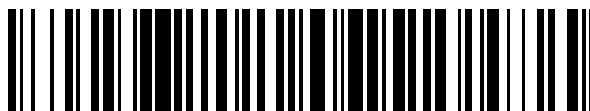


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 532 850**

51 Int. Cl.:

A61K 35/74 (2015.01)

A61P 25/04 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.10.2007 E 07866446 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.01.2015 EP 2083837**

54 Título: **Uso terapéutico de al menos una neurotoxina botulínica en el tratamiento del dolor inducido por al menos un agente anticanceroso**

30 Prioridad:

27.10.2006 FR 0609435

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

01.04.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 532 850 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 de al menos una neurotoxina botulínica en el tratamiento del dolor inducido por al menos un agente anticanceroso

5 La presente invención tiene por objetivo el uso de al menos una neurotoxina botulínica para la obtención de un medicamento destinado a tratar o prevenir el o los dolores post-quimioterapia asociados a un tratamiento anticanceroso.

10 La neuropatía post-quimioterapia, que es un dolor causado por un tratamiento químico para luchar contra el cáncer, sigue siendo hoy en día una patología difícil de aliviar o curar. Este tipo de dolor es distinto del dolor causado por los propios tumores cancerosos. En efecto, la neuropatía post-quimioterapia es inducida por el agente anticanceroso administrado a los pacientes con fines de curarlos.

15 Los dolores neuropáticos post-quimioterapia tienen particulares características semiológicas. Generalmente esos dolores se caracterizan, entre otros, por un dolor continuo, difuso, sin ritmo mecánico o inflamatorio, de tipo quemadura. Sobre ese fondo doloroso continuo pueden sobrevenir otros síntomas: brotes espontáneos de tipo punzadas, picores, más en particular picores a nivel de extremidades, o incluso descargas eléctricas. La topografía de estos síntomas corresponde a una distribución compatible con una sistematización periférica o central. En otras palabras, la topografía de estos dolores neuropáticos post-quimioterapia es independiente de la topografía de los tumores cancerosos.

20 Entre los tratamientos conocidos para este dolor se pueden citar, por ejemplo, la administración de anticolvulsivos, de antidepresivos o de compuestos opiáceos tales como la morfina, que se aisló a principios del siglo XIX por un farmacéutico alemán, Friedrich Sertürner, a partir del opio, del que es el componente principal.

Por otra parte, la Organización Mundial de la Salud recomienda tres niveles de prescripción de medicamentos analgésicos, regla que se presenta eficaz en el 70% de los pacientes:

Nivel I: analgésicos no opiáceos para dolores leves a moderados

Nivel II: analgésicos opiáceos débiles asociados a no opiáceos para dolores moderados a intensos.

25 Nivel III: analgésicos opiáceos fuertes para dolores intensos a muy intensos.

Sin embargo, el uso de compuestos disponibles en la actualidad que permiten reducir el dolor causado por un tratamiento anticanceroso no es satisfactorio, porque requiere el uso de altas dosis de compuestos o frecuente re-administración del compuesto con un posible desarrollo de resistencia al compuesto o dependencia. Además esos tratamientos analgésicos pueden provocar efectos secundarios, que se añaden a los ya provocados por el cáncer.

30 Por tanto resulta necesario encontrar otro medio para tratar esos dolores neuropáticos post-quimioterapia.

También, el problema a ser resuelto por la invención es encontrar un nuevo tratamiento del dolor causado por un tratamiento con un agente anticanceroso.

Inesperadamente, los inventores han demostrado que la administración de neurotoxina botulínica tiene un efecto analgésico en el tratamiento del dolor causado por la quimioterapia.

35 Con este fin la presente invención propone el uso de al menos una neurotoxina botulínica para la obtención de un medicamento destinado a tratar o prevenir el o los dolores post-quimioterapia.

La invención ofrece ventajas determinantes, en particular la de evitar o prevenir el dolor después de un tratamiento con un agente anticanceroso y permitir así el aumento de las dosis de tratamiento sin aumentar el dolor.

40 Finalmente la invención tiene la ventaja de poder realizarse en cualquier industria, principalmente en la industria farmacéutica, veterinaria, cosmética.

De la lectura de la descripción y de los ejemplos siguientes, que se ofrecen de manera meramente ilustrativa y no limitante, se deducirán con claridad otras ventajas y características de la invención.

Por "dolor" en el sentido de la presente invención se entiende "cualquier experiencia desagradable emocional y sensorial asociada a un daño tisular real o potencial, o descrita por el paciente en tales términos".

45 Por la expresión neurotoxina botulínica se entiende una toxina botulínica que es, o una proteína libre (es decir, libre de cualquier proteína complejante), o un complejo proteico, pudiendo dicho complejo proteico comprender por ejemplo hemaglutinina (proteína HA) asociada a toxina botulínica, o un fragmento proteico.

50 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 botulínica se entiende, en el sentido de la presente invención, una parálisis muscular, una inhibición de la exocitosis, en particular la exocitosis de la acetilcolina o de otro neurotransmisor.

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

Por proteína quimérica se entiende, en el sentido 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, poli(etilenglicol), etc.

10 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 80 en el ser humano para el tratamiento de enfermedades / trastornos diversos y variados. Entre las enfermedades / trastornos que se pueden tratar con la toxina botulínica se pueden citar, entre otros, trastornos musculares (por ejemplo blefaroespasmo, espasticidad en adultos o niños, o incluso tortícolis), migraña, dolor de origen muscular, diabetes, hiperhidrosis (o transpiración excesiva), hipersalivación o incluso arrugas.

15 El documento WO 01/78760A describe un tratamiento de dolores mediante la administración periférica de la toxina botulínica, incluidos los dolores debidos a una herida, intervención quirúrgica, infección, accidente o enfermedad, incluidos el cáncer y la diabetes, incluidas las enfermedades y trastornos neuropáticos, en los que el dolor no se debe principalmente a un espasmo o una condición hipertónica muscular.

20 La neurotoxina botulínica, pura o casi 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, p. 151-154. Una neurotoxina botulínica, pura o casi pura, se puede obtener por ejemplo mediante purificación de un medio de fermentación o caldo de cultivo que contiene una cepa de *Clostridium Botulinum*, y enriquecido por ejemplo en carne o en alimento proteico.

25 La presente invención tiene por objetivo en primer lugar la utilización de al menos una neurotoxina botulínica para la obtención de un medicamento destinado a tratar o prevenir el o los dolores post-quimioterapia mediante administración localizada por vía intramuscular, intradérmica o subcutánea que permite obtener un efecto generalizado, no siendo el o los dolores dolor(es) inducido(s) por tumores.

Preferiblemente, la presente invención no tiene por objetivo tratar los cánceres, ni los tumores, ni los dolores inducidos por tumores, en particular los dolores asociados a los tumores óseos.

30 Preferiblemente, el uso según la invención de al menos una neurotoxina botulínica para la obtención de un medicamento permite tratar o prevenir los dolores post-quimioterapia inducidos por un agente anticanceroso o sus sales o sus derivados.

Preferiblemente, el agente anticanceroso o sus sales o sus derivados se seleccionan de entre los compuestos siguientes o sus mezclas: taxanos, sales de platino, u otros agentes anticancerosos.

35 Preferiblemente, el agente anticanceroso o sus sales o sus derivados se seleccionan de entre taxanos como por ejemplo docetaxel, paclitaxel (taxol) o sus mezclas.

Preferiblemente, el agente anticanceroso o sus sales o sus derivados se seleccionan de entre sales de platino como por ejemplo cisplatino, oxaliplatino o carboplatino o sus mezclas.

40 Preferiblemente, el agente anticanceroso o sus sales o sus derivados se seleccionan de entre vincristina, vinblastina, etopósido, tenipósido, Ara-A (adenósido-arabinósido), Ara-C (citarabina), fluorouracilo, procarbazona, vinorelbina, gemcitabina, o incluso productos o mezclas de productos como paclitaxel / carboplatino, paclitaxel / antraciclinas, paclitaxel / carboplatino / gemcitabina, paclitaxel / estramustina, docetaxel / cisplatino, docetaxel / doxorubicina, docetaxel / vinorelbina, docetaxel / trastuzumab, docetaxel / capecitabina o cisplatino / ciclofosfamida, cisplatino / irinotecan, carboplatino / topotecan, carboplatino / estramustina, etopósido / estramustina, vinblastina / estramustina.

45 Por sal se entiende una sal farmacéuticamente aceptable y en particular sales de adición de ácidos inorgánicos, tales como clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato, fosfato, difosfato y nitrato, o de ácidos orgánicos tales como acetato, maleato, fumarato, tartrato, succinato, citrato, lactato, metansulfonato, p-toluensulfonato, pamoato y estearato. También entran en el campo de la presente invención, cuando son utilizables, 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 recurrir a la referencia "Salt selection for basic drugs", Int. J. Pharm. (1986), 33, 201-217.

50 Preferiblemente, la neurotoxina botulínica permite obtener un efecto sistémico.

Por "efecto sistémico" se entiende, en el sentido de la presente invención, una administración localizada que permite obtener un efecto generalizado.

Según una utilización preferida de la invención, la neurotoxina botulínica se administra por vía intramuscular, intradérmica o subcutánea.

Preferiblemente, la neurotoxina botulínica utilizada según la invención se selecciona de entre las neurotoxinas botulínicas de tipo A, A1, A2, B, C, C1, D, E, F o G.

- 5 La neurotoxina botulínica de tipo A1 corresponde de hecho a la toxina botulínica clásica que comúnmente se llama toxina botulínica de tipo A, sin distinción del subtipo. La neurotoxina botulínica de tipo A1 se comercializa bajo el nombre de DYSPORT[®] o BOTOX[®].

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

- 10 La toxina botulínica de tipo A2 se ha aislado primeramente a partir de casos de niños afectados por botulismo en torno a 1990 (Sakaguchi et al., Int. J. Food Microbiol. (1990), 11, 231-242). Esta toxina es inmunológica y bioquímicamente diferente de la toxina botulínica de tipo A1.

- 15 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 (Cordoba et al., System. Appl. Microbiol. (1995), 18, 13-22; Franciosa et al., resumen presentado en el 40th Interagency Botulism Research Coordinating Committee (IBRCC) Meeting, Noviembre 2003).

Preferiblemente la neurotoxina botulínica utilizada según la invención es la toxina botulínica de tipo A1.

- 20 Según una variante de la invención, la neurotoxina botulínica utilizada según la invención es la toxina botulínica de tipo A2 aislada a partir de la cepa *Clostridium botulinum* referida y accesible bajo el número NCTC9837, de la National Collection of Type Cultures - Central Public Health Laboratory - London - UK. La cepa NCTC9837 se llama a veces cepa Mauritius 1955.

La toxina botulínica de tipo A2 se diferencia de la toxina A1, entre otras cosas 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).

- 25 Según un modo preferido, la neurotoxina botulínica utilizada según la invención es una neurotoxina botulínica modificada que tiene al menos un aminoácido eliminado, modificado o reemplazado.

Preferiblemente, la neurotoxina botulínica utilizada según la invención está asociada a al menos un polisacárido o una mezcla de varios polisacáridos.

- 30 Por polisacárido se entiende, en el sentido de la presente invención, un polímero que comprende al menos 2 monómeros, siendo los monómeros sacáridos. Esta definición incluye los disacáridos.

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

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.

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

Los polisacáridos adecuados según la presente invención pueden estar sustituidos, en particular pueden estar sustituidos con radicales alquilo, alcoxilo, o incluso con radicales alquilo sustituidos a su vez con funciones alcohol.

- 40 Según una variante de la invención, la cantidad de polisacárido adecuado según la presente invención es de al menos 1 µg de polisacárido por 1 unidad de toxina botulínica. Dependiendo de la elección del polisacárido, es posible utilizar al menos 0,5 µg de polisacárido por 1 unidad de toxina botulínica.

Preferiblemente, la neurotoxina botulínica utilizada según la invención está asociada a al menos un tensioactivo o una mezcla de varios tensioactivos.

Por agente tensioactivo se entiende, en el sentido de la invención, un agente emulsionante o un agente de disolución.

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

Preferiblemente la neurotoxina botulínica utilizada según la invención está asociada a al menos un tensioactivo o una mezcla de varios tensioactivos, seleccionados de entre tensioactivos catiónicos, aniónicos o no-iónicos.

Preferiblemente la neurotoxina botulínica utilizada según la invención está asociada a al menos un tensioactivo seleccionado de entre tensioactivos no-iónicos del grupo de los polisorbatos.

Entre el grupo de los polisorbatos se puede citar el polisorbato 20, polisorbato 21, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 61, polisorbato 65, polisorbato 80, polisorbato 81, polisorbato 85, polisorbato 120, polisorbato 80 acetato.

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

La neurotoxina botulínica utilizada según la invención se puede administrar preferiblemente por inyección, como por ejemplo por inyección intramuscular, intradérmica o subcutánea, o incluso por aplicación tópica, por ejemplo aplicación de un parche.

10 En el caso de inyecciones según la invención, la neurotoxina botulínica se podrá combinar con un agente que facilita la inyección, también llamado vehículo de inyección o vector de inyección.

La dosis de utilización, según la presente invención, de la neurotoxina botulínica, prevista para el tratamiento o la prevención de las enfermedades o trastornos mencionados anteriormente, varía según el modo de administración, la edad y el peso corporal del sujeto que se va a tratar así como del estado de este último, y será finalmente decidida por el médico o el veterinario que lo trate. Dicha cantidad determinada por el médico o el veterinario que lo trata se denomina aquí "cantidad terapéuticamente eficaz".

15 Preferiblemente, la neurotoxina botulínica utilizada según la invención se administra en una dosis comprendida entre 0,01 U y 1500 U, preferiblemente en una dosis comprendida entre 0,01 U y 1000 U, más preferiblemente de 0,1 a 500 U, más particularmente en una dosis comprendida entre 0,1 y 100 U, incluso más particularmente en una dosis comprendida entre 1 y 20 U, y esto con independencia del tipo de toxina botulínica o de su origen. (La unidad de toxina (U) está definida en la parte experimental).

20 La presente invención tiene por objetivo la utilización de la neurotoxina botulínica, descrita anteriormente, para la obtención de un medicamento destinado a tratar o prevenir el o los dolores post-quimioterapia, es decir, los dolores relacionados con un tratamiento contra el cáncer.

25 Por el término "cáncer" se entiende, en el sentido de la invención, cualquier tipo de cáncer, es decir, invasivo, no-invasivo, infiltrante, hormonal, no-hormonal, localizado o metastásico.

Según una utilización preferida de la invención, la neurotoxina botulínica permite tratar o prevenir el o los dolores post-quimioterapia en pacientes afectados por ejemplo de cánceres de colon, recto, mama, pulmón, páncreas, testículos, riñón, útero, ovario, próstata, piel, huesos, médula espinal así como pacientes afectados de sarcomas, carcinomas, fibroadenomas, neuroblastomas, leucemias, linfomas, o melanomas.

30 La figura 1 presenta el efecto de la toxina botulínica de tipo A1 sobre la pata derecha después de la inyección por vía subplantar en la pata derecha (ipsilateral) en el modelo de neuropatía periférica inducida por paclitaxel.

La figura 2 presenta el efecto de la toxina botulínica de tipo A1 sobre la pata derecha (contralateral) después de la inyección por vía subplantar en la pata derecha (ipsilateral) en el modelo de neuropatía periférica inducida por paclitaxel.

35 La figura 3 presenta el protocolo de inyección.

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

Ejemplos

40 La medida de la cantidad de neurotoxinas botulínicas utilizadas según la invención se ha realizado mediante la medida de una dosis letal DL_{50} . Por DL_{50} se entiende, en el sentido de la presente invención, la dosis letal o, también, 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 ratones por vía intraperitoneal.

Modelo de neuropatía inducida por administración de un agente anticanceroso:

45 La actividad del Dysport[®] (toxina botulínica de tipo A1) se ha evaluado in vivo en un modelo de neuropatía periférica inducida por administración de un agente anticanceroso: Paclitaxel (Taxol[®]).

Ratas macho Sprague Dawley (Charles River) de aproximadamente 160 g se dejan en estabulación durante 6 días en las condiciones de animalario. Se constituyen 4 grupos de al menos 10 animales.

La neuropatía se induce por inyección intraperitoneal (i.p.) de 2 mg/kg de paclitaxel en los días D0, D2, D4 y D7.

50 Antes de la primera inyección, las ratas se numeran y pesan y la nocicepción (umbral del dolor) se evalúa después de un estímulo mecánico cuya presión está aumentando: inducción de una presión inicial (210 g/mm²) en las dos

patas traseras de las ratas efectuada por medio de un analgesímetro según el método de Randall et Selitto. Estas medidas permiten definir los valores basales antes del desarrollo de la neuropatía (D0).

5 La disminución del umbral nociceptivo correspondiente a la afección neuropática es máxima entre el día 14 y el 24 después de la primera inyección de paclitaxel. El umbral de nocicepción de las dos patas traseras de las ratas disminuyó de forma similar. Por tanto los estudios de neuropatía se realizarán entre el día 14 y el 24 sobre las 2 patas traseras de las ratas. En el caso descrito, las medidas de nocicepción se realizan el D18 y D21.

10 El día del experimento (D15) las ratas se pesan, se mide la nocicepción y los animales que no han desarrollado la neuropatía ese día (disminución de la nocicepción con respecto a las medidas el D0) se excluyen del estudio. El Dysport se inyecta subplantar en la pata trasera derecha (ipsilateral) de las ratas y se mide la nocicepción en las 2 patas traseras (ipsilateral y contralateral) 3 días y 6 días después de su administración.

Efecto del Dysport sobre la neuropatía inducida por el taxol:

La figura 1 representa el efecto de Dysport (de la toxina botulínica de tipo A1) sobre la pata derecha después de su inyección por vía subplantar en la pata derecha (ipsilateral) en el modelo de neuropatía periférica inducida por paclitaxel.

15 El control indica el umbral de dolor tolerado por la rata cuando se aplica una presión creciente sobre sus patas; este grupo se ha tratado con vehículo de paclitaxel (montanox al 3% en NaCl al 0,9%) por vía intraperitoneal y con vehículo de Dysport (NaCl al 0,9%) en subplantar. Desde el D0 al D21, el umbral nociceptivo es alrededor de 500 g/mm².

20 El control patológico indica el umbral de dolor tolerado por la rata cuando se aplica una presión creciente sobre sus patas; este grupo se ha tratado con paclitaxel por vía intraperitoneal y con vehículo de Dysport (NaCl al 0,9%) en subplantar. En el día cero este umbral es 544 g/mm², y luego disminuye a 232 g/mm² en el día 15, 216 g/mm² en el día 18 y 216 g/mm² en el día 21. Estos resultados indican que después de la inyección i.p. de paclitaxel la sensibilidad de las patas de las ratas aumenta tras la aplicación de una presión sobre éstas.

25 La administración de Dysport en una dosis subplantar de 20 U/kg en un grupo tratado únicamente con vehículo de paclitaxel (montanox al 3% en NaCl al 0,9%) por vía intraperitoneal, indica que el umbral de dolor tolerado por la rata no se modifica significativamente. El umbral de dolor después de un estímulo mecánico aplicado sobre las patas de las ratas es, del D0 al D21, aproximadamente 590 g/mm².

30 La administración de Dysport en una dosis s.p. de 20 U/kg en un grupo tratado con paclitaxel indica que aumenta el umbral de dolor tolerado por la rata sobre su pata derecha. El umbral de dolor después de un estímulo mecánico aplicado sobre las patas de las ratas aumenta significativamente a 500 g/mm² el D18 (es decir, 3 días después del tratamiento con Dysport) y 480 g/mm² el D21 (es decir, 6 días después del tratamiento con Dysport) frente a 232 g/mm² el D15 (antes del Dysport).

35 La figura 2 presenta el efecto de Dysport (toxina botulínica de tipo A1) sobre la pata izquierda (contralateral) después de la inyección por vía subplantar en la pata derecha (ipsilateral) en el modelo de neuropatía periférica inducida por paclitaxel.

El control indica el umbral de dolor tolerado por la rata cuando se aplica una presión creciente sobre sus patas; este grupo se ha tratado con vehículo de paclitaxel (montanox al 3% en NaCl al 0,9%) por vía intraperitoneal y con vehículo de Dysport (NaCl al 0,9%) en subplantar. Desde el D0 al D21, el umbral nociceptivo es alrededor de 500 g/mm².

40 El control patológico indica el umbral de dolor tolerado por la rata cuando se aplica una presión creciente sobre sus patas; este grupo se ha tratado con paclitaxel por vía intraperitoneal y con vehículo de Dysport (NaCl al 0,9%) en subplantar. En el día cero este umbral es 536 g/mm², y luego disminuye a 228 g/mm² en el día 15, 216 g/mm² en el día 18 y 204 g/mm² en el día 21. Estos resultados indican que después de la inyección i.p. de paclitaxel la sensibilidad de las patas de las ratas aumenta tras la aplicación de una presión sobre éstas.

45 La administración de Dysport en una dosis subplantar de 20 U/kg en un grupo tratado únicamente con vehículo de paclitaxel (montanox al 3% en NaCl al 0,9%) por vía intraperitoneal, indica que el umbral de dolor tolerado por la rata no se modifica significativamente. El umbral de dolor después de un estímulo mecánico aplicado sobre las patas de las ratas es, del D0 al D21, aproximadamente 610 g/mm².

50 La administración de Dysport en la pata derecha en una dosis s.p. de 20 U/kg en un grupo tratado con paclitaxel indica que aumenta el umbral de dolor tolerado por la rata sobre su pata izquierda. El umbral de dolor después de un estímulo mecánico aplicado sobre las patas de las ratas aumenta significativamente a 540 g/mm² el D18 (es decir, 3 días después del tratamiento con Dysport) y 512 g/mm² el D21 (es decir, 6 días después del tratamiento con Dysport) frente a 244 g/mm² el D15 (antes del Dysport).

ES 2 532 850 T3

Estos resultados indican que la administración subplantar de Dysport en la pata derecha de las ratas induce un efecto analgésico, medido sobre las dos patas traseras de las ratas, en esta prueba de neuropatía periférica inducida por cuatro inyecciones consecutivas y sistémicas de paclitaxel.

REIVINDICACIONES

- 5 1.- Utilización de al menos una neurotoxina botulínica para la obtención de un medicamento destinado a tratar o prevenir el o los dolores post-quimioterapia mediante administración localizada por vía intramuscular, intradérmica o subcutánea que permite obtener un efecto generalizado, no siendo el o los dolores dolor(es) inducido(s) por tumores.
- 2.- Utilización según la reivindicación 1, caracterizada por que el o los dolores post-quimioterapia son inducidos por un agente anticanceroso o sus sales.
- 10 3.- Utilización según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por que el o los dolores post-quimioterapia están causados por un agente anticanceroso o sus sales seleccionados de entre los compuestos siguientes o sus mezclas: taxanos o las sales de platino.
- 4.- Utilización según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por que el o los dolores post-quimioterapia están causados por un agente anticanceroso o sus sales seleccionados de entre docetaxel, paclitaxel (taxol) o sus mezclas.
- 15 5.- Utilización según la reivindicación 3, caracterizada por que el o los dolores post-quimioterapia están causados por un agente anticanceroso o sus sales seleccionados de entre cisplatino, oxaliplatino o carboplatino o sus mezclas.
- 20 6.- Utilización según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por que el o los dolores post-quimioterapia están causados por un agente anticanceroso o sus sales seleccionados de entre vincristina, vinblastina, etopósido, tenipósido, Ara-A (adenósido-arabinósido), Ara-C (citarabina), fluorouracilo, procarbazona, vinorelbina, gemcitabina, o incluso productos o mezclas de productos como paclitaxel / carboplatino, paclitaxel / antraciclinas, paclitaxel / carboplatino / gemcitabina, paclitaxel / estramustina, docetaxel / cisplatino, docetaxel / doxorubicina, docetaxel / vinorelbina, docetaxel / trastuzumab, docetaxel / capecitabina o cisplatino / ciclofosfamida, cisplatino / irinotecan, carboplatino / topotecan, carboplatino / estramustina, etopósido / estramustina, vinblastina / estramustina.
- 25 7.- Utilización según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por que la neurotoxina botulínica se selecciona de entre las neurotoxinas botulínicas de tipo A, A1, A2, B, C, C1, D, E, F o G.
- 8.- Utilización según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por que la neurotoxina botulínica es la toxina botulínica de tipo A1.
- 30 9.- Utilización según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por que la neurotoxina botulínica está asociada a al menos un polisacárido o una mezcla de varios polisacáridos.
- 10.- Utilización según la reivindicación 9, caracterizada por que el polisacárido es 2-hidroxi-etil-almidón.
11. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por que la neurotoxina botulínica es una neurotoxina botulínica modificada que tiene al menos un aminoácido eliminado, modificado o reemplazado.
- 35 12.- Utilización según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por que la neurotoxina botulínica está asociada a al menos un tensioactivo o una mezcla de varios tensioactivos, seleccionados de entre tensioactivos catiónicos, aniónicos o no-iónicos.
- 13.- Utilización según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por que la neurotoxina botulínica está asociada a al menos un tensioactivo seleccionado de entre tensioactivos no-iónicos del grupo de los polisorbatos.
- 40 14.- Utilización según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por que la neurotoxina botulínica se administra en una dosis comprendida entre 0,01 U y 1500 U.
- 45 15.- Utilización según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por que el o los dolores post-quimioterapia se originan en pacientes afectados de cánceres de colon, recto, mama, pulmón, páncreas, testículos, riñón, útero, ovario, próstata, piel, huesos, médula espinal así como pacientes afectados de sarcomas, carcinomas, fibroadenomas, neuroblastomas, leucemias, linfomas, o melanomas.

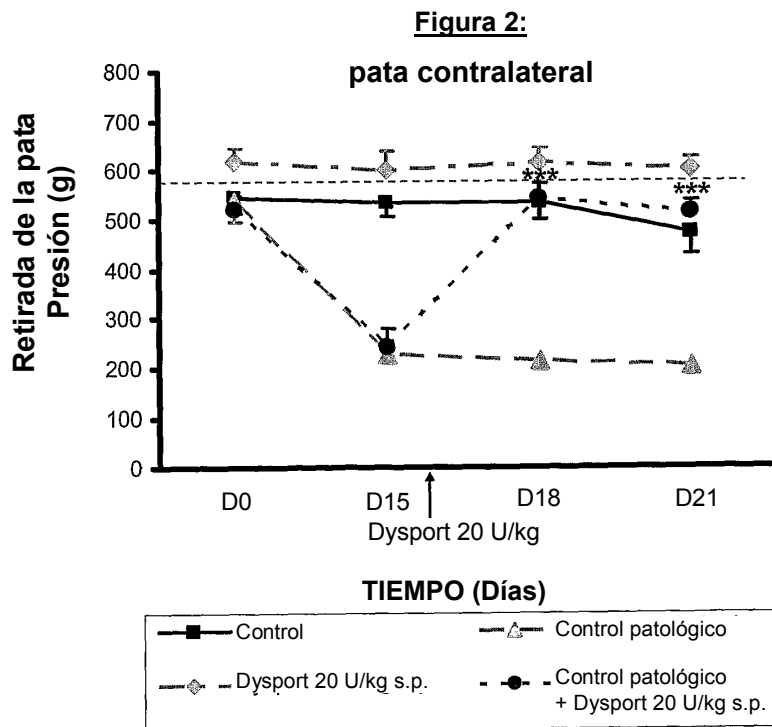
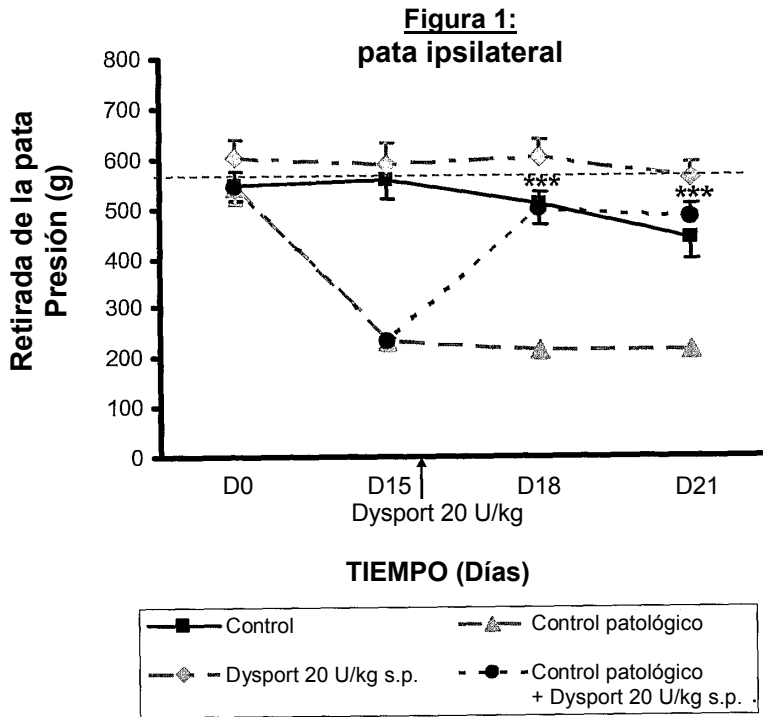


Figura 3:

