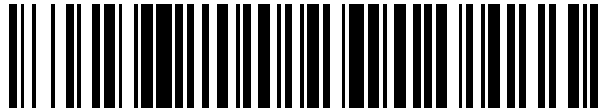


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 525 451**

51 Int. Cl.:

**A61K 33/00** (2006.01)

**A61P 23/00** (2006.01)

**A61K 33/24** (2006.01)

**A61K 45/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.08.2012 E 12179606 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.10.2014 EP 2581091**

54 Título: **Uso de óxido nitroso inhalado para prevenir el dolor neuropático inducido por sales de platino**

30 Prioridad:

**14.10.2011 FR 1159296**

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

**23.12.2014**

73 Titular/es:

**L'AIR LIQUIDE SOCIÉTÉ ANONYME POUR  
L'ETUDE ET L'EXPLOITATION DES PROCÉDÉS  
GEORGES CLAUDE (100.0%)  
75, Quai d'Orsay  
75007 Paris, FR**

72 Inventor/es:

**BESSIÈRE, BAPTISTE;  
PYPE, JAN y  
SIMONNET, GUY**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

ES 2 525 451 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 óxido nitroso inhalado para prevenir el dolor neuropático inducido por sales de platino

5 La invención se refiere a la utilización de una composición o de un medicamento inhalable gaseoso a base N<sub>2</sub>O para prevenir, por ejemplo, impedir la aparición, o para tratar, es decir curar total o parcialmente, o al menos para minimizar, un dolor neuropático inducido por una sustancia de quimioterapia anticancerígena administrada a un paciente afectado por un cáncer.

El desarrollo de quimioterapias para tratar los cánceres ha llevado a una mejora notable de la supervivencia de los pacientes y a menudo a una vuelta a una vida normal o casi normal.

10 Sin embargo, una quimioterapia anticancerígena es neurotóxica generalmente y a menudo provoca complicaciones importantes.

Más precisamente, los efectos secundarios neurotóxicos afectan al sistema nervioso periférico teniendo como objetivo al cuerpo celular de las neuronas, el axón, la capa de mielina y/o las células gliales. De ello resulta normalmente una neuropatía periférica inducida por la quimioterapia, tal como se señala en C. Sioka et al., *Central and peripheral nervous system toxicity of common chemotherapeutic agents*; Cancer Chemother. Pharmacol; 2009; 63; p. 761-767).

Más generalmente, la prevalencia de las neuropatías sensoriales inducidas por quimioterapia varía del 10% al 80%, según el medicamento.

20 Los agentes quimioterápicos anticancerígenos o sustancias de quimioterapias anticancerígenas que provocan este tipo de neurotoxicidad son generalmente sales de platino, tales como el cisplatino, el oxaliplatino y el carboplatino; los taxanos, tales como el paclitaxel y el docetaxel; y los alcaloides, en particular vincristina, talidomida y bortezomib.

El dolor neuropático es por consiguiente un importante efecto secundario para muchos pacientes que puede producirse al principio del tratamiento pero también como consecuencia tardía del tratamiento y conducir a dolores crónicos.

25 Así, el documento S. Couraud et al.; *Hypersensibilidad aux sels de platine*; Revue de Pneumo. Clinique; Vol. 64, nº 1; p. 20-26; febrero 2008, señala que las reacciones de hipersensibilidad a las sales de platino son frecuentes y a veces graves. Estos efectos pueden producirse después de 4 a 8 ciclos de tratamiento. Por otra parte, un intervalo largo entre dos líneas de tratamiento incrementa el riesgo de reacción. La atención médica debe consistir por lo tanto, en los casos leves, en una reintroducción prudente del principio activo, es decir de la sal de platino utilizada, siguiendo un protocolo de desensibilización, o en los casos graves, en una sustitución prudente de las sales empleadas por otra sal, cuando eso sea posible.

30 En todos los casos, se entiende que estas reacciones de hipersensibilidad a las sales de platino son un problema real y no se deben tomar a la ligera.

35 A veces, la neuropatía puede evolucionar incluso después de una sola aplicación de fármaco, principalmente en el caso de un tratamiento con oxaliplatino, tal como se muestra en M. Stengel et al.; *Oxaliplatin-induced painful neuropathy-Flicker of hope or hopeless pain?*; Pain 2009; 144; p. 225-226.

De forma similar, se sabe que los taxanos producen efectos secundarios indeseables, sobre todo neuropatías que se traducen en sensaciones de entumecimiento o de picores, principalmente en las manos y en los pies de los pacientes.

40 Ahora bien, hasta el presente, no se ha propuesto ningún medicamento o producto realmente eficaz para prevenir y/o curar un dolor neuropático inducido por un tratamiento de quimioterapia anticancerígena.

45 Por otra parte, el documento FR-A-2944969 propone utilizar protóxido de nitrógeno con un contenido comprendido entre 5 y 45% en volumen para tratar los dolores crónicos en el hombre, principalmente los de origen disfuncional, inflamatorio, neuropático o iatrogénico, principalmente los dolores neuropáticos elegidos entre los dolores post-zosterianos, diabéticos, centrales, post-accidente cerebrovascular, asociados a la esclerosis en placas, asociados a traumatismos medulares, asociados al SIDA o al cáncer, asociados a quimioterapias o de origen post-operatorio.

Sin embargo, este documento no dice nada en cuanto a los que resultan de un tratamiento con una o varias sales de platino, taxanos u otra sustancia análoga del tipo alcaloides, talidomida o bortezomib.

50 El problema que se plantea por lo tanto es el de poder disponer de un medicamento eficaz apto para prevenir y/o curar, total o parcialmente (es decir, atenuar), un (o varios) dolor neuropático inducido por un tratamiento por quimioterapia anticancerígena a la que está sometido un paciente, típicamente un paciente humano, en particular un tratamiento mediante administración de una sustancia que contiene una o varias sales de platino, tal como el cisplatino, el oxaliplatino y el carboplatino, más particularmente el oxaliplatino. La solución según la invención se basa en un medicamento gaseoso inhalable que contiene protóxido de nitrógeno (N<sub>2</sub>O) como principio activo para

una utilización por inhalación para prevenir y/o tratar al menos un dolor neuropático inducido por al menos una sustancia de quimioterapia anticancerígena administrada a un paciente afectado por un cáncer, conteniendo dicha sustancia de quimioterapia anticancerígena uno o varios compuestos elegidos entre las sales de platino.

En el marco de la invención, se precisa que:

- 5 - por "prevenir", se entiende impedir la aparición;
- por "tratar", se entiende curar total o parcialmente, incluido disminuir, minimizar o reducir;
- por "paciente", se entiende un individuo afectado por un cáncer;
- por "inhalable", se entiende administrable por inhalación; y
- por "%", se entiende un porcentaje en volumen, es decir, % en volumen, salvo otra indicación diferente.
- 10 Según el caso, el medicamento inhalable de la invención, es decir la composición medicamentosa gaseosa de la invención, puede comprender una o varias de las siguientes características técnicas:
- la sustancia de quimioterapia anticancerígena contiene además otro compuesto elegido entre los taxanos, los alcaloides, la talidomida y el bortezomib;
- 15 - la sustancia de quimioterapia anticancerígena contiene varios compuestos elegidos entre las sales de platino, los taxanos, los alcaloides, la talidomida y el bortezomib;
- la sustancia de quimioterapia anticancerígena se elige entre las sales de platino, tales como el cisplatino, el oxaliplatino, el carboplatino; los taxanos, principalmente paclitaxel y docetaxel; los alcaloides, en particular vincristina; la talidomida; y el bortezomib;
- 20 - la sustancia de quimioterapia anticancerígena contiene una o varias sales de platino elegidas entre el cisplatino, el oxaliplatino y el carboplatino;
- la sustancia de quimioterapia anticancerígena contiene oxaliplatino que comúnmente se utiliza en el tratamiento de cánceres de colon o de recto, en particular como el cáncer de colon en fase III (fase C de Dukes) y el tratamiento de los cánceres colorectales metastáticos;
- el paciente está afectado de un cáncer de colon o de recto;
- 25 - la sustancia de quimioterapia anticancerígena comprende, además de la o de las sales de platino, al menos un taxano elegido entre el paclitaxel (Taxol<sup>TM</sup>) y el docetaxel (Taxotere<sup>TM</sup>). Los taxanos son una clase de agentes quimioterápicos que actúan por inhibición de la función de los microtúbulos que son esenciales para la división celular. Por lo tanto, los taxanos bloquean la división normal de las células cancerígenas;
- el paciente está afectado por un cáncer de seno, de pulmón (no de células pequeñas), de ovario o de próstata o de un cáncer gástrico o de las vías aero-digestivas superiores;
- 30 - la proporción en volumen eficaz de protóxido de nitrógeno está comprendida entre 5 y 70%, preferentemente menos de 60%;
- la proporción en volumen eficaz de protóxido de nitrógeno es inferior o igual al 50%, incluso inferior al 40%;
- contiene una proporción en volumen eficaz de protóxido de nitrógeno comprendida entre 10 y 50%;
- 35 - contiene una proporción en volumen eficaz de protóxido de nitrógeno comprendida entre 10 y 30%;
- contiene además una proporción en volumen de oxígeno (O<sub>2</sub>) de al menos 21%, típicamente entre 21% y 50%;
- se administra por inhalación durante al menos 15 minutos por día, preferentemente al menos 30 min/día, preferentemente aún al menos 1 hora/día;
- 40 - se administra por inhalación durante un tiempo de duración suficiente para obtener un efecto observable en el o los días siguientes a su administración por inhalación;
- se administra por inhalación de forma continua o fraccionada, es decir en varias tomas o en varias veces.;
- puede ser coadministrado con la sustancia de quimioterapia anticancerígena, esto es principalmente una sustancia de quimioterapia anticancerígena que contiene una o varias sales de platino y eventualmente uno o varios compuestos elegidos entre los taxanos, los alcaloides, la talidomida y el bortezomib;

- se administra por inhalación durante al menos todo el periodo de tiempo de tratamiento del paciente con la sustancia de quimioterapia anticancerígena. Así, si el paciente tiene que tomar la sustancia de quimioterapia anticancerígena durante 6 meses por ejemplo, entonces el medicamento se administra también durante esta misma duración de 6 meses, incluso un poco más tiempo para paliar eventuales efectos retardados;

5 - contiene, además, un gas adicional elegido entre el xénon, el argón, el helio, el neón, el criptón, el NO, el CO, el sulfuro de hidrógeno (H<sub>2</sub>S) y el nitrógeno, incluido el aire;

- se coadministra con la sustancia de quimioterapia anticancerígena, es decir, antes, durante y/o después de la administración de la sustancia de quimioterapia anticancerígena;

10 - el paciente es un ser humano, es decir un hombre o una mujer, incluidos los niños, los adolescentes o cualquier otro grupo de individuos, por ejemplo, los recién nacidos o las personas mayores;

- está preparado para su empleo;

- se presenta en una botella de gas.

15 En otras palabras, según la presente invención, se propone inhalar el protóxido de nitrógeno con el objetivo de prevenir o tratar de forma duradera, es decir durante uno o varios días, semanas o meses, los dolores neuropáticos susceptibles de ser inducidos por una (o varias) sustancia de quimioterapia anticancerígena, es decir un agente anticancerígeno, elegido entre las sales de platino y eventualmente otra sustancia de quimioterapia anticancerígena elegida entre los taxanos, los alcaloides, la talidomida y el bortezomib, en particular inducidas por una sustancia tal como el oxaliplatino.

20 La invención se basa por lo tanto en una coadministración de la sustancia quimioterápica anticancerígena elegida entre las sales de platino, y de una mezcla gaseosa que comprende protóxido de nitrógeno con el fin de prevenir o tratar dolores neuropáticos quimioinducidos.

La concentración y/o la duración de administración más adaptada a un paciente dado se puede(n) elegir de forma empírica por el personal sanitario, por ejemplo en función del estado de salud o físico del paciente, de la gravedad del dolor, de su sexo, de su edad, del tipo de cáncer, del tipo de agente anticancerígeno coadministrado, etc.

25 La mezcla gaseosa o medicamento de la invención se puede realizar en el marco de un método de tratamiento terapéutico, en el que se administra la mezcla gaseosa por inhalación, por ejemplo por medio de una máscara respiratoria bien directamente unida a una fuente de N<sub>2</sub>O con la concentración requerida, por ejemplo una botella de gas lista para su uso, o bien a la salida de un mezclador de gas alimentado con varias fuentes de gas (O<sub>2</sub>, N<sub>2</sub>O, ...) de forma que se obtenga la mezcla deseada; o bien unida a un ventilador respiratorio alimentado con el o los gases deseados.

30 Dicho de otra forma, la presente invención está basada por lo tanto en la utilización de una mezcla gaseosa terapéutica que contiene N<sub>2</sub>O como producto activo en una proporción eficaz para fabricar un medicamento inhalable con efectos curativos o preventivos, destinado a tratar los dolores neuropáticos inducidos por una sustancia utilizada en el marco de una quimioterapia anticancerígena y administrada a un paciente afectado de cáncer, eligiéndose dicha sustancia entre las sales de platino, en particular una sustancia del tipo del oxaliplatino.

El protóxido de nitrógeno (N<sub>2</sub>O) se utiliza por lo tanto, según la invención, en el marco de un método de tratamiento terapéutico, en el que el N<sub>2</sub>O se administra por inhalación a un mamífero, en particular, un paciente humano, para prevenir o tratar los dolores neuropáticos inducidos por una sustancia anticancerígena utilizada como quimioterapia anticancerígena administrada a dicho paciente.

40 La presente invención se comprenderá ahora mejor gracias a la siguiente descripción y a los ejemplos que siguen, que se dan a modo puramente ilustrativo y con referencia a las Figuras anexas entre las que:

- la Figura 1 representa un esquema de la molécula de oxliplatino; y

- la Figura 2 representa los efectos del N<sub>2</sub>O (invención) y del xénon (fuera de la invención) sobre el dolor neuropático inducido por el oxaliplatino en las ratas.

#### 45 Ejemplos

La Figura 1 representa un esquema de la molécula de oxaliplatino que se ha utilizado en los ensayos siguientes como sustancia anticancerígena.

50 El oxaliplatino se utiliza habitualmente para luchar contra los cánceres, principalmente de recto y de colon, ya que permite la inhibición de la síntesis y de la replicación del ADN por la formación de puentes intracatenarios entre guaninas adyacentes, que es un tratamiento de elección en la lucha contra este tipo de cánceres. Desgraciadamente, esta molécula presenta el inconveniente de producir dolores neuropáticos en los pacientes de cáncer a los que se les administra.

Por eso se han realizado ensayos comparativos en las condiciones siguientes, con el fin de demostrar la eficacia del gas a base de N<sub>2</sub>O según la invención en la lucha contra este tipo de dolor neuropático inducido por el oxaliplatino.

Se ha llevado a cabo un estudio preclínico en las ratas.

5 Para imitar lo mejor posible la utilización clínica, se han realizado una serie de 8 inyecciones intraperitoneales de oxaliplatino cada 3 a 4 días tal como se ilustra en la Figura 2. Este modelo se conoce bien en la bibliografía y refleja dolores neuropáticos quimioinducidos.

10 Los umbrales del dolor se han evaluado por medio de un dispositivo de Randall-Selitto aplicando una presión creciente sobre la pata de la rata hasta la emisión de un grito por el animal. A continuación, se anota el peso correspondiente en gramos (ordenada en la Figura 2). Así, cuanto antes grita el animal, para un peso pequeño, más dolor tiene.

Para evaluar los efectos del protóxido de nitrógeno 50% y del xénon 50% (% en volumen) sobre los dolores neuropáticos inducidos por el oxaliplatino, se han utilizado 4 grupos de animales, a razón de 8 ratas por grupo (véase la Figura 2).

15 - el Grupo A o Grupo de Control (triángulo blanco): los animales han recibido una disolución de control de glucosa al 5% en lugar de oxaliplatino y las administraciones se han asociado a una mezcla gaseosa de control N<sub>2</sub>/O<sub>2</sub> (50%-50%) durante 1 hora;

- el Grupo B o Grupo Oxaliplatino + Aire (rombo negro): los animales han recibido oxaliplatino (2 mg/kg) y las administraciones se han asociado a una mezcla gaseosa de control N<sub>2</sub>/O<sub>2</sub> (50%-50%) durante 1 hora;

20 - el Grupo C (según la invención) o Grupo Oxaliplatino + N<sub>2</sub>O (cuadrado gris): los animales han recibido una disolución que contiene oxaliplatino (2 mg/kg) y las administraciones se han asociado a una mezcla gaseosa de control N<sub>2</sub> O/O<sub>2</sub> (50%-50%) durante 1 hora; y

- el Grupo D (fuera de la invención) o Grupo Oxaliplatino + xenón (círculo gris): los animales han recibido una disolución que contiene oxaliplatino (2 mg/kg) y las administraciones se han asociado a una mezcla gaseosa de control Xe/O<sub>2</sub> (50%-50%) durante 1 hora.

25 Los Grupos A, B y D se dan a modo comparativo, mientras que el Grupo C es según la presente invención.

Después de las administraciones de oxaliplatino, los umbrales de dolor del Grupo B (oxaliplatino + aire) se han reducido significativamente, esto es aproximadamente 150 g en comparación con los 200 g en el Grupo A, lo que muestra una hipersensibilidad al dolor o hiperalgesia en las ratas del Grupo B que han recibido el oxaliplatino. Esto confirma que esta molécula presenta el inconveniente de producir dolores neuropáticos.

30 El significado de los resultados se representa por la estrella próxima al rombo negro en la Figura 2.

De forma interesante, se observa que esta hipersensibilidad al dolor persiste más allá de la última administración de oxaliplatino. En efecto, tal como se puede ver en la Figura 2, la última administración tuvo lugar en el día 25 (J25) y las hipersensibilidades al dolor estaban todavía presentes más de 2 semanas después (J42).

35 Por el contrario, los Grupos C (invención) y D (fuera de la invención) en los que las ratas han inhalado N<sub>2</sub>O o xénon después de la administración de oxaliplatino no presentan ningún signo de hipersensibilidad al dolor.

De esta forma, las curvas respectivas (cuadrado gris y círculo gris) para los Grupos C y D no son diferentes de la curva del Grupo A (triángulo blanco) que actúa como Grupo de Control.

40 En otras palabras, las administraciones de mezcla de gases que contienen N<sub>2</sub>O han permitido, de forma sorprendente, prevenir o tratar las hipersensibilidades a los dolores inducidos por las administraciones sucesivas de oxaliplatino.

45 Esto constituye un avance notable en el plano médico ya que, aplicado a los pacientes humanos, estas inhalaciones de N<sub>2</sub>O permitirían finalmente aliviar los dolores que padecen los pacientes de cáncer que están sometidos a quimioterapias a base de oxaliplatino. Por otra parte, de forma todavía más sorprendente, el efecto del N<sub>2</sub>O dura en el tiempo ya que, incluso después de la última administración de oxaliplatino, la hipersensibilidad al dolor de larga duración se previene completamente. De hecho, estos ensayos muestran que el efecto preventivo del N<sub>2</sub>O dura más de 2 semanas.

Estos ensayos muestran claramente que el N<sub>2</sub>O administrado por inhalación permite prevenir y tratar dolores neuropáticos inducidos por las sustancias de quimioterapias anticancerígenas, tales como el oxaliplatino.

50 El N<sub>2</sub>O gaseoso mezclado con oxígeno o aire por ejemplo, puede por lo tanto utilizarse para tratar, prevenir, disminuir, minimizar... los dolores neuropáticos que son efectos secundarios negativos del uso de ciertas sustancias

anticancerígenas, tales como las sales de platino, que se pueden administrar solas o en forma de "cóctel" de varias sustancias.

5 En otras palabras, la presente invención tiene como objetivo también englobar un método de tratamiento terapéutico en el que se administra a un paciente afectado de cáncer, una sustancia anticancerígena susceptible de producir dolores neuropáticos como efectos secundarios negativos en dicho paciente, y en el que se coadministra por inhalación a dicho paciente  $N_2O$  o una mezcla de  $N_2O$ /Xénon para paliar dichos dolores neuropáticos producidos por dicha sustancia anticancerígena, es decir para disminuir o eliminar totalmente dichos dolores y esto, de forma duradera en el tiempo.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Medicamento inhalable gaseoso que contiene N<sub>2</sub>O como principio activo para su utilización por inhalación para prevenir y/o para tratar al menos un dolor neuropático inducido por al menos una sustancia de quimioterapia anticancerígena administrada a un paciente afectado por un cáncer, eligiéndose dicha sustancia de quimioterapia anticancerígena entre las sales de platino.
- 10 2. Medicamento para su utilización según la reivindicación anterior, caracterizado por que la sustancia de quimioterapia anticancerígena contiene varios compuestos elegidos entre las sales de platino.
3. Medicamento para su utilización según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que la sustancia de quimioterapia anticancerígena comprende una o varias sales de platino elegidas entre el cisplatino, oxaliplatino y el carboplatino.
- 15 4. Medicamento para su utilización según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que la sustancia de quimioterapia anticancerígena comprende oxaliplatino.
5. Medicamento para su utilización según la reivindicación 1, caracterizado por que la sustancia de quimioterapia anticancerígena contiene una o varias sales de platino y uno o varios compuestos elegidos entre los taxanos, los alcaloides, la talidomida y el bortezomib.
- 20 6. Medicamento para su utilización según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que la proporción en volumen eficaz de protóxido de nitrógeno está comprendida entre 5 y 70%, preferentemente menos de 60%.
7. Medicamento para su utilización según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que contiene además una proporción en volumen de oxígeno (O<sub>2</sub>) de al menos 21%.
8. Medicamento para su utilización según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que contiene, además, un gas adicional elegido entre el xénon, el argón, el helio, el neón, el criptón, el NO, el CO, el sulfuro de hidrógeno (H<sub>2</sub>S) y el nitrógeno.
- 25 9. Medicamento para su utilización según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que se coadministra con la sustancia de quimioterapia anticancerígena.
10. Medicamento para su utilización según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que el paciente es un ser humano.
- 30 11. Medicamento para su utilización según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que contiene una proporción en volumen eficaz de protóxido de nitrógeno comprendida entre 10 y 50%, preferentemente menos de 30%.
12. Medicamento para su utilización según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que el paciente está afectado por un cáncer de colon o de recto.
- 35 13. Medicamento para su utilización según una de las reivindicaciones 1, 2 ó 5 a 11, caracterizado por que el paciente está afectado por un cáncer de seno, de pulmón (no de células pequeñas), de ovario o de próstata o por un cáncer gástrico o de vías aerodigestivas superiores.
14. Medicamento para su utilización según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que se administra por inhalación durante al menos 15 minutos por día, preferentemente al menos 30 minutos por día.

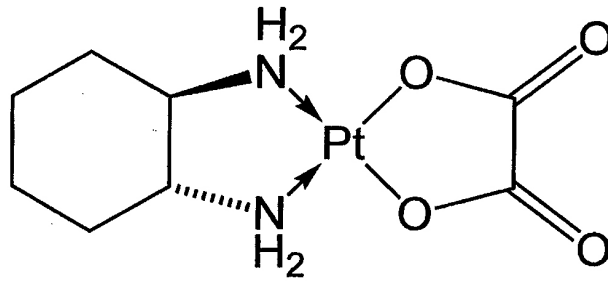


FIGURA 1



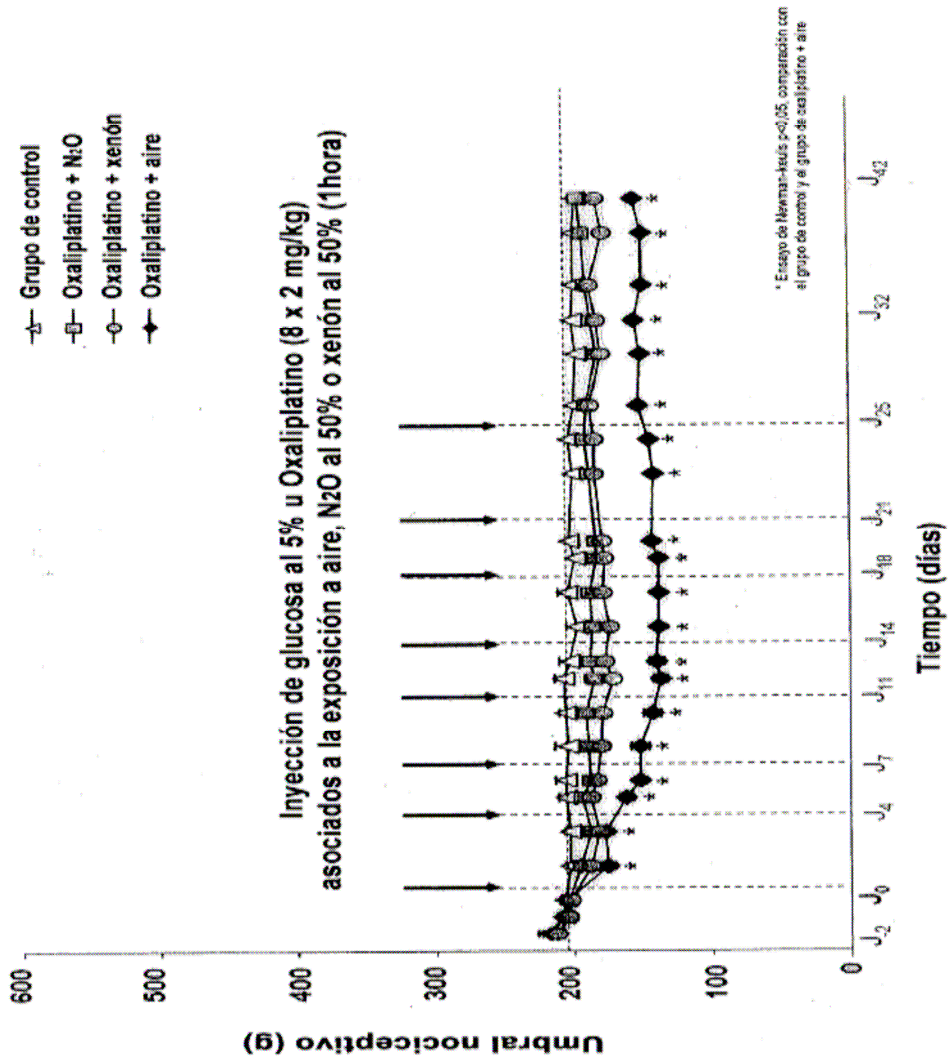


FIGURA 2