

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 683 519**

51 Int. Cl.:

**A61K 45/06** (2006.01)  
**A61K 9/00** (2006.01)  
**A61K 31/165** (2006.01)  
**A61K 31/445** (2006.01)  
**A61K 31/55** (2006.01)  
**A61P 25/00** (2006.01)  
**A61P 25/02** (2006.01)  
**A61K 31/454** (2006.01)  
**A61K 31/555** (2006.01)  
**A61K 31/69** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.03.2015 PCT/EP2015/055836**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **24.09.2015 WO15140265**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.03.2015 E 15711153 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.05.2018 EP 3119433**

54 Título: **Inhibidores de la acetilcolinesterasa de acción central para la prevención y/o el tratamiento de neuropatías quimioinducidas y de sus síntomas, composiciones, usos, métodos y estuche correspondientes**

30 Prioridad:

**20.03.2014 FR 1452348**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**26.09.2018**

73 Titular/es:

**CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE CLERMONT-FERRAND (50.0%)**  
**30 Place Henri Dunant**  
**63003 Clermont-Ferrand, FR y**  
**UNIVERSITÉ D'AUVERGNE (50.0%)**

72 Inventor/es:

**ESCHALIER, ALAIN;**  
**FERRIER, JÉRÉMY;**  
**BALAYSSAC, DAVID y**  
**MARCHAND, FABIEN**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 683 519 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

Inhibidores de la acetilcolinesterasa de acción central para la prevención y/o el tratamiento de neuropatías quimioinducidas y de sus síntomas, composiciones, usos, métodos y estuche correspondientes

### 1. Campo de la invención

5 El campo de la invención es el de la prevención y/o el tratamiento de una o varias neuropatías quimioinducidas, especialmente la prevención y/o el tratamiento de una o varias neuropatías inducidas por las quimioterapias. De este modo, podrán ser una diana síntomas tales como el dolor, así como otras alteraciones de la sensibilidad asociadas a dichas neuropatías. Más concretamente, la invención se refiere al uso de al menos un inhibidor reversible de la acetilcolinesterasa de acción central en la prevención y/o el tratamiento de neuropatías inducidas por las quimioterapias; una composición que comprende dicho inhibidor para la prevención y/o tratamiento de las neuropatías inducidas por quimioterapias.

### 2. Técnica anterior

15 El cáncer es una de las primeras causas de mortalidad y su prevalencia aumenta con la edad de la población. En particular, el cáncer colorrectal ocupa el tercer lugar entre los cánceres de diagnóstico más frecuente en los países industrializados (fuente: Institut National du Cancer, actualización del 27/12/2012). Uno de los tratamientos indicados para el cáncer colorrectal avanzado es la asociación de una sal de platino (oxaliplatino) con 5-fluorouracilo y ácido folínico. Este tratamiento se conoce con el nombre de protocolo FOLFOX4.

20 El oxaliplatino (cis[(1R, 2R)-1,2-ciclohexanodiamina-N, N'] [oxalato (2)O, O'] platino) es una sal de platino de tercera generación sucesora del cisplatino y del carboplatino. Se han expedido autorizaciones de comercialización de este principio activo para el tratamiento del cáncer colorrectal. También se han realizado estudios vinculados al tratamiento de cáncer de ovario y de estómago. El cisplatino sigue estando indicado para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico, algunos sarcomas y cáncer de ovario. El carboplatino está autorizado para el tratamiento de cánceres de ovario, del pulmón, de mama, de la vesícula, del esófago, del endometrio y de los cánceres ORL.

25 El oxaliplatino tiene la ventaja de ser menos nefrotóxico que el cisplatino y menos hemotóxico que el carboplatino. Sin embargo, esta molécula no está desprovista de efectos indeseables.

Además de la fatiga, las náuseas y los trastornos digestivos ocasionados habitualmente por las quimioterapias, el principal factor limitante del oxaliplatino es su neurotoxicidad, superior a la observada con quimioterapias basadas en cisplatino y carboplatino. Esta se caracteriza habitualmente por una neurotoxicidad aguda observada en aproximadamente el 90% de los pacientes tratados, es decir, una neurotoxicidad que aparece entre algunas horas y algunos días después de cada administración de oxaliplatino.

De forma más concreta, la neurotoxicidad del oxaliplatino se manifiesta, especialmente durante su fase aguda, como una neuropatía caracterizada por parestesias y una disestesia inducida por frío en las manos, la garganta, la boca y las mejillas, entumecimientos (Raymond et al., Ann Oncol, 1998, 9 (10): 1053-1071) así como una hipersensibilidad mecánica y térmica (Binderetal, EurJ Cancer. 2007 Dic.; 43(18):2658-63; Attal et al., Pain. 2009 Ago; 144(3):245-52).

35 Esta neurotoxicidad toma seguidamente un carácter crónico a medida que progresa el tratamiento. Los estudios clínicos han demostrado que aproximadamente del 50% al 70% de los pacientes desarrollan una neuropatía periférica persistente e invalidante, análoga a la observada con quimioterapias de tipo carboplatino y/o cisplatino. Este tipo de neurotoxicidad se traduce por un ámbito principalmente sensorial, una persistencia de la parestesia y las sensaciones de entumecimiento entre los ciclos de quimioterapia, así como dolores espontáneos. En los casos más graves, los pacientes desarrollan una ataxia sensorial acompañada de una pérdida de la sensibilidad superficial y profunda que afectan el más mínimo gesto de la vida cotidiana. Un estudio reciente (Park et al, Oncologist. 2011; 16(5):708-16) ha demostrado, sin embargo, que la neuropatía se convierte en persistente en aproximadamente el 80% de los pacientes afectados, y que podría evolucionar para quedarse mucho después de finalizar el tratamiento con oxaliplatino y/o con cisplatino.

45 El dolor neuropático es un síntoma de la neuropatía, definido como un dolor secundario a una lesión o a una patología que afecta al sistema somatosensorial. Es posterior a las lesiones periféricas (fibras nerviosas aferentes) o centrales (centros nerviosos implicados en la transmisión y/o la regulación del mensaje doloroso, por ejemplo, en el tálamo).

Las etiologías del dolor neuropático son diversas. Pueden estar producidas por una lesión física como en el caso de un accidente, una intervención quirúrgica, una amputación (miembro fantasma). También pueden ser quimioinducidas, como es debido a un abuso de alcohol, una intoxicación con metales (arsénico o talio, por ejemplo), la exposición a un agente químico ambiental (organofosforado, por ejemplo), un medicamento, una toxina fúngica o bacteriana. También pueden ser posteriores a una patología adquirida o hereditaria (por ejemplo, una amilosis, el síndrome de Guillain-Barré, una infección por VIH, una infección bacteriana, zóster, herpes, diabetes, una enfermedad autoinmunitaria y/o una enfermedad de Fabry).

55

Los mecanismos fisiopatológicos responsables de los dolores neuropáticos aún no se conocen bien. Algunos estudios han puesto de manifiesto la implicación, entre otros, de los receptores GABA, de los transportadores de  $K^+/Cl^-$ , una perturbación de la homeostasia del  $Cl^-$ , y/o del cotransportador KCC2 (Ferrini F et al, Neural Plast, 2013:429815; Asiedu MN et al, J. Pain, 2014 Ene 9), una disminución del índice de serotonina (Sumpton JE et al, Handb Clin Neurol 2014; 119:513-27), la implicación del sitio de unión a ATP de los receptores P2X (Chataigneau et al, Front Cell Neurosci, 2013 (30) 7-273), la variación de la expresión de diferentes canales de iones durante la neuropatía inducida por oxaliplatino (Descoeurar et al, Embo Molecular Medicine, 2011 3(5): 266-278), y/o una alteración funcional en el funcionamiento de la barrera hematonerviosa (Lim TK et al, Pain. 2014 May; 155(5):954-67).

De este modo, existe una heterogeneidad importante entre los mecanismos moleculares y celulares originarios de las neuropatías. Estos mecanismos fisiopatológicos son a veces muy diferentes dependiendo de la etiología. Por ejemplo, se ha mostrado una implicación diferencial de algunos segundos mensajeros en las neuropatías postraumáticas, en comparación con las neuropatías quimioinducidas (Aley y Levine, Neuroscience. 2002; 111(2):389-97). Estos dos tipos de neuropatías, aunque comparten síntomas comunes, deben considerarse como síndromes muy distintos. Esta clasificación secundaria resulta ser, por tanto, algo fundamental, y esto también se refleja en los tratamientos farmacológicos. Efectivamente, aunque algunas moléculas hayan recibido autorización para el tratamiento del dolor neuropático postraumático, ninguna de ellas ha demostrado una eficacia notable para aliviar el dolor neuropático quimioinducido. Este es el caso, por ejemplo, de la amitriptilina y de la gabapentina que se recomiendan, sin embargo, como tratamiento de primera línea de los dolores neuropáticos postraumáticos (Piano et al., Pain practice, 2014) pero que no proporcionan ningún alivio a pacientes tratados con oxaliplatino (Kautio et al., J. of pain and symptom management, 2008; Mitchell et al., Clin. Colorectal Cancer, 2006).

De este modo, la neuropatía es un término genérico que abarca diferentes síntomas no específicos, tal como el término "cáncer" designa la proliferación celular anómala y patológica en un tejido sano sin prejuizar, sin embargo, la causa, los síntomas, la histología y el tratamiento a administrar al paciente.

Por tanto, es científicamente incorrecto poner al mismo nivel todas las neuropatías (postraumáticas, por lesión, quimioinducidas) sin tener en cuenta su etiología y los mecanismos biológicos afectados. En otras palabras, y como ejemplo, un síntoma individual como la hipersensibilidad al frío no puede vincularse, desde un punto de vista razonable, a un único mecanismo biológico, una causa única y, por tanto, un tratamiento único.

Como se ha señalado anteriormente, los dolores neuropáticos de origen traumático son diferentes de las neuropatías quimioinducidas y de los dolores asociados con las neuropatías quimioinducidas.

Por ejemplo, la mayoría de los analgésicos utilizados para el dolor neuropático (mayoritariamente de origen traumático) no tienen efecto, o solo escaso efecto, en las neuropatías quimioinducidas salvo la duloxetina (Finnerup et al., Lancet Neurol. 2015 Jan; S1474-4422(14)70251-0); Hershman et al., J Clin Oncol. 2014 Jun 20; 32(18):1941-67).

En otras palabras, en el caso de los modelos animales, incluso aunque aparezcan síntomas comunes (problemas de sensibilidad), la fisiopatología de estas neuropatías traumáticas (ligadura del nervio ciático), metabólicas (diabetes) y tóxicas (antineoplásicos) es diferente: expresión o no de proteínas quinasa, expresión o no de receptores de NMDA... (Aley et Levine, Neuroscience. 2002; 111(2):389-97). Sin embargo, es el mecanismo reseñado el que condiciona el tratamiento, y no el síntoma.

Para ilustrar este punto con un ejemplo de la vida diaria, es falso vincular un dolor abdominal con una única causa (cólico, intoxicación, enfermedad autoinmunitaria, cáncer) y, por tanto, a un único tratamiento (antiespasmódico, antibiótico, inmunosupresor, quimioterapia).

En lo que respecta a las neuropatías (especialmente los dolores neuropáticos y trastornos de la sensibilidad asociados) inducidas por quimioterapias tales como las sales de platino, parece que estarían relacionadas, de forma directamente dependiente, con la duración del ciclo y la dosis administrada. En consecuencia, para limitar, incluso suprimir los síntomas de las neuropatías inducidas por tratamientos con sales de platino, se procede en la actualidad a una adaptación posológica; es decir, una disminución de las dosis administradas de las sales de platino, una separación de los ciclos, incluso la interrupción de los ciclos. Sin embargo, esta adaptación posológica -aunque permite limitar, en algunos casos, incluso prevenir, los dolores neuropáticos inducidos- comprometen las posibilidades de remisión y supervivencia del paciente.

Además de las sales de platino, otros compuestos, de tipo fármaco o no fármaco, conllevan neuropatías. En particular, algunos medicamentos utilizados en quimioterapia tales como el bortezumib, la talidomida y los venenos del huso mitótico también inducen neuropatías.

Como ejemplo de compuestos no de fármaco que tienen neurotoxicidad, se pueden citar el alcohol, el arsénico, el talio, los compuestos organofosforados, etc.

Hasta el momento, los tratamientos se centran en reducir los síntomas uno por uno, sin llegar necesariamente a actuar más arriba para tratarlos de una forma más eficaz y dirigida. De este modo, a veces está indicada la prescripción de antidepresivos tricíclicos, gabapentina, pregabalina, psicoterapia, la educación del paciente para gestionar y vivir con su dolor. Esto equivale a rebuscar en la farmacopea medicamentos que podrían aliviar al paciente, sin certidumbre

ninguna, ni criterios objetivos.

### **3. Objetivos de la invención**

La invención tiene especialmente por objetivo paliar estos inconvenientes de la técnica anterior y proponer una alternativa terapéutica con una adaptación posológica sencilla.

- 5 Más concretamente, la invención tiene por objetivo, en al menos una realización, suministrar una composición que permita prevenir y/o eliminar, o como mínimo de reducir, los síntomas de las neuropatías quimioinducidas tales como el dolor y los trastornos de la sensibilidad.

La invención tiene también por objeto suministrar, en al menos una realización, prevenir el desarrollo de los síntomas de neuropatía inducida por la administración de un compuesto antineoplásico tóxico.

- 10 En particular, un objetivo de la invención es, en al menos una realización, proponer una composición tal que permita eliminar o al menos reducir los síntomas de la neuropatía inducida por la administración de sales de platino.

### **4. Exposición de la invención**

- 15 Estos objetivos, así como otros que aparecerán posteriormente, se consiguen mediante una composición para su uso en el tratamiento y/o prevención de neuropatías quimioinducidas y de sus síntomas, comprendiendo dicha composición al menos un inhibidor reversible de la acetilcolinesterasa de acción central.

Por "neuropatía quimioinducida" se entienden las neuropatías producidas por la administración o la exposición a un compuesto neurotóxico, pudiendo ser dicho compuesto:

- bien un compuesto de tipo fármaco, en particular, un compuesto antineoplásico que presenta neurotoxicidad;
  - bien un compuesto no de tipo fármaco tales como el alcohol, los organofosforados, los metales pesados (Pb, As, Hg, Tl), las toxinas fúngicas o bacterianas, determinados disolventes como el tolueno, etc.
- 20

Por "compuesto neurotóxico" se entiende un compuesto que actúa como un veneno en el sistema nervioso. Los compuestos neurotóxicos actúan clásicamente alterando, incluso bloqueando, el flujo nervioso.

- 25 Por "inhibidor reversible", se entiende una sustancia que se une de manera no covalente (enlace de hidrógeno, enlace iónico, interacción hidrófoba, etc.) con su diana. Los inhibidores reversibles no experimentan reacción química cuando se unen a su diana y, por tanto, se pueden eliminar fácilmente, a diferencia de los inhibidores irreversibles, que forman un complejo estable con su diana de manera permanente.

Por "acción central", se entiende cualquier compuesto que puede atravesar la barrera hematoencefálica para ejercer su efecto sobre el sistema nervioso central (cerebro y médula espinal).

- 30 Efectivamente, los inventores han descubierto de forma sorprendente que la administración de inhibidores reversibles de la acetilcolinesterasa de acción central -habitualmente utilizados para el tratamiento de demencias tales como la enfermedad de Alzheimer- permiten prevenir, atenuar, incluso tratar, las neuropatías quimioinducidas y sus síntomas tales como los trastornos de la sensibilidad y dolor.

- 35 Como se ha citado anteriormente, la neuropatía es una patología que afecta por lo menos a un nervio. Los síntomas de la neuropatía son diversos, pero por lo general comprenden problemas de sensibilidad y dolores tales como alodinia, hiperestesia, disestesia y ataxia. El dolor neuropático es un dolor neurógeno. Se debe indicar, en cualquier caso, que la neuropatía no siempre va junto a un dolor. Diferentes factores, que activan diferentes rutas de señalización, pueden ocasionar una neuropatía de ese tipo. En consecuencia, los tratamientos a proponer son tremendamente diversos, y su eficacia respectiva varía en función del mecanismo fisiopatológico.

- 40 El tratamiento de la neuropatía debe incluir el mecanismo biológico subyacente y, con más precisión, el activado por una causa específica. Aunque los modelos de ligadura del nervio ciático en ratas han permitido avanzar en la comprensión de las neuropatías postraumáticas (una amputación, por ejemplo), este modelo no se puede transponer a todas las realidades clínicas. En concreto, este modelo no permite aportar ningún tipo de luz a las polineuropatías inducidas por un compuesto antineoplásico neurotóxico concreto.

- 45 Análogamente, se conoce el documento US-2006/0264455-A1 que describe un modelo de dolor inflamatorio después de una inyección de formol. El formol produce lesiones tisulares y un dolor inflamatorio que no se corresponde con ninguna situación clínica, salvo la inyección o la ingesta de formol. Como explica la revisión de M. Barrot dedicada a las diferentes pruebas y modelos utilizados para simular el dolor en roedores, la inyección de formol es un modelo de dolor inflamatorio y no un modelo de dolor neuropático, comprendiendo el dolor quimioinducido (M. Barrot, Neurosciences 211 (2012) 39-50). Efectivamente, el dolor neuropático es una consecuencia directa de una lesión o de una patología que afecta el sistema nervioso de forma primaria. Por el contrario, el dolor inflamatorio es el resultado de una lesión o de una infección. El sistema inmunitario libera mediadores químicos que pueden dañar el sistema nervioso, de forma secundaria. El modelo de inyección de formol es, por tanto, un modelo de dolor inflamatorio a corto plazo.
- 50

Por otro lado, este documento indica que la huperzina permite tratar el dolor inhibiendo los receptores de NMDA. Sin embargo, se sabe que los antagonistas de los receptores de NMDA tienen propiedades antinociceptivas en el modelo de ligadura del nervio ciático (Mao et al., Brain Res. 1993 Mar 5,605(1): 164-8). Estos diferentes elementos ilustran correctamente la complejidad del campo y la completa imposibilidad de razonar de forma lineal: neuropatía = 1 causa = 1 mecanismo = 1 tratamiento.

Entre todas las posibilidades, los inventores han descubierto que los inhibidores reversibles de la acetilcolinesterasa de acción central permiten prevenir, reducir, incluso eliminar, los síntomas de las neuropatías quimioinducidas, especialmente los dolores y los problemas de sensibilidad.

Dicho de otra manera, la administración de inhibidores reversibles de la acetilcolinesterasa de acción central permite prevenir y/o reducir, incluso eliminar, la neurotoxicidad de los compuestos antineoplásicos neurotóxicos, tanto en la fase crónica como en la fase aguda.

En ese caso, la composición de acuerdo con la invención tiene gran interés terapéutico. Los inhibidores reversibles de la acetilcolinesterasa de acción central permiten efectivamente evitar que la neuropatía se convierta en crónica, a medida que progresan los ciclos de quimioterapia. En consecuencia, el recurso a dichos inhibidores que tienen efecto preventivo y curativo del dolor neuropático (incluso de otros problemas de sensibilidad) garantizaría una comodidad muy apreciable para el paciente, permitiendo al mismo tiempo mantener el ritmo recomendado de ciclos, las posologías de los antineoplásicos, y evitar la interrupción del tratamiento de los pacientes. De este modo, las posibilidades del paciente frente a la enfermedad, después del tratamiento, serían mejores.

Según la invención, dicho inhibidor reversible de la acetilcolinesterasa de acción central se selecciona entre el grupo que comprende donepezilo, una de sus sales farmacéuticamente aceptables, uno de sus enantiómeros farmacéuticamente aceptables, uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables, o su mezcla. Este inhibidor tiene la ventaja de haber sido autorizado para el tratamiento de demencias, especialmente, en seres humanos. De este modo, ya se han aportado las pruebas de su eficacia y su relativa inocuidad en seres humanos. La denominación de IUPAC del donepezilo es la siguiente: (RS)-2-[(1-bencil-4-piperidil)metil]-5,6-dimetoxi-2,3-dihidroinden-1-ona). Por "sal farmacéuticamente aceptable", se entienden las sales de ácidos inorgánicos u orgánicos tales como los clorhidratos, los bromhidratos, los sulfatos, los nitratos, los fosfatos, los formiatos, los acetatos, los oxalatos, los succinatos, los maleatos, los fumaratos, los sacaratos, o de sales no tóxicas de bases tales como sodio, potasio, calcio, magnesio, cinc.

De forma más preferida, dicho inhibidor es una sal de donepezilo; de forma aún más preferida, dicho inhibidor es el clorhidrato de donepezilo. El donepezilo conlleva pocos efectos adversos, lo que puede apreciar un paciente que, por ejemplo, ya debe soportar los efectos adversos de la quimioterapia contra el cáncer. El clorhidrato de donepezilo se comercializa en la actualidad con la denominación comercial de Aricept™ por los laboratorios Pfizer (Estados Unidos).

Ventajosamente, la composición de acuerdo con la invención se utiliza para el tratamiento y/o prevención de los síntomas de neuropatías inducidas por un compuesto antineoplásico seleccionado entre una sal de platino, bortezomib, talidomida, un veneno del huso mitótico o su mezcla, comprendiendo dicha composición al menos un inhibidor reversible de la acetilcolinesterasa de acción central tal como se ha definido anteriormente. De forma aún más preferida, dicho compuesto antineoplásico es una sal de platino seleccionada entre el carboplatino, cisplatino, oxaliplatino y su mezcla.

Efectivamente, los inventores han descubierto que la administración de inhibidores reversibles de la acetilcolinesterasa de acción central junto con y/o además de una quimioterapia con sales de platino permite prevenir y/o tratar el desarrollo de la neuropatía asociada.

Las sales de platino tienen el inconveniente de conllevar numerosos efectos secundarios que necesitan la adaptación posológica, incluso la suspensión del tratamiento, comprometiendo de hecho las posibilidades del paciente. Los inventores han descubierto que la administración de donepezilo, especialmente el clorhidrato de donepezilo, permitiría reducir los signos de neuropatía inducida por estos compuestos neurotóxicos.

Hasta el momento, los pacientes en quimioterapia con una sal de platino y que desarrollan una neuropatía quimioinducida se abordan mediante tratamientos convencionales, normalmente utilizados en dolores neuropáticos traumáticos y con muy pocos resultados (Finnerup et al., Lancet Neurol. 2015; Hershman et al., J Clin Oncol. 2014). Y por ese motivo, este enfoque terapéutico no tiene en cuenta la especificidad del mecanismo causal de la neurotoxicidad de las sales de platino. Los inventores, mediante su invención, ofrecen por tanto una alternativa terapéutica eficaz a los pacientes en quimioterapia con sales de platino, especialmente con oxaliplatino.

Dicho compuesto antineoplásico puede, de forma análoga o alternativa, seleccionarse entre los venenos del huso mitótico. Esta clase de antineoplásico bloquea la división celular de las células cancerosas alterando el huso mitótico y, especialmente, bloqueando la polimerización o despolimerización de los microtúbulos. Las células cancerosas se diferencian de las células no cancerosas en que proliferan mucho más rápidamente, de esta forma, la frecuencia de mitosis es más alta que la de las células no cancerosas. El uso de venenos del huso mitótico permite por tanto dirigirse más específicamente a las células cancerosas que a las células no cancerosas.

En particular, el veneno del huso mitótico se puede seleccionar entre los compuestos de la clase de los taxanos, los compuestos de la clase de las epotilonas, los alcaloides de la vinca de Madagascar o su mezcla.

5 Dicho compuesto antineoplásico neurotóxico puede, de forma análoga o alternativa, seleccionarse entre los compuestos de la familia de las epotilonas. Las epotilonas son una clase de antineoplásicos que actúan análogamente a los compuestos de la familia de los taxanos, pero son más eficaces y presentan menos efectos adversos. Las epotilonas se fijan al heterodímero  $\alpha\beta$ -tubulina y bloquean de esta forma la polimerización de los microtúbulos.

10 Dicho compuesto antineoplásico neurotóxico puede, de forma análoga o alternativa, seleccionarse entre los compuestos de la familia de los taxanos; preferentemente, entre el grupo que comprende paclitaxel, docetaxel y su mezcla. El paclitaxel (Taxol™, Abraxane™) es un antimitótico utilizado principalmente para el tratamiento del cáncer de mama, ovarios y pulmón. El docetaxel (Taxotere™) se utiliza principalmente para el tratamiento del cáncer de mama.

15 Dicho compuesto puede, de forma análoga o alternativa, seleccionarse entre los alcaloides de la vinca de Madagascar; preferentemente entre el grupo que comprende vincristina, vinblastina y su mezcla. La vincristina (comercializada con el nombre Oncovin) es un antimitótico utilizado principalmente para el tratamiento del cáncer de pulmón, el linfoma no de Hodgkin y el linfoma de Hodgkin, la leucemia y el mieloma múltiple. La vinblastina (comercializada con los nombres Velban y Alkaban-AQ) se utiliza en el tratamiento de los cánceres de ovario, de la vesícula, del riñón, de mama, del testículo, de los linfomas.

20 Dicho compuesto puede, de forma análoga o alternativa, seleccionarse entre bortezomib, talidomida y su mezcla. El bortezomib (Velcade®) es un inhibidor del proteosoma, especialmente indicado para el tratamiento del mieloma múltiple. La talidomida (Celgène®, Immunoprin®, Thalidomid®) se utiliza principalmente para el tratamiento del mieloma múltiple.

En una realización, la composición de acuerdo con la invención comprende entre 1 mg y 25 mg, preferentemente entre 6 mg y 12 mg, de forma especialmente preferida de 5 a 10 mg, de clorhidrato de donepezilo. Se debe indicar que 10 mg de clorhidrato de donepezilo corresponden a 9,12 mg de donepezilo.

25 La dosis administrada puede variar dependiendo del peso, de la edad y del tamaño del paciente, así como en función del método de administración, y de la forma farmacéutica.

La composición de acuerdo con la invención se puede administrar por vía enteral (vía oral, vía perlingual, vía rectal) o por vía parenteral (inyección intramuscular, inyección intravenosa o inyección subcutánea).

30 En una realización ventajosa, la composición se administra por vía oral. Esta forma de administración es preferible porque es más práctica y más sencilla para el paciente que una solución inyectable. De esta forma, la composición se puede conformar como un comprimido revestido con película, una cápsula, una gragea, un comprimido efervescente o dispersable, o una solución para beber como un jarabe, una solución, una suspensión.

La composición de acuerdo con la invención también se puede administrar como un comprimido de liberación prolongada o retardada.

35 Cuando la composición de acuerdo con la invención está en forma inyectable, puede estar en forma de solución, emulsión o suspensión.

40 En una realización preferida, la composición de acuerdo con la invención se administra antes de la administración de los compuestos antineoplásicos neurotóxicos. Esta opción permite potenciar los efectos del inhibidor reversible de la acetilcolinesterasa de acción central dejándole tiempo para actuar y evitando que la neuropatía y/o los dolores neuropáticos asociados se desarrollen. Efectivamente, los inventores han comprobado que es más eficaz evitar que el dolor aparezca y se instale que tratarlo una vez que han aparecido los primeros signos. La administración profiláctica de al menos un inhibidor reversible de la acetilcolinesterasa de acción central, antes de la administración de al menos un compuesto antineoplásico neurotóxico, especialmente una sal de platino, permite evitar el desarrollo del dolor neuropático.

45 Los compuestos antineoplásicos neurotóxicos son tal como se han definido anteriormente.

Ventajosamente, la composición de acuerdo con la invención se administra inicialmente a una dosis de 5 mg/día durante un plazo de 4 a 6 semanas, después a una dosis de 10 mg/día durante un plazo de 4 a 6 semanas.

50 Se puede prever aumentar progresivamente la dosis de la composición de acuerdo con la invención en tramos crecientes de 5 mg/día, pudiendo durar cada tramo entre 2 y 4 semanas, de forma que el paciente se acostumbre progresivamente a la composición, hasta alcanzar una dosis máxima de 10 mg/día, incluso 25 mg/día.

En una realización interesante, la composición de acuerdo con la invención se administra a una hora regular.

Según la invención, la composición comprende además al menos un adyuvante farmacéuticamente aceptable. Ejemplos de adyuvantes son agua, conservantes, antioxidantes, colorantes, disolventes, transportadores,

estabilizadores, espesantes, lubricantes, perfumes o excipientes que permitan aumentar la acción del inhibidor reversible de la acetilcolinesterasa de acción central, su absorción, su metabolismo y/o su excreción.

5 Otro objeto de la invención se refiere al uso de al menos un inhibidor reversible de la acetilcolinesterasa de acción central para el tratamiento y/o prevención de neuropatías quimioinducidas y sus síntomas (especialmente los dolores neuropáticos y problemas de sensibilidad asociados).

Dichas neuropatías quimioinducidas se pueden inducir mediante la administración de un compuesto antineoplásico neurotóxico. Dicho inhibidor reversible de la acetilcolinesterasa de acción central y dicho compuesto neurotóxico son como se han definido anteriormente.

10 Dicho inhibidor reversible de la acetilcolinesterasa de acción central se puede seleccionar entre el grupo que comprende donepezilo, una de sus sales farmacéuticamente aceptables, uno de sus enantiómeros farmacéuticamente aceptables, uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables, o su mezcla.

15 De manera particularmente ventajosa, la invención se refiere al uso de al menos un inhibidor reversible de la acetilcolinesterasa de acción central para la prevención y/o tratamiento de las neuropatías y sus síntomas (especialmente, los dolores neuropáticos y los problemas de sensibilidad asociados) inducidas por un compuesto antineoplásico neurotóxico seleccionado entre una sal de platino, un compuesto de la familia de los taxanos, un alcaloide de la vinca de Madagascar, bortezomib, talidomida o su mezcla.

Los inhibidores reversibles de la acetilcolinesterasa y los compuestos antineoplásicos neurotóxicos son tal como se han definido anteriormente.

20 En una realización interesante, la invención se refiere al uso de una sal de donepezilo, preferentemente el clorhidrato de donepezilo, para la prevención y/o el tratamiento de los síntomas de las neuropatías (especialmente, los dolores neuropáticos y problemas de sensibilidad asociados) inducidos por la administración de al menos una sal de platino.

La sal de platino se puede seleccionar entre el carboplatino, cisplatino, oxaliplatino y su mezcla.

Preferentemente, dicho inhibidor reversible de la acetilcolinesterasa de acción central se administra al paciente a una hora regular.

25 En una realización interesante de acuerdo con la invención, la etapa de administración de dicho inhibidor reversible de la acetilcolinesterasa de acción central se realiza en tramos sucesivos de 4 a 6 semanas para aumentar la dosis en 5 mg por tramo. En otras palabras, la etapa de administración de dicho inhibidor reversible de la acetilcolinesterasa comprende:

- 30
- una primera subetapa de 2 a 4 semanas durante la cual el paciente recibe una dosis de 5 mg/día; y
  - una segunda subetapa durante la cual el paciente recibe una dosis de 10 mg/día.

Preferentemente, la segunda subetapa dura entre 4 y 6 semanas.

35 La etapa de administración de dicho inhibidor reversible de la acetilcolinesterasa de acción central puede comprender al menos dos subetapas, cada una de 4 a 6 semanas, manteniéndose la dosis diaria de al menos un inhibidor reversible de la acetilcolinesterasa constante durante el plazo de cada tramo, y aumentándose en 5 mg/día al finalizar cada uno de los tramos.

Otro objeto de la invención se refiere a un estuche, designado con el término "kit" en inglés, que comprende al menos un compuesto antineoplásico neurotóxico seleccionado entre el grupo que comprende una sal de platino, bortezomib, talidomida, un veneno del huso mitótico o su mezcla; y el inhibidor reversible de la acetilcolinesterasa de acción central donepezilo. Los venenos del huso mitótico son como se han definido anteriormente.

40 Dicho inhibidor reversible de la acetilcolinesterasa de acción central y dicho compuesto antineoplásico son tal como se han definido anteriormente.

### **5. Lista de las figuras**

45 Otras características y ventajas de la invención se pondrán más claramente de manifiesto tras la lectura de la siguiente descripción de una realización preferida, que se proporciona como un mero ejemplo ilustrativo y no como una limitación, y de los dibujos anexos, entre los que:

- la figura 1 muestra un gráfico que ilustra el efecto de una administración de donepezilo (5 mg/kg, vía oral) sobre la alodinia mecánica después de una administración crónica de oxaliplatino en ratas;
- la figura 2 muestra un gráfico que presenta los resultados de una administración de donepezilo (5 mg/kg, vía oral) sobre la alodinia al frío después de una administración crónica de oxaliplatino en ratas;
- 50 - la figura 3 muestra un gráfico que ilustra el efecto preventivo de la administración crónica de donepezilo (5 mg/kg, 2 veces al día, vía oral) sobre la alodinia mecánica después de la administración crónica de oxaliplatino en ratas;
- la figura 4 muestra un gráfico que demuestra el efecto preventivo de la administración crónica de donepezilo (5

- mg/kg, 2 veces al día, vía oral) sobre la alodinia al frío después de la administración crónica de oxaliplatino;
- la figura 5 muestra un gráfico que ilustra el efecto de una administración de donepezilo (5 mg/kg, vía oral) sobre la ansiedad en ratas tratadas o no con oxaliplatino.

## **6. Descripción de una realización de la invención**

- 5 El principio general de la invención se basa en la administración de al menos un inhibidor reversible de la acetilcolinesterasa de acción central para prevenir o tratar las neuropatías quimioinducidas y sus síntomas.

En particular, la invención comprende, en uno de sus aspectos especialmente interesante, la administración de al menos un inhibidor reversible de la acetilcolinesterasa de acción central antes y/o concomitante con la administración de un compuesto antineoplásico neurotóxico seleccionado entre una sal de platino, bortezomib, talidomida, un veneno del huso mitótico tal como un compuesto de la familia de los taxanos o un compuesto de la familia de las epotilonas, un alcaloide de la vinca de Madagascar, o su mezcla.

10 Las sales de platino tales como el oxaliplatino, el carboplatino y el cisplatino se utilizan actualmente para el tratamiento de determinadas formas de cáncer. Todos ellos muestran una neurotoxicidad más o menos importante dependiendo de las moléculas, siendo el oxaliplatino la sal de platino más neurotóxica. Esta neurotoxicidad se manifiesta de forma aguda después de cada administración de oxaliplatino al paciente, y se vuelve crónica a medida que el paciente recibe dosis de las sales de platino (cisplatino, carboplatino y oxaliplatino). Esta neurotoxicidad se manifiesta por la aparición de signos que aparecen en los dolores neuropáticos como sensación de quemazón, hormigueo, entumecimiento, alodinia, parestesia que persisten mucho después de la interrupción del tratamiento. Los inventores han observado de manera sorprendente que la administración de una dosis diaria del inhibidor reversible de la acetilcolinesterasa de acción central concomitante con una inyección de sales de platino permite reducir el dolor neuropático producido por dichas sales, y evitar el desarrollo de un dolor crónico. También constataron que la administración de un inhibidor reversible de la acetilcolinesterasa de acción central antes de administrar una sal de platino permitía reducir adicionalmente el dolor neuropático, incluso prevenirlo. Las ventajas de la invención se demuestran mediante los ejemplos comparativos siguientes.

### 25 6.1. Protocolo experimental

#### 6.1.1. Condiciones experimentales

Como se ha indicado anteriormente, el oxaliplatino es una sal de platino de tercera generación sucesora del carboplatino y del cisplatino. Siendo el oxaliplatino la más neurotóxica de dichas sales, los experimentos se llevaron a cabo utilizando oxaliplatino en ratas Sprague-Dawley macho.

30 El oxaliplatino (Leancare, Reino Unido) se disolvió en una solución de glucosa al 5% hasta una concentración final de 2 mg/ml para obtener un volumen de inyección de 1 ml/kg. La solución de oxaliplatino se inyectó 2 veces a la semana a los animales por vía intravenosa durante un período de 4,5 semanas (dosis acumulada de 18 mg/kg). Los animales del grupo del control recibieron una inyección de glucosa al 5% por la misma vía, con la misma frecuencia y el mismo volumen.

35 El clorhidrato de donepezilo se utilizó como ejemplo de inhibidor reversible de la acetilcolinesterasa de acción central (Aricept™ 10 mg, Pfizer, Estados Unidos). Para simplificar la explicación, el clorhidrato de donepezilo se denominará en los siguientes ejemplos con el término de "donepezilo". Se presenta en la forma de comprimidos revestidos de película. Estos comprimidos se redujeron a polvo fino y posteriormente se suspendieron en agua que contenía un 0,5% de carboximetilcelulosa (Sigma-Aldrich, Francia) para obtener una solución de 4 mg/ml. El donepezilo se administró por vía oral a una dosis única de 5 mg/kg. Los animales del grupo del control recibieron simplemente una administración de carboximetilcelulosa al 0,5% por la misma vía, con el mismo volumen y la misma frecuencia.

Se establecieron diferentes grupos de animales para comparar las condiciones:

- un grupo de control de 8 ratas solo recibió soluciones de control (glucosa al 5% y carboximetilcelulosa al 0,5%) (grupo Simulado);
- 45 – un grupo de 8 ratas que había recibido una solución de oxaliplatino y una solución de carboximetilcelulosa al 0,5% (grupo O);
- un grupo de 8 ratas que había recibido una solución de glucosa al 5% y una solución de donepezilo (grupo D);
- un grupo de 8 ratas que había recibido una solución de oxaliplatino y una solución de donepezilo (Grupo O-D).

#### 6.1.2. Ensayos de comportamiento

50 La alodinia, al frío o mecánica, corresponde a una sensación de dolor sentido después de un estímulo normalmente indoloro en un individuo de comportamiento normal. Este fenómeno es característico del dolor neuropático. Se realizaron diferentes ensayos de comportamiento para evaluar el dolor neuropático en los animales.

Ensayo de Von Frey: alodinia mecánica

El aparato electrónico de Von Frey (Chaplan et al., 1994) incluye un mango portátil compuesto de una punta de plástico conectada a un transductor dinamométrico. Las ratas se introdujeron en cajas de plexiglás, dispuestas sobre una rejilla elevada. Tras un periodo de aclimatación de las ratas, se aplicó la punta de forma perpendicular en el centro de las 5 almohadillas plantares de cada pata posterior. La presión aplicada se aumenta progresivamente hasta provocar un reflejo de retirada de la pata. La intensidad del estímulo, la presión máxima aplicada (expresada en gramos) se registra en el aparato durante la retirada de la pata.

Ensayo de interacción social: ansiedad

Este ensayo se lleva a cabo en una pista provista de una cámara en la que dos animales se encuentran durante 10 minutos. El objetivo de este ensayo es medir el tiempo de interacción entre los animales. Los dos animales estudiados siempre forman parte del mismo grupo de condición experimental para evitar que el comportamiento de una rata influya sobre la otra. Las ratas interactúan entre sí por husmeo, aseo, persecución... Un aumento en las interacciones indica un estado no ansioso de la rata, mientras que la disminución y una tendencia a la postración indica un estado de ansiedad del animal. Al principio del experimento, los animales se colocan en las esquinas opuestas de la pista y el experimentador retira la pieza. La pista se limpia entre dos ensayos consecutivos para evitar que los olores de las ratas anteriores perturben los resultados.

Ensayo de inmersión de la cola: alodinia al frío

La cola de las ratas se sumerge en un baño de agua fría (10°C). La inmersión se mantiene hasta que el animal retira su cola. Se cronometra el tiempo de latencia hasta la retirada. Cada medición se realiza por triplicado.

20 6.2. Resultados

Los resultados se analizaron según el método ANOVA de mediciones repetidas (2 factores).

En las figuras 1 a 6, las estrellas indican la significancia de los resultados entre el grupo O y el grupo Simulado según la escala siguiente:

- \* =  $p < 0,05$ ;
- \*\* =  $p < 0,01$ ;
- \*\*\* =  $p < 0,001$ .

Los círculos indican la significancia de los resultados entre el grupo O y el grupo D según la escala siguiente:

- □ =  $p < 0,05$ ;
- □□ =  $p < 0,01$ ;
- □□□ =  $p < 0,001$ .

Las almohadillas indican la significancia de los resultados entre el grupo O y el grupo Simulado según la escala siguiente:

- # =  $p < 0,05$ ;
- ## =  $p < 0,01$ ;
- ### =  $p < 0,001$ .

6.2.1. Efecto de una toma de donepezilo sobre la neuropatía inducida por oxaliplatino

Se estudiaron los efectos de la administración de una dosis de donepezilo de 5 mg/kg sobre la alodinia mecánica estática y al frío. Para estos experimentos, el donepezilo se administró a las ratas al finalizar el protocolo de inyección del oxaliplatino, es decir, 31 días después de la primera administración de oxaliplatino, para evaluar el efecto curativo del donepezilo. Los ensayos se realizaron durante un periodo de 3 horas, en los 4 grupos de ratas. El tiempo t0 corresponde al momento de la inyección. Los resultados se presentan en las figuras 1 y 2 siguientes.

La figura 1 muestra los resultados del experimento de alodinia estática, evaluada mediante la prueba de Von Frey electrónica. Como se puede comprobar, los animales tratados con oxaliplatino (grupo O) mostraron una disminución del umbral de la retirada de la pata con respecto al grupo Simulado. En otras palabras, los animales del grupo O sienten dolor a una estimulación menor con respecto al grupo Simulado. Esto es consistente con los datos clínicos recopilados en seres humanos. Por el contrario, se comprueba que los animales del grupo O-D muestran una mejora significativa del umbral de retirada de la pata al cabo de 30 min que se mantiene hasta 60 minutos después de la administración del donepezilo.

La figura 2 muestra los resultados del experimento de alodinia al frío, evaluada mediante el ensayo de inmersión de la cola en agua a 10°C. Las observaciones son similares a las de la figura 1. El grupo O muestra un umbral de la retirada de la cola significativamente más bajo que en el grupo Simulado, los que significa que las ratas tratadas con

oxaliplatino tienen una sensibilidad al frío aumentada con respecto a las ratas tratadas con los vehículos. Los resultados del grupo O-D demuestran que la administración de donepezilo permite a las ratas aumentar su tolerancia al frío o, dicho de otra forma, de disminuir la alodinia al frío, al cabo de 30 minutos y hasta 120 minutos después de finalizar la administración.

5 En conclusión, estos ensayos demuestran que la administración de un inhibidor reversible de la acetilcolinesterasa de acción central permite reducir considerablemente los síntomas del dolor neuropático inducido por una exposición a las sales de platino. El inhibidor reversible de la acetilcolinesterasa de acción central permite revertir los signos de dolor neuropático en solo 30 minutos. Estos resultados demuestran que la administración de un inhibidor reversible de la acetilcolinesterasa de acción central permite suprimir el dolor neuropático inducido por oxaliplatino tras su aparición.

#### 10 6.2.2. Efecto preventivo de una administración repetida de donepezilo sobre la neuropatía inducida por oxaliplatino

El experimento del punto 6.2.2 se llevó a cabo en el mismo modelo animal que reproduce la neuropatía inducida por oxaliplatino, salvo que el estudio se realizó entre el D0 y el D28. Las ratas recibieron una dosis de 5 mg/kg de donepezilo dos veces al día durante 2 semanas (del día 14 al día 28). El tratamiento con donepezilo se aplicó antes de la aparición de los síntomas de alodinia táctil y térmica para evaluar su efecto preventivo.

15 La figura 3 muestra los resultados del estudio de alodinia mecánica, evaluada según la prueba de Von Frey. La figura 4 muestra los resultados del efecto de una administración crónica de donepezilo sobre la alodinia al frío, evaluada mediante el ensayo de inmersión de la cola.

20 Como se puede observar en las figuras 3 y 4, se comprueba que el grupo O muestra una mayor sensibilidad a la estimulación mecánica (figura 3) y al frío (figura 4) con respecto al grupo Simulado. Esta observación es consistente con los resultados de los ensayos del experimento 6.2.1 y los datos clínicos en seres humanos.

25 Por el contrario, las figuras 3 y 4 demuestran que los animales tratados con donepezilo de forma crónica (grupo O-D) tienen umbrales de dolor significativamente más elevados que los animales tratados solamente con oxaliplatino (grupo O). Hecho interesante: los animales del grupo O-D muestran umbrales de respuesta al frío y a la estimulación mecánica similares con respecto a los grupos Simulado y D. Esto demuestra que una administración crónica de un inhibidor reversible de la acetilcolinesterasa de acción central permite prevenir el desarrollo del dolor neuropático inducido por las sales de platino, y esto hasta finalizar el estudio.

#### 30 6.2.3. Efecto de una administración de donepezilo sobre la neuropatía inducida por oxaliplatino: evaluación de la ansiedad

35 El efecto del donepezilo sobre la ansiedad se estudió en los 4 grupos mediante el ensayo de interacción social. El ensayo se realizó al finalizar el protocolo de administración del oxaliplatino, es decir, el día 31. Se administró una dosis de 5 mg/kg a los animales de los grupos D y O-D 30 minutos antes del ensayo. Los resultados del ensayo de interacción social se presentan en la figura 5. Cuanto menor es el tiempo de interacción social, más ansiedad tiene el animal.

40 Como se puede observar, los animales del grupo O están significativamente más ansiosos que los animales del grupo Simulado. Los animales del grupo D tienen un nivel de ansiedad similar a los del grupo Simulado, no siendo significativa la diferencia. Por el contrario, los animales del grupo O-D tienen un nivel de ansiedad equivalente a los del grupo Simulado y significativamente inferior a los del grupo O. En otras palabras, la administración de un inhibidor de la acetilcolinesterasa de acción central permite reducir la ansiedad asociada a los dolores neuropáticos inducidos por una exposición a sales de platino.

### 45 **7. Conclusión**

50 Como esto ha demostrado, las sales de platino, y de oxaliplatino de forma concreta, inducen por lo general un dolor neuropático en los animales tratados que se manifiesta normalmente por una alodinia mecánica, una alodinia al frío; va acompañada de un nivel de ansiedad significativamente más elevado que en los sujetos no tratados. La administración de al menos un inhibidor reversible de la acetilcolinesterasa de acción central tras la administración de al menos una sal de platino permite reducir los síntomas del dolor neuropático, como se ha demostrado en el punto 6.2.1. Una administración de ese tipo de forma crónica también permite prevenir el desarrollo del dolor neuropático, como se ha probado en el punto 6.2.2. Para terminar, la administración de al menos un inhibidor reversible de la acetilcolinesterasa de acción central permite reducir también la ansiedad del animal que padece dolor neuropático.

55 En consecuencia, la composición de acuerdo con la invención permite reducir y prevenir las manifestaciones sensoriales, y especialmente el dolor, vinculadas a las neuropatías inducidas por las sales de platino. Esto es interesante porque los ciclos de quimioterapia con sales de platino están planificados. Por tanto, es posible administrar al menos un inhibidor reversible de la acetilcolinesterasa de acción central de forma preventiva, antes o durante el ciclo de quimioterapia con sales de platino, para evitar el desarrollo del dolor neuropático.

Los inventores proponen, por tanto, una alternativa terapéutica eficaz y dirigida a los tratamientos actuales centrados en la atenuación de los síntomas.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Composición para su uso en el tratamiento y/o prevención de neuropatías quimioinducidas y de sus síntomas, comprendiendo dicha composición al menos un inhibidor reversible de la acetilcolinesterasa de acción central seleccionada entre el grupo que comprende donepezilo, una de sus sales farmacéuticamente aceptables, uno de sus enantiómeros farmacéuticamente aceptables, y siendo dicha neuropatía quimioinducida una neuropatía inducida por un compuesto antineoplásico seleccionado entre una sal de platino, bortezomib, talidomida, un veneno del huso mitótico o su mezcla.
2. Composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 1 en la que dicho inhibidor es el clorhidrato de donepezilo.
- 10 3. Composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 en la que dicho compuesto antineoplásico neurotóxico se selecciona entre las sales de platino; preferentemente, entre el grupo que comprende cisplatino, carboplatino, oxaliplatino y su mezcla.
4. Composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 en la que dicho compuesto antineoplásico neurotóxico es un veneno del huso mitótico seleccionado entre los alcaloides de la vinca de Madagascar, los compuestos de la familia de las epotilonas, los compuestos de la familia de los taxanos o su mezcla.
- 15 5. Composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 4 en la que dicho compuesto antineoplásico neurotóxico se selecciona entre los alcaloides de la vinca de Madagascar; preferentemente entre la vincristina, o su mezcla.
6. Composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 en la que dicho compuesto antineoplásico neurotóxico se selecciona entre bortezomib, talidomida o su mezcla.
- 20 7. Composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 2 que comprende entre 1 y 25 mg, de preferencia entre 6 y 12 mg, de forma especialmente preferida de 5 a 10 mg de clorhidrato de donepezilo.
8. Composición para el uso de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores **caracterizada porque** la composición se administra por vía oral.
- 25 9. Estuche que comprende un compuesto antineoplásico neurotóxico seleccionado entre una sal de platino, bortezomib, talidomida, un veneno del huso mitótico o su mezcla; y un inhibidor reversible de la acetilcolinesterasa de acción central seleccionado entre el grupo que comprende donepezilo, una de sus sales farmacéuticamente aceptables, uno de sus enantiómeros farmacéuticamente aceptables.

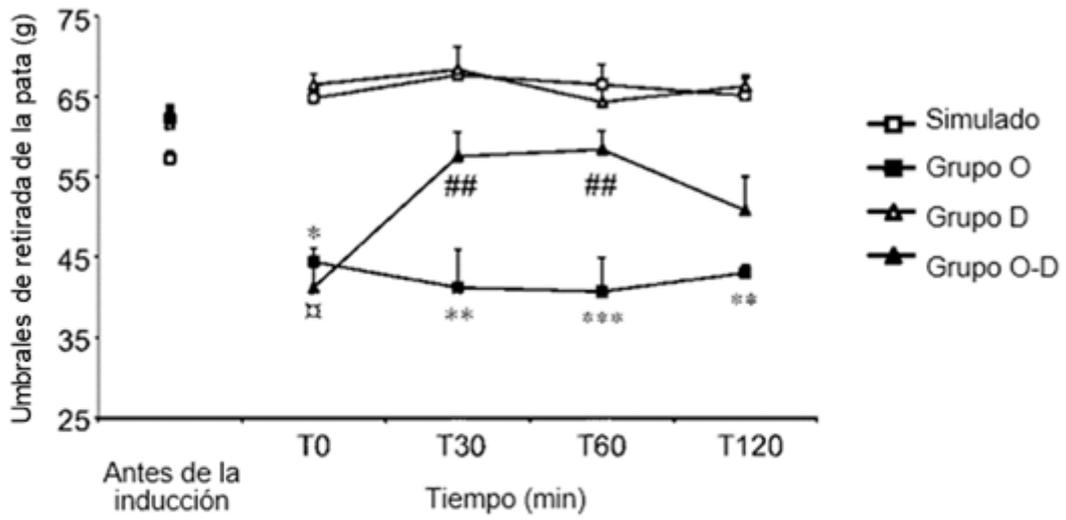


Fig. 1

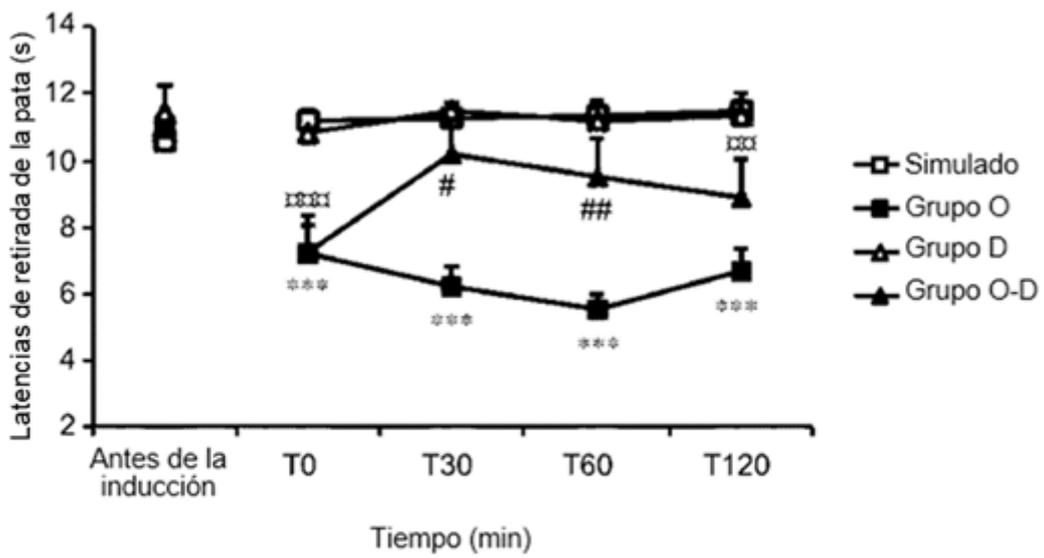


Fig. 2

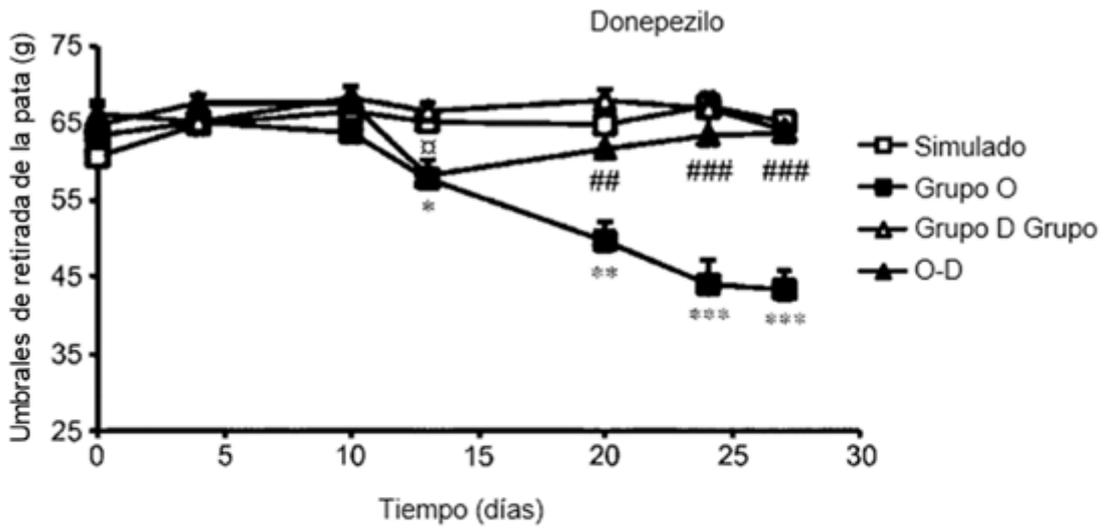


Fig. 3

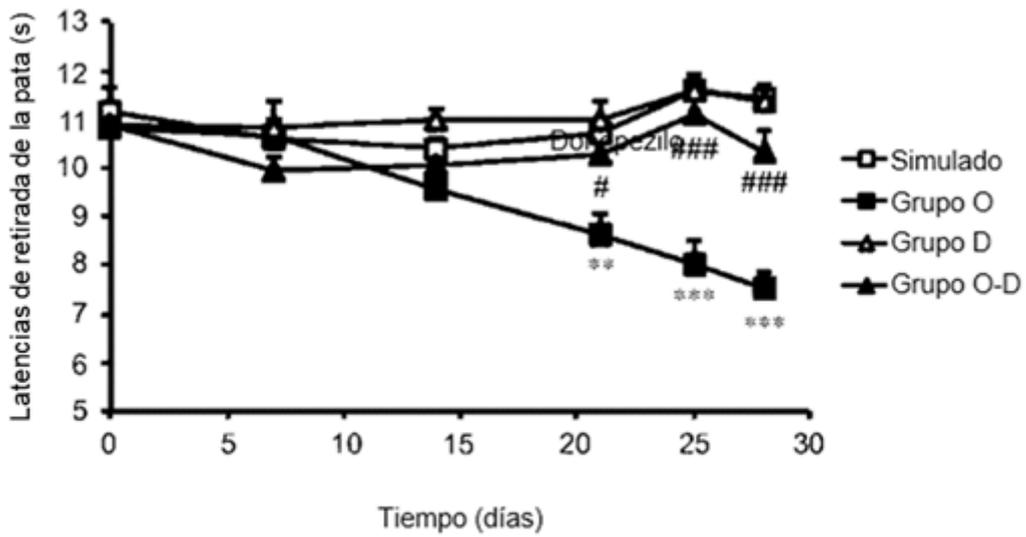


Fig. 4

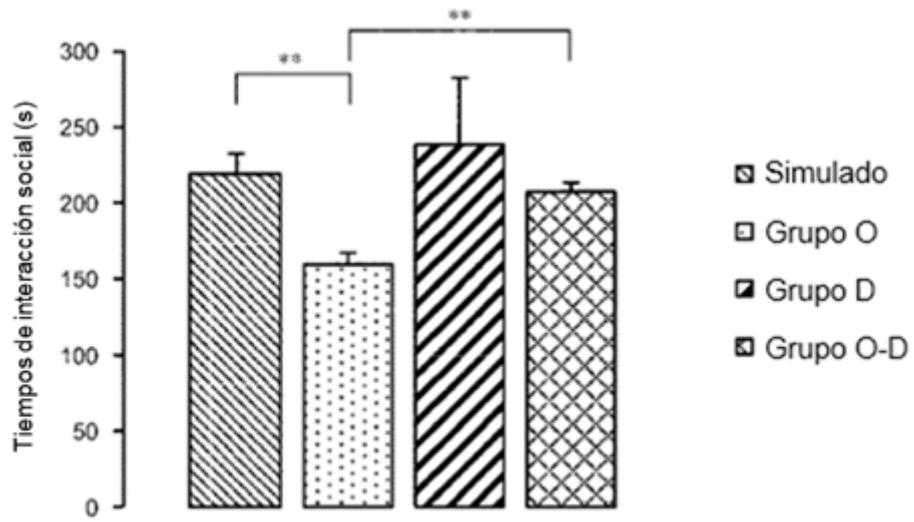


Fig. 5