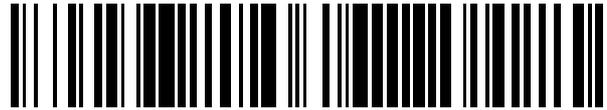


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 662 747**

51 Int. Cl.:

A61K 31/13 (2006.01)

A61P 25/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.10.2012 PCT/EP2012/070043**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.04.2013 WO13053746**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.10.2012 E 12769682 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.12.2017 EP 2766003**

54 Título: **Composición para el tratamiento profiláctico del dolor neuropático**

30 Prioridad:

11.10.2011 FR 1159147

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

09.04.2018

73 Titular/es:

**UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE (50.0%)
49 Boulevard François Mitterand
63000 Clermont-Ferrand, FR y
CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE
CLERMONT-FERRAND (50.0%)**

72 Inventor/es:

PICKERING, GISÈLE

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 662 747 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 para el tratamiento profiláctico del dolor neuropático

1. Campo de la invención

El campo de la invención se refiere a composiciones farmacéuticas de utilidad para el tratamiento del dolor.

- 5 Más particularmente, la invención se refiere a una composición que comprende memantina para la prevención del dolor neuropático postoperatorio.

2. Técnica anterior

10 El dolor neuropático es el dolor neurógeno. Los síntomas son numerosos: sensaciones de dolor intenso, de descargas eléctricas, sensaciones de quemazón o de frío doloroso en las zonas de los nervios afectados, hipoalgesia, alodinia... El dolor neuropático es una consecuencia directa de una lesión o patología que afecta al sistema sensorial: neuropatía inducida por diabetes, traumatismo, un acto quirúrgico, una infección por VIH o postherpética, dolor del miembro fantasma tras una amputación, ...

Se han propuesto varios tratamiento para soportar el dolor neuropático. No siempre han demostrado buena eficacia y esta, dependiendo de los pacientes y de la etiología del dolor.

15 Numerosos estudios han demostrado la implicación del receptor de N-Metil-D-aspartato (receptor NMDA). El receptor NMDA es un receptor ionotrópico activado por glutamato. Se presenta en forma de un canal abierto, permeable a los iones calcio y a los cationes monovalentes tales como los iones sodio y potasio. En condición fisiológica de reposo, la abertura del canal está controlada por un ion magnesio. La entrada de iones calcio o sodio, después de una excitación de los nervios, desplaza el ion magnesio y permite la salida de los iones potasio. Desde
20 el punto de vista de la estructura, este canal está compuesto por cuatro subunidades: dos subunidades NR1 y dos subunidades NR2 (NR2A, NR2B, NR2C o NR2D). Las subunidades NR1 son constitutivas y siempre están presentes. Las subunidades NR2, por su parte, especifican las propiedades del canal, tales como la sensibilidad al glutamato y la permeabilidad a los iones calcio.

25 El receptor NMDA es ubicuo y está implicado en muchas funciones: aprendizaje y memoria, plasticidad de las sinapsis, mecanismos del dolor. Se ha puesto mucho interés en el uso de antagonistas para inhibir la activación de este receptor, y tratar de esta forma el dolor neuropático. Entre los antagonistas utilizados, se pueden citar especialmente la ketamina, el dextrometorfano o el MK-801. Aunque son eficaces, estas moléculas antagonistas del receptor NMDA muestran una toxicidad que se manifiesta principalmente por problemas psicodislépticos o alucinaciones.

30 La memantina (1-amino-3,5-dimetil-adamantano) es un derivado de la amantadina. Esta molécula se ha utilizado anteriormente, hacia finales de la década de los 70 del siglo pasado, como tratamiento de la enfermedad de Parkinson, posteriormente, como tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Algunos estudios han puesto de manifiesto su efecto positivo en el desarrollo del dolor neuropático en ratas, en las que se indujeron dolores neuropáticos mediante la ligadura del nervio ciático o la inyección de formalina (Eisenberg et al, Neurosciences Letters 187, 1995; Carlton et al., Neuroscience Letters, 198, 1995). En estos estudios, se administró memantina durante o después de la operación. También se ha notificado un efecto beneficioso en pacientes que han sufrido una
35 amputación, siempre que la memantina se administre inmediatamente después de la intervención (Buvanendran et al, International Anesthesia Research Society, 107 (4), 2008).

40 Sin embargo, otros estudios limitan el entusiasmo que rodea esta conclusión. En un artículo publicado en 2000, un equipo danés demostró que la memantina es ineficaz para aliviar pacientes que han sufrido la amputación de un miembro o que presenten lesiones nerviosas después de una intervención quirúrgica (Nikolajsen et al., International Anesthesia Research Society, 91, 2000).

45 Para terminar, una revisión reciente de estudios clínicos realizados con seres humanos y que utilizan varios antagonistas del receptor NMDA ha demostrado que las moléculas, las dosis utilizadas y los resultados variaban notablemente. Los autores de la revisión deducen que no se puede establecer ninguna conclusión real relativa a la eficacia de los antagonistas del receptor NMDA sobre el dolor neuropático (Collins et al, Pain Medicine, 11, 2010).

Puesto que este tipo de dolor afecta a muchos pacientes, que es el origen de numerosas complicaciones para los pacientes, tanto físicas como psicológicas, es necesario explorar nuevas formas para prevenir, o al menos tratar, la aparición del dolor neuropático.

3. Objetivos de la invención

50 La invención tiene especialmente por objeto paliar estos inconvenientes de la técnica anterior.

Más particularmente, un objeto de la invención es proporcionar, en al menos una realización, una composición que permita prevenir, o como mínimo, limitar la aparición del dolor neuropático.

La invención tiene también por objeto proponer, en al menos una realización, una posología que permita prevenir, o como mínimo, limitar la aparición del dolor neuropático.

4. Descripción de la invención

Estos objetos, así como otros que aparecerán posteriormente, se consiguen mediante una composición analgésica.

- 5 Según la invención, una composición de este tipo inhibe la fosforilación del resto Tirosina 1472 de la subunidad NR2B del receptor NMDA, estando destinada dicha composición a prevenir el desarrollo del dolor neuropático postoperatorio en un paciente humano que debe someterse a una intervención.

10 Se ha descubierto de forma sorprendente que la fosforilación de los restos tirosina en posición 1472 y 1336 de la subunidad NR2B del receptor NMDA es un fenómeno que está claramente relacionado con el desarrollo del dolor neuropático. De manera más particular, la fosforilación del resto Tirosina 1472 es paralela al fenómeno de hiperalgesia. La hiperalgesia se caracteriza por la sensación de dolor creciente a un estímulo en sí doloroso. Es una consecuencia habitual del dolor neuropático, especialmente en neuropatías inducidas por la diabetes. Aunque los mecanismos moleculares del dolor neuropático en la diabetes aún no se han identificado con claridad, se ha descubierto que la inhibición de las proteínas quinasa Src y FAK, responsables de la fosforilación de los restos

15 tirosina 1472 y 1336 de la subunidad NR2B, dan como resultado una disminución del fenómeno de hiperalgesia.

Según la invención, una composición de ese tipo comprende memantina. La memantina inhibe de forma significativa la fosforilación del resto Tirosina en la posición 1472 (denotada como pTyr¹⁴⁷²) de la subunidad NR2B del receptor NMDA. Además, los pacientes la toleran relativamente bien. Un tratamiento crónico por vía intratecal con un inhibidor de la proteína quinasa Src, el PP2 (de fórmula 4- amino-5-(4-clorofenil)-7-(dimetiletil)pirazolo [3,4i-id] pirimidina) o un oligodesoxinucleótido de sentido contrario dirigido contra la proteína FAK, elimina la hiperalgesia mecánica inducida por la diabetes. Este tratamiento disminuye además la fosforilación del resto Tyr¹⁴⁷², lo que sugiere un papel importante de Src y de FAK en este contexto doloroso.

20

En una realización, una composición de ese tipo comprende entre 4 mg y 17 mg de memantina pura.

25 En otra realización ventajosa, la composición según la invención comprende entre 5 mg y 20 mg de clorhidrato de memantina.

Según la invención, una composición de ese tipo se presenta en forma de comprimido revestido de película o de solución bebible. Estas formas farmacéuticas tienen realmente la ventaja de administrarse con facilidad. De esta forma, el paciente puede tomar la composición por sí mismo, en su domicilio, y no es necesaria la intervención de personal médico.

30 En otra realización ventajosa, la composición se puede presentar en forma inyectable y se puede administrar al paciente, de forma continua o en forma de bolo, gracias a una perfusión de memantina o de clorhidrato de memantina líquido.

La invención también tiene por objeto una composición analgésica que contiene memantina. Según la invención, una composición de ese tipo se administra diariamente a un paciente humano que debe someterse a una intervención quirúrgica, en un periodo comprendido entre uno a varios días antes de dicha intervención quirúrgica, para evitar el desarrollo de dolor neuropático postoperatorio en este mismo paciente.

35

Aunque la bibliografía citada en la técnica solo cita la utilización de memantina antes o en el periodo preoperatorio o postoperatorio, es decir, durante o después de la intervención, los inventores han descubierto de forma sorprendente que la administración diaria de memantina, en un periodo comprendido entre uno a varios días antes de la intervención quirúrgica, permite limitar de forma eficaz la aparición del dolor neuropático. Estudios realizados con ratas han demostrado que la administración de memantina, durante o después de la intervención, limita la aparición de los síntomas del dolor neuropático, pero solamente de forma dependiente de la dosis y solamente durante un tiempo determinado, transcurrido el cual, los síntomas reaparecen (Eisenberg et al, Neurosciences Letters 187, 1995). Aunque este documento utiliza los términos de "profilaxis" y "prevención", se trata de una administración durante la intervención, es decir, una administración preoperatoria de memantina y no una administración antes de la intervención quirúrgica en el sentido de la invención.

40

45

Al contrario, los inventores han demostrado que la administración profiláctica de memantina, es decir, entre uno y varios días antes de la intervención y no solamente durante o después de dicha intervención, permite evitar la aparición de los síntomas vinculados al dolor neuropático, es decir, hiperalgesia, alodinia, problemas mecánicos, y también los problemas cognitivos habitualmente observados.

50

En la bibliografía, el término "profilaxis" se utiliza frecuentemente la designar la administración perquirúrgica, es decir, durante la intervención, en el momento de la anestesia asociada a la intervención, o justo después de realizar la cirugía. En el sentido de la invención, y en la memoria descriptiva que sigue a continuación, se utiliza el término "profilaxis" para designar la administración al paciente de la composición según la invención entre uno y varios días antes de la cirugía. En otros términos, y en el sentido de la invención, una administración preventiva o profiláctica

55

consiste en administrar al paciente que se debe operar la composición según la invención antes de su intervención. El paciente recibe una dosis diaria de la composición según la invención la víspera, incluso durante los días anteriores a su intervención.

5 Hasta el momento, la práctica clínica consistía en administrar la memantina en el momento de la anestesia el paciente, es decir, durante la intervención.

Esta distinción es importante porque, gracias a esta administración realizada entre uno y varios días antes de la intervención, la desensibilización del receptor NMDA será eficaz y el paciente no va a desarrollar, o desarrollará pocos, síntomas vinculados al dolor neuropático.

10 De esta forma, el paciente gana en calidad de vida y su consumo de analgésicos disminuye notablemente. Esto también permite al paciente recuperarse más rápidamente de la cirugía, porque los dolores mecánicos y sensoriales disminuyen. Las consecuencias negativas de tal dolor crónico y en el límite de lo soportable para la salud física y mental del paciente quedan, por tanto, notablemente limitadas.

Por administración preoperatoria, se entiende una administración realizada la víspera o varios días antes de la intervención.

15 Por administración perquirúrgica se entiende una administración realizada durante la intervención o en el momento de la anestesia vinculada a la operación.

En una realización ventajosa, la composición según la invención se administra durante un período comprendido entre 1 día y 42 días antes de dicha operación quirúrgica.

20 Preferentemente, la composición según la invención se administra durante un período comprendido entre 1 día y 28 días antes de dicha operación quirúrgica.

la composición analgésica cumple su papel profiláctico del dolor, puesto que se administra cuatro semanas antes de la intervención.

De manera aún más preferida, la composición según la invención se administra durante un período comprendido entre los 7 días y los 14 días previos a dicha operación quirúrgica.

25 Una duración de la administración comprendida 1 y 2 semanas antes de la intervención permite, al mismo tiempo, no sensibilizar los receptores NMDA del paciente para evitar, o como mínimo, limitar el desarrollo del dolor neuropático, sino que también permite limitar la toma de medicamentos durante ese período, lo que siempre es positivo para un paciente.

30 En una realización ventajosa, la administración preoperatoria de una composición según la invención se realiza por niveles sucesivos de dosis crecientes.

35 Puesto que el receptor NMDA está implicado en numerosos mecanismos del sistema nervioso central, es necesario habituar el organismo del paciente de manera progresiva. Este método de titulación de la composición según la invención tiene por objeto determinar la dosis máxima que permita una eficacia satisfactoria para el paciente, evitando al mismo tiempo los efectos indeseables vinculados a cualquier medicamento que actúa sobre el sistema nervioso central. En el sentido de la invención, la composición se administra en niveles de una semana, aumentando la dosis en 5 mg/día en cada nivel.

Preferentemente, la composición según la invención se administra en forma de clorhidrato de memantina a una dosis comprendida entre 5 mg/día y 20 mg/día.

40 Más particularmente, la composición según la invención se administra, en un plazo de 28 días antes de la intervención, a una dosis de:

- 5 mg/día de clorhidrato de memantina durante la primera semana,
- 10 mg/día de clorhidrato de memantina durante la segunda semana,
- 15 mg/día de clorhidrato de memantina durante la tercera semana,
- 20 mg/día de clorhidrato de memantina durante la cuarta semana.

45 En el sentido de la invención, la dosis de clorhidrato de memantina a administrar al paciente puede subir incluso a 30 mg/día. En ese caso, la composición según la invención se administra durante un plazo de 42 días antes de la intervención del paciente, para respetar los niveles de progresión de 5 mg a la semana.

También es concebible, en el sentido de la invención, se pueden prescribir dosis superiores de hasta 55 mg/día de memantina a un paciente, siempre que se respete la progresión de 5 mg a la semana.

50 Como precisión, la dosis de:

- 5 mg de clorhidrato de memantina equivale a una dosis de 4,15 mg de memantina pura,
- 10 mg de clorhidrato de memantina equivale a una dosis de 8,31 mg de memantina pura
- 15 mg de clorhidrato de memantina equivale a una dosis de 12,46 mg de memantina pura
- 20 mg de clorhidrato de memantina equivale a una dosis de 16,62 mg de memantina pura
- 5 - 25 mg de clorhidrato de memantina equivale a una dosis de 20,77 mg de memantina pura
- 30 mg de clorhidrato de memantina equivale a una dosis de 24,93 mg de memantina pura.

Estas dosis son las dosis máximas estudiadas en ensayos clínicos y fueron bien soportadas y toleradas por los pacientes. Permiten combinar la eficacia de acción sin alterar las capacidades mecánicas y cognitivas del paciente (Sang et al., 2002).

- 10 En otra realización de la invención, la composición según la invención se administra en forma de memantina pura a una dosis comprendida entre 4,15 mg/día y 24,93 mg/día.

En otra realización más preferida, la composición según la invención se administra, además, después de la intervención quirúrgica.

- 15 Ventajosamente, la composición según la invención se administra también durante la intervención quirúrgica, a una dosis correspondiente al nivel alcanzado durante el periodo anterior a la intervención.

La administración al paciente de la composición según la invención tras la intervención permite prolongar su acción beneficiosa, manteniendo los receptores NMDA en un estado desactivado posterior al traumatismo de la intervención.

- 20 Preferentemente, la administración después de la intervención de la composición según la invención se realiza a dosis constante.

De hecho, es necesario, para que el efecto preventivo de la composición se alcance plenamente, que se alcance la meseta de titulación antes de la intervención. En ese caso, la administración de memantina se realiza a dosis constante, correspondiendo dicha dosis a la meseta alcanzada.

- 25 De manera ventajosa, la composición según la invención se administra entonces diariamente durante el periodo posterior a la intervención a una dosis constante comprendida entre 15 mg/día y 30 mg/día.

Preferentemente, la composición según la invención se administra, además, después de la intervención quirúrgica durante un periodo de tiempo comprendido entre 1 y 16 días.

- 30 Según la invención, la administración de la composición según la invención después de la intervención quirúrgica durante un plazo máximo de 16 días es suficiente para mantener los efectos benéficos de la profilaxis y para limitar la aparición del dolor neuropático y de los síntomas asociados (hiperalgesia, alodinia, problemas mecánicos...). Se entiende en cualquier caso que la administración de memantina después de la intervención quirúrgica puede prolongarse más de 16 días, si el dolor del paciente persiste, y continuar hasta la completa desaparición de los dolores residuales.

- 35 En una realización ventajosa, dicha composición profiláctica se administra por vía oral, en forma de comprimido revestido de película o de solución bebible.

Este modo de administración simplifica el seguimiento del tratamiento por parte del paciente en su domicilio. Los comprimidos recubiertos de película pueden ser además de liberación prolongada.

Preferentemente, la composición según la invención se caracteriza porque se administra al paciente por la mañana.

- 40 Se puede tomar independientemente durante las comidas, o sin alimentos. Siempre es importante que la toma de memantina se realice a un hora fija para mantener los receptores NMDA en un estado desactivado.

En otra realización de la invención, la composición según la invención se administra en forma de perfusión a una concentración comprendida entre 5 mg/día y 20 mg/día.

- 45 Según la invención, la composición profiláctica se destina a administrarse a un paciente que debe someterse a una cirugía que podría producir dolores neuropáticos, seleccionándose dicha cirugía entre la extirpación de una extremidad, de una parte de una extremidad, de un órgano o de una parte de un órgano.

- 50 La amputación de una extremidad o la extirpación de un órgano va acompañada sistemáticamente por la extirpación de una parte de los nervios asociados a dicha extremidad o esta parte del órgano. Esto da como resultado un fuerte traumatismo para el organismo del paciente que se manifiesta por un dolor intenso y crónico. También se conoce el fenómeno del dolor del miembro fantasma, que es un fenómeno que padecen del 90% al 98% de los pacientes amputados. Se denomina así porque el paciente siente un dolor intenso en lo que le parece ser su extremidad amputada, aunque sepa que este dolor no tiene nada de real. Esto se produce por una estimulación constante e intensa de los nervios vinculados a una zona anatómica concreta, estando esa zona asociada a una extremidad o un

órgano en la cartografía somatosensorial del cerebro.

5 Administrar una composición según la invención de forma profiláctica, es decir, durante un plazo comprendido entre 1 día y 42 días antes de la intervención, preferentemente durante un plazo comprendido entre 1 día y 28 días antes de la intervención y, de forma aún más preferida, durante un plazo comprendido entre 7 y 14 días antes de la intervención, permite evitar o, al menos, limitar en gran medida, la aparición de este dolor neuropático. Los pacientes afectados por este tipo de dolores son muy numerosos: la amputación de una extremidad o de una parte de un órgano después de isquemia o infección en la extremidad, amputación de una parte de un órgano para eliminar una masa tumoral, como en el caso de los cánceres de mama, de hueso, de hígado, del pulmón, del músculo, del riñón, ...

10 La invención tiene también por objeto un método para prevenir el dolor neuropático postoperatorio, en un paciente humano que debe someterse a una intervención quirúrgica, mediante la administración profiláctica de memantina.

15 El método según la invención permite evitar la aparición de los síntomas del dolor neuropático, o al menos, limitar su intensidad gracias a la administración preventiva y diaria de memantina a un paciente. Por administración preventiva, se entiende que la memantina se debe administrar al paciente antes de su intervención y no solamente durante la misma e inmediatamente después de la intervención. Esta administración previa a la intervención permite no sensibilizar los receptores NMDA implicados en el desarrollo del dolor neuropático y la aparición de los síntomas asociados, tales como hiperalgesia, alodinia, y problemas mecánicos.

En una realización ventajosa, el método según la invención permite administrar memantina diariamente durante un período de 1 a 28 días antes de la intervención a la que debe someterse dicho paciente humano.

20 Preferentemente, el método según la invención permite que la administración preoperatoria de memantina se realice por niveles sucesivos de dosis crecientes.

25 Esta administración por niveles sucesivos de dosis crecientes de memantina, que también se denomina titulación, permite habituar gradualmente el organismo del paciente a la acción inhibitoria de la memantina sobre los receptores NMDA. Puesto que estos receptores son ubicuos e intervienen en numerosos procesos del sistema nervioso central, se aconseja una progresión de la dosis.

Según la invención, esta titulación se realiza por niveles de una semana, aumentando la dosis diaria de memantina administrada al paciente en 5 mg a la semana.

Preferentemente, el método según la invención prevé que memantina se administre en forma de clorhidrato de memantina, a una dosis comprendida entre 5 mg/día y 20 mg/día. Esta dosis puede aumentarse hasta 30 mg/día.

30 En otra realización ventajosa de la invención, el método según la invención permite que la memantina se pueda administrar en forma pura a una dosis comprendida entre 4,15 mg/día y 24,93 mg/día.

El método según la invención permite, además, que la memantina se pueda administrar de forma preoperatoria y postoperatoria, es decir, que la memantina se administra durante y después de la intervención quirúrgica.

35 Esta etapa permite mantener los receptores NMDA en un estado inhibido a pesar del traumatismo de la intervención y de las lesiones causadas a las terminaciones nerviosas.

Preferentemente, el método según la invención permite que la administración preoperatoria y postoperatoria de memantina se realice a dosis constante.

40 En ese caso, la dosis utilizada corresponde a la dosis máxima que se consigue en la titulación. Por ejemplo, si la titulación se realiza durante 28 días para llegar a una dosis máxima de 20 mg/día de clorhidrato de memantina, la dosis de memantina utilizada durante el periodo quirúrgico y/o postoperatorio será de 20 mg/día.

En una realización ventajosa, la etapa de administración postoperatoria de memantina se lleva a cabo durante un plazo de tiempo comprendido entre 1 y 16 días después de la intervención.

En otra realización, el método según la invención prevé que memantina se administre por la mañana.

45 En una realización preferida, el método de prevención y tratamiento del dolor neuropático según la invención se aplica a pacientes que deben someterse a la extirpación de una extremidad, de una parte de una extremidad, de un órgano o de una parte de un órgano.

5. Lista de las figuras

Otras características y ventajas de la invención se pondrán más claramente de manifiesto tras la lectura de la siguiente descripción y de los dibujos anexos, entre los que:

50 - la figura 1 presenta un gráfico que representa los efectos de la administración postoperatoria de memantina

sobre la hiperalgesia mecánica en ratas.

- la figura 2 ilustra, en comparación con la figura 1, los efectos de la administración de memantina antes y después de la intervención quirúrgica sobre la hiperalgesia mecánica, en ratas.
- 5 - la figura 3 presenta un gráfico que representa los efectos de la administración postoperatoria de memantina sobre la alodinia mecánica en ratas.
- la figura 4 ilustra, en comparación con la figura 3, los efectos de la administración de memantina antes y después de la intervención quirúrgica sobre la alodinia mecánica en ratas en forma de gráfico.
- la figura 5 es un gráfico que presenta los efectos de la administración profiláctica de memantina sobre la memoria espacial en ratas.
- 10 - la figura 6 es una fotografía de un gel de transferencia Western que presenta los efectos de memantina sobre la fosforilación del resto tirosina 1472 de la subunidad NR2B del receptor NMDA en ratas.
- la figura 7 es un gráfico que presenta los resultados de un ensayo clínico en fase 2 en 15 pacientes que han recibido bien una composición placebo, bien la composición según la invención.

6. Descripción de una realización de la invención

- 15 El principio general de la invención se basa en la administración preventiva, es decir, de uno a varios días antes de la intervención quirúrgica programada de un paciente, de un inhibidor de los receptores NMDA. De manera más particular, este inhibidor puede ser un inhibidor de la fosforilación del resto tirosina 1336 o 1472 de la subunidad NR2B del receptor NMDA. Este inhibidor también puede ser un antagonista del receptor NMDA, tal como la
- 20 memantina. Esta administración preoperatoria, es decir, entre uno y varios días antes de la intervención, de memantina, permite no sensibilizar los receptores NMDA implicados en el desarrollo del dolor neuropático. Esta no sensibilización precoz permite no solo limitar la intensidad de los síntomas asociados al dolor neuropático, sino también evitar su aparición.

6.1 Estudio del efecto de la memantina sobre el dolor neuropático inducido por la ligadura del nervio espinal en ratas.

- 25 Los efectos de la administración prolongada y preventiva de memantina se estudiaron inicialmente en ratas. El modelo utilizado es el de la ligadura del nervio espinal L5 (en lo sucesivo, denominado como SNL por Spinal Nerve Ligation) en ratas. La aparición del dolor neuropático se valorará en función de los criterios siguientes:

- el comportamiento de la rata después de la ligadura del nervio espinal (SNL),
- la cognición, y
- 30 - los acontecimientos moleculares, entre ellos, la expresión de la tirosina 1472 fosforilada de la subunidad NR2B del receptor NMDA a nivel espinal.

La ligadura del nervio espinal en ratas provoca una neuropatía dolorosa acompañada de hiperalgesia y alodinia, síntomas frecuentemente descritos en los pacientes afectados de dolor neuropático.

- 35 La hiperalgesia, o hiperalgia, corresponde a una sensación de dolor aumentado sentido después de un estímulo doloroso. La alodinia corresponde a una sensación de dolor aumentado después de un estímulo normalmente indoloro en un individuo sano.

El estudio se basa en la comparación de dos lotes principales de animales. El primer grupo es un grupo control. Las ratas del grupo control, denominadas con el término "simulado" en los gráficos, no se someten a intervención. Permiten evaluar el papel de las sustancias inyectadas en el individuo, sin que intervenga dolor neuropático. Entre este grupo, se realizan dos subgrupos:

- 40 - un subgrupo tratado con vehículo, que es una solución salina de NaCl al 0,9 % en masa, a una dosis de 1 ml/kg/rata/día, mediante inyección intraperitoneal; y
- un subgrupo tratado con memantina a una dosis de 20 mg/kg/rata/día, mediante inyección intraperitoneal.

- 45 El segundo lote de animales comprende las ratas que deben someterse a una ligadura del nervio espinal y, por tanto, que tienen que desarrollar dolor neuropático. En los gráficos, se señalan con el término SNL. Análogamente al grupo control, este grupo se subdivide en dos subgrupos:

- un subgrupo tratado con vehículo, que es una solución salina de NaCl al 0,9 % en masa, a una dosis de 1 ml/kg/rata/día, mediante inyección intraperitoneal; y
- un subgrupo tratado con memantina a una dosis de 20 mg/kg/rata/día, mediante inyección intraperitoneal.

- 50 Para terminar, entre estos grupos y subgrupos, algunas ratas reciben inyecciones diarias de solución salina o de memantina durante 4 días antes y durante 3 días después de la intervención, y otras ratas solamente reciben inyecciones diarias durante los 3 días posteriores a la intervención. El número de ratas en cada grupo y para cada condición se indica entre paréntesis en las figuras.

6.1.1 Ligadura del nervio espinal (SNL)

Brevemente, la ligadura del nervio espinal en ratas se realiza según las siguientes etapas.

1. Las ratas reciben una inyección intraperitoneal de pentobarbital (6 %, 1 ml/kg). Las ratas que no quedan anestesiadas después de esta inyección se vuelven a anestesiarse el día siguiente con una dosis de 1,2 ml/kg. La zona lumbar de la espalda de las ratas se afeita, y después se desinfecta (Betadine y alcohol de 70°C).
- 5 2. Se realiza una incisión en la piel a ambos lados de L5, a aproximadamente 2 cm, aproximadamente 0,5 cm a la izquierda de la columna vertebral. El músculo paraespinal izquierdo se disecciona para poder desprender la parte lateral de la columna vertebral. El proceso transversal L5 queda a la vista, posteriormente, se retira con una gubia, desprendiendo de esta forma el nervio L5. Este último se aísla sobre una micropipeta de vidrio de diámetro muy pequeño.
- 10 3. Con una micropipeta de vidrio y un nudo deslizante, se pasa una sutura de seda bajo el nervio L5 y se anuda alrededor del nervio; los dos extremos del hilo se cortan a aproximadamente 3 mm del nudo.
4. Tras realizar la ligadura de los nervios, el músculo y la piel se vuelven a coser. La cicatriz se desinfecta con Betadine. Una solución antibiótica (Négérol®, Céva Santé Animale, 150 ml/142 g) se pulveriza sobre la cicatriz. Una solución de NaCl al 0,9 % se inyecta por vía subcutánea (s.c., 10 ml/kg) para rehidratar la rata.
- 15 5. Las ratas se aíslan en una jaula bajo una lámpara hasta que despiertan. Se ponen gránulos de alimento en el comedero. Después, un antiinflamatorio no esteroideo, Meloxicam (Mobic®, 2 mg/kg) se administra por vía subcutánea durante dos días.
6. Los animales se observan diariamente para detectar cualquier comportamiento no habitual. Las anomalías de la sensación dolorosa aparecen entre 3 y 10 días después de la cirugía y persisten durante al menos 28 días.
- 20 7. De siete a catorce días después de la cirugía, las ratas neuropáticas hiperalgésicas o alodínicas se seleccionan según su respuesta a una estimulación nociceptora o no nociceptora, evaluada mediante las pruebas adecuadas (véase el apartado 6.1.2). Solamente los animales cuyos umbrales de nocicepción se reducen en al menos un 15% con respecto a los umbrales medidos antes de la cirugía o aquellos en los que la aplicación de un estímulo no doloroso evoca una respuesta dolorosa se consideran, respectivamente, como hiperalgésicas o alodínicas, y se incluyen en el estudio. Las ratas no hiperalgésicas o no alodínicas (aproximadamente de 1 al 5% de las ratas operadas) se descartan del estudio.
- 25

6.1.2 Ensayos de comportamiento y cognitivos para seleccionar ratas que presentan dolor neuropático:

Ensayo de presión de la pata: hiperalgnesia mecánica:

30 Las ratas se sometieron al ensayo de presión de la pata (Randall y Selitto, 1957). El umbral de nocicepción, la vocalización o la reacción de lucha, se mide con un analgesímetro Basile (Bioseb®). Este ejerce, mediante un cono situado en la pata posterior izquierda de la rata, una presión creciente mediante el desplazamiento de una pesa a lo largo de una escala graduada. El estímulo se detiene inmediatamente después de la reacción del animal. La distancia recorrida por la pesa, en centímetros, se multiplica por 30 para obtener el umbral del dolor en gramos. La presión máxima ejercida o "corte" es de 450 g. Toda disminución del umbral de vocalización se signo de hiperalgnesia.

Ensayo de Von Frey: alodinia mecánica:

35 Ocho filamentos de Von Frey (Chaplan et al., 1994) se utilizaron en este estudio, comprendidos de 1,4 gramos a 26 gramos. Las ratas se colocaron sobre el soporte durante 15 a 20 minutos para habituación. Los pelos se aplicaron perpendicularmente a la superficie plantar de la rata, en las almohadillas, desde el filamento de 6 gramos. El tamaño de los filamentos siguientes se determina según la respuesta de la rata, según el método de Chaplan (1994). Si la rata reacciona al estímulo, el filamento siguiente será el situado inmediatamente por debajo de la gama, y viceversa. El experimento continúa hasta que se han aplicado 4 filamentos después del primer cambio de comportamiento de la respuesta de la rata. Las ratas reciben, por tanto, entre 5 y 9 estímulos en total. La respuesta de las ratas se expresa por el umbral del 50% de la respuesta, según la fórmula de Dixon (1980).

Ensayo del laberinto en Y: Memoria espacial

45 La rata se coloca en el centro de un recinto de tres brazos que miden entre 40 cm de largo y 4 cm de ancho. De esta forma, la rata circula libremente entre los distintos brazos durante 5 minutos, y se contabiliza el número de entradas en cada uno de los brazos. Este ensayo no invasivo está basado en el comportamiento de exploración del animal y en la capacidad cognitiva de este último (Dellu et al., 1992).

El estudio se desarrolla según la cronología siguiente:

- 50 - D-6: ensayo de Von Frey
- D-5: ensayo de presión de la pata
- D-4 a D-1: Inyecciones preoperatorias de memantina o NaCl (1 vez/día) para las ratas del grupo que debe someterse a ligadura del nervio espinal
- D0: Ligadura del nervio espinal (SNL)
- 55 - D0 a D2: Inyecciones postoperatorias de memantina o NaCl (1 vez/día) para las ratas que se han sometido a ligadura del nervio espinal, así como para las ratas del grupo control (Simulado).
- D7: ensayo del laberinto en Y
- D8: ensayo de Von Frey

- D9: ensayo de presión de la pata
- D14: ensayo de Von Frey
- D15: ensayo de presión de la pata
- D16: Sacrificio de animales y toma de muestras de médula espinal

5 6.1.3 Efectos de memantina a nivel molecular:

Los efectos de memantina también se evaluaron respecto de la expresión de la fosforilación de la tirosina 1472 de la subunidad NR2B del receptor NMDA en la zona espinal mediante la técnica de la transferencia Western.

10 Las ratas se sacrificaron mediante decapitación. Se retiraron las intumescencias lumbosacras (L4-L6) y se sometieron a una lisis a 4°C en 400 µl de tampón de detención (Hepes 50 mM, pH 7,5, que contenía NaCl 150 mM, EDTA 10 mM, Na₂P₂O₇ 10 mM, Na₃VO₄ 2 mM, NaF 100 mM, 1 % Triton, PMSF 0,5 mM, 100 UI/ml de Iniprol y 20 µM de leupeptina.

15 Tras la sonicación, dos centrifugaciones a 14.000 rpm a 4°C permiten recuperar las proteínas del citoplasma. El sobrenadante se recuperó y las proteínas se cuantificaron mediante colorimetría (BC Assay UP40840A®, Interchim). Se desnaturalizaron a 100°C durante 5 min en tampón Tris 100 mM, pH 6,8, que contenía SDS al 6 %, glicerol al 20 % y bromofenol al 20 % en β-mercaptoetanol. Mediante electroforesis se pueden separar las proteínas en gel de poliacrilamida. La migración se lleva a cabo a 90 mA durante 2 h en el siguiente tampón: Tris 50 mM, pH 7.4, que contenía glicina 380 mM y SDS 7 mM. A continuación, las proteínas se transfirieron a una membrana de nitrocelulosa (Millipore) durante 3 h en un tampón Tris 25 mM, pH 8,3, que contenía glicina 190 mM, 20 % de metanol (porcentaje en volumen). Los protocolos se realizaron según las recomendaciones del proveedor y varían dependiendo del anticuerpo en cuestión.

20 Tras el bloqueo de los sitios no específicos con una solución que contiene un 5 % de leche en polvo desprovista de materia grasa, la membrana se incubó durante la noche a 4°C con agitación con el anticuerpo de interés y se diluyó en la solución de bloqueo, es decir, un anticuerpo dirigido contra pTyr¹⁴⁷²NR2B que reconoce NR2B fosforilado en la tirosina 1472 (dilución volumétrica = 1/1000, Millipore).

25 A continuación, la membrana se hibridó durante 1 h con agitación con un anticuerpo acoplado a peroxidasa (dilución volumétrica = 1/10 000, Pierce) diluido en tampón de bloqueo.

La revelación se realiza por quimioluminiscencia (Super Signal® West Pico Chemiluminescent Substrate, Pierce). El análisis densitométrico de las membranas se realizó mediante un analizador de imágenes (Chemidoc™, XRS Biorad) y de un programa informático (Imagen Lab™ Software).

30 Los datos se expresan por la relación: intensidad de las bandas correspondiente a la forma fosforilada de la proteína de interés (aquí, pTyr¹⁴⁷²NR2B)/intensidad de las bandas correspondientes a la forma total (fosforilada y no fosforilada) de esta misma proteína. Los resultados se expresan en % con respecto al control, siendo el control el promedio de los valores obtenidos en al menos tres médulas espinales procedentes de animales que han recibido el vehículo.

35 6.1.4 Resultados:

Las figuras 1 y 2 ilustran los efectos de la administración de memantina sobre la hiperalgesia mecánica, evaluada mediante la prueba de Randall y Sellito. La figura 1 presenta los resultados obtenidos para las ratas que recibieron solamente las inyecciones postoperatorias bien de memantina, bien de vehículo (es decir, la solución salina de NaCl al 0,9%). La figura 2 presenta los resultados obtenidos para las ratas que recibieron bien el vehículo, bien la memantina durante los 4 días anteriores a la intervención y durante los 3 días posteriores a la intervención. Según estas dos figuras, se constata que la memantina sola no afecta en forma alguna el comportamiento de las ratas no operadas con respecto a las ratas no operadas que han recibido el vehículo. Después de la ligadura, las ratas muestran signos evidentes de hiperalgesia. Con respecto a la figura 1, la inyección postoperatoria de memantina no es suficiente para restablecer un umbral de vocalización normal entre las ratas operadas y las ratas con simulación. Por el contrario, las ratas que recibieron memantina de forma preventiva muestran un umbral de vocalización muy próximo al de las ratas no operadas, como se puede apreciar en la figura 2. La inyección preventiva de memantina consigue por tanto limitar la hiperalgesia mecánica, después de un dolor neuropático.

Las figuras 3 y 4 ilustran los efectos de la administración de memantina sobre la alodinia mecánica, evaluada mediante la prueba de Von Frey. La figura 3 presenta los resultados obtenidos para las ratas que recibieron solamente las inyecciones postoperatorias bien de memantina, bien de vehículo (es decir, la solución salina de NaCl al 0,9%). La figura 4 presenta los resultados obtenidos para las ratas que recibieron bien el vehículo, bien la memantina durante los 4 días anteriores a la intervención y durante los 3 días posteriores a la intervención. Según estas dos figuras, se constata que la memantina sola no afecta en forma alguna el comportamiento de las ratas no operadas con respecto a las ratas no operadas que han recibido el vehículo, en estas dos figuras se confunden las trazas de los gráficos. Después de la ligadura, las ratas muestran signos evidentes de alodinia. La inyección de memantina realizada solamente de forma postoperatoria no es suficiente para restablecer el comportamiento normal de las ratas, como se puede apreciar en la figura 3. Por el contrario, la administración profiláctica de memantina a las

ratas operadas permite restablecer un umbral de respuesta casi idéntico al de las ratas no operadas. La inyección de vehículo no permite obtener el mismo resultado. Es patente, por tanto, que la administración profiláctica permite suprimir el dolor neuropático o, al menos, limitar el desarrollo de la alodinia.

5 La figura 5 representa los resultados de la prueba del laberinto en Y, es decir, el tiempo dedicado a explorar los brazos de la cámara (en porcentaje, con respecto al tiempo total pasado en la cámara). Se presentan los resultados para las ratas normales, que no han recibido ningún tratamiento y que no han experimentado ninguna intervención, para las ratas que recibieron una inyección durante los 4 días anteriores a su intervención y los 3 días posteriores a la intervención, tanto de memantina o vehículo y finalmente para las ratas que han recibido una inyección de memantina o de vehículo durante una semana, sin someterse a ligadura.

10 Se comprueba que la inyección de vehículo o memantina no altera de forma significativa la capacidad de exploración de las ratas con respecto a las ratas normales. La ligadura del nervio espinal altera considerablemente esta capacidad, como se puede comprobar para las ratas SNL que solamente han recibido el vehículo. No obstante, esta capacidad queda restablecida en ratas que han recibido memantina durante los 4 días anteriores a su intervención.

15 Tras sacrificar las ratas, la fosforilación del resto Tirosina 1472 de la subunidad NR2B se determina mediante transferencia Western. La figura 6 representa una fotografía de la membrana Western, tras revelado de las bandas. Se puede comprobar que, en el grupo de las ratas en simulación, la memantina no disminuye de forma significativa la fosforilación del resto Tirosina 1472. Por el contrario, las ratas tratadas de manera preventiva con memantina presentan un índice de fosforilación del resto Tirosina 1472 que equivale por una parte al de las ratas en simulación no tratadas, y que es muy inferior, por otra, al de las ratas operadas que no se trataron con memantina.

20 En conclusión, la administración de memantina antes de una intervención quirúrgica permite prevenir la aparición del dolor neuropático y de sus principales síntomas, es decir, hiperalgesia, alodinia, y problemas cognitivos, de forma más eficaz que la administración de memantina perquirúrgica y postoperatoria.

25 Este resultado se puede aproximar, desde el punto de vista molecular, a la inhibición de la fosforilación del resto Tirosina 1472 de la subunidad NR2B de los receptores NMDA. Por tanto, los inventores pueden concluir que la inhibición de la fosforilación de este resto permite evitar el desarrollo del dolor neuropático y de los síntomas asociados.

6.2 Ejemplo de protocolo de administración de memantina en una paciente que debe someterse a una intervención quirúrgica inductora de dolor neuropático: la mastectomía (tumorectomía y curetaje axilar).

30 A una paciente que debía someterse a una mastectomía por cáncer de mama, se administró memantina, en forma de clorhidrato de memantina, diariamente y durante los 28 días anteriores a su intervención, según el régimen siguiente:

- Día -28 a Día -22 incluidos: 5 mg/día de clorhidrato de memantina,
- Día -21 a Día -15 incluidos: 10 mg/día de clorhidrato de memantina,
- Día -14 a Día -8 incluidos: 15 mg/día de clorhidrato de memantina,
- 35 - Día -7 a Día 0 incluidos: 20 mg/día de clorhidrato de memantina.

También se administró una dosis de 20 mg de clorhidrato de memantina a la paciente el día de su intervención (Día 0), para mantener el bloqueo de los receptores NMDA por la memantina.

La dosis de 20 mg/día de clorhidrato de memantina se mantiene durante las dos semanas posteriores a la intervención, para limitar la aparición del dolor neuropático en la paciente operada.

40 El clorhidrato de memantina se administró en forma de comprimido revestido de película a tomar por las mañanas, con el desayuno o sin alimento.

45 El dolor de la paciente se evaluó a continuación mediante cualquiera de los métodos habituales: escala numérica graduada de 1 a 10 (siendo 10 el estado de dolor máximo), cuestionario de evaluación del sueño de Leeds (QESL), cuestionario de calidad de vida SF36, cuestionario abreviado sobre dolores (QCD), cuestionario sobre el dolor neuropático DN4, cuestionario del dolor de San Antonio (QDSA), escala de ansiedad por depresión (HAD), autocuestionario NPSI, el ensayo cognitivo del *trail making test* A y B, el ensayo neuropsicológico DSST (Digit Symbol Substitution Test, por sus siglas en inglés). La evaluación de la cantidad de analgésicos tomada por la paciente después de su intervención quirúrgica también se puede utilizar para evaluar el dolor neuropático.

6.3 Administración de una composición según la invención a pacientes que se deben someter a una intervención quirúrgica inductora de dolor neuropático: la mastectomía (tumorectomía y curetaje axilar) posterior a cáncer de mama.

50 Se llevó a cabo un ensayo clínico en fase 2 dirigido al desarrollo y evaluación del dolor neuropático en pacientes que deben someterse a una mastectomía y curetaje axilar. Las pacientes se distribuyeron de forma aleatoria en dos grupos:

- un grupo testigo, que recibió lactosa como placebo; y
- un grupo tratado con clorhidrato de memantina (EBIXA®).

El protocolo del ensayo clínico se detalla en el formulario con número de referencia NTC014536314 (<http://clinicaltrials.gov>). Brevemente, las pacientes reciben bien clorhidrato de memantina, bien placebo según el protocolo siguiente:

- 5
- durante las 2 semanas anteriores a la intervención quirúrgica, las pacientes reciben una dosis comprendida entre 5 mg/día y 20 mg/día, aumentándose la dosis administrada de forma regular en 5 mg/día según recomienda la autorización de comercialización (AMM) del medicamento EBIXA® con el fin de alcanzar la dosis de 20 mg/día el día de la intervención quirúrgica;
- 10
- el día de su intervención, las pacientes reciben una dosis de 20 mg/día, y
 - durante las 2 semanas posteriores a la intervención quirúrgica, las pacientes reciben una dosis constante de 20 mg/día.

Durante las dos semanas posteriores a la intervención, las pacientes recibieron una dosis cada vez mayor por nivel, de 5 mg/día de la composición a base de memantina o placebo.

- 15
- El dolor de la paciente se evaluó pidiendo a la paciente que evaluara su propio dolor sobre una escala numérica graduada de 1 a 10 (siendo 10 el estado de dolor máximo) durante las dos semanas posteriores a la intervención y durante los 3 meses siguientes a la intervención de la paciente. Este método de evaluación del dolor se utiliza habitualmente por los especialistas. El desarrollo de dolor neuropático también se evaluó mediante el cuestionario sobre dolor neuropático DN4 y el cuestionario del dolor de San Antonio (QDSA). También se utilizaron otros métodos de evaluación del dolor, tales como el cuestionario de evaluación del sueño de Leeds (QESL), el cuestionario de calidad de vida SF36, el cuestionario abreviado sobre dolores (QCD), la escala de ansiedad por depresión (HAD), el autocuestionario NPSI, el ensayo cognitivo del *trail making test* A y B, y el ensayo neuropsicológico DSST (Digit Symbol Substitution Test, por sus siglas en inglés).
- 20

- 25
- Las pacientes se entrevistaron 15 antes de su intervención quirúrgica (D-15 días), al comienzo del ensayo clínico, el día de su intervención (D0), después 5 días (D + 5 días), 15 días (D + 15 días) y 3 meses después de la intervención (D + 3 meses).

- 30
- La figura 7 es un gráfico que presenta los resultados preliminares obtenidos para las quince primeras pacientes que han participado en este ensayo clínico (6 pacientes que recibieron la composición placebo y 7 pacientes que recibieron la composición a base de clorhidrato de memantina), y por tanto, el dolor se evaluó por el método de autoevaluación sobre una escala de 1 a 10. El día de la intervención se indica con una D en el gráfico. La estrella indica una significancia estadística ($p < 0,05$).

- 35
- Como se muestra en la figura 7, las pacientes que recibieron placebo presentan un nivel de dolor más alto en comparación con las pacientes que recibieron memantina. Tres meses después de la intervención, la diferencia entre las pacientes tratadas de manera preventiva con memantina y las pacientes tratadas con el mismo protocolo es significativa, aunque la última administración se haya producido 2 semanas después de la intervención. De hecho, las pacientes que recibieron la composición a base de clorhidrato de memantina de forma preventiva en el sentido de la intervención, no presentaron dolor (comprendido entre 0 y 0,5) mientras que las pacientes que recibieron placebo siguen presentando niveles de dolor con un promedio de 2. Estos resultados se correlacionan con los resultados obtenidos por otros métodos de evaluación.

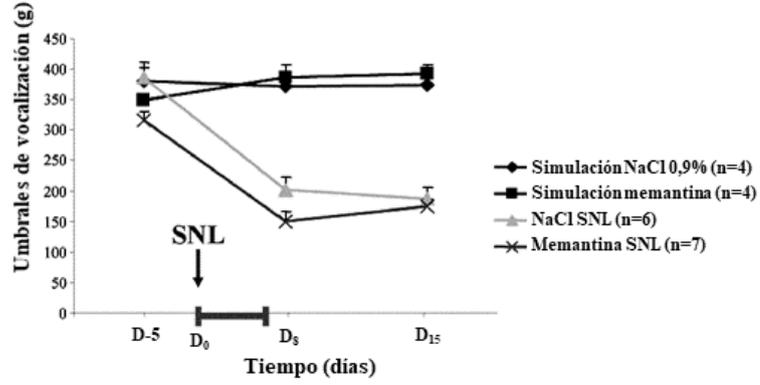
40 7. Conclusión

- 45
- La composición según la intervención, administrada de forma preventiva, es decir, de uno a varios días antes del día de la intervención quirúrgica, permite atenuar y limitar, por tanto, de forma duradera el desarrollo del dolor neuropático en la paciente. Los inventores han demostrado, de esta forma, que la administración profiláctica de memantina, es decir, antes de la intervención quirúrgica y no únicamente en el momento de la operación, permite limitar en gran medida el desarrollo del dolor neuropático debido a la no sensibilización precoz de los receptores NMDA implicados en este tipo de dolor.

- 50
- Por tanto, la presente intervención permite reducir, incluso evitar, el sufrimiento de los pacientes operados de manera más eficaz. Hasta el momento, la memantina se administraba a los pacientes en el momento de la intervención, realizándose esta administración después de la intervención para tratar su dolor. Administrando memantina con antelación, durante un plazo comprendido entre 1 día y 42 días antes de la intervención, los inventores han encontrado el medio de limitar, incluso evitar, el desarrollo del dolor neuropático.

REIVINDICACIONES

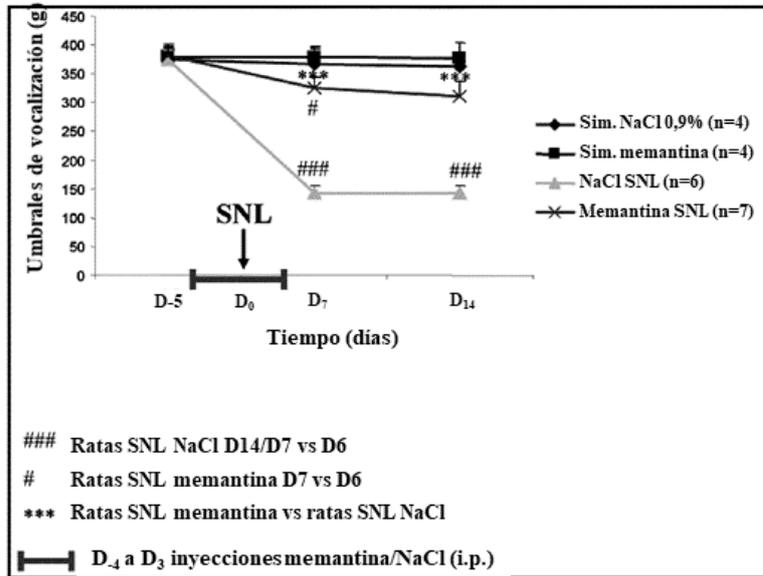
- 5 1. Composición analgésica que contiene memantina, **caracterizada porque** se administra diariamente a un paciente humano que debe someterse a una intervención quirúrgica, durante un periodo comprendido entre 1 día y 42 días antes de dicha intervención quirúrgica, para su uso en la prevención del desarrollo del dolor neuropático postoperatorio en este mismo paciente.
2. Composición para su uso según la reivindicación 1, **caracterizada porque** se administra al paciente durante un período comprendido entre 1 día y 28 días antes de dicha intervención del paciente.
3. Composición para su uso según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada porque** la administración preoperatoria de dicha composición se realiza en etapas sucesivas de dosis crecientes.
- 10 4. Composición para su uso según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada porque** se administra en forma de clorhidrato de memantina a una dosis comprendida entre 5 mg/día y 20 mg/día.
5. Composición para su uso según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada porque** se administra por vía oral en forma de comprimido revestido de película o de solución bebible.
- 15 6. Composición para su uso según una de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizada porque** se administra mediante perfusión a una concentración comprendida entre 5 mg/día/kg y 20 mg/día/kg.
- 20 7. Composición para su uso según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada porque** está destinada a ser administrada a un paciente que se debe someter a una cirugía que pueda causar dolores neuropáticos, seleccionándose dicha cirugía entre la extirpación de una extremidad, de una parte de una extremidad, de un órgano o de una parte de un órgano.



Ratas SNL NaCl D14/D7 vs D6
 # Ratas SNL memantina D7 vs D6
 *** Ratas SNL memantina vs ratas SNL NaCl

— D₀ a D₆ inyecciones memantina/NaCl (i.p.)

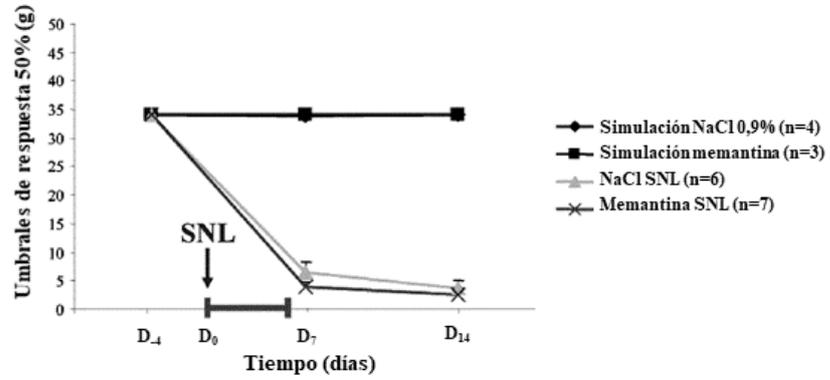
Fig. 1



Ratas SNL NaCl D14/D7 vs D6
 # Ratas SNL memantina D7 vs D6
 *** Ratas SNL memantina vs ratas SNL NaCl

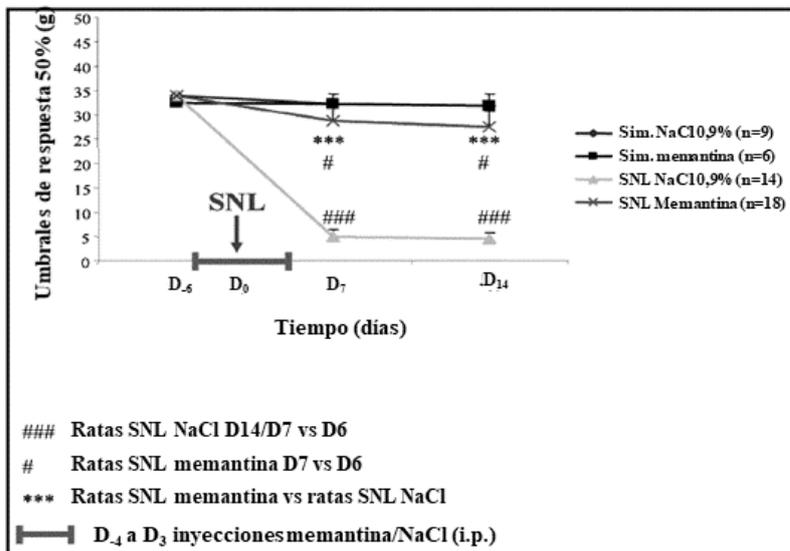
— D₄ a D₃ inyecciones memantina/NaCl (i.p.)

Fig. 2



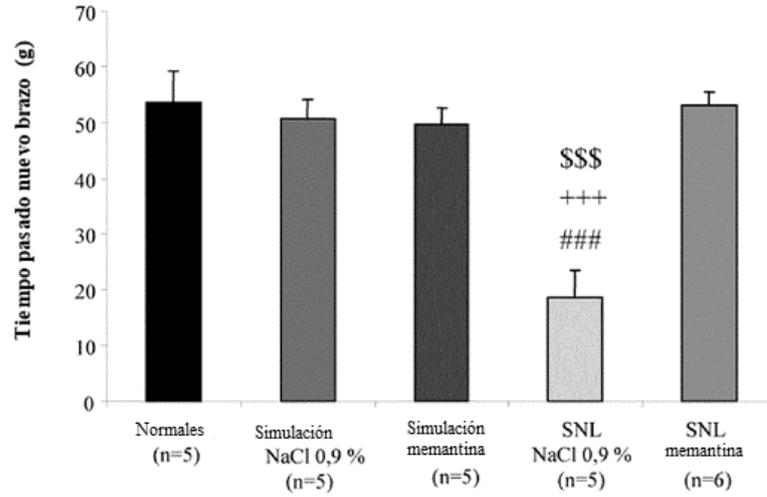
Ratas SNL NaCl D14/D7 vs D6
 # Ratas SNL memantina D7 vs D6
 *** Ratas SNL memantina vs ratas SNL NaCl
 D₀ a D₆ inyecciones memantina/NaCl (i.p.)

Fig. 3



Ratas SNL NaCl D14/D7 vs D6
 # Ratas SNL memantina D7 vs D6
 *** Ratas SNL memantina vs ratas SNL NaCl
 D₋₄ a D₃ inyecciones memantina/NaCl (i.p.)

Fig. 4



Ratas SNL NaCl vs ratas sim. NaCl

+++ Ratas SNL NaCl vs ratas sim. Memantina

\$\$\$ Ratas SNL NaCl vs ratas normales

*** Ratas SNL memantina vs ratas SNL NaCl

Fig. 5

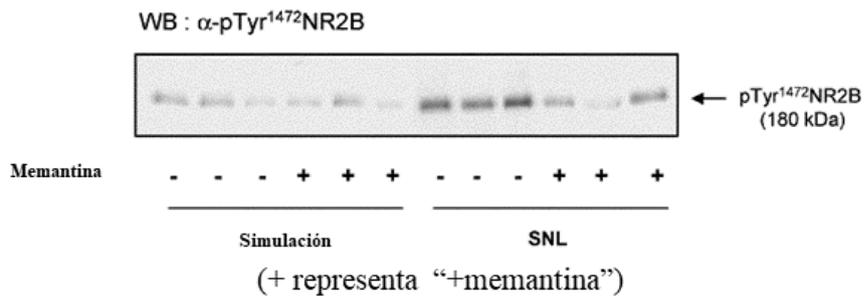


Fig. 6

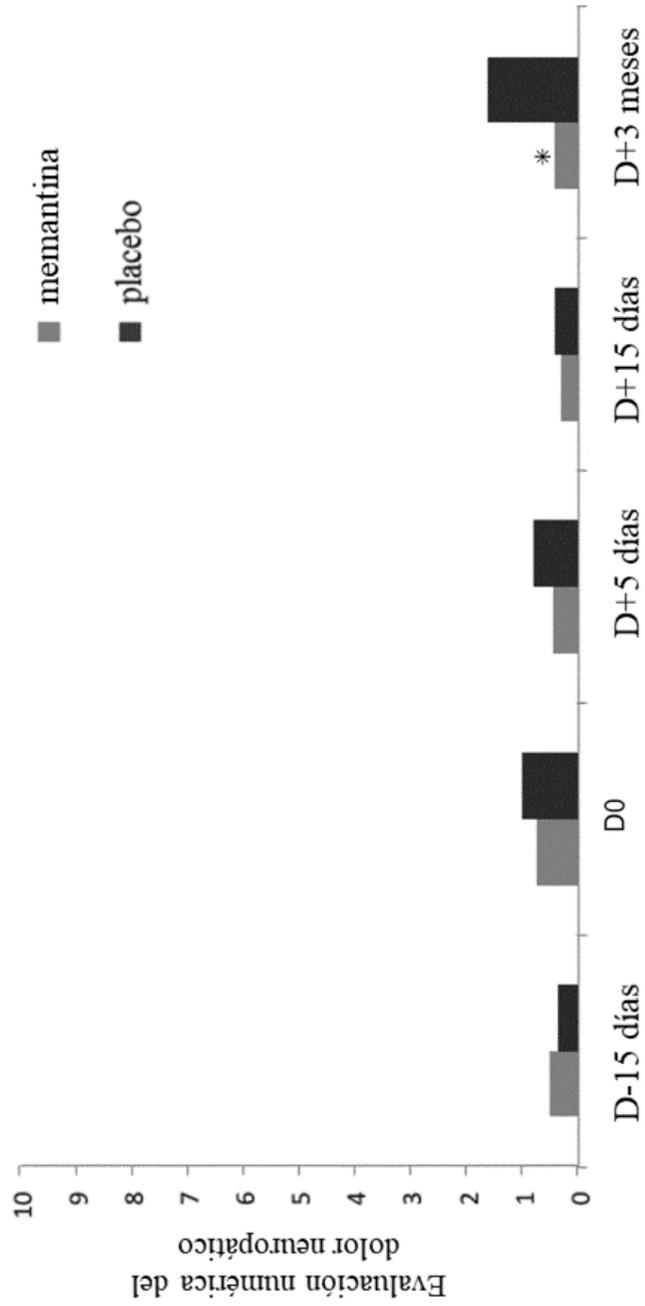


Fig. 7