

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 625 128**

51 Int. Cl.:

**A61K 38/48** (2006.01)

**A61P 19/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.06.2005 PCT/KR2005/002002**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.01.2006 WO06001676**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.06.2005 E 05765839 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.03.2017 EP 1771195**

54 Título: **Composición farmacéutica que comprende toxina botulínica para tratar el dolor articular de rodilla por atrapamiento del nervio safeno**

30 Prioridad:

**28.06.2004 KR 2004048889**

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

**18.07.2017**

73 Titular/es:

**IPSEN BIOPHARM LIMITED (100.0%)  
ASH ROAD, WREXHAM INDUSTRIAL ESTATE  
WREXHAM LL13 9UF, GB**

72 Inventor/es:

**AHN, KANG**

**ES 2 625 128 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

Composición farmacéutica que comprende toxina botulínica para tratar el dolor articular de rodilla por atrapamiento del nervio safeno

**Campo técnico**

5 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende toxina botulínica y un vehículo farmacológicamente aceptable para uso en un método para tratar el dolor articular de rodilla por atrapamiento del nervio safeno. Para su uso, la composición de la presente invención es inyectada subcutáneamente en múltiples puntos de la fascia subcutánea por encima del lado medial de la rodilla, en un área que tiene receptores hipersensibles.

**10 Antecedentes de la técnica**

Como es bien sabido, una articulación de rodilla consta de una parte interior y de otra exterior. A menudo se ha creído que el dolor de rodilla es producido por problemas en la parte interior de la articulación. Sin embargo, los receptores, que actúan como transportadores del dolor, están más presentes alrededor de la articulación que en la parte interior de la articulación. Además, las autorradiografías revelan que el nivel de lesión de rodilla no es necesariamente directamente proporcional al nivel de dolor en la rodilla. Con la edad, típicamente un hombre presenta lesiones en el parte interior de la articulación, mientras que la parte exterior de la articulación sufre diversos cambios.

15 El nervio safeno es un nervio que transfiere el dolor del lado medial de la rodilla. El atrapamiento del nervio también produce dolor en la rodilla. Aunque el atrapamiento del nervio safeno puede identificarse mediante electroneuromiografía, etc., a menudo el nervio safeno no está atrapado cuando el nervio se encuentra en un estado de reposo. Por tanto, es virtualmente imposible diagnosticar el atrapamiento mediante electroneuromiografía cuando el nervio está en estado de reposo. (Véase, Schon LC, Baxter DE. *Neuropathies of the foot and ankle in athletes*, Clin Sports Med. 1990 abril; 9(2): 489-509, Mens JM. *Pseudoarthritis of the knee caused by compression neuropathy of the saphenous nerve*, Ned Tijdschr Geneesk, 1987, 11 de julio; 131(28): 1215-8, Morganti CM, McFarland EG, Cosgarea AJ. *Saphenous neuritis: a poorly understood cause of medial knee pain*, J Am Acad Orthop Surg. 2002 Mar-Abr; 10(2): 130-7). El atrapamiento del nervio safeno es una afección que se produce con frecuencia. Sin embargo, no se ha desarrollado ningún fármaco que trate de forma eficaz el dolor asociado al mismo.

20 La bacteria gram-positiva anaerobia *Clostridium botulinum* produce la toxina botulínica. Dicha toxina produce una enfermedad neuroparalítica en humanos y animales conocida como botulismo. Los efectos del botulismo aparecen típicamente aproximadamente de 18 a 36 horas después de ingerir alimentos infectados con esporas de *Clostridium botulinum*. La toxina botulínica aparentemente puede atravesar el recubrimiento del estómago y atacar a las neuronas motoras periféricas.

25 Las toxinas botulínicas se han usado en estudios clínicos para el tratamiento de trastornos neuromusculares caracterizados por músculos esqueléticos hiperactivos. La toxina botulínica de tipo A ha sido aprobada por la "Food and Drug Administration" de los EE.UU. para el tratamiento de blefaroespasma, estrabismo y espasmo hemifacial. Los serotipos de toxinas botulínicas no de tipo A aparentemente presentan una menor potencia y/o una menor duración de la actividad que la toxina botulínica de tipo A. Los efectos clínicos de la toxina botulínica de tipo A intramuscular periférica normalmente se observan en menos de una semana desde la inyección. La duración típica del alivio sintomático producido por una única inyección intramuscular de toxina botulínica de tipo A tiene un promedio de aproximadamente tres meses.

30 Aunque se han desarrollado técnicas para tratar el dolor mediante el uso de toxina botulínica, la toxina botulínica usada en la técnica anterior se basa en el efecto de la toxina sobre la acetilcolina *per se*.

35 Por ejemplo, la publicación de patente de los EE.UU. 2003/0224019 está dirigida al uso de toxina botulínica de tipo B para tratar el dolor producido por atrapamiento de nervio. Se especifica que la toxina botulínica de tipo B se inyecta en un área en la que se produce el atrapamiento del nervio. Ésta también puede incluir un área que vulnera al propio nervio o que esté cerca del nervio. En la publicación, se ha observado que la duración del efecto en pacientes que responden al tratamiento con MYOBLOC™ está entre 12 y 16 semanas con una dosis de 5.000 unidades ó 10.000 unidades.

40 El uso de toxina botulínica de tipo A se ha descrito en la publicación de patente de los EE.UU. 2004/028704. En dicha publicación, la toxina botulínica de tipo A se utiliza para tratar el dolor producido por el síndrome del túnel carpiano. Además en dicha publicación la toxina botulínica de tipo A es inyectada en los músculos de la mano y/o de la muñeca, o en el túnel carpiano a lo largo del nervio medio.

45 La publicación de patente de EE.UU. 2004/038874 describe que la toxina botulínica trata el dolor a través del bloqueo de acetilcolina y/o neurotransmisor más que afectando directamente a los receptores. Sin embargo, no especifica el área para la inyección.

Adicionalmente, el documento WO 2001/78760 describe un método para tratar el dolor a través de la administración periférica de toxina botulínica a un paciente que esté experimentando un dolor relacionado con un trastorno no muscular. Sin embargo, la toxina botulínica en dicho método no es inyectada en una determinada área de tratamiento identificada en un examen científico físico. En su lugar, es inyectada en un área no especificada de forma aleatoria, agotando de este modo la acetilcolina y controlando el dolor a través de una respuesta mediada químicamente. Por tanto, dicho método no está dirigido a tratar una enfermedad específica.

Aunque las referencias de la técnica anterior describen que el dolor podría ser tratado usando la toxina botulínica, no muestran ni sugieren el tratamiento del dolor articular de rodilla de forma rápida y efectiva mediante la inyección de una cantidad menor de toxina botulínica. Actualmente existe la necesidad de un fármaco que pueda aplicarse de forma efectiva para tratar el dolor articular de rodilla.

## Descripción de la invención

### Problema técnico

El objetivo de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica que pueda tratar el dolor articular de rodilla por atrapamiento de nervio safeno de un modo rápido y efectivo, manteniendo una cantidad más pequeña de ingrediente activo.

El inventor de la presente invención descubrió que el dolor de la articulación de la rodilla producido por atrapamiento del nervio safeno puede ser tratado más rápida y eficazmente inyectando la presente composición, que incluye la toxina botulínica y un vehículo farmacológicamente aceptable, en el área que presenta muchos receptores hipersensibles anormales. Dicha área puede identificarse palpando la fascia subcutánea por encima del lado medial de la rodilla.

Por lo tanto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende toxina botulínica y un vehículo farmacológicamente aceptable para uso en el tratamiento del dolor articular de rodilla producido por atrapamiento del nervio safeno.

Más específicamente, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende toxina botulínica y un vehículo farmacológicamente aceptable para tratar el dolor articular de rodilla por atrapamiento de nervio safeno, en donde dicha composición es para inyección subcutánea en la fascia subcutánea que presenta receptores hipersensibles densamente próximos y localizados en el área dominada por el nervio safeno por encima del lado medial de la rodilla.

Según la presente invención, se inyecta una cantidad menor de toxina botulínica en la rodilla de tal modo que el dolor producido por atrapamiento del nervio safeno en esa zona puede ser tratado más rápidamente, y el efecto del tratamiento se puede mantener durante al menos 4 semanas, preferiblemente 16 semanas y más preferiblemente 32 semanas.

La composición de la presente invención que comprende toxina botulínica se inyecta en múltiples puntos de la fascia subcutánea localizada a una distancia de un palmo por encima del lado medial de la rodilla. El término "un palmo" por encima del lado medial de la rodilla significa una distancia de aproximadamente 15 a 25 cm por encima del lado medial de la rodilla, en donde se definen los puntos múltiples de inyección, distancia que puede variar dependiendo de la altura del paciente y de factores similares.

El área que presenta muchos receptores anormales en la que se inyecta la presente composición puede identificarse acariciando la piel, la sensibilidad de un paciente, el espesor de la piel, etc. al palpar al paciente.

Específicamente, si existe un dolor severo cuando se pellizca la piel en la zona por donde pasa el nervio safeno, se considera que un atrapamiento del nervio safeno puede causar dolor en lado medial de la rodilla durante el movimiento. Por lo tanto, pellizcando el área de piel en la zona por donde pasa el nervio safeno se puede identificar una región concreta que sea anormalmente hipersensible a acetilcolina, etc., de tal modo que se puede inyectar ahí la toxina botulínica. De esta manera, la posibilidad de controlar el dolor mediante inyección de toxina botulínica en la fascia subcutánea alrededor en la rodilla no era conocida en la técnica hasta el desarrollo de la presente invención.

### Solución técnica

La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende toxina botulínica y un vehículo farmacéuticamente aceptable para uso en el tratamiento del dolor articular de rodilla producido por atrapamiento del nervio safeno.

Con neurotoxina botulínica (o toxina botulínica) se pretende indicar en la presente solicitud un complejo de neurotoxina botulínica (ya sea de tipo A, B, C, D, E, F o G) así como una neurotoxina botulínica de alta pureza (ya sea de tipo A, B, C, D, E, F o G). La toxina botulínica de tipo A incluye todos los tipos de toxina botulínica de tipo A, que incluyen A1, A2 y A3.

Por complejo de neurotoxina botulínica (ya sea de tipo A, B, C, D, E, F o G) se debería entender en la presente

solicitud una neurotoxina botulínica (ya sea de tipo A, B, C, D, E, F o G) asociada a al menos otra proteína no tóxica.

Por neurotoxina botulínica de alta pureza (ya sea de tipo A, B, C, D, E, F o G) se entiende, en la presente solicitud, una neurotoxina botulínica (ya sea de tipo A, B, C, D, E, F o G) fuera de los complejos que incluyen la al menos otra proteína. En otras palabras, una neurotoxina botulínica de alta pureza (de tipo A, B, C, D, E, F o G) no contiene cantidades significativas de ninguna otra proteína derivada de *Clostridium spp* que no sea la neurotoxina botulínica (de tipo A, B, C, D, E, F o G).

La presente invención está dirigida a un método para controlar el dolor eliminando el atrapamiento del nervio safeno que induce el dolor alrededor de la articulación de la rodilla, y no para tratar el dolor que se produce en el interior de la articulación.

Tal como se ha descrito antes, se cree que la toxina botulínica, usada en la técnica anterior para tratar el dolor, paraliza un músculo inhibiendo la secreción de acetilcolina. De esta manera, disminuye la movilidad de fibras motoras alfa y gamma, controlando así el dolor. Por el contrario, la toxina botulínica, un material neurofílico incluido en la composición de la presente invención, produce un reflejo nervioso inmediato. Específicamente, produce dicho reflejo nervioso en un receptor de acetilcolina hipersensible y en otros receptores del dolor, etc., que están presentes en la fascia y el músculo que rodean al nervio induciendo el atrapamiento, tras su inyección en dicha fascia y músculo. Esto relaja la fascia y el músculo normalizando los receptores hipersensibles. Además controla el dolor y mejora la movilidad normalizando un receptor (fibra C) que transfiere señales de dolor excesivo.

La secreción de acetilcolina no es crucial para la presente invención. Normalmente se requieren de 3 a 5 días para que la toxina botulínica bloquee la secreción de acetilcolina. La presente invención está dirigida a inducir un reflejo nervioso a través de la propiedad neurofílica de la toxina botulínica. Sin embargo, la presente invención puede aliviar o eliminar el dolor en un tiempo destacadamente corto con una cantidad más pequeña de la toxina.

Otra ventaja de la presente invención es que la composición de la presente invención no altera la secreción normal de acetilcolina sin ninguna parálisis de músculos u otros tejidos blandos. Por el contrario, si se usa la toxina botulínica en el método de tratamiento de dolor convencional, existen varios efectos secundarios que deben ser considerados (p.ej., luxación de la articulación temporomandibular al inyectar la toxina en el músculo de la articulación). Por ejemplo, el receptor hipersensible responde como si actuaran muchas acetilcolinas sobre el mismo, incluso cuando solo hay presente una pequeña cantidad de acetilcolina.

La inyección de toxina botulínica convencional se administra profundamente en un músculo con el objetivo de bloquear la secreción de acetilcolina, paralizando así el músculo. Por el contrario, la presente invención no considera significativamente si hay secreción de acetilcolina o no. En ella se administra la inyección de toxina para bloquear la respuesta del receptor hipersensible a la secreción de una pequeña cantidad de acetilcolina, a la cual el receptor normal no responde. Por lo tanto, la presente invención alcanza su objetivo deseado usando una pequeña cantidad de toxina botulínica y no es necesario inyectar la formulación de toxina profundamente en el músculo para paralizar el músculo como en la técnica anterior. Dicho mecanismo y método no han sido sugeridos en ninguna publicación o documento.

Tal como se ha descrito antes, la publicación de patente de EE.UU. 2003/0224019 describe que la toxina botulínica de tipo B puede usarse para tratar el dolor. Además, la publicación de patente de EE.UU. 2004/028704 describe que el dolor derivado del síndrome de túnel carpiano se trata usando la toxina botulínica de tipo A. Sin embargo, estas publicaciones no sugieren tratamiento alguno para el dolor articular de rodilla producido por atrapamiento de nervio safeno.

La composición farmacéutica de la presente invención que comprende la toxina botulínica es inyectada en la fascia subcutánea, que tiene receptores hipersensibles densamente próximos, localizados en el área dominada por el nervio safeno por encima del lado medial de la rodilla. Sin embargo, el área de inyección en la técnica anterior es un tejido conectado al nervio, un área intersticial alrededor del nervio o un tejido conectivo alrededor del nervio.

El área de inyección de la composición farmacéutica de la presente invención es el área general que está controlada por un nervio, independientemente del propio nervio, donde existen receptores hipersensibles. La composición de la presente invención se inyecta simultáneamente en múltiples puntos de la fascia subcutánea independientemente del punto de atrapamiento. La publicación de patente de EE.UU. 2003/0224019, por otro lado, inyecta la toxina botulínica solo donde se produce el atrapamiento del nervio.

El área de inyección de los músculos de la mano y/o la muñeca, o en el túnel carpiano a lo largo del nervio medio descrito en la publicación de patente de EE.UU. 2004/028704, también difiere de la presente invención. Esto es debido a que la publicación no describe ni sugiere la característica crucial de la presente invención, a saber, el área de inyección que es el área general controlada por un nervio en donde existen receptores hipersensibles. Esto es independiente de la existencia del propio nervio.

Aunque la publicación de patente de EE.UU. 2004/038874 no especifica un área de inyección, es no obstante diferente de la presente invención. Más específicamente, trata el dolor bloqueando la acetilcolina, un neurotransmisor, más que afectar directamente a los receptores como en la presente invención.

Adicionalmente, el documento WO 2001/78760 sugiere que el dolor podría aliviarse o tratarse mediante la administración de toxina botulínica en la articulación o subcutáneamente alrededor de la articulación. Sin embargo, la publicación no describe el uso de la toxina botulínica para tratar el dolor de rodilla producido por atrapamiento de nervio safeno. Además, la toxina botulínica de este método se inyecta aleatoriamente en un área no especificada, y no en un área de tratamiento determinada identificada mediante un examen físico científico. Por tanto, agota la acetilcolina y controla el dolor mediante una respuesta mediada químicamente. Asimismo, no sugiere la relevancia del control de receptores hipersensibles, y tampoco describe que la toxina deba ser inyectada en el área en la que se localizan densamente los receptores hipersensibles.

Más particularmente, la publicación no describe ni sugiere la característica técnica de la presente invención mediante la cual se usa un examen o instrumento físico científico para encontrar un área. Además, tampoco describe dónde se localizan densamente los receptores hipersensibles dominados por el nervio safeno por encima del lado medial de la rodilla. Dicha publicación tampoco describe la inyección de una cantidad pequeña de toxina botulínica en múltiples puntos de la fascia subcutánea del área para inducir un reflejo nervioso y posteriormente se confirma la desaparición de la hipersensibilidad del receptor pellizcando la piel.

La composición farmacéutica de la presente invención, que comprende una cantidad significativamente menor de toxina botulínica que la dosis usada en la técnica anterior, muestra un efecto superior para aliviar o tratar el dolor de la rodilla.

En una realización particular de la invención, se muestra que la toxina botulínica tipo A que es inyectada a un sujeto que lo necesite, que es un ingrediente de la composición farmacéutica de la presente invención, tiene un efecto excelente. Por ejemplo, dicho efecto superior se alcanza incluso con 60 unidades LD<sub>50</sub> de dosis, cantidad generalmente menor a la de la técnica anterior. En la presente solicitud, a menos que se especifique lo contrario, una unidad LD<sub>50</sub> de toxina botulínica significa la dosis intraperitoneal letal de mediana en un grupo de 18 a 20 ratones Swiss-Webster hembra que pesan aproximadamente 20 gramos cada uno.

Más específicamente, la publicación de patente de EE.UU. 2003/0224019 que utiliza la toxina botulínica de tipo B para tratar el dolor producido por atrapamiento de nervio describe que se ha observado una duración del efecto en los pacientes que responden al tratamiento con MYOBLOC™ de entre 12 y 16 semanas para dosis de 5.000 unidades o 10.000 unidades. Cabe destacar aquí que las 20 a 200 unidades LD<sub>50</sub> de toxina botulínica de tipo A utilizadas en una realización de presente invención corresponden a aproximadamente 300 a 3.000 unidades de toxina botulínica de tipo B (1.000 unidades de toxina botulínica de tipo B corresponden a aproximadamente 60 unidades LD<sub>50</sub> de toxina botulínica de tipo A utilizada en la presente invención).

Por lo tanto, la publicación de patente de EE.UU. 2003/0224019 implicaría la inyección de 300 o 600 unidades LD<sub>50</sub> de toxina botulínica de tipo A. Esto significa claramente que la presente invención inyecta una cantidad significativamente menor de toxina botulínica de tipo A que dicha publicación.

Adicionalmente, la presente invención alivia el dolor de la rodilla mucho más rápidamente que la técnica anterior. Al contrario que la técnica anterior en la que el dolor es aliviado de 2 a 3 días después de la inyección, la composición de la presente invención puede eliminar el dolor inmediatamente después de la inyección de la composición. Esto significa que la hipersensibilidad del receptor cambia.

La mayoría de los pacientes inyectados confirmaron la desaparición de la hipersensibilidad. En el caso de la que la causa que produce la hipersensibilidad sea más complicada en algunos pacientes (p.ej., hiperalgesia secundaria), dicho cambio de la hipersensibilidad de los receptores carece de importancia. Es decir, si dichos pacientes muestran dolor nuevamente varios días después de la inyección, entonces existe una razón secundaria para la inducción de la hipersensibilidad de receptor. Esto significa que la composición de la presente invención no tendría efecto sobre el dolor. Esto es por la siguiente razón. Una cantidad pequeña de toxina botulínica cambia temporalmente la hipersensibilidad del receptor, lo que hace que el receptor se normalice. Si el receptor normalizado es afectado por una razón secundaria, entonces el receptor normalizado se vuelve hipersensible nuevamente.

A menos que ocurra dicha situación, sin embargo, la hipersensibilidad del receptor puede mantenerse durante un periodo de tiempo sustancial o permanentemente. Puesto que el mecanismo del tratamiento del dolor se basa en cambiar la hipersensibilidad del receptor, el receptor que tenga una hipersensibilidad cambiada no se ve afectado por el efecto de retención o el periodo de acción del fármaco.

El receptor de acetilcolina hipersensible responde a acetilcolina de 1/1000 o menos de la cantidad normal de acetilcolina, induciendo de este modo la contractura del músculo. La composición de la presente invención pretende hacer que el receptor anormal que responde a dicha cantidad pequeña de acetilcolina cambie directamente. Es decir, la composición de la presente invención no actúa bloqueando la secreción de acetilcolina u otras sustancias químicas. En su lugar, normaliza al receptor hipersensible que responde de forma sensible a los compuestos químicos independientemente de su secreción, y que transfiere al nervio la información incorrecta como si se hubieran secretado cantidades grandes de compuestos químicos incluso cuando se han secretado cantidades pequeñas. Por tanto, no es necesario usar la toxina botulínica en dosis grandes, que paralizan el músculo.

Como se ha explicado antes, la composición farmacéutica de la presente invención que comprende la toxina

botulínica tiene un efecto superior para aliviar o tratar el dolor de rodilla eliminando la hipersensibilidad del receptor anormal.

5 El dolor articular de rodilla producido por atrapamiento de nervio safeno es el resultado del atrapamiento nervioso causado cuando el nervio safeno es atrapado en el estado en que el músculo o la fascia que rodean al nervio safeno se contraen. El dolor del lado medial de la rodilla se percibe al andar y desaparece en reposo. La presente invención ha descubierto que la toxina botulínica normaliza los diversos receptores hipersensibles, que incluyen el receptor de acetilcolina, afectando directamente a dichos receptores. Esto induce un reflejo nervioso y se puede usar una menor cantidad de toxina para tratar el dolor articular de rodilla en un tiempo marcadamente inferior, reduciendo la contractura del músculo y la fascia que atrapan o estimulan la rama del nervio safeno.

10 El inventor de la presente invención investigó el efecto de alivio del dolor de la toxina botulínica inyectando la toxina a pacientes que padecen dolor articular de rodilla. Como resultado, se pudo confirmar que el dolor articular de rodilla de los pacientes se redujo significativamente en un periodo de tiempo corto tras la inyección de la toxina.

Cuando se usa la composición farmacéutica de la presente invención en la actualidad, las formas de dosis que son adecuadas para inyección son formuladas y administradas según las convenciones del campo farmacéutico.

15 La formulación de inyección adecuada, además de la toxina botulínica como agente farmacológicamente activo, puede contener uno o más medios portadores convencionales no activos farmacológicamente (p.ej., excipientes tales como almidón, lactosa, carboximetilcelulosa, caolín, y similares; estabilizantes tales como albúmina, gelatina y similares; aglomerantes tales como alcohol, glucosa, goma arábiga, goma de tragacanto y similares; desintegrantes tales como almidón, dextrina, alginato sódico, y similares; y lubricantes tales como talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, parafina líquida, y similares).

20 Por ejemplo, la formulación de inyección de la presente invención se puede preparar mezclando la toxina botulínica obtenida purificando cultivos de *Clostridium botulinum*. Esto se realiza usando un método conocido con disolución de albúmina como estabilizante y lactosa como excipiente en una disolución salina fisiológica.

25 La dosis de la composición según la presente invención depende de varios factores tales como el grado de dolor de rodilla de paciente, el momento de aparición del dolor de rodilla, la edad, etc. Sin embargo, para un adulto medio, se inyecta un total de aproximadamente 20 a 200, preferiblemente de aproximadamente 30 a 100, y más preferiblemente de aproximadamente 40 a 70 unidades LD<sub>50</sub> (p.ej., de aproximadamente 60 a 70 unidades LD<sub>50</sub>) de la toxina botulínica de tipo A, en múltiples puntos de la fascia subcutánea alrededor del nervio safeno que presenta receptores hipersensibles. Un único tratamiento produce el efecto suficiente para eliminar el dolor. Sin embargo, si la piel pellizcada con los dedos es gruesa y el dolor serio, la toxina botulínica puede inyectarse en mayores cantidades, más allá de las unidades especificadas antes.

30 En cuanto a la dosis de los diversos tipos de toxinas botulínicas (p.ej., B, C, D, E, F y G) que pueden usarse en la presente invención, un especialista en la técnica podría determinar fácilmente la dosis apropiada de cada tipo de toxina botulínica en base a la de toxina botulínica de tipo A. Por ejemplo, cuando se calcula la dosis adecuada de toxina botulínica B en función de la dosis de toxina botulínica de tipo A de la presente invención, cabe destacar aquí que aproximadamente 300 a 3.000 unidades de toxina botulínica B corresponden a aproximadamente 20 a 200 unidades LD<sub>50</sub> de toxina botulínica de tipo A. Esto se basa en el hecho de 1.000 unidades de toxina botulínica B corresponden a aproximadamente 60 unidades LD<sub>50</sub> de toxina botulínica de tipo A de la presente invención.

35 Se puede juzgar que el dolor del paciente ha sido tratado suficientemente a través de la normalización del receptor hipersensible (1) si el dolor desaparece cuando se pellizca la piel inmediatamente después de la inyección de la composición y (2) si la región de piel fuertemente afectada desaparece.

La presente invención se describe adicionalmente con el siguiente ejemplo. Dicho ejemplo pretende meramente ilustrar la presente invención y no debería considerarse en modo alguno como limitativo de la presente invención.

#### **Efectos ventajosos**

45 La composición que comprende la toxina botulínica según la presente invención tiene un efecto superior de aliviar o tratar más rápidamente el dolor articular de rodilla incluso en una dosis más pequeña, de tal modo que la composición se puede utilizar para tratar el dolor de la articulación de la rodilla.

#### **Mejor modo para llevar a la práctica la invención**

50 El efecto de la composición farmacéutica de la presente invención para tratar el dolor articular de rodilla producido por atrapamiento del nervio safeno se investigó mediante el siguiente test.

#### **Ejemplo 1:**

Se llevó a cabo un ensayo clínico doblemente ciego controlado por placebo con 89 pacientes de dolor crónico de rodilla. Esto fue para comparar el efecto de la inyección de toxina botulínica de tipo A con el de una disolución de suero fisiológico en el Centro de Dolor Crónico del hospital de Cha, localizado en Seúl, Corea del Sur.

La inyección de toxina botulínica de tipo A usada en el test se preparó disolviendo Dysport (marca comercial), que se encuentra disponible comercialmente en Ipsen Limited (Inglaterra), que comprende 500 unidades de toxina botulínica de tipo A con una disolución de albúmina al 20% (0,625) y lactosa (2,5 mg) en la disolución de suero fisiológico de 18 cm<sup>3</sup>.

5 Las áreas inyectadas fueron identificadas mediante el test de Pellizco-giro ("Pinch-roll") en el que la fascia cutánea gobernada por el nervio safeno es pellizcada y girada con el dedo. Se observó que había aproximadamente de 5 a 12 áreas especificadas que presentan receptores hipersensibles por rodilla de paciente. Las áreas especificadas fueron pellizcadas adicionalmente para confirmar puntos más sensibles y la formulación preparada antes se inyectó en los puntos en una dosis de 5 ó 10 unidades de la toxina de tipo A por punto de inyección. La dosis total por tratamiento fue de aproximadamente 60 unidades, basadas en Dysport.

10 El grupo al que se inyectó toxina botulínica de tipo A, no mostró una diferencia significativa respecto al grupo de control en relación al nivel de dolor, gravedad de artritis en fotografía de rayos-X, etc., antes de la inyección. En base una escala análoga visual (VAS) de 10 cm, representando 10 la puntuación de dolor previa al tratamiento, el grupo de control mostró una ligera reducción de entre aproximadamente 8,01 y aproximadamente 6,03 semanas después de la inyección de la disolución salina. Entretanto, el dolor mejoró marcadamente de 7,35 a 4,59 en el grupo inyectado con toxina botulínica de tipo A. Como tal, se observó que la extensión de la rodilla, que es un parámetro principal en el dolor articular y la artritis de los mayores, mejoró significativamente.

Tabla 1

Diferencia de VAS tras finalizar el tratamiento			
	Control	Grupo de toxina botulínica de tipo A	Valor p
Línea base	8,10 ± 2,16	7,35 ± 2,44	NS
Después de 1 semana	6,75 ± 2,64	5,83 ± 2,45	NS
Después de 3 semanas	6,03 ± 2,35	4,59 ± 2,69	< 0,05

20 Tabla 2

Diferencia de contractura de flexión tras finalizar el tratamiento			
	Control	Grupo de toxina botulínica de tipo A	Valor p
Línea base	17,1 ± 6,50	13,4 ± 6,54	NS
Después de 1 semana	16,9 ± 6,30	12,1 ± 5,71	< 0,05
Después de 3 semanas	17,2 ± 5,36	12,1 ± 6,30	< 0,05

Como se observa en la Tabla 2, el grupo de control no presentó extensión de rodilla tres semanas después de haber sido inyectado con la disolución de salino. Sin embargo, estadísticamente se observó que el grupo de toxina botulínica de tipo A mostraba una extensión de rodilla significativa.

25 **Aplicabilidad industrial**

Como ha quedado patente a partir de los tests anteriores, la composición que comprende la toxina botulínica según la presente invención tiene un efecto superior para aliviar más rápidamente o para tratar el dolor articular de rodilla incluso con una dosis más pequeña, de tal modo que la composición puede utilizarse para tratar dolor en la articulación de la rodilla.

30

**REIVINDICACIONES**

- 5 **1.** Uso de una composición farmacéutica que comprende toxina botulínica y de un vehículo farmacéuticamente aceptable para la fabricación de un medicamento para tratar el dolor articular de rodilla producido por atrapamiento del nervio safeno, siendo dicha composición para inyección subcutánea en múltiples puntos de la fascia subcutánea por encima del lado medio de la rodilla, en un área que presenta receptores hipersensibles.
- 2.** Una composición farmacéutica que comprende toxina botulínica y un vehículo farmacéuticamente aceptable para uso en un método de tratamiento del dolor articular de rodilla producido por atrapamiento del nervio safeno, siendo la composición para inyección subcutánea en múltiples puntos de la fascia subcutánea por encima del lado medio de la rodilla en un área que tiene receptores hipersensibles.
- 10 **3.** La composición farmacéutica para uso según la reivindicación 2, en donde la toxina botulínica es una toxina botulínica de tipo A.
- 4.** La composición farmacéutica para uso según la reivindicación 3, en donde la composición comprende aproximadamente 20 a 200 unidades LD<sub>50</sub> de toxina botulínica de tipo A.
- 15 **5.** La composición farmacéutica para uso según la reivindicación 4, en donde los múltiples puntos de inyección son de 5 a 12 puntos por rodilla del paciente.
- 6.** La composición farmacéutica para uso según la reivindicación 5, que es para inyección de 5 ó 10 unidades LD<sub>50</sub> de toxina botulínica de tipo A por punto de inyección.
- 7.** La composición farmacéutica para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 6, en donde la toxina botulínica es una toxina botulínica de tipo A de alta pureza.
- 20 **8.** La composición farmacéutica para uso según la reivindicación 1 ó 2, en donde la toxina Botulínica es una toxina botulínica de tipo E o de tipo F.
- 9.** La composición farmacéutica para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el efecto del tratamiento del dolor articular de rodilla se mantiene de forma persistente al menos durante 4 semanas.