

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 442 773**

51 Int. Cl.:

A61K 33/06 (2006.01)

A61P 29/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.12.2011** **E 11196189 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.10.2013** **EP 2609926**

54 Título: **Prevención o tratamiento de polineuropatías dolorosas mediante la administración de un aluminosilicato**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.02.2014

73 Titular/es:

HRASCHAN, JAKOB (100.0%)
Finkensteiner Strasse 5
9585 Gödersdorf, AT

72 Inventor/es:

HRASCHAN, JAKOB

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 442 773 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

Prevención o tratamiento de polineuropatías dolorosas mediante la administración de un aluminosilicato

Campo de la invención

- 5 La invención se refiere a la prevención o el tratamiento de polineuropatías dolorosas causadas por agentes tóxicos, particularmente por agentes citotóxicos quimioterapéuticos, es decir, a la prevención, reducción o eliminación de los síntomas asociados con dichas polineuropatías, tales como dolor neuropático.

Antecedentes de la invención

- 10 El dolor, una sensación desagradable causada frecuentemente por estímulos intensos o perjudiciales, es la causa más frecuente de las consultas médicas en los Estados Unidos (Turk DC, Dworkin RH. Arthritis Res. Ther. 6 (4) (2004) 151-154). Es un síntoma importante en muchas afecciones médicas, y puede interferir considerablemente con la calidad de vida y el funcionamiento general de una persona (Breivik H, Borchgrevink PC, Allen SM, Rosseland LA, Romundstad L, Hals EK, Kvarstein G, Stubhaug A. Br J Anaesth. 101 (1) (2008) 17-24).

- 15 El dolor motiva la retirada de situaciones perjudiciales o potencialmente perjudiciales, la protección de una parte del cuerpo dañada mientras la misma se recupera, y la prevención de experiencias similares en el futuro (Lynn B. Cutaneous nociceptors. En: Winlow W, Holden AV. The neurobiology of pain: Symposium of the Northern Neurobiology Group, celebrada en Leeds el 18 de Abril de 1983. Manchester: Manchester University Press; 1984; p. 106). La mayoría de los dolores se resuelven con prontitud una vez que se ha retirado el estímulo doloroso y que el cuerpo ha sanado.

- 20 El dolor nociceptivo es causado por la estimulación de las fibras nerviosas periféricas que responden sólo a los estímulos que se aproximan a, o superan, la intensidad dañina (nociceptores), clasificados según el modo de estimulación nociva; siendo las categorías más comunes la estimulación "térmica" (calor o frío), "mecánica" (trituration, rasgado, etc.) y "química" (yodo en un corte, chile en polvo en los ojos). Sin embargo, el dolor causado por daño o enfermedad o los efectos secundarios de una enfermedad sistémica, que afectan a cualquier parte del sistema nervioso implicada en las sensaciones corporales (el sistema somatosensorial), conocido como dolor neuropático y/o dolor neuropático periférico, independientemente, siendo agudo o crónico, descrito frecuentemente como "quemazón", "hormigueo", "eléctrico",
25 "punzante", o "afilares y agujas", puede ser un problema muy debilitante para muchos pacientes, médicos y personal de atención. Clasificado según el número de nervios afectados (mononeuropatía, mononeuritis multiplex, polineuropatía), o el tipo de célula nerviosa afectada (motora, sensorial, autonómica), o el proceso que afecta a los nervios (por ejemplo, inflamación en neuritis) el dolor neuropático es causado por numerosas enfermedades, tales como enfermedades genéticas (ataxia de Friedreich, síndrome de Charcot-Marie-Tooth), enfermedad metabólica/endocrina (diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, porfiria, amiloidosis, insuficiencia hepática, hipotiroidismo), enfermedades inflamatorias (síndrome de Guillain-Barré, lupus eritematoso sistémico, lepra, síndrome de Sjögren, enfermedad de Lyme, sarcoidosis) trauma físico (compresión, pellizco, corte, lesiones de proyectil, es decir, arma de fuego), accidentes cerebrovasculares, incluyendo oclusión prolongada del flujo sanguíneo, descarga eléctrica, incluyendo alcance por rayo, estados de
30 deficiencia de vitaminas (vitamina B₁₂, es decir, cianocobalamina, vitamina A, vitamina E, vitamina B₁, es decir, tiamina) y otros (herpes, enfermedad maligna, VIH y radiación), y la exposición a agentes tóxicos, tales como fármacos (vincristina, metronidazol, fenitoína, nitrofurantoína, isoniazida, fluoroquinolonas, alcohol etílico), toxinas naturales y sintéticas, metales pesados, exceso de ingesta de vitamina B₆ (piridoxina).

- 35 El tratamiento eficaz del dolor neuropático periférico plantea un gran desafío para los médicos y el personal de atención médica, ya que este tipo de dolor afecta frecuentemente a la calidad de vida del paciente. La capacidad de una persona para llevar a cabo las tareas cotidianas puede verse comprometida seriamente debido al dolor y, especialmente, al dolor crónico y, de esta manera, la personalidad del paciente puede cambiar.

Hay muchas estrategias de tratamiento para el dolor neuropático periférico y la mayoría de ellas son sintomáticas y en la actualidad no existe un consenso global acerca de la estrategia terapéutica óptima para el dolor neuropático, a pesar de un creciente número de ensayos clínicos que demuestran un alivio exitoso del dolor con diversos fármacos.

- 45 Sin embargo, la Sociedad Canadiense del Dolor ha publicado recientemente unas directrices y una declaración de consenso (Pain Res. Manag. 2007 12 (1) 13-21), donde las medicaciones se recomiendan en las directrices si su eficacia analgésica estaba apoyada por al menos un ensayo controlado, aleatorio, metodológicamente sólido, que mostraba un beneficio significativo en relación con placebo u otro grupo de control relevante. Las recomendaciones de tratamiento se basan en el grado de evidencia de la eficacia analgésica, la seguridad, la facilidad de uso y la relación costo-eficacia.

- 50 Los agentes analgésicos recomendados para los tratamientos de primera línea son ciertos antidepresivos tricíclicos como la amitriptilina y anticonvulsivantes (gabapentina y su más potente y mucho más caro sucesor, pregabalina). Estos tienen la ventaja de que además de ser eficaces, en muchos casos, tienen un costo relativamente bajo.

Los tratamientos de segunda línea recomendados son los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina-norepinefrina, tales como duloxetina y lidocaína tópica.

El tramadol y los analgésicos opioides de liberación controlada se recomiendan como tratamiento de tercera línea para el dolor moderado a severo. Por vía oral, se encontró que los derivados opioides eran más eficaces que el cannabis para la mayoría de la gente (Frank B, Serpell MG, Hughes J, Matthews JN, Kapur D BMJ 336 (7637) (2008) 119-201).

Los tratamientos cuarta línea recomendados incluyen los cannabinoides, tales como nabilona (Hazekamp A, Grotenhermen F, Review on clinical studies with cannabis and cannabinoids 2005-2009, Cannabinoids 2010, 5 (número especial) 1-21; Abrams DI, Jay CA, Shade SB, Vizoso H, Reda H, Press S, Kelly ME, Rowbotham Mc, Petersen KL J. Neurology 68 (7) (2007) 515-21; Wilsey B, Marcotte T, Tsodikov A, Millman J, Bentley H, Gouaux B, Fishman S J. Pain 9 (6) (2008) 506-21), la metadona y los anticonvulsivantes con una menor evidencia de eficacia, tales como lamotrigina, topiramato y ácido valproico. El tratamiento debe ser individualizado para cada paciente en base a su eficacia, perfil de efectos secundarios y accesibilidad del fármaco, incluyendo el coste.

Se necesitan más estudios para examinar las comparaciones directas entre analgésicos, combinaciones de analgésicos, resultados a largo plazo y tratamiento NeP central y pediátrico.

La terapia de estimulación nerviosa eléctrica transcutánea (TENS) puede ser eficaz y segura en el tratamiento de la neuropatía diabética periférica (Jin DM, Xu Y, Geng DF, Yan TB. Diabetes Res. Clin. Pract. 89 (1) (Julio de 2010) 10-5; Pieber K, Herceg M, Paternostro-Sluga T. J Rehabil Med 42 (4) (2010) 289-95).

Algunas investigaciones actuales en modelos animales han demostrado que la neurotrofina-3 puede oponerse a la desmielinización presente en algunas neuropatías periféricas (Liu N, Varma S, Tsao D, Shooter EM, Tolwani RJ. J. Neurosci. Res. 85 (13) (2007) 2863-9).

Frecuentemente, se da el caso de que la enfermedad que está causando el dolor en sí se vuelve intratable y el principal foco de atención pasa entonces a ser paliativo. Por ejemplo, cuando un paciente sufre de dolor crónico causado por cáncer terminal, la única opción de tratamiento disponible es el alivio del dolor. Desafortunadamente, hasta el 40% de los enfermos de cáncer tienen necesidades no satisfechas de supresión del dolor en la actualidad.

Surgen más problemas en el caso de la polineuropatía dolorosa, con implicación tanto motriz como sensorial, cuya prevalencia estimada es del 2%-3% en la población general y de hasta el 8% en las personas mayores de 55 años (England JD, Asbury AK. Lancet 363 (2004) 2151-2161).

La polineuropatía es el mal funcionamiento simultáneo de muchos nervios periféricos a lo largo del cuerpo. Al igual que la neuropatía periférica, la polineuropatía puede ser aguda (con un comienzo repentino) o crónica (con un desarrollo gradual, frecuentemente durante meses o años) y puede tener diversas causas iguales o similares.

El dolor neuropático (DN) y las polineuropatías dolorosas (PD) no son sinónimos; los especialistas de la gestión del dolor consideran el DN como el resultado de muchos tipos de disfunción dentro del sistema nervioso sensorial o sus conexiones centrales (D. L. Menkes, A Practical Approach to the Treatment of Painful Polyneuropathies, in: T. E. Bertorini (Ed.), Neuromuscular Disorders: Treatment and Management, Capítulo 6, Elsevier, 2011 (ISBN 978- 1- 4377- 0372- 6)).

Las polineuropatías dolorosas, es decir, el mal funcionamiento simultáneo de muchos nervios periféricos a lo largo del cuerpo, se caracterizan por síntomas severos (http://www.merckmanuals.com/home/brain_spinal_cord_and_nerve_disorders/peripheral_nerve_disorders/polyneuropathy.html).

La polineuropatía aguda (por ejemplo, tal como ocurre en el síndrome de Guillain-Barré) comienza repentinamente en ambas piernas y progresa rápidamente hacia arriba, a los brazos. Los síntomas incluyen debilidad y sensación de alfileres y agujas o pérdida de sensibilidad. Los músculos que controlan la respiración pueden verse afectados, dando lugar a fallo respiratorio.

En la forma más común de la polineuropatía crónica, solo se ve afectada la sensibilidad. Normalmente, los pies resultan afectados en primer lugar, aunque a veces son las manos las primeras afectadas. Una sensación de alfileres y agujas, entumecimiento, dolor de quemazón y pérdida de sentido de la vibración y el sentido de la posición (sabiendo donde están los brazos y las piernas) son síntomas prominentes. Debido a que se pierde el sentido de la posición, se experimenta inestabilidad al caminar e incluso al permanecer de pie. En consecuencia, no pueden usarse los músculos. Con el tiempo, pueden debilitarse y echarse a perder.

La neuropatía diabética causa normalmente hormigueo doloroso o sensaciones de quemazón en las manos y los pies, una afección denominada polineuropatía distal. Frecuentemente, el dolor es peor durante la noche y puede verse agravado por el tacto o por un cambio de temperatura. Las personas pueden perder los sentidos de la temperatura y el dolor, y, de esta manera, se queman y desarrollan llagas causadas por la presión prolongada u otras lesiones. Sin el dolor

como una advertencia de exceso de estrés, las articulaciones son susceptibles de lesiones. Este tipo de lesión se denomina articulaciones de Charcot.

La polineuropatía afecta frecuentemente a los nervios del sistema nervioso autónomo, que controla las funciones involuntarias del cuerpo (tales como la presión arterial, el ritmo cardíaco, la digestión, la salivación y la micción). Los síntomas típicos son el estreñimiento, la pérdida del control intestinal o de la vejiga (que conducen a incontinencia fecal o urinaria), la disfunción sexual y fluctuaciones de la presión arterial, en particular una caída repentina de la presión arterial cuando una persona se pone de pie (hipotensión ortostática). La piel puede volverse pálida y seca, y la sudoración puede reducirse.

Las personas que tienen una forma hereditaria pueden tener dedos en martillo, pies cavos y una columna curvada (escoliosis). Las anomalías en la sensibilidad y la debilidad muscular pueden ser leves. Las personas afectadas pueden no notar estos síntomas o pueden considerar que no tienen importancia.

El grado de recuperación de las personas depende de la causa de la polineuropatía.

Hay más de 100 trastornos conocidos, adquiridos y heredados, que pueden causar polineuropatía, un hecho que plantea desafíos y puede contribuir a la incertidumbre acerca del alcance, la dirección y el nivel de agresividad de cualquier evaluación.

Diversos productos farmacéuticos, tales como medicaciones anti-infecciosas, tales como cloroquina, dapsona, isoniazida, metronidazol, nitrofurantoína, didesoxicitidina y otros análogos de nucleósidos, medicaciones de quimioterapia y contra el cáncer, tales como cisplatino, taxanos (paclitaxel y docetaxel), suramina, talidomida, vincristina, bortezomib, antirreumáticos e inmunosupresores, tales como cloroquina y colchicina, medicaciones cardiovasculares, como amiodarona, hidralazina, perhexilina, propafenona; sedantes y fármacos psiquiátricos, tales como disulfiram y algunos otras medicaciones, tales como piridoxina (vitamina B6) y fenitoína, usados para el tratamiento de diversos trastornos, incluyendo enfermedades dolorosas, pueden causar polineuropatías dolorosas (T.M. Burns, M.L. Mauermann, Clinical Practice 76 (Supl. 2) (2011) S6-S13).

Entre los agentes tóxicos más importantes que causan polineuropatía, especialmente dolor neuropático, están los agentes quimioterapéuticos usados para el tratamiento de la enfermedad neoplásica. Por otra parte, la polineuropatía dolorosa es una complicación principal del tratamiento del cáncer y es el factor principal que limita la dosis de agentes quimioterapéuticos que puede ser administrada a un paciente (Macdonald, Neurologic Clinics 9 (1999) 955-967).

Esto es cierto para los agentes administrados comúnmente, cisplatino, paclitaxel y vincristina (Broun, et al., Am. J. Clin. Oncol. 16:18-21 (1993); Macdonald, Neurologic Clinics 9 955-967 (1991); Casey, et al, Brain 96 69-86 (1973)). La identificación de los procedimientos para prevenir o aliviar los efectos secundarios polineuropáticos dolorosos limitadores de dosis permitiría la administración de más dosis terapéuticamente eficaces de estos agentes quimioterapéuticos a los pacientes, y más elevadas, es decir, la eficacia terapéutica de dichos agentes quimioterapéuticos es típicamente una función de la dosis y, por lo tanto, un aumento de la dosis proporciona una mayor supervivencia de los pacientes (Macdonald, Neurologic Clinics 9 955-967 (1991); Oxols, Seminars in Oncology 16, supl. 6:22-30 (1989)).

Más allá del potencial de aumentar la eficacia de la quimioterapia contra el cáncer, la identificación de nuevos procedimientos para el tratamiento de la polineuropatía dolorosa tiene un valor obvio para aliviar el sufrimiento de los pacientes con una amplia variedad de enfermedades sistémicas y afecciones genéticas, así como afecciones terapéuticas.

Los requisitos del cuidador son el de proporcionar al paciente una dosis suficiente de medicamento para permitir la desaparición en la medida de lo posible de su dolor, pero existen problemas inherentes con esto.

Algunos fármacos que normalmente no son considerados como analgésicos pueden reducir el dolor debido a daños en los nervios. Estos incluyen el antidepresivo amitriptilina, el anticonvulsivo gabapentina, y mexiletina (usada para tratar los ritmos cardíacos anormales). La lidocaína, un anestésico aplicado en forma de loción, ungüento o parche para la piel, también puede ayudar. Frecuentemente, los médicos y las enfermeras son reacios a proporcionar grandes dosis de fármacos analgésicos, incluso a pacientes terminales. Su temor es que las grandes dosis proporcionadas conduzcan a una sedación o depresión respiratoria. El resultado de esto puede ser que el dolor del paciente no sea tratado adecuadamente. También se ha reconocido que una proporción considerable de pacientes, en particular los pertenecientes a grupos minoritarios, están recibiendo tratamiento analgésico inadecuado.

Frecuentemente, es difícil tratar una polineuropatía dolorosa con analgésicos que son eficaces en el dolor nociceptivo común, tales como analgésicos narcóticos, analgésicos antiinflamatorios (The Lancet, vol. 353, págs. 1959-1966, 1999). Por ejemplo, se sabe que la morfina tiene un efecto analgésico potente sobre el dolor nociceptivo agudo, pero no exhibe un efecto suficiente sobre el dolor neuropático.

Además, se conoce también que un analgésico antiinflamatorio no esteroideo casi no tiene ningún efecto sobre la polineuropatía dolorosa (The Lancet, vol. 353, pp 1959-1966, 1999 y Journal of Clinical and Experimental Medicine 203 (1) (2002) 65-69). Esto es atribuible al hecho de que la aparición de estados patógenos de dolor neuropático es diferente de la del dolor inflamatorio. Es decir, el dolor inflamatorio es inducido por la activación de los receptores sensoriales (nociceptores) en nervios somatosensoriales normales. La activación es causada por estímulos nocivos, tales como mediadores químicos inflamatorios liberados después de una lesión tisular, enfermedad o inflamación (Clinical Journal of Pain, 16 (2000) S131-S138). Los analgésicos antiinflamatorios exhiben un efecto analgésico mediante la supresión de la producción de mediadores químicos inflamatorios. Por otro lado, IASP define el dolor neuropático como "dolor iniciado o causado por una disfunción o lesión primaria en el sistema nervioso" (Clasificación del dolor crónico, Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) Grupo de Trabajo sobre Taxonomía IASP Press: Seattle, pp 209-214, 1994).

Además, el insuficiente efecto analgésico de la morfina es una característica principal de dolor neuropático, por lo tanto, se usa también para el diagnóstico del dolor neuropático (Journal of Clinical and Experimental Medicine, 189 (10) (1999) 751- 755).

Como un procedimiento para el tratamiento de la polineuropatía dolorosa, se emplean intervenciones neuroquirúrgicas, tales como el bloqueo nervioso o la estimulación eléctrica epidural espinal (Journal of Clinical and Experimental Medicine, 189 (10) (1999) 757- 762), intervenciones farmacológicas, tales como antidepresivos (Clinics and Drug Therapy, 18 (7) (1999) 643- 646), agentes antiepilépticos (Clinical Therapeutics, 25 (2003) 2506-2538), o similares.

Los antidepresivos tricíclicos parecen ser el tratamiento más eficaz de la polineuropatía dolorosa. Sin embargo, estos fármacos están contraindicados en algunos pacientes y un número importante de pacientes declinan el tratamiento debido a efectos secundarios. Por lo tanto, se necesitan fármacos eficaces que sean mejor tolerados. La investigación clínica y básica ha demostrado que los fármacos con acción serotoninérgica, tales como escitalopram, pueden aliviar el dolor neuropático y se comprueba si aliviaría la polineuropatía dolorosa (ClinicalTrials.gov, un servicio del Instituto Nacional de Salud de EE.UU. - <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00162968>).

Una desventaja importante de las terapias farmacológicas disponibles actualmente para tratar la polineuropatía dolorosa grave puede ser que el uso de fármacos basados en opioides da como resultado que el paciente se vuelve somnoliento y no responde, y puede conducir a efectos secundarios no deseados, incluyendo estreñimiento, sedación, prurito, náuseas y vómitos, depresión respiratoria, disforia y alucinaciones y retención urinaria. Dosis crecientes de estos medicamentos pueden causar también insuficiencia respiratoria y, en consecuencia, pueden resultar en muerte prematura.

Además, este tratamiento de la polineuropatía dolorosa es aplicable sólo en los adultos, es decir, personas de 18 años o más. Como tal, estos datos no pueden ser usados para guiar las decisiones de tratamiento en los individuos más jóvenes. Las medicaciones usadas en la población pediátrica deberían ser ajustadas para la edad, la altura y el peso del paciente y deberían ser prescritas por neurólogos pediatras especializados en el tratamiento de la polineuropatía dolorosa en niños.

De esta manera, no se han establecido procedimientos de tratamiento satisfactorios en términos de la eficacia y la seguridad, y se desea urgentemente el desarrollo de agentes terapéuticos más eficaces en la polineuropatía dolorosa.

Los aluminosilicatos naturales y sintéticos, conocidos por su fuerte potencial de adsorción, han sido usados ampliamente en aplicaciones técnicas como un adsorbente, como suplementos alimenticios y de bebidas en la alimentación humana y animal, como vehículos para el transporte de sustancias de bajo peso molecular y macromoléculas bio-activas, tales como proteínas, en células viables (Journal of Biotechnology 111 (2004) 279-290)), como ingredientes valiosos de composiciones terapéuticas en medicina humana y veterinaria, y para el tratamiento de diversas enfermedades incluyendo el cáncer (Journal of Colloid and Interface Science, In Press, prueba corregida, disponible en línea el 10 de Septiembre de 2011) y los efectos secundarios de la enfermedad, tales como dolor (documento WO 2011/007794 A1). Sin embargo, su eficacia en la prevención o el tratamiento de las polineuropatías dolorosas, el mal funcionamiento simultáneo de muchos nervios periféricos a lo largo del cuerpo, causado por agentes tóxicos tales como fármacos, metales orgánicos, metales pesados, un exceso de ingesta de vitamina B₆ (piridoxina), particularmente mediante la administración de un agente citotóxico quimioterapéutico, no se ha conocido previamente. Los documentos WO 01/95920, WO 03/013563 y WO 2007/054085 divulgan composiciones que comprenden aluminosilicatos para el tratamiento de neuropatías y dolor neuropático causados por diabetes.

Divulgación de la invención

Problema a resolver por la invención

Un objeto de la presente invención es proporcionar nuevos medios para prevenir o tratar una polineuropatía dolorosa en un paciente, en el que la polineuropatía es causada por un agente tóxico.

En particular, los medios son para prevenir, reducir o eliminar los síntomas asociados con la polineuropatía dolorosa, tal

como el dolor neuropático.

Preferentemente, los medios deben ser más eficaces y/o deben tener menos efectos secundarios que los medios conocidos para la prevención o el tratamiento de dicha polineuropatía, tales como analgésicos narcóticos.

Resumen de la invención

- 5 Los estudios de los presentes inventores relacionados con la consecución de los objetos anteriores encontraron inesperadamente que un aluminosilicato exhibe un efecto terapéutico notable para prevenir, reducir o eliminar los síntomas asociados con el mal funcionamiento simultáneo de muchos nervios periféricos a lo largo del cuerpo, conocido como polineuropatía dolorosa, causada por la exposición de un paciente a agentes tóxicos.

De esta manera, con el fin de resolver los problemas anteriores, la invención proporciona:

- 10 Un aluminosilicato para su uso en un procedimiento de prevención o tratamiento de una polineuropatía dolorosa en un paciente, en el que la polineuropatía es causada por un agente tóxico.

Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un aluminosilicato como un ingrediente activo y un vehículo farmacéuticamente aceptable para la prevención o el tratamiento de una polineuropatía dolorosa en un paciente, en el que la polineuropatía es causada por un agente tóxico.

- 15 Un procedimiento para prevenir o tratar una polineuropatía dolorosa en un paciente, en el que la polineuropatía es causada por un agente tóxico y el procedimiento comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de un aluminosilicato antes de, simultáneamente con o después de la exposición del paciente al agente tóxico.

- 20 Un paquete comercial que incluye una composición farmacéutica que contiene un aluminosilicato como ingrediente activo, y una descripción de que el aluminosilicato puede ser usado o debería ser usado para prevenir o tratar una polineuropatía dolorosa en un paciente, en el que la polineuropatía es causada por un agente tóxico.

Descripción detallada de la invención

- 25 En el contexto de la presente invención, una polineuropatía dolorosa es un mal funcionamiento simultáneo de muchos nervios periféricos a lo largo del cuerpo. También se conoce como neuropatía periférica. Un síntoma clave de la polineuropatía dolorosa es el dolor neuropático. La invención consigue, en particular, una prevención, reducción o eliminación del dolor neuropático causado por un agente tóxico. La polineuropatía puede ser aguda (con comienzo repentino) o crónica (con desarrollo gradual, frecuentemente durante meses o años).

El aluminosilicato usado según la invención puede ser una zeolita. La zeolita puede ser una zeolita natural o una zeolita sintética. El aluminosilicato puede ser también un derivado de aluminosilicato.

- 30 La zeolita natural puede ser, por ejemplo, clinoptilolita, zeolita de plata, mordenita, filipsita, analcita. La clinoptilolita es particularmente preferente.

Las zeolitas sintéticas pueden ser, por ejemplo, zeolita A, zeolita W, zeolita X.

Los aluminosilicatos usados según la invención son conocidos de por sí y pueden ser obtenidos fácilmente mediante procedimientos de producción conocidos y/o están disponibles comercialmente. La polineuropatía a prevenir o tratar según la invención es causada por un agente tóxico.

- 35 El agente tóxico puede ser, por ejemplo, un fármaco, una toxina natural o sintética, un metal pesado, un exceso de vitamina B₆ (piridoxina), alcohol etílico.

- 40 El fármaco puede ser, por ejemplo, uno de entre los siguientes: productos farmacéuticos tales como medicaciones anti-infecciosas, medicaciones de quimioterapia y contra el cáncer, antirreumáticos e inmunosupresores tales como cloroquina y colchicina, medicaciones cardiovasculares, como amiodarona, hidralazina, perhexilina, propafenona; medicaciones psiquiátricas y sedantes como disulfiram y algunos otras medicaciones, como la piridoxina (vitamina B₆), fenitoína, nitrofurantoína, isoniazida, fluoroquinolonas.

En particular, el agente tóxico puede ser un agente citotóxico quimioterapéutico.

- 45 Las medicaciones anti-infecciosas pueden ser, por ejemplo, cloroquina, dapsona, isoniazida, metronidazol, nitrofurantoína, didesoxicidina y otros análogos de nucleósidos, antibióticos de fluoroquinolona y otros anti-infecciosos que causan polineuropatías dolorosas.

La quimioterapia y las medicaciones contra el cáncer pueden ser, por ejemplo, agentes alquilantes, antimetabolitos, alcaloides y terpenoides vegetales, inhibidores de la topoisomerasa, antibióticos citotóxicos y otros agentes terapéuticos

contra el cáncer que causan polineuropatías dolorosas.

Los agentes alquilantes pueden ser, por ejemplo, fármacos de platino, tales como cisplatino y carboplatino, oxaliplatino y otros fármacos de platino, y otros agentes alquilantes tales como mecloretamina, ciclofosfamida, clorambucil, ifosfamida y otros agentes alquilantes que causan polineuropatías dolorosas.

- 5 Los alcaloides y terpenoides vegetales se derivan de las plantas y bloquean la división celular mediante la prevención de la función de los microtúbulos. Los microtúbulos son vitales para la división celular y, sin ellos, no puede producirse la división celular. Los ejemplos principales son alcaloides de la vinca tales como vincristina, vinblastina, vinorelbina y vindesina; podofilotoxina y taxanos tales como el producto natural paclitaxel, originalmente conocido como Taxol y derivado por primera vez de la corteza del árbol tejo del Pacífico, sus análogos semisintéticos tales como docetaxel, y
- 10 otros alcaloides y terpenoides vegetales que causan polineuropatías dolorosas. Los inhibidores de la topoisomerasa pueden ser, por ejemplo, inhibidores de tipo I tales como camptotecinas, es decir, irinotecán y topotecán, y los inhibidores tipo II, tales como derivados semisintéticos de epipodofilotoxinas, es decir, amsacrina, etopósido, fosfato de etopósido y tenipósido, y otros inhibidores de la topoisomerasa que causan polineuropatías dolorosas.

- 15 Los antibióticos citotóxicos pueden ser, por ejemplo, actinomicina, antraciclinas tales como doxorubicina, daunorubicina, valrubicina, idarubicina, epirubicina, que inhiben también la topoisomerasa II, y otros antibióticos citotóxicos, tales como bleomicina, plicamicina, mitomicina y otros antibióticos citotóxicos que causan polineuropatías dolorosas.

Otros productos terapéuticos contra el cáncer pueden ser, por ejemplo, suramina, talidomida, bortezomib.

Una composición farmacéutica para su uso según la invención puede ser preparada mediante procedimientos comunes usando un vehículo farmacéutico, excipiente convencional, o similares. La composición puede ser sólida o líquida.

- 20 La administración del aluminosilicato al paciente puede ser una administración oral, por ejemplo, en la forma de un comprimido, una píldora, una cápsula, un gránulo, un polvo o una suspensión líquida.

- Como una composición sólida para la administración oral según la invención, puede usarse un comprimido, un polvo, un gránulo o similares. En dicha composición sólida, uno o más ingredientes activos se mezclan con al menos un diluyente inerte tal como lactosa, manitol, glucosa, hidroxipropil celulosa, celulosa microcristalina, almidón, polivinilpirrolidona y/o metasilicato aluminato de magnesio. La composición puede contener un aditivo distinto del diluyente inerte, por ejemplo,
- 25 un lubricante tal como estearato de magnesio, un agente disgregante tal como glicolato cálcico de celulosa, un agente estabilizante, o un agente de solubilización según un procedimiento común. El comprimido o píldora puede estar revestido con un revestimiento de azúcar tal como sacarosa, gelatina, hidroxipropilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, o similares, o una película tal como una sustancia soluble gástricamente o soluble entéricamente, según sea necesario.

- 30 Una composición líquida para la administración oral incluye una suspensión farmacéuticamente aceptable, y similares, y contiene un diluyente inerte usado comúnmente, tal como agua purificada o etanol. La composición líquida puede contener además un agente auxiliar, tal como un agente humectante, o un agente de suspensión, un edulcorante, un aroma, un perfume o un conservante diferente al diluyente inerte.

- Según la invención, un aluminosilicato, preferentemente una zeolita natural o sintética, más preferentemente clinoptilolita, es administrado a un paciente con polineuropatía dolorosa. Una dosis oral diaria adecuada oscila entre aproximadamente 0,01 a 1.000 mg/kg de peso corporal, preferentemente de aproximadamente 0,1 a 500 mg/kg de peso corporal, más preferentemente de aproximadamente 10 a 100 mg/kg de peso corporal. La dosis diaria se administra una vez al día o dos a cuatro veces al día dividiéndola en dos a cuatro porciones. La dosis se determina apropiadamente dependiendo del paciente individual teniendo en cuenta los síntomas, la edad, el sexo y similares.
- 35

- 40 El paciente es preferentemente un ser humano. El paciente puede ser, en particular, un paciente sometido a quimioterapia contra el cáncer.

- El aluminosilicato, preferentemente una zeolita natural o sintética, más preferentemente clinoptilolita, puede ser administrado, en particular, a un paciente con polineuropatía dolorosa causada por un agente tóxico, tal como un medicamento de quimioterapia o contra el cáncer, en el que el efecto analgésico de un analgésico narcótico, tal como morfina, es insuficiente.
- 45

El aluminosilicato puede ser administrado al paciente antes de, simultáneamente con o después de la exposición del paciente al agente tóxico que causa la polineuropatía dolorosa.

- La administración de un aluminosilicato, preferentemente una zeolita natural o sintética, más preferentemente clinoptilolita, según la invención proporciona excelentes efectos en la prevención o el tratamiento de una polineuropatía dolorosa causada por un agente tóxico, es decir, en la prevención, reducción o eliminación de los síntomas de esa polineuropatía, especialmente cuando el agente tóxico es uno de los siguientes: fármacos tales como medicaciones anti-
- 50

5 infecciosas, medicaciones de quimioterapia y contra el cáncer, y antiinflamatorios e inmunosupresores tales como cloroquina y colchicina, medicaciones cardiovasculares tales como amiodarona, hidralazina, perhexilina, propafenona; medicaciones psiquiátricas y sedantes tales como el disulfiram y algunos otros medicaciones, tales como piridoxina (vitamina B6) y fenitoína, más preferentemente medicaciones de quimioterapia y contra el cáncer tales como agentes alquilantes del grupo de los fármacos de platino, por ejemplo cisplatino y carboplatino, oxaliplatino, antimetabolitos, alcaloides y terpenoides vegetales, tales como alcaloides de la vinca, es decir, vincristina, vinblastina, vinorelbina y vindesina, taxanos, es decir, paclitaxel y sus análogos semisintéticos tales como docetaxel, inhibidores de la topoisomerasa, antibióticos citotóxicos y otros agentes terapéuticos contra el cáncer, tales como suramina, talidomida, bortezomib, que causan polineuropatías dolorosas.

10 La presente invención se ilustra mediante el ejemplo no limitativo siguiente.

Ejemplo

Se realizó un estudio observacional post-comercialización, a largo plazo, acerca de la mejora de la neuropatía periférica como un efecto secundario de la quimioterapia mediante la administración adyuvante de clinoptilolita zeolita natural activada, que implicaba más de 2.000 pacientes.

15 Se evaluaron 150 registros de pacientes aleatorios durante todo el período de observación; la referencia médica conocida para los criterios subjetivos con respecto a los efectos secundarios generales de la quimioterapia y los resultados del ensayo de laboratorio sirvieron como una referencia.

En resumen, los pacientes afirmaron que después de tomar zeolita activada, los estresantes trastornos de la sensibilidad de la piel que habían estado experimentando mejoraron notablemente.

20

REIVINDICACIONES

1. Un aluminosilicato para su uso en un procedimiento de prevención o tratamiento de una polineuropatía dolorosa en un paciente, en el que la polineuropatía es causada por un agente tóxico.
- 5 2. Aluminosilicato de la reivindicación 1 para el uso de la reivindicación 1, en el que el dolor neuropático se previene, se reduce o se elimina.
3. Aluminosilicato de la reivindicación 1 ó 2 para el uso de la reivindicación 1 ó 2, en el que el aluminosilicato es una zeolita natural o una zeolita sintética.
4. Aluminosilicato de la reivindicación 3 para el uso de la reivindicación 3, en el que la zeolita natural se selecciona de entre el grupo que consiste en clinoptilolita, zeolita de plata, mordenita, filipsita, analcita y sus mezclas.
- 10 5. Aluminosilicato de la reivindicación 3 para el uso de la reivindicación 3, en el que la zeolita sintética se selecciona de entre el grupo que consiste en zeolita A, zeolita W, zeolita X y sus mezclas.
6. Aluminosilicato de una de las reivindicaciones 1 a 5 para el uso de una de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el agente tóxico es un fármaco, una toxina natural o sintética, un metal pesado, o un exceso de vitamina B₆ (piridoxina).
- 15 7. Aluminosilicato de una de las reivindicaciones 1 a 5 para el uso de una de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el agente tóxico se selecciona de entre el grupo que consiste en medicaciones anti-infecciosas, medicaciones de quimioterapia o contra el cáncer, antirreumáticas, inmunosupresores, medicaciones cardiovasculares, psiquiátricas y sedantes.
8. Aluminosilicato de una de las reivindicaciones 1 a 5 para el uso de una de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el agente tóxico se selecciona de entre el grupo que consiste en cloroquina, colchicina, amiodarona, hidralazina, perhexilina, propafenona, disulfiram, piridoxina (vitamina B₆) y fenitoína.
- 20 9. Aluminosilicato de una de las reivindicaciones 1 a 5 para el uso de una de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el agente tóxico se selecciona de entre el grupo que consiste en agentes alquilantes del grupo de fármacos de platino, antimetabolitos, alcaloides y terpenoides vegetales, taxanos, inhibidores de la topoisomerasa, antibióticos citotóxicos.
10. Aluminosilicato de una de las reivindicaciones 1 a 5 para el uso de una de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el agente tóxico se selecciona de entre el grupo que consiste en cisplatino y carboplatino, oxaliplatino, vincristina, vinblastina, vinorelbina y vindesina, paclitaxel, docetaxel, suramina, talidomida y bortezomib.
- 25 11. Aluminosilicato de una de las reivindicaciones 1 a 5 para el uso de una de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el agente tóxico es un agente citotóxico quimioterapéutico.
12. Aluminosilicato de una de las reivindicaciones 1 a 5 para el uso de una de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el paciente es un ser humano sometido a quimioterapia contra el cáncer
- 30 13. Aluminosilicato de una de las reivindicaciones 1 a 12 para el uso de una de las reivindicaciones 1 a 12, en el que el efecto analgésico de un analgésico narcótico, tal como morfina, es insuficiente.
14. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un aluminosilicato como un ingrediente activo y un vehículo farmacéuticamente aceptable para su uso en un procedimiento de prevención o tratamiento de una polineuropatía dolorosa en un paciente, en el que la polineuropatía es causada por un agente tóxico.