y que se hace en referencia a un ejemplo no limitante y puramente ilustrativo.

Ejemplo

- 25 Un paciente de 82 kilos, en una fase avanzada del párkinson (15 años de enfermedad) fue tratado, después de una reacción alérgica con veneno de abeja, con una inyección mensual de 110 µg de veneno de abeja.

Después de cada inyección, la puntuación motora tal como se determina según la escala unificada de notación de la enfermedad de Parkinson (United Parkinson's Disease Rating Scale: UPDRS III) mejoró el 70% en algunas horas y

le permitió enseguida suprimir totalmente el tratamiento mediante L-dopa durante dos a cuatro semanas.

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

- 5 Esto demuestra que la apamina posee una actividad tanto sintomática como neuroprotectora, pero sobre todo que posee una actividad neurorestauradora para la enfermedad de Parkinson.

Por supuesto, la dosis unitaria que contiene la apamina se puede utilizar en combinación con otros tratamientos.

- Esta dosis unitaria de apamina puede igualmente administrarse por otra vía diferente a la vía subcutánea. Sin embargo, por razones de disponibilidad de la cantidad total administrada, la vía preferida es la de inyección subcutánea.
- 10

REIVINDICACIONES

- 5
1. Utilización de apamina en una cantidad comprendida entre 1 y 10 μg , ambas incluidas, para la fabricación de una dosis unitaria para la inyección subcutánea, cada una a seis semanas, de un medicamento para aliviar los síntomas y/o restaurar y/o proteger las neuronas de pacientes que padecen la enfermedad de Parkinson.
 2. Utilización de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada por que la cantidad de apamina está comprendida entre 2 y 5 μg , ambas incluidas.
 3. Utilización de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, caracterizada por que la cantidad de apamina está comprendida entre 3 y 3,5 μg , ambas incluidas.