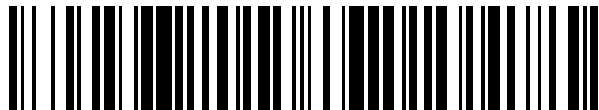


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 558 339**

51 Int. Cl.:

A61K 33/00 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.07.2010 E 10732700 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.11.2015 EP 2461816**

54 Título: **Utilización de xenón para tratar la hipersensibilidad al dolor**

30 Prioridad:

04.08.2009 FR 0955476

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

03.02.2016

73 Titular/es:

**L'AIR LIQUIDE SOCIÉTÉ ANONYME POUR
L'ÉTUDE ET L'EXPLOITATION DES PROCÉDÉS
GEORGES CLAUDE (50.0%)**

**Direction de la Propriété Intellectuelle 75, Quai
d'Orsay**

75007 Paris , FR y

UNIVERSITÉ BORDEAUX SEGALEN (50.0%)

72 Inventor/es:

BESSIERE, BAPTISTE y

SIMONNET, GUY

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 558 339 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

Utilización de xenón para tratar la hipersensibilidad al dolor

La presente invención se refiere a la utilización de xenón para el tratamiento o prevención de la hipersensibilidad al dolor y en consecuencia de la cronicidad del dolor.

5 Se sabe que como resultado de una inflamación, o de una lesión tisular o nerviosa, se desarrollará un proceso de sensibilización al dolor que conducirá a una hipersensibilidad al dolor. Esto se traduce en la aparición de hiperalgesia, es decir, una respuesta exagerada a una estimulación nociceptiva y/o de alodinia, es decir una sensación dolorosa evocada por un estímulo no nociceptivo, y a un dolor persistente, como se recoge en los artículos de C. Woolf et al., *Neuronal plasticity: increasing the gain in pain*, *Science*, 288, 1765-9 (2000); J. Scholz et al., *Can we conquer pain?*, *Nat. Neurosci.* 5 Suppl, 1062-7 (2002); y O. Wilder-Smith et al., *Postoperative hyperalgesia: its clinical importance and relevance*, *Anesthes.*, 104, 601-7 (2006).

10 En el sistema nervioso central (SNC), varios estudios experimentales y clínicos han mostrado un papel crítico de los aminoácidos excitadores en la sensibilización al dolor postraumático por medio de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) como se recoge en la revista B. Chizh et al., *NMDA antagonists and neuropathic pain –Multiple drug targets and multiple uses*, *Current Pharmaceutical Design*, 11, 2977-94 (2005).

15 El fenómeno de sensibilización al dolor posterior a una inflamación o a una lesión tisular o nerviosa, que se manifiesta por una hiperalgesia o una alodinia y un aumento del dolor, se considera ahora como el mecanismo clave del origen del desarrollo de dolores postoperatorios y crónicos, como recogen F. Perkins et al., *Chronic pain as an outcome of surgery. A review of predictive factors*. *Anesthesiology* 93, 1123-33 (2000); o por W. Macrae, *Chronic pain after surgery*. *British Journal of Anaesthesiology*, 87, 88-98 (2001).

20 En particular, durante las anestésias generales, es habitual administrar a los pacientes agentes hipnóticos volátiles o intravenosos, o sustancias analgésicas por vía intravenosa u opioides. Se pueden citar especialmente los siguientes productos anestésicos que se utilizan comúnmente en anestesia, tales como fentanilo, alfentanilo, sufentanilo, remifentanilo u otros opioides.

25 Sin embargo, se ha observado que estos opioides volátiles o por vía intravenosa inducen y/o amplifican las hiperalgesias postoperatorias, lo que se traduce en una sensibilidad al dolor de los pacientes con intensidad creciente después de la operación. Además, se ha demostrado que esta mayor sensibilidad al dolor inducida por los opioides está relacionada con la hiperactividad del receptor NMDA, como recogen los artículos de Simonnet et al., *Opioid-induced Hyperalgesia: abnormal or normal pain?*. *Neuroreport*, 14, 1-7, (2003); y Angst et al., *Opioid-induced Hyperalgesia*, *Anesthesiology*, 104: 570- 87, (2006).

30 Este efecto es notable durante un largo periodo, que puede llegar hasta 1 año, y por consiguiente conduce a una disminución de la calidad de vida de los pacientes, ya que serán más sensibles al dolor durante este tiempo.

35 Para tratar de solucionar este problema, el documento FR-A-2914633 ha propuesto la utilización de una mezcla gaseosa que contiene oxígeno (O₂) y de 2 a 10% en volumen de xenón (Xe) para prevenir o minimizar las hiperalgesias post-operatorias en los seres humanos.

40 En efecto, el xenón que es un antagonista de los receptores NMDA, como mostró N. Franks et al., *How does xenon produce anaesthesia?*. *Nature*, 396, 324, (1998), tiene un efecto analgésico agudo, como recordó D. Ma et al. *Xenon exerts age-independent antinociception in Fischer rats*, *Anesthesiology*. 100, 1313-8, (2004), y S. Petersen-Felix et al., *Comparison of the analgesic potency of xenon and nitrous oxide in humans evaluated by experimental pain*; *Br. J. Anaesth.* 81, 742-7 (1998).

45 Por tanto, dado que los receptores NMDA tienen un papel crítico importante en la sensibilización al dolor inducido por traumatismos y amplificado por los opioides, se puede utilizar esta propiedad para prevenir o tratar la hipersensibilidad al dolor, gracias a las propiedades antagonistas a los receptores NMDA del xenón utilizado como agente farmacológico.

50 Sin embargo, la solución propuesta por FR-A-2914633 no es ideal debido a que las concentraciones de xenón son demasiado bajas y por consiguiente no permiten obtener un tratamiento realmente eficaz que permita prevenir o tratar la hipersensibilidad al dolor.

Por otra parte, el documento WO-A-02/22141 enseña la utilización de xenón como protector cardiovascular, sedante, analgésico.

Además, D. Ma et al., *Xenon exerts age-independent antinociception in Fisher rats*, mayo de 2004, *Anesth.*, Vol. 100, Nº 5, páginas 1313-1318 muestran que la acción analgésica del xenón es independiente de la edad de los pacientes, incluido el feto o el recién nacido, por lo que S. Petersen-Felix et al., *Comparison of the analgesic potency of xenon and nitrous oxide in humans evaluated by experimental pain*, NoV. 1998, *Brit. J. of Anesth.*, vol. 81, Nº 5, pp. 742-747, comparan los efectos analgésicos del xenón con los del N₂O.

Un objeto de la invención es mejorar la eficacia del tratamiento o prevenir la hipersensibilidad al dolor en los seres humanos, es decir, específicamente el hombre, la mujer, los niños, los recién nacidos y los ancianos, es decir, permitir evitar, frenar o disminuir la aparición de este fenómeno nefasto de la hiperalgesia o alodinia postoperatoria en pacientes.

- 5 Una solución de acuerdo con la invención es una mezcla gaseosa que contiene oxígeno (O₂) y una proporción entre 20 y 70% en volumen de xenón (Xe) para utilización como medicamento inhalado destinado a prevenir o tratar una hipersensibilidad al dolor postoperatorio o postraumático en seres humanos o animales, manifestándose dicha hipersensibilidad al dolor en la aparición de hiperalgesia o alodinia.

Según el caso, la mezcla gaseosa de la invención puede comprender una o más de las siguientes características:

- 10
- la proporción de xenón está comprendida entre 22 y 60% en volumen,
 - la proporción de xenón está comprendida entre 25 y 60% en volumen,
 - está constituida únicamente de oxígeno y xenón o de aire y xenón,
 - contiene, además, nitrógeno, helio, NO, N₂O, kriptón, argón o neón,
 - contiene una proporción en volumen de oxígeno comprendida entre 15 y 25%,
- 15
- la hipersensibilidad al dolor es del tipo postoperatorio o postraumático y es inducida por al menos un opioide,
 - está acondicionada a una presión superior a 2 bares en un recipiente a presión, en particular una bombona de gas,
 - la mezcla gaseosa está acondicionada a una presión superior a 100 bares en una bombona de gas.

- 20 La invención también se refiere a la utilización de una mezcla gaseosa según la invención que contiene oxígeno (O₂) y xenón (Xe) en una proporción comprendida entre 20 y 70% en volumen, para fabricar un medicamento inhalable destinado a prevenir o disminuir una hiperalgesia en seres humanos o animales.

La invención se refiere también a un método para tratar o prevenir la hiperalgesia en un paciente que comprende la etapa de administrar a dicho paciente por inhalación, una mezcla gaseosa de oxígeno y xenón según la invención.

- 25 Gracias a la mezcla gaseosa de la invención, se puede luchar eficazmente contra el o los efectos nefastos de una hiperalgesia postoperatoria o postraumática.

La invención se comprenderá mejor a partir de los ejemplos y la descripción siguientes, con relación a las figuras anexas entre las que:

- 30
- la Figura 1A ilustra (para 25% de Xe) el umbral de percepción del dolor por una rata cuando se ejerce una presión sobre la pata inflamada, mientras que la Figura 1B ilustra (para 25% de Xe) este umbral para una pata no inflamada.
 - la Figura 2A ilustra (para 50% de Xe) el umbral de percepción del dolor por una rata cuando se ejerce una presión sobre la pata inflamada, mientras que la Figura 2B ilustra (para 50% de Xe) este umbral para una pata no inflamada.

35 Ejemplos

Con el fin de mostrar la eficacia de la mezcla gaseosa de acuerdo con la invención en la prevención de hiperalgesias postraumáticas, se utilizó un modelo de dolor inflamatorio en ratas, a saber ratas macho Sprague-Dawley, en el marco de estudios preclínicos.

- 40 Un producto inflamatorio, carragenina (0,2 mL de solución salina con 1% de carragenina), se inyectó por vía subcutánea en la planta de la pata trasera de una rata.

Se analizaron dos concentraciones en volumen de xenón, a saber:

- una mezcla gaseosa ternaria formada por 25% de Xe + 25% de N₂ + 50% de O₂ y
- una mezcla gaseosa binaria formada por 50% de Xe + 50% de O₂.

- 45 El umbral nociceptivo, es decir, el umbral del dolor, se evaluó utilizando el ensayo de vocalización por presión de una pata (Randall-Selitto), en el que se aplican presiones crecientes (medidas en gramos) a la pata trasera de una rata hasta que comienza a gritar.

Más específicamente, el día 0 (D0), el producto inflamatorio, es decir, carragenina (Car), se inyectó en una pata trasera de las ratas.

5 La exposición por inhalación de las ratas a los gases comenzó 1 h 45 min después de la inyección de Car y duró 1 h 45 min. El umbral nociceptivo se evaluó 1 h 30 min, 2 h 30 min, 3 h, 3 h 30 min y 4 h 30 min después de la inyección de Car y una vez al día hasta retorno al umbral nociceptivo basal.

Las ratas se repartieron en grupos como sigue:

	Control	Invencción
Ensayo 1 (Figura 1)	Carragenina/aire	Carragenina/25% de Xenón
Ensayo 2 (Figura 2)		Carragenina/50% de Xenón

10 Después de una inyección del producto inflamatorio (Car), las ratas desarrollaron una hiperalgesia que duró 4 días para la pata inflamada y 2 días para la pata no inflamada. Esta hiperalgesia retardada era el resultado principalmente de un proceso de sensibilización al dolor que depende de NMDA.

Los resultados obtenidos (véanse las Figuras) muestran que:

- el xenón tiene un efecto analgésico durante su administración y que un contenido del 50% (Fig. 2A) es más eficaz que un contenido del 25% (Fig. 1A).
- el xenón tiene un efecto anti-hiperalgésico (círculo en las Figuras) puesto que:
 - 15 - el xenón al 25% reduce fuertemente la hiperalgesia retardada sobre la pata inflamada (Fig. 1A): 2 días frente a 4 días para el control (aire/Car).
 - el xenón al 50% previene totalmente la hiperalgesia retardada sobre las patas inflamadas y no inflamadas (Fig. 2A y 2B).

20 Esto demuestra que el xenón previene el proceso de sensibilización al dolor gracias a sus propiedades anti-hiperalgésicas frente a la hiperalgesia retardada en la pata inflamada.

Además, el xenón previene también completamente la hiperalgesia retardada sobre las patas no inflamadas, lo que indica un efecto central del xenón sobre la sensibilización al dolor.

El xenón es por consiguiente utilizable como medicamento preventivo de la hiperalgesia postraumática y del dolor crónico.

25 La mezcla gaseosa de la invencción que contiene oxígeno O₂ y una proporción en volumen del 20 al 70% de xenón es utilizable por consiguiente en el marco de un método de prevención o tratamiento terapéutico, en el que la mezcla gaseosa se administra por inhalación para prevenir o tratar una hipersensibilidad al dolor en un ser humano o animal, especialmente en el hombre, la mujer o el niño, en particular una hiperalgesia postoperatoria o postraumática.

30

REIVINDICACIONES

- 5 1. Mezcla gaseosa que contiene oxígeno (O₂) y una proporción en volumen del 20 al 70% de xenón (Xe) para utilización como medicamento inhalable destinado a prevenir o tratar una hipersensibilidad al dolor postoperatorio o postraumático en un ser humano o animal, siendo dicha hipersensibilidad al dolor del tipo que se manifiesta por una hiperalgesia o una alodinia.
2. Mezcla gaseosa para utilización según la reivindicación 1, caracterizada por que la proporción de xenón está comprendida entre 22 y 60% en volumen.
3. Mezcla gaseosa para utilización según la reivindicación 2, caracterizada por que la proporción de xenón está comprendida entre 25 y 60% en volumen.
- 10 4. Mezcla gaseosa para utilización según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada por que está constituida únicamente por oxígeno y xenón o por aire y xenón.
5. Mezcla gaseosa para utilización según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada por que contiene, además, nitrógeno, helio, NO, kriptón, argón o neón.
- 15 6. Mezcla gaseosa para utilización según una de las reivindicaciones 1 a 3 o 5, caracterizada por que contiene una proporción en volumen de oxígeno comprendida entre 15 y 25%.
7. Mezcla gaseosa para utilización según una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada por que la hipersensibilidad al dolor es inducida por al menos un opiode.
8. Mezcla gaseosa para utilización según una de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizada por que está acondicionada a una presión superior a 2 bares en un recipiente a presión, principalmente una bombona de gas.

20

Figura 1A

Pata inflamada

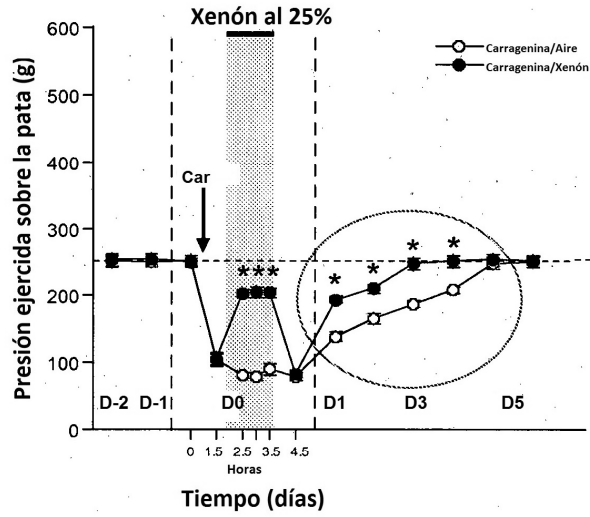


Figura 1B

Pata no inflamada

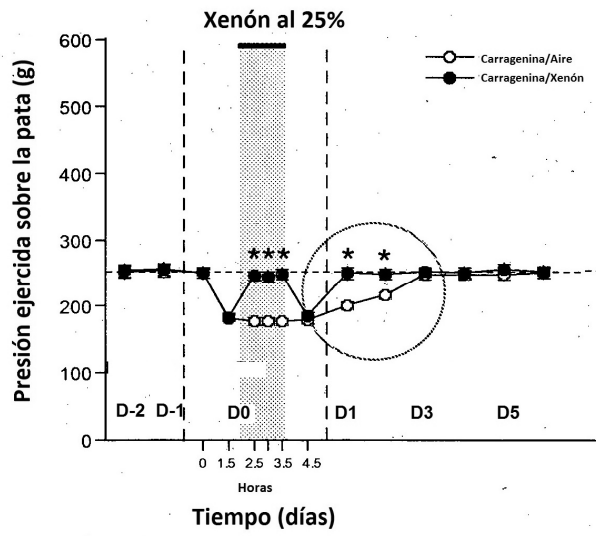


Figura 2A

Pata inflamada

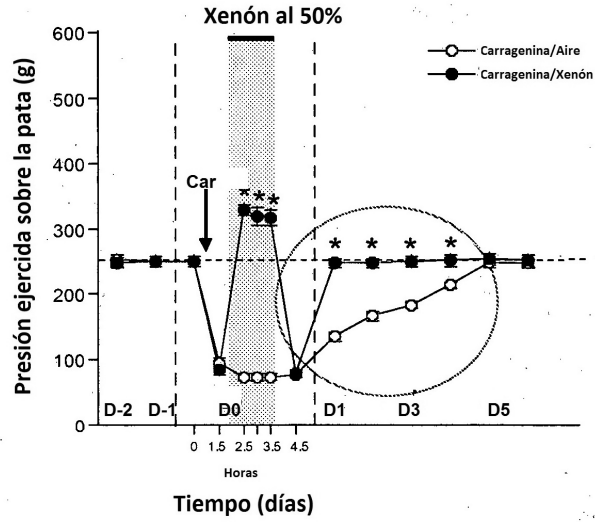


Figura 2B

Pata no inflamada

