

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 981 848**

51 Int. Cl.:

A61K 35/74 (2015.01)

A61K 38/16 (2006.01)

A61P 25/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.09.2021** **PCT/EP2021/075902**

87 Fecha y número de publicación internacional: **31.03.2022** **WO22063761**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.09.2021** **E 21777801 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.04.2024** **EP 4216980**

54 Título: **C-ficocianina para usar en el tratamiento y/o la prevención de la neuropatía periférica**

30 Prioridad:

22.09.2020 EP 20382835

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

10.10.2024

73 Titular/es:

ANILUR PHARMA, S.L. (100.0%)

C. Dalia, 35

08195 Sant Cugat del Valles (Barcelona), ES

72 Inventor/es:

SAN GABRIEL ALCOLEA, CONSUELO;

GASCÓN VILAPLANA, PERE y

BLUM, EMMANUEL

74 Agente/Representante:

CONTRERAS PÉREZ, Yahel

ES 2 981 848 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

C-ficocianina para usar en el tratamiento y/o la prevención de la neuropatía periférica

- 5 Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud de Patente Europea n.º 20382835.5 presentada el 22 de septiembre de 2020.

Campo de la invención

- 10 La presente invención se refiere a C-ficocianina para usar en el tratamiento y/o la prevención de la neuropatía periférica.

Antecedentes de la técnica

- 15 La neuropatía periférica (NP) es provocada por un trastorno que daña directamente los tejidos neurales o afecta a los tejidos neurales. El origen (causas) y el mecanismo que puede provocar la NP pueden ser muy variados, pero todas las NP comparten una fisiopatología común que implica una generación extensa de especies reactivas de oxígeno (ERO), daño mitocondrial, degeneración del axón, desmielinización (pérdida de la vaina de mielina) y vías metabólicas alteradas, entre otros. Expresan disfunción mitocondrial, estrés oxidativo y neuroinflamación.

- 20 Dependiendo del tipo de tejidos neurales que se ven afectados, la neuropatía periférica puede clasificarse en neuropatía sensorial, neuropatía motora y neuropatía autonómica. Suele comenzar con alteraciones en las percepciones sensoriales y puede ir seguido de disfunciones viscerales o alteración de la motilidad. En caso de neuropatía sensorial, un paciente puede sentir entumecimiento al tacto, sacudidas, una capacidad reducida para
25 detectar cambios de temperatura, sensación de hormigueo, dolor urente, así como alodinia cutánea o similares. Al mismo tiempo, la neuropatía motora viene acompañada de alteración del equilibrio, debilidad de la fuerza muscular y un paciente con neuropatía autonómica experimenta, dependiendo del órgano afectado por la neurona correspondiente, incontinencia urinaria debido al debilitamiento de la actividad de control de la vejiga, o tiene presión arterial y latidos del corazón anormales.

- 30 Los síntomas pueden variar de leves a graves. Los síntomas agudos de la NP pueden aparecer durante los tratamientos, o después de que estos ya hayan finalizado, empeorando durante los tratamientos activos. Los síntomas agudos de la NP pueden volverse crónicos y persistir durante meses y años o incluso durar toda la vida. Por tanto, la calidad de vida de los pacientes que padecen NP puede verse así considerablemente mermada y, en muchos casos,
35 permanentemente disminuida a causa de los mismos. Es conocido en el estado de la técnica enfermedades y afecciones que (independientemente del origen y mecanismo) implican daños neurotóxicos (NP) como resultado de una inflamación crónica o aguda, aumento del estrés oxidativo, y/o disfunción/daño mitocondrial. Algunas de estas enfermedades o afecciones que provocan NP son las siguientes: diabetes, aterosclerosis, cáncer y la quimioterapia y la radioterapia anticancerígena, infecciones, terapia con antibióticos, terapia antirretroviral, aterosclerosis, consumo
40 crónico de alcohol, lesiones pulmonares y renales y esteatohepatitis (no alcohólica).

- La quimioterapia es una de las afecciones más comunes que induce neuropatía periférica, también denominada neuropatía periférica inducida por quimioterapia (NPIQ). Se sabe que el agente anticanceroso administrado a un paciente se acumula no sólo en los tejidos tumorales sino también en el sistema nervioso periférico, donde ejerce
45 toxicidad neuronal e induce NPIQ. De hecho, los agentes citotóxicos, más comúnmente conocidos como quimioterapia contra el cáncer, son dirigidos contra las células tumorales, con el fin de erradicarlas. Constituyen uno de los pilares de los tratamientos contra el cáncer y se administran de forma rutinaria a una media del 70 % de los pacientes con cáncer, individualmente o en diversas combinaciones en diferentes regímenes de quimioterapia. Sin embargo, los efectos citotóxicos de estas moléculas van mucho más allá de su diana prevista y afectan a todas las células que se
50 dividen activamente.

- Además de las células tumorales, afectan simultáneamente a tejidos que son particularmente vulnerables a las diversas actividades de los agentes antineoplásicos, tales como las neuronas. Inducen la muerte celular al promover la inflamación, dañando las mitocondrias, desencadenando la producción masiva de especies reactivas de oxígeno
55 (ERO) y provocando un estrés oxidativo grave. Estas actividades infligidas a las células tumorales y no tumorales son la base de los efectos indeseables de la NPIQ en un intervalo del 11 % al 87 % de los pacientes.

- Gracias a las terapias modernas, muchos pacientes sobreviven al cáncer; sin embargo, a menudo experimentan toxicidades agudas que provocan síntomas debilitantes que pueden volverse crónicos y persistir mucho después de
60 que se hayan completado los tratamientos, o incluso durante toda la vida. Los síntomas relacionados con NPIQ incluyen entumecimiento en los dedos de manos y pies, sensación de hormigueo o ardor, sensación de frío, dolor y debilitamiento del sentido del tacto y de la fuerza muscular (T. Armstrong *et al.*, 2005, Oncol Nurs Forum, v32, págs. 305-311; C. Visovsky *et al.*, 2008, Clin J Oncol Nurs, v12, págs. 243-247). Como se ha mencionado anteriormente, la calidad de vida de estos pacientes puede verse así considerablemente mermada y, en muchos casos,
65 permanentemente disminuida a causa de los mismos. De hecho, la NPIQ es una de las consecuencias agudas o

crónicas más frecuentes e incapacitantes en los supervivientes del cáncer.

Asimismo, la NPIQ también puede reducir la dosis del agente anticanceroso administrado a un paciente dependiendo de la gravedad de los síntomas o, en un caso extremo, puede finalizar anticipadamente la terapia contra el cáncer, lo que afecta negativamente a la terapia contra el cáncer. Se sabe que aproximadamente un tercio de los pacientes que reciben terapia contra el cáncer están afectados por la NPIQ, y un tercio de los pacientes con NPIQ tienen un daño neuronal permanente (A. Bhagra y R.D. Rao, 2007, *Curr Oncol Rep*, v9, págs. 290-299).

Los agentes anticancerosos que se sabe que provocan NPIQ incluyen agentes anticancerosos a base de platino (como cisplatino y oxaliplatino), agentes anticancerosos a base de taxano (como paclitaxel y docetaxel), alcaloides de la vinca (como vincristina y vinblastina), bortezomib, talidomida y sus análogos (lenalilomida), o similares. La incidencia de la NPIQ depende no sólo de los tipos, dosis y períodos de administración de los agentes anticancerosos (G. Cavaletti *et al.*, 2011, *Curr Treat Options Neurol*, v13, págs. 180-190), sino también de las condiciones de salud previas y de los factores genéticos de cada paciente. Las combinaciones de quimioterapia con mayor prevalencia de NPIQ incluyen aquellas que involucran fármacos con platino, alcaloides de la vinca, bortezomib y/o taxanos. En particular, la prevalencia de NPIQ es mayor con agentes a base de platino (oxaliplatino: 70 a 100 %), taxanos (11 a 87 %), talidomida y moléculas relacionadas (20 a 60 %), y bortezomib 36 %.

Se han utilizado agentes quimioterapéuticos taxanos para tratar sujetos con cáncer de mama, ovario, pulmón, vejiga y esófago, entre otros. Los representantes de los taxanos incluyen paclitaxel, incluyendo, sin limitación, p. ej., Taxol™, Abraxane™, y similares, y análogos de los mismos, incluyendo, sin limitación, formas poliglutamiladas de paclitaxel (Xyotax™), paclitaxel liposomal (Tocosol™), y docetaxel y análogos y formulaciones de los mismos. Sin embargo, la administración de taxanos, por ejemplo, suele estar limitada por la aparición de toxicidades graves y potencialmente mortales. En particular, el uso clínico de los taxanos a menudo implica retrasos, modificación o interrupción del uso debido a toxicidades asociadas a la quimioterapia, incluidos trastornos tóxicos de los sistemas nerviosos periféricos (incluyendo NPIQ) que provocan entumecimiento, ardor, dolor, parestesia, disestesias, pérdida sensorial, debilidad, parálisis, artralgia y mialgia. La NPIQ asociada al tratamiento con fármacos con taxanos varía de 11 a 87 %. Paclitaxel se asocia con las tasas más altas y provoca síntomas neuropáticos más intensos que docetaxel. Afecta principalmente a fibras pequeñas, produciendo parestesia, disestesias, pérdida de coordinación fina, anestesia y dolor, predominantemente en una distribución de guantes/botas. Se han utilizado agentes quimioterapéuticos análogos del platino para tratar pacientes con cánceres pulmonar, de cabeza, cuello, ovario, esófago, vejiga, testículos y otros cánceres. Los representantes de los agentes quimioterapéuticos análogos del platino incluyen cisplatino, carboplatino, oxaliplatino y satraplatino. En el caso particular del oxaliplatino, se utiliza habitualmente para el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico, coleangiocarcinoma, de páncreas, de hígado, de esófago y de estómago, cánceres con alta incidencia, particularmente el colorrectal. Al igual que los taxanos y otros fármacos quimioterapéuticos, los análogos de platino se asocian a neurotoxicidad y particularmente a NPIQ. El oxaliplatino induce un amplio intervalo de alteraciones en las mitocondrias y otros orgánulos, receptores de membrana, canales iónicos, vías de señalización neuronal y neurotransmisión, lo que, en su conjunto, resulta en neuroinflamación, daño al ADN y degeneración axonal. El oxaliplatino produce espontáneamente especies reactivas de platino que liberan oxalato en el proceso, lo que puede contribuir a la neuropatía inducida por frío. De hecho, la neuropatía inducida por frío es característica de la toxicidad aguda del oxaliplatino en manos y pies, a menudo asociada a disfasia faringolaríngea, espasmos en la mandíbula y otros músculos estriados. La incidencia de NPIQ aguda por oxaliplatino es muy alta, del 65 % al 98 % de los pacientes desarrollan diferentes grados durante los tratamientos activos. La neuropatía crónica puede persistir durante más de dos años en hasta el 84 % de los pacientes, en una distribución de mano/guante. La intensidad y extensión de las formas agudas son un factor de riesgo para las formas crónicas. Por otra parte, actualmente, el cisplatino rara vez se incluye en los regímenes de quimioterapia. La incidencia de NPIQ aguda por cisplatino también es muy alta, del 49 % al 100 % de los pacientes desarrollan NPIQ en diferentes grados de tratamientos activos. Asimismo, además de la NPIQ, el cisplatino también puede provocar ototoxicidad, mielotoxicidad y nefrotoxicidad. Y, finalmente, la incidencia del carboplatino, otro miembro de la familia de las sales de platino, es del 13 % al 42 % de los pacientes tratados.

Los alcaloides de la vinca interfieren con la polimerización de tubulina, alterando el transporte axonal y produciendo axonopatía distal. También atraen células inmunitarias que median en la neuroinflamación y dañan las vainas de mielina. Aproximadamente el 40 % de los pacientes tratados con esta clase de fármacos anticancerosos desarrollan NPIQ y, en particular, los tratados con vincristina, que es el más neurotóxico de los alcaloides de la vinca (utilizado en cánceres hematológicos; leucemia plástica).

Bortezomib es un inhibidor reversible del proteasoma que se administra en el tratamiento del mieloma múltiple y ciertos tipos de linfoma. Provoca neuropatía sensitiva dolorosa y neuropatía desmielinizante, predominantemente de forma crónica, en el 34 % de los pacientes. Los síntomas pueden persistir durante meses o años después de finalizar la quimioterapia. Bortezomib provoca NPIQ a través de tres mecanismos: mejora del metabolismo de los esfingolípidos en los astrocitos, daño mitocondrial y atracción y activación de linfocitos T. Estas actividades provocan dolor neuropático mediante la liberación de glutamato, producción de ERO con estrés oxidativo posterior y neuroinflamación.

La talidomida y su análogo lenalilomida se utilizan en el tratamiento del mieloma múltiple. Inhiben la angiogénesis, modifican la síntesis de NF-κB y TNF y generan un metabolito dihidroxi que desencadena una liberación extensa de

ERO, neuropatía inductora (NPIQ) en entre el 25 y el 75 % de los pacientes.

- Por lo tanto, el tratamiento contra el cáncer con todos los principios activos anticancerosos mencionados anteriormente (agentes anticancerosos a base de platino y taxano, alcaloides de la vinca, bortezomib y talidomida y sus análogos)
 5 independientemente de las causas y el mecanismo, provoca en menor o mayor extensión toxicidad en el sistema nervioso periférico induciendo neuropatía periférica.

- La diabetes también es una enfermedad que induce neuropatía periférica, también denominada neuropatía periférica inducida por diabetes (NPD). De hecho, la diabetes se ha convertido en un problema epidémico en todo el mundo, se
 10 prevé que 366 millones de personas padecerán la enfermedad en 2030, duplicando las cifras de 2000. Además, la neuropatía periférica es la complicación más frecuente de la diabetes y la más difícil de tratar. La NPD es la principal causa de polineuropatía en los Estados Unidos EE. UU., afectando hasta al 70 % de los pacientes diabéticos, en
 15 pacientes diagnosticados desde hace más de 25 años, pero hasta el 90 % si se consideran las manifestaciones subclínicas. En este caso, los nervios sensoriales, motores y autónomos pueden verse afectados, generalmente presentando un patrón simétrico en una distribución de botas y afectando a la movilidad, lo que aumenta el riesgo de
 20 caídas, úlceras y puede provocar dolor neuropático grave y crónico, interfiriendo con el sueño y está relacionado con la ansiedad y la depresión. La pérdida de percepción sensorial en las extremidades inferiores también es un factor de riesgo de amputación de extremidades, que puede afectar hasta al 2 % de los pacientes. Se sabe en el estado de la
 25 técnica que niveles crónicamente elevados de glucosa producen cascadas metabólicas que terminan en lesión nerviosa. Las características vasculares y anatómicas de los nervios periféricos, los hacen particularmente vulnerables a la isquemia y al daño tisular posterior. Los nervios autónomos vasculares que regulan el flujo sanguíneo a través de
 30 unas pocas arteriolas transperineurales, fundamentales para el abastecimiento de nervios periféricos, están constituidos por células cuyos cuerpos se encuentran en los ganglios nerviosos simpáticos. Sus axones extensamente largos, cubiertos por células de Schwann, son demasiado débiles para sustentarse por sí mismos durante el transporte
 prolongado de nutrientes, factores tróficos nerviosos y otras señales. Adicionalmente, los niveles de flujo sanguíneo no están autorregulados. Las terminaciones nerviosas del lado distal no están cubiertas por el perineo y están más
 expuestas a lesiones traumáticas. Los productos finales de la glicación desencadenan la NADP oxidasa y la producción
 de ERO con el estrés oxidativo asociado. La producción de radicales libres, con vías de defensa antioxidante
 defectuosas que generan estrés oxidativo incontrolado, ha sido vinculada a NPD. Esto último es considerado como el
 principal factor causante de la NPD, junto con un entorno proinflamatorio. Existe evidencia de que los nervios
 diabéticos son susceptibles a la lesión por isquemia/reperfusión, un proceso proinflamatorio.

- Como se ha mencionado anteriormente, las infecciones provocadas por virus, bacterias y/o parásitos también pueden
 35 provocar neuropatía periférica.

- En cuanto a la neuropatía periférica inducida por virus, por un lado, en las infecciones víricas provocadas por el virus
 de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus linfotrópico de linfocitos T humanos (VLLTH), herpes simple (VHS1 y
 2), virus de la varicela zóster (VVZ), citomegalovirus (CMV), virus Epstein Barr (VEB), virus del Nilo Occidental (VNO),
 40 virus de la hepatitis C (VHC) y el virus de la rabia (VR) han sido bien descritos. Algunas infecciones bacterianas también son el origen de las neuropatías periféricas. Pueden infligir daño directo a las terminaciones nerviosas, tales como *Mycobacterium leprae* o *Mycobacterium tuberculosis*, o indirectamente a través de la producción de neurotoxinas como *Clostridium botulinum*, o *Corynebacterium diphtheriae* (23). Asimismo, no sólo las infecciones, sino también
 numerosos agentes terapéuticos utilizados para tratar las enfermedades infecciosas, también pueden ser
 responsables de las neuropatías de fibras pequeñas dependientes de la longitud. Las fluoroquinolonas, isoniazida,
 45 etambutol y los aminoglucósidos son antibióticos neurotóxicos bien reconocidos. Los antirretrovirales dideoxinucleósidos utilizados en pacientes con VIH también pueden provocar un síndrome neuropático en
 tratamientos de larga duración. En el estado de la técnica se divulga que el virus de la varicela zóster (VVZ) es
 responsable de dos enfermedades humanas distintas: varicela (varicela zóster), que es resultado de la infección inicial
 con el virus durante la niñez o la adolescencia, y el herpes zóster, debido a la reactivación de la infección más adelante
 50 en la vida. El VVZ puede permanecer durante años y décadas en estado latente en los nervios craneales y los ganglios dorsales, y el riesgo de reactivación está relacionado con la edad avanzada, una baja competencia inmunitaria o una
 edad temprana de la infección por varicela. Aproximadamente el 90 % de las personas que han padecido varicela
 inicial corren riesgo de reactivación a lo largo de su vida. La recurrencia del herpes zóster es rara, solamente se
 observa en el 5 % de los pacientes, probablemente gracias a una sólida respuesta inmunitaria provocada por la
 55 reactivación del VVZ que provoca la enfermedad del herpes zóster. Aproximadamente 2 de más de 1000 personas al
 año padecerán culebrilla, hasta 12/1000 si es mayor de 65 años. Aproximadamente del 10 % al 20 % de los adultos
 inmunocompetentes desarrollarán NPH. Suele ir acompañada de un dermatoma doloroso (lesiones cutáneas típicas
 que comienzan con una erupción, que evoluciona a ampollas y costras finales), a pesar de que, en algunos casos, el
 dermatoma puede estar ausente (zóster *sine herpette*, o zóster sin herpes). El dolor y los síntomas de neuropatía
 60 pueden variar desde ausentes en los niños hasta insoportables, y pueden durar días, semanas, años o toda la vida.
 La NPH es la complicación más común del herpes zóster. Se define como un dolor importante o percepciones
 sensoriales anormales que duran 120 días o más tras la aparición de la erupción inicial, y después de su completa
 resolución. Su incidencia varía entre el 10 % y el 20 % en adultos inmunocompetentes, siendo la edad el principal
 factor de riesgo. La incidencia oscila entre el 2 % para los menores de 50 años y llega al 35 % a partir de los 85 años.
 65 Esta cifra se correlaciona con la gravedad y la extensión de las erupciones dermatómicas, que reflejan un mayor daño

nervioso. La NPH interfiere enormemente en la normalidad de la vida de los pacientes. Altera los patrones de sueño, la capacidad de concentración y de ejercer una actividad profesional, provoca fatiga crónica, depresión, ansiedad, anorexia y evitación social. En cuanto al mecanismo de acción, las lesiones neuronales periféricas son provocadas directamente por el VVZ. Aún así, los síntomas de dolor de la NPH, las disestesias y las parestesias afectan a estructuras centrales y periféricas del sistema nervioso. Los daños provocan que las neuronas generen descargas espontáneas de los loci excitables en los bordes que desencadenan sensaciones de dolor con estímulos luminosos. Al igual que con la NPD, las terminaciones nerviosas libres epidérmicas aparecen muy reducidas o se pierden, provocando alteraciones en las señales de percepción sensorial. Y como ocurre con la NPIQ, los canales de sodio activados por voltaje están alterados y sobreexpresados, provocando que las áreas dañadas de los axones envíen señales de hiperalgesia en ausencia de desencadenantes proporcionales. La sensibilización central se desarrolla por la intensificación de la excitabilidad de la neurona de la médula espinal como respuesta a las señales repetidas de lesión periférica.

Por otra parte, también se han descrito neuropatías periféricas inducidas por coronavirus. Las infecciones mortales por coronavirus incluyen el síndrome respiratorio agudo severo (SRAS), una enfermedad respiratoria vírica de origen zoonótico provocada por el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV o SARS-CoV-1); síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS), una infección respiratoria vírica provocada por el coronavirus del MERS (MERS-CoV); y la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), una enfermedad infecciosa provocada por el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2). El SARS-CoV-2 es un virus de ARN monocatenario de sentido positivo. En el ser humano, los coronavirus provocan principalmente infecciones en las vías respiratorias y manifestaciones gastrointestinales que pueden ser letales. Aún así, las manifestaciones multiorgánicas son comunes y están provocadas por una combinación de diferentes mecanismos que incluyen toxicidad vírica directa, lesión microvascular, desregulación del sistema inmunitario con un estado hiperinflamatorio e hipercoagulabilidad. Cada vez se reconocen más complicaciones neurológicas en algunos pacientes, el 38 % de ellos padecía alteraciones neurológicas persistentes 6 semanas después de la infección. Aproximadamente el 10 % de los pacientes experimentan una pérdida del gusto y del olfato hasta los 6 meses de seguimiento. Los estudios demuestran que el deterioro cognitivo, dificultades para concentrarse, pérdidas de memoria, disautonomía y las alteraciones en la recepción del lenguaje se producen en entre el 20 % y el 40 % de los pacientes dados de alta de la UCI. La fisiopatología parece implicar daño vírico directo y neuroinflamación, trombosis microvascular y neurodegeneración. En los pacientes con infecciones más graves se ha detectado una invasión vírica de los espacios extracelulares del epitelio olfativo y lesiones neuronales crónicas. Por tanto, al igual que en otras infecciones por coronavirus relacionadas, el daño neuronal ha sido una manifestación común en la enfermedad por COVID-19. El mecanismo fisiopatológico parece implicar daño vírico directo y neuroinflamación, como es el caso de otras neuropatías periféricas relacionadas con virus.

Además, el consumo crónico de alcohol también es una de las causas de la neuropatía periférica, los mecanismos son comunes a otras neuropatías periféricas (por poner un ejemplo, inflamación crónica o aguda, aumento del estrés oxidativo y/o disfunción/daño mitocondrial), con particularidades añadidas como deficiencia de tiamina y daño multisistémico, incluyendo estructuras del sistema nervioso central (SNC).

Después, como se divulga en el estado de la técnica, la fisiopatología de la neuropatía periférica provocada por estas diversas afecciones tiene características comunes. La inflamación aguda o crónica, estrés oxidativo, pérdida de la vaina de mielina y las disfunciones mitocondriales que afectan a las neuronas periféricas son los mecanismos fisiopatológicos compartidos que constituyen el daño.

Las ubicaciones, la intensidad y la extensión de los síntomas de la polineuropatía periférica dependen de los sitios, de la amplitud y del grado del daño nervioso. En el estado de la técnica se han divulgado tratamientos farmacológicos para el tratamiento de la neuropatía periférica. Se administran varios fármacos para prevenir, tratar o aliviar el dolor y las disfunciones nerviosas asociadas con un éxito limitado, en particular, se han divulgado tratamientos paliativos dirigidos a reducir o eliminar los síntomas. Los agentes anticonvulsivos como gabapentina o los antidepresivos como amitriptilina se utilizan clínicamente para aliviar los síntomas relacionados con la NPIQ y, en particular, para mejorar el dolor neuropático. Sin embargo, no están dirigidos a solucionar las causas del dolor y los restantes síntomas neuropáticos. De hecho, los estudios clínicos a gran escala no han logrado demostrar su eficacia en el tratamiento de la NPIQ. Asimismo, esos fármacos básicamente presentan efectos secundarios adversos como mareos, somnolencia, o similares, y tienen una desventaja con respecto a su efecto de dependencia y adicción (en el caso de los derivados opioides tales como fentanilo), así como que su administración a dosis elevadas es imposible debido a su escaso margen de seguridad.

En el estado de la técnica se ha divulgado una segunda estrategia para el tratamiento de las neuropatías periféricas inducidas por quimioterapia (NPIQ), que implica el uso de principios activos que tratan las causas, pero de forma individual (tratamiento unidireccional) y principalmente de la neuroinflamación. En particular, la solicitud de patente estadounidense US2014287021 divulga el uso de compuestos de tiosemicarbazona. Además, la solicitud de patente europea EP3192504 divulga el uso de compuestos inhibidores de IL-8, y preferentemente inhibidores duales de los receptores CXCR1/CXCR2. Al mismo tiempo, en la solicitud de patente estadounidense US201258180 se divulga el uso del inhibidor de la poli(ADP-ribosa)polimerasa (PARP). Sin embargo, ninguno de ellos es capaz de tratar todas

las causas al mismo tiempo y ser lo suficientemente eficaz para ser utilizado en el tratamiento de la neuropatía periférica inducida por quimioterapia. De hecho, hoy en día, no se dispone de ningún agente terapéutico estándar para el tratamiento de prevención de la neuropatía periférica inducida por quimioterapia, y menos aún un fármaco aprobado por una Agencia Reguladora de Fármacos (tal como EMA o FDA) para el tratamiento de la NPIQ.

5 Actualmente, el nivel de atención para NPIQ incluye la reducción de la dosis y/o la interrupción del tratamiento de quimioterapia, pero esto es, obviamente, en detrimento del control del crecimiento tumoral. Estas necesidades médicas insatisfechas hacen que sea urgente desarrollar un nuevo agente terapéutico o preventivo de NPIQ más seguro y eficaz. Debido a que la NPIQ se considera una enfermedad compleja, un desarrollo de fármacos basado en múltiples
10 dianas puede ser más apropiado y, por tanto, las plantas medicinales o los productos naturales que se han utilizado tradicionalmente pueden ser materiales de partida importantes desde el punto de vista de la estrategia de desarrollo de fármacos. Se ha propuesto el uso de diversos fármacos y nutracéuticos tales como vitamina E, acetil-L-carnitina, glutamina, glutatión, vitamina B6, ácidos grasos omega-3, magnesio, calcio, ácido alfa lipoico y N-acetilcisteína como adyuvantes durante la quimioterapia para reducir la NPIQ, pero una revisión de Schloss J.M. *et al.*, *Clin Nutr* (2013)
15 32(6), págs 888-893 concluye que ninguno de ellos ha mostrado evidencias beneficiosas sólidas para ser recomendado para el tratamiento y/o la profilaxis de la NPIQ. Esta conclusión también está respaldada por Hershman D.L. *et al.*, *J Clin Oncol* (2014) 32(18), págs 1941-1967 donde los autores concluyen que no existen agentes establecidos recomendados para la prevención de NPIQ en pacientes con cáncer sometidos a un tratamiento con agentes neurotóxicos. Al igual que con las neuropatías periféricas inducidas por quimioterapia, los fármacos orales
20 como análogos de GABA (pregabalina y gabapentina), los antidepresivos tricíclicos o inhibidores de la recaptación de serotonina (como duloxetine) o los opioides (como el tramadol) pueden beneficiar a algunos pacientes que padecen diabetes o neuropatía periférica inducida por infecciones. Además, la administración local con capsaicina o lidocaína transdérmica también se recomiendan como terapias de tercera línea. Sin embargo, ninguno de estos tratamientos aborda los mecanismos subyacentes que provocan el dolor y su propósito es paliativo. Sólo se logra un alivio
25 moderado del dolor mediante estos enfoques farmacológicos.

Por tanto, existe una necesidad insatisfecha de encontrar un producto que trate y/o prevenga la sintomatología de la neuropatía periférica (NP), y particularmente la neuropatía periférica inducida por quimioterapia (NPIQ). Por lo tanto, a partir de lo que se conoce en el estado de la técnica, todavía existe la necesidad de proporcionar un principio activo
30 eficaz y seguro (no tóxico) útil para la profilaxis y/o el tratamiento de la neuropatía periférica, y particularmente la neuropatía periférica inducida por quimioterapia.

Sumario de la invención

35 La invención se define en las reivindicaciones 1-15. Los inventores han descubierto ahora de forma satisfactoria y de forma sorprendente que la C-fitocianina es útil para el tratamiento y/o la prevención de la neuropatía periférica. Como se demuestra en la sección experimental, los inventores han descubierto que la C-fitocianina es útil para el tratamiento y/o la prevención de la neuropatía periférica independientemente del origen (causas) y del mecanismo que provoca la neurotoxicidad. En particular, la administración de C-fitocianina es capaz de prevenir y/o tratar la NP provocada por el
40 tratamiento quimioterapéutico (NPIQ), diabetes e infecciones, tales como infecciones víricas (virus del herpes y coronavirus como enfermedad por COVID-19), bacterianas o parasitarias, que implican inflamación crónica o aguda, aumento del estrés oxidativo, y/o disfunción/daño mitocondrial.

Sin quedar ligados a teoría alguna, parece que la C-fitocianina es un compuesto nutracéutico de múltiples dianas que
45 tiene una actividad simultánea como protector mitocondrial, antioxidante (depurador de ERO e inhibidor de NADPH muy eficaces), antiinflamatorio (inhibidor de la COX-2) y protector de mielina que contribuyen de forma combinada (sinérgica) a sus propiedades terapéuticas y preventivas neuronales, a diferencia de los tratamientos divulgados en el estado de la técnica que o abordan una causa o son solamente tratamientos sintomáticos. Es ventajoso porque permite mejorar la calidad de vida del paciente.

50 En particular, los inventores han descubierto de manera sorprendente que la administración de C-fitocianina a pacientes que están recibiendo quimioterapia o han recibido quimioterapia para el tratamiento contra el cáncer y además padecen o son susceptibles de padecer neuropatía periférica inducida por quimioterapia (NPIQ) es capaz de mejorar o eliminar dicha neuropatía. Como se muestra en la sección experimental, la C-fitocianina es útil para prevenir,
55 mejorar o eliminar (tratar) completamente la neuropatía inducida por los agentes anticancerosos más utilizados, por poner un ejemplo, agentes a base de platino, agentes a base de taxano, talidomida y sus análogos, bortezomib y agentes alquilados (tales como capecitabina). De hecho, la C-fitocianina fue eficaz en la corrección completa de la NPIQ en el 60 % de los pacientes, o en su reducción a síntomas leves en el 40 % de los casos, limitándose principalmente en éstos a ligeras alteraciones sensoriales en los dedos de los pies, en aproximadamente 4 a 8
60 semanas. Es ventajoso porque permite mejorar la calidad de vida del paciente durante los tratamientos, la observación, la eficacia de la quimioterapia y los resultados del paciente.

En resumen, la presente invención divulga métodos, así como composiciones para alcanzar mayores grados de seguridad del paciente reduciendo la neuropatía periférica inducida por quimioterapia (NPIQ). Aumentando
65 significativamente el grado de seguridad del tratamiento general del paciente con quimioterapia y reduciendo las

respuestas fisiológicas adversas a la intervención farmacológica quimioterapéutica, los métodos, las composiciones y las formulaciones de esta invención pueden, por ejemplo:

- 5 (i) permitir a los médicos cumplir con el plan programado en términos de número de ciclos y también sin reducir las dosis del agente quimioterapéutico, se ha demostrado que mantenerlos mejora el resultado de los pacientes
 - (ii) permitir a los médicos evitar retrasos en los tratamientos o interrupciones de los tratamientos, al mantenerlos para optimizar el resultado de los pacientes debido a la NP, una gran cantidad de pacientes interrumpen los tratamientos,
 - 10 (iii) permitir aumentos en el número de tratamientos de quimioterapia mediante la prevención de toxicidades acumulativas.
 - (iv) permitir mejorar la calidad de vida del paciente durante los tratamientos, la observación, la eficacia de la quimioterapia y los resultados del paciente
- 15 Asimismo, la sección experimental también demostró que la administración de la cantidad reivindicada de C-ficocianina también es apropiada para el tratamiento y/o la prevención de la neuropatía periférica causada por diabetes (NPD) e infecciones (tales como infecciones víricas, infecciones por virus del herpes y coronavirus) en un corto período de tiempo después del inicio del tratamiento con C-ficocianina. De nuevo, es ventajoso porque permite mejorar la calidad de vida del paciente durante los tratamientos, la observación, la eficacia de la terapia para la diabetes o antiinfecciosa
- 20 y los resultados del paciente.

Por tanto, el primer aspecto de la presente invención hace referencia a un producto que es C-ficocianina o un extracto que comprende C-ficocianina para usar en el tratamiento y/o la prevención de una neuropatía periférica, en donde el tratamiento y/o la prevención comprende administrar C-ficocianina en una cantidad de 0,1 a 4,5 mg por kilogramo de

25 peso corporal por día.

Y el segundo aspecto de la presente invención hace referencia a una composición que comprende el producto del primer aspecto de la invención y uno o más excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables, para usar en el tratamiento y/o la prevención de una neuropatía periférica; en donde el tratamiento y/o la prevención comprende

30 administrar C-ficocianina en una cantidad de 0,1 a 4,5 mg por kilogramo de peso corporal por día.

Descripción detallada de la invención

Todos los términos y expresiones como se usan en la presente solicitud, salvo que se especifique lo contrario, se entenderán en su significado habitual, como se conoce en la técnica. Otras definiciones más específicas de los términos como se usan en la presente solicitud son como se establecen a continuación y tienen por objeto aplicarse de manera uniforme a lo largo de la memoria descriptiva y las reivindicaciones a menos que una definición expuesta expresamente de otro modo proporcione una definición más amplia.

35

Para los fines de la presente invención, cualquier intervalo dado incluye los extremos tanto inferior como superior del intervalo. Los intervalos proporcionados, tales como las temperaturas, tiempos, pesos y similares, se deben considerar aproximados, a menos que se indiquen específicamente. El término "aproximadamente" o la expresión "alrededor de", como se usan en el presente documento, se refiere a un intervalo de valores $\pm 10\%$ de un valor especificado. Por ejemplo, la expresión "aproximadamente 0,5" o "alrededor de 0,5" incluye $\pm 10\%$ de 0,5, es decir, de 0,45 a 0,55.

40

La expresión "porcentaje (%) en peso" se refiere al porcentaje de cada ingrediente en relación con el peso total de la mezcla o composición final.

45

La ficocianina es un complejo proteico pigmentario que se encuentra en las cianobacterias, Rhodophyceae y Cryptophyceae y se denomina C-ficocianina (también abreviada como C-PC) y R-ficocianina según la especie. La R-ficocianina es un pigmento menor en las microalgas rojas. La estructura es un trímero $(\alpha\beta)_3$. Tanto las subunidades α como β poseen el cromóforo ficocianobilina (PCB), pero la subunidad β posee un segundo cromóforo: ficoeritrobilina (PEB).

50

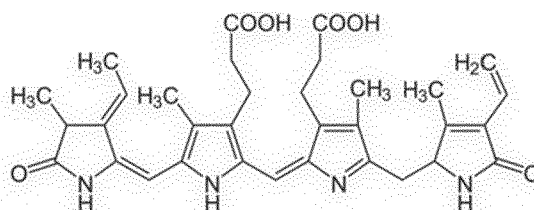
La C-ficocianina (C-PC) es un complejo proteico pigmentario con un característico color azul claro, que absorbe la luz naranja y roja cerca de 620 nm. La C-ficocianina es la ficocianina más abundante que se encuentra en las cianobacterias, anteriormente denominadas algas verdeazuladas. Es un heterodímero soluble en agua compuesto por dos subunidades de cadenas polipeptídicas, una subunidad α y una subunidad β con conformación hexamérica $(\alpha\beta)_6$ con pH 5-6 y una conformación trimérica $(\alpha\beta)_3$ con pH 7 (Bryant DA et al, Journal of General Microbiology (1982), 128,835-844). Estas subunidades comparten secuencias de aminoácidos primarias similares y principalmente estructuras secundarias de hélice alfa. Cada cadena de subunidad está unida covalentemente, respectivamente, a 2 y 1 moléculas de ficocianobilina (PCB).

55

60

La ficocianobilina es el cromóforo azul presente en C-PC que se forma por una cadena abierta que incluye anillos de tetrapirrol. La estructura química de la ficocianobilina se muestra a continuación:

65



Los dímeros tienen pesos moleculares que varían entre 70 y 110 KD. C-PC tiene una máxima de absorción visible entre 615 y 620 nm, y una emisión de fluorescencia máxima a 650 nm. Estas propiedades de absorción-emisión de luz le confieren su típico color azul intenso y su fluorescencia rojiza. Sin embargo, ambas sólo se encuentran en C-PC no desnaturalizada, con la apoproteína entera y sus cromóforos, moléculas de ficocianobilina intactas. Estos heterodímeros se asocian espontáneamente en grupos de 3 a 6 unidades como oligómeros con formas circulares. El autoensamblaje en antenas organizadas que recogen la luz se activa por la luz en las células de las algas. En estas estructuras, C-PC acepta fotones de la ficoeritrina externa mediante transferencia de energía fluorescente. A través del mismo proceso, la ficocianina intermedia los transmite a la aloficocianina interna. A partir de este pigmento, los fotones entran finalmente en el centro fotosintético de la clorofila, donde se rompen las moléculas de agua y se inicia la fotosíntesis.

La fluorescencia de C-PC determina su transferencia de energía y también su pureza. Por un lado, el valor de transferencia de energía de C-PC se ha correlacionado con su actividad antioxidante como agente depurador de ERO. Dependen tanto de la asociación de las moléculas de ficocianobilina a las cadenas polipeptídicas intactas como de las condiciones lumínicas. En efecto, en la oscuridad o bajo luz azul, la C-PC atrapa ERO, mientras que bajo luz blanca natural las genera. Esta actividad bifuncional parece estar relacionada con cambios conformacionales de las cadenas alfa y beta. Por otra parte, la pureza de la C-ficocianina generalmente se evalúa utilizando las relaciones de absorbancia A_{620}/A_{280} y A_{620}/A_{650} . A_{620} es la absorbancia máxima de C-ficocianina, A_{650} es la absorbancia máxima de aloficocianina y A_{280} es la absorbancia de las proteínas totales. Normalmente se considera que una relación A_{620}/A_{280} de 0,7 define una C-ficocianina de calidad alimentaria, 3,9 como calidad reactiva y superior a 4,0 como calidad analítica (M. Rito-Palomares, L. Nunez, D. Amador, J. Chem. Technol. Biotechnol. 76 (2001) 1273). Figueira *et al.* Brazilian Journal of Chemical Engineering V. 35, N.º 3, págs. 1117-1128 notifican que una C-ficocianina con una pureza superior a 4 debería utilizarse preferentemente en aplicaciones biomédicas y como agente terapéutico. Para los fines de la invención, la pureza y concentración de C-PC obtenida por extracción, opcionalmente seguido de etapas de purificación, puede determinarse, respectivamente, dividiendo A_{620} entre A_{280} y utilizando la Ecuación 1, basándose en la ecuación introducida por Bennet en 1973 (cf. J. Cell Biol., 1973, Vol 58, págs. 419-435):

Ecuación 1: $\text{Concentración de C-ficocianina} = (A_{620} - 0,474 \cdot A_{652}) / 5,34$

El contenido de C-ficocianina se calcula multiplicando el volumen y la concentración de la solución, entre sí.

Como se ha mencionado anteriormente, el primer aspecto de la invención se refiere a un producto que es C-ficocianina, o a un extracto que comprende C-ficocianina, para usar en el tratamiento y/o la prevención de una neuropatía periférica, en donde el tratamiento y/o la prevención comprende administrar C-ficocianina en una cantidad de 0,1 a 4,5 mg por kilogramo de peso corporal por día. Este aspecto puede formularse como el uso del producto que es C-ficocianina o un extracto que comprende C-ficocianina como se ha definido en anteriormente y se define más adelante el presente documento para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de la neuropatía periférica, en donde el tratamiento y/o la prevención comprende administrar C-ficocianina en una cantidad de 0,1 a 4,5 mg por kilogramo de peso corporal por día. Este aspecto también puede formularse como un método para el tratamiento y/o la prevención de un sujeto que lo necesita y que padece o es susceptible de padecer una neuropatía periférica, en donde el tratamiento y/o la prevención comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz del producto como se define en el primer aspecto de la invención.

Además, el segundo aspecto de la invención se refiere a una composición que comprende el producto como se define en el primer aspecto de la invención (que es C-ficocianina o un extracto que comprende C-ficocianina) y uno o más excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables para usar en el tratamiento y/o la prevención de la neuropatía periférica, en donde el tratamiento y/o la prevención comprende administrar C-ficocianina en una cantidad de 0,1 a 4,5 mg por kilogramo de peso corporal por día. Este aspecto puede formularse como el uso de la composición que comprende el producto como se define en el primer aspecto de la invención (que es C-ficocianina o un extracto que comprende C-ficocianina como se ha definido en anteriormente y se define más adelante el presente documento) para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de la neuropatía periférica, en donde el tratamiento y/o la prevención comprende administrar C-ficocianina en una cantidad de 0,1 a 4,5 mg por kilogramo de peso corporal por día. Este aspecto también puede formularse como un método para el tratamiento y/o la prevención

de un sujeto que lo necesita y que padece o es susceptible de padecer una neuropatía periférica, en donde el tratamiento y/o la prevención comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz del producto como se define en el primer aspecto de la invención junto con uno o más excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

5

En el contexto de la presente invención, la expresión "tratamiento de la neuropatía periférica" se utiliza para designar la administración de la cantidad adecuada de C-ficocianina divulgada anteriormente y a continuación en el presente documento con el objetivo de evitar el empeoramiento, la reducción o eliminación de los síntomas de neuropatía periférica divulgados anteriormente a un sujeto que padece esos síntomas de neuropatía periférica en el momento de

10 la administración de la C-ficocianina.

En el contexto de la presente invención, la expresión "prevención de la neuropatía periférica" se utiliza para designar la administración de la cantidad adecuada de C-ficocianina divulgada anteriormente y a continuación en el presente documento con el objetivo de evitar o posponer la aparición de cualquier síntoma de neuropatía periférica divulgado

15 anteriormente a un sujeto que no padece ningún síntoma de neuropatía periférica en el momento de la administración de la C-ficocianina.

La expresión "mg por kilogramo de peso corporal por día" (o mg/kg/día) se refiere a la dosis diaria de C-ficocianina (expresada en peso; mg) apropiada para ser administrada a un sujeto (paciente) que padece o es susceptible de

20 padecer neuropatía periférica según su peso corporal expresado en kilogramos.

En una realización, el producto para usar del primer aspecto de la invención o la composición para usar del segundo aspecto de la invención, es aquel en donde el tratamiento y/o la prevención comprende administrar C-ficocianina en una cantidad de 0,1 a 4 mg por kilogramo de peso corporal por día. En una realización, el producto para usar del

25 primer aspecto de la invención o la composición para usar del segundo aspecto de la invención, es aquel en donde el tratamiento y/o la prevención comprende administrar C-ficocianina en una cantidad de 0,5 a 4 mg por kilogramo de peso corporal por día. En una realización, el producto para usar del primer aspecto de la invención o la composición para usar del segundo aspecto de la invención, es aquel en donde el tratamiento y/o la prevención comprende

30 administrar C-ficocianina en una cantidad de 1 a 4 mg por kilogramo de peso corporal por día.

En una realización, el producto para usar del primer aspecto de la invención o la composición para usar del segundo aspecto de la invención, es aquel en donde el tratamiento y/o la prevención comprende administrar C-ficocianina en una cantidad de 0,5 a 4,5 mg por kilogramo de peso corporal por día; en particular, de 0,5 a 4,5 mg por kilogramo de

35 peso corporal por día. En una realización, el producto para usar del primer aspecto de la invención o la composición para usar del segundo aspecto de la invención, es aquel en donde el tratamiento y/o la prevención comprende administrar C-ficocianina en una cantidad de 1 a 4,5 mg por kilogramo de peso corporal por día.

En una realización particular del primer y del segundo aspecto de la invención es aquel en donde el tratamiento y/o la prevención comprende administrar C-ficocianina en una cantidad de 0,1 a 4 mg de C-ficocianina por kilogramo de

40 peso del paciente; particularmente uno o más días.

En una realización, el producto para usar del primer aspecto de la invención o la composición para usar del segundo aspecto de la invención, es aquel en donde el producto es C-ficocianina.

En una realización, el producto para usar del primer aspecto de la invención o la composición para usar del segundo aspecto de la invención, en donde el producto es un extracto que comprende C-ficocianina. Significa que el tratamiento y/o la prevención comprende la administración de una cantidad apropiada de un extracto que comprende C-ficocianina correspondiente a de 0,1 a 4,5 mg de C-ficocianina por kilogramo de peso corporal del paciente por día. El término "extracto" se refiere en el sentido convencional a preparaciones concentradas de plantas, árboles, bacterias y/o algas

50 mediante la extracción de los constituyentes activos de la planta, árboles, bacterias y/o algas con medios adecuados. Los constituyentes activos de este tipo pueden obtenerse de diversas partes de las plantas, árboles, bacterias y/o algas como por ejemplo hojas, raíz, semilla, rizoma, tallo, germinados, células de bacterias o algas, entre otros. Los medios adecuados para la extracción de los principios activos incluyen, por ejemplo, uso de disolventes orgánicos, microondas o extracción por fluido supercrítico. Los principios activos a veces se administran directamente o pueden

55 incorporarse en composiciones o complementos dietéticos en diversas formas, incluyendo un componente puro o semipuro, un extracto sólido o líquido, una forma seca o húmeda. En una realización, el extracto es un extracto hidrosoluble. Los extractos de plantas, árboles, bacterias y/o algas contienen no sólo uno, sino múltiples constituyentes, muchos de ellos activos. Con frecuencia, el efecto beneficioso deriva de la combinación de muchos de estos compuestos activos, aunque en algunos casos hay un compuesto en particular que es el responsable principal

60 de la mayor parte de la actividad.

En una realización, el producto para usar del primer aspecto de la invención o la composición para usar del segundo aspecto de la invención, es aquel en donde dicho producto es un extracto que comprende C-ficocianina que además comprende al menos otra ficobiliproteína, particularmente seleccionada del grupo que consiste en aloficocianina,

65 ficoeritrina y ficoeritrocianina. En una realización, el producto para usar del primer aspecto de la invención o la

composición para usar del segundo aspecto de la invención, es aquel en donde dicho producto es un extracto que comprende C-ficocianina obtenida de cianobacterias.

En una realización, el producto para usar del primer aspecto de la invención o la composición para usar del segundo aspecto de la invención, es aquel en donde dicho producto es un extracto que comprende C-ficocianina que además comprende al menos otra ficobiliproteína, particularmente seleccionada del grupo que consiste en aloficocianina, ficoeritrina y ficoeritrocianina y el extracto se obtiene de cianobacterias.

Los términos "cianobacterias", "microalgas" y "Cyanophyta" tienen el mismo significado y se utilizan indistintamente. Se refieren a un filo de bacterias Gram-negativas que obtienen energía mediante la fotosíntesis. El nombre *cianobacterias* proviene de su color, que les da su otro nombre, "algas verdeazuladas", aunque los fitólogos modernos restringen el término algas a las eucariotas y no lo aplican a las cianobacterias, que son procariotas. El término "cianobacterias" abarca bacterias seleccionadas del grupo que consiste en clases de Chroobacteria, Hormogoneae y Gloeobacteria; órdenes de Chroococcales, Gloeobacterales, Nostocales, Oscillatoriales, Pleurocapsales y Stigonematales; familias de Prochloraceae y Prochlorotrichaceae; y géneros de *Halospirulina*, *Planktothricoides*, *Prochlorococcus*, *Prochloron*, y *Prochlorothrix*.

En una realización, el producto para usar del primer aspecto de la invención o la composición para usar del segundo aspecto de la invención, es aquel en donde dicho producto es un extracto que comprende C-ficocianina obtenido de una cianobacteria, y en donde la cianobacteria es una *alga espirulina*; particularmente obtenido de una cianobacteria, y en donde la cianobacteria es *Spirulina platensis*.

En una realización, el producto para usar del primer aspecto de la invención o la composición para usar del segundo aspecto de la invención, es aquel en donde dicho producto es un extracto de C-ficocianina que además comprende al menos otra ficobiliproteína y se obtiene de cianobacterias, preferentemente obtenido de las cianobacterias *alga espirulina*; y particularmente de *Spirulina Platensis*.

Para los fines de la invención, las expresiones "*Spirulina Platensis*" y "*Arthrospira platensis*" tienen el mismo significado y se utilizan indistintamente. Se refieren a un extracto de las cianobacterias *Spirulina platensis* que está compuesto principalmente por proteínas (64 a 74 % en peso de materia seca), 6 a 13 % en peso de lípidos, de los cuales aproximadamente la mitad son ácidos grasos y aproximadamente del 12 al 20 % en peso de carbohidratos (A. Vonshak, "*Spirulina platensis* (*Arthrospira*)", Taylor y Francis 1997, Capítulo 10, páginas 175 a 204). Este extracto es un extracto seco; particularmente un extracto secado por congelación (extracto liofilizado). El extracto de espirulina divulgado en la presente invención puede estar disponible en el mercado (Spirulysat® suministrado por AlgoSource) o puede prepararse. El proceso para su preparación es bien conocido en el estado de la técnica. Para los fines de la invención, cualquiera de los procesos divulgados en el estado de la técnica son apropiados para la preparación del extracto de espirulina de la presente invención.

En una realización, el extracto que comprende C-ficocianina se obtiene de cianobacterias de la especie *Spirulina Platensis* a través de un proceso que comprende las siguientes etapas:

- a) disrupción de la pared celular mediante un método seleccionado de ciclos de congelación y descongelación, homogeneización con mortero y mano del mortero, choque osmótico, tratamiento con ácidos orgánicos o inorgánicos, tratamiento con ultrasonido, tratamiento a alta presión y tratamiento enzimático, preferentemente con una O-glicosil-hidrolasa.
- b) extracción con un disolvente, preferentemente una solución acuosa tamponada con un pH comprendido entre 5 y 7,5
- c) centrifugación de la mezcla de la etapa b) y separación de la solución acuosa sobrenadante que comprende C-ficocianina
- d) opcionalmente purificación de la solución acuosa sobrenadante obtenida en la etapa c)
- e) opcionalmente liofilización de la solución acuosa purificada de la etapa d).

En una realización, el producto para usar del primer aspecto de la invención o la composición para usar del segundo aspecto de la invención, es aquel en donde dicho producto es un extracto de C-ficocianina; particularmente obtenido de *algas espirulina*; que comprende una cantidad igual o superior al 40 % en peso de C-ficocianina. En una realización, el producto para usar del primer aspecto de la invención o la composición para usar del segundo aspecto de la invención, es aquel en donde dicho producto es un extracto de C-ficocianina; particularmente obtenido de *algas espirulina*; que comprende una cantidad igual o superior al 60 % en peso de C-ficocianina. En una realización, el producto para usar del primer aspecto de la invención o la composición para usar del segundo aspecto de la invención, es aquel en donde dicho producto es un extracto de C-ficocianina; particularmente obtenido de *algas espirulina*; que comprende una cantidad igual o superior al 80 % en peso de C-ficocianina. En una realización, el producto para usar del primer aspecto de la invención o la composición para usar del segundo aspecto de la invención, es aquel en donde dicho producto es un extracto de C-ficocianina; particularmente obtenido de *algas espirulina*; que comprende una cantidad igual o superior al 85 % en peso de C-ficocianina. En una realización, el producto para usar del primer aspecto de la invención o la composición para usar del segundo aspecto de la invención, es aquel en donde dicho producto es

un extracto de C-ficocianina; particularmente obtenido de *algas espirulina*; que comprende una cantidad igual o superior al 90 % en peso de C-ficocianina.

Como se ha mencionado anteriormente, el segundo aspecto de la presente invención hace referencia a una composición que comprende el producto del primer aspecto de la invención y uno o más excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables, para usar en el tratamiento y/o la prevención de una neuropatía periférica; en donde el tratamiento y/o la prevención comprende administrar C-ficocianina en una cantidad de 0,1 a 4,5 mg por kilogramo de peso corporal por día. La expresión "excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables" se refiere a los excipientes o vehículos adecuados para usar en la tecnología farmacéutica para preparar composiciones de uso médico. Los excipientes y/o vehículos apropiados, sus cantidades, así como las condiciones del proceso experimental para su preparación, pueden determinarse fácilmente por los expertos en la materia de acuerdo con el campo y el tipo de formulación que se esté preparando.

En otra realización particular, el producto del primer aspecto de la invención o la composición del segundo aspecto de la invención se administran por vía oral al paciente a tratar y/o prevenir.

En una realización, la composición para usar del segundo aspecto de la invención es una composición oral. En una realización, la composición para usar del segundo aspecto de la invención es una composición oral seleccionada de composición oral líquida y composición oral sólida.

En una realización, la composición para usar del segundo aspecto de la invención es una composición sólida oral. Las composiciones sólidas orales de la invención pueden formularse en cualquier forma que incluya cualquier forma farmacéutica de una unidad única y cualquier forma farmacéutica de múltiples unidades. La expresión "unidad única" abarca una entidad tal como un único comprimido y una única cápsula. La expresión "forma farmacéutica de una unidad única" define una forma farmacéutica que consiste solo en una unidad que contiene la cantidad eficaz de C-ficocianina. La expresión "forma farmacéutica de múltiples unidades" define una forma farmacéutica que consiste en más de una unidad que contiene la cantidad eficaz de C-ficocianina. Por lo general, las formas farmacéuticas de múltiples unidades se basan en subunidades tales como gránulos, microgránulos o minicomprimidos. Por lo general, se administran en cápsulas de gelatina dura o se transforman en comprimidos. En una realización, la forma farmacéutica unitaria que comprende la composición de la presente invención es una forma farmacéutica de una unidad única. En una realización, la forma farmacéutica unitaria que comprende la composición de la presente invención es una forma farmacéutica de una unidad única seleccionada de cápsulas y polvo reconstituido. Cuando la composición sea un polvo reconstituido apto para ser diluido antes de su uso, el polvo puede ser un polvo liofilizado. Cualquier método conocido en el estado de la técnica para la preparación de polvo liofilizado para reconstitución es apropiado para la presente invención.

En una realización, la composición para usar del segundo aspecto de la invención es una composición oral líquida. Para los fines de la invención, el término "líquido" se refiere a una composición oral destinada a uso oral en donde la C-ficocianina y los excipientes están parcial o totalmente disueltos en un sistema disolvente; preferentemente totalmente disueltos en un sistema disolvente. En una realización, la composición para usar del segundo aspecto de la invención es una composición líquida oral en solución lista para su uso. La solución líquida puede envasarse en envases monodosis o multidosis, por ejemplo, ampollas, viales, jeringas precargadas, cartuchos o bolsas. La solución final puede dosificarse y administrarse mediante una jeringa, gotero o cualquier dispositivo cuantitativo adecuado.

Para los fines de la invención, la composición oral sólida en forma de cápsulas es especialmente ventajosa en donde el tratamiento y/o la prevención de la neuropatía periférica comprende administrar C-ficocianina en una cantidad de 0,1 a aproximadamente 0,5 mg/kg/día. Asimismo, las cápsulas son fáciles de preparar, almacenar, manipular y administrar que el líquido obtenido del polvo para reconstitución. No obstante, la composición oral sólida en forma de polvo para reconstitución es especialmente ventajosa en donde el tratamiento y/o la prevención de la neuropatía periférica comprende administrar C-ficocianina en una cantidad de más de 0,5 a 4,5 mg/kg/día. Asimismo, el polvo para reconstitución es más recomendable para los pacientes que padecen dificultades de hinchazón o enfermedades o afecciones gastrointestinales.

En una realización, la composición para usar del segundo aspecto de la invención es una composición inyectable. En una realización, la composición para usar del segundo aspecto de la invención es una composición inyectable seleccionada del grupo que consiste en aplicación intramuscular, subcutánea, intraperitoneal o intravenosa. En una realización, la composición para usar del segundo aspecto de la invención está en forma de composiciones parenterales adecuadas para su inyección, infusión o implantación en el cuerpo. La composición inyectable definida anteriormente debe ser estéril, y libre de pirógenos, y puede estar en forma de líquido tal como soluciones, emulsiones o suspensiones, o en forma sólida envasada en envases monodosis o multidosis convenientemente diluidos antes de su uso. Las composiciones inyectables pueden comprender excipientes o vehículos apropiados para la administración parenteral incluyendo, pero sin limitación, disolventes, agentes de suspensión, agentes tamponantes, sustancias para que la preparación sea isotónica con la sangre, estabilizadores o conservantes antimicrobianos. La adición de excipientes debería mantenerse al mínimo. Cuando se usan excipientes, no deben afectar negativamente a la estabilidad, biodisponibilidad, seguridad o eficacia de los polímeros y/o los agentes activos, ni causar toxicidad o

irritación local indebida. No debe haber ninguna incompatibilidad entre ninguno de los componentes de la forma farmacéutica. Las composiciones inyectables son especialmente ventajosas en donde el tratamiento y/o la prevención comprende una ubicación más precisa del producto o composición de la presente invención en el sitio diana en una concentración elevada.

5

En una realización, la composición para usar del segundo aspecto de la invención es una solución de 22,4 mg del extracto de C-ficocianina en 1000 ml de agua desionizada con un espectro UV-visible que muestra una relación A_{616}/A_{650} superior a 3, preferentemente inferior a 3,5, y lo más preferentemente inferior a 3,61, en donde A_{616} es la absorbancia a 616 nm y A_{650} , en donde A_{650} es la absorbancia a 650 nm. En una realización, la composición para usar del segundo aspecto de la invención es aquella en donde la composición es una composición líquida en forma de una solución; en particular, la composición es una composición líquida en forma de una solución que comprende 22,4 mg del extracto que comprende más del 90 % en peso de C-ficocianina en 1000 ml de agua desionizada que muestra en el espectro UV-visible una relación A_{616}/A_{650} superior a 3, preferentemente superior a 3,5; y preferentemente superior a 3,61, en donde A_{616} es la absorbancia a 616 nm y A_{650} , en donde A_{650} es la absorbancia a 650 nm.

15

En una realización, el producto para usar del primer aspecto de la invención o la composición para usar del segundo aspecto de la invención es aquel en donde la neuropatía periférica se selecciona del grupo que consiste en una neuropatía periférica inducida por quimioterapia, neuropatía periférica inducida por radioterapia, neuropatía periférica inducida por infección, neuropatía periférica inducida por diabetes, neuropatía periférica inducida por aterosclerosis, neuropatía periférica inducida por el consumo crónico de alcohol, neuropatía periférica inducida por lesión pulmonar, neuropatía periférica inducida por lesión renal, neuropatía periférica inducida por lesión hepática (particularmente, neuropatía periférica por lesión hepática no alcohólica) y una combinación de las mismas. En una realización, el producto para usar del primer aspecto de la invención o la composición para usar del segundo aspecto de la invención es aquel en donde la neuropatía periférica se selecciona del grupo que consiste en una neuropatía periférica inducida por quimioterapia, neuropatía periférica inducida por radioterapia, neuropatía periférica inducida por diabetes, y una combinación de las mismas. En una realización, el producto para usar del primer aspecto de la invención o la composición para usar del segundo aspecto de la invención es aquel en donde la neuropatía periférica se selecciona del grupo que consiste en una neuropatía periférica inducida por quimioterapia, neuropatía periférica inducida por radioterapia, y una combinación de las mismas.

30

En una realización, el producto para usar del primer aspecto de la invención o la composición para usar del segundo aspecto de la invención es aquel en donde la neuropatía periférica es una neuropatía periférica inducida por quimioterapia. En una realización, el producto para usar del primer aspecto de la invención o la composición para usar del segundo aspecto de la invención es aquel en donde la neuropatía periférica es una neuropatía periférica inducida por quimioterapia, y la quimioterapia comprende administrar uno o más agentes anticancerosos seleccionados del grupo que consiste en agentes anticancerosos a base de taxanos; un agente anticanceroso a base de platino; un agente anticanceroso a base de alcaloide de la vinca; bortezomib; talidomida y sus análogos; agentes anticancerosos alquilantes; y una combinación de los mismos.

35

En una realización, el producto para usar del primer aspecto de la invención o la composición para usar del segundo aspecto de la invención es aquel en donde la neuropatía periférica es una neuropatía periférica inducida por quimioterapia, y la quimioterapia comprende administrar uno o más agentes anticancerosos seleccionados del grupo que consiste en un agente anticanceroso a base de taxanos, un agente anticanceroso a base de platino, un agente anticanceroso a base de alcaloide de la vinca o combinaciones de los mismos. En una realización, el producto para usar del primer aspecto de la invención o la composición para usar del segundo aspecto de la invención es aquel en donde la neuropatía periférica es una neuropatía periférica inducida por quimioterapia, y la quimioterapia comprende administrar uno o más agentes anticancerosos seleccionados del grupo que consiste en paclitaxel, docetaxel, tesetaxel, cabazitaxel, cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, vincristina y vinblastina; bortezomib, talidomida, lenalidomida y una combinación de los mismos. En una realización, el producto para usar del primer aspecto de la invención o la composición para usar del segundo aspecto de la invención es aquel en donde la neuropatía periférica es una neuropatía periférica inducida por quimioterapia, y la quimioterapia comprende administrar uno o más agentes anticancerosos a base de taxanos seleccionados del grupo que consiste en paclitaxel, docetaxel y cabazitaxel. En una realización, el producto para usar del primer aspecto de la invención o la composición para usar del segundo aspecto de la invención es aquel en donde la neuropatía periférica es una neuropatía periférica inducida por quimioterapia, y la quimioterapia comprende administrar uno o más agentes anticancerosos a base de platino seleccionados del grupo que consiste en cisplatino, carboplatino y oxaliplatino. En una realización, el producto para usar del primer aspecto de la invención o la composición para usar del segundo aspecto de la invención es aquel en donde la neuropatía periférica es una neuropatía periférica inducida por quimioterapia, y la quimioterapia comprende administrar uno o más agentes anticancerosos a base de alcaloide de la vinca seleccionados del grupo que consiste en vincristina y vinblastina.

60

En el contexto de la presente invención, la expresión "tratamiento de la neuropatía periférica inducida por quimioterapia con C-ficocianina" se utiliza para designar la administración de la cantidad apropiada de C-ficocianina divulgada anteriormente y a continuación en el presente documento con el objetivo de evitar el empeoramiento, la reducción o la eliminación de los síntomas de neuropatía periférica inducida por quimioterapia en un sujeto que ha recibido o está recibiendo un tratamiento quimioterapéutico y que muestra uno o más de dichos síntomas de neuropatía periférica en

65

el momento en que se comienza a administrar C-ficocianina a dicho paciente. En el contexto de la presente invención, la expresión "prevención de la neuropatía periférica inducida por quimioterapia con C-ficocianina" se utiliza para designar la administración de la cantidad apropiada de C-ficocianina divulgada anteriormente y a continuación en el presente documento con el objetivo de evitar o posponer la aparición de cualquier síntoma de neuropatía periférica inducida por quimioterapia divulgado anteriormente a un sujeto que ha recibido, está recibiendo o está a punto de recibir un tratamiento quimioterapéutico y no muestra síntomas de neuropatía periférica inducida por quimioterapia en el momento en que se comienza a administrar C-ficocianina a dicho paciente.

La prevención y/o el tratamiento mencionados anteriormente implican la administración de una dosis eficaz de C-ficocianina a un sujeto que lo necesite, que es de 0,1 a 4,5 mg por kilogramo de peso corporal por día de acuerdo con la presente invención. Es posible administrar la cantidad anterior de C-ficocianina todos los días durante el tratamiento de quimioterapia, pero también es posible administrar dicha cantidad sólo algunos días durante el tratamiento de quimioterapia. Por ejemplo, cuando el tratamiento con C-ficocianina se administra durante un período que se superpone total o parcialmente con el período en el que el paciente está recibiendo tratamiento quimioterapéutico, puede ser ventajoso administrar dicha C-ficocianina en días en los que el paciente no recibe ninguna dosis del tratamiento quimioterapéutico. Por tanto, en una realización, el producto para usar del primer aspecto de la invención o la composición para usar del segundo aspecto de la invención es aquel en donde la neuropatía periférica es una neuropatía periférica inducida por quimioterapia y el tratamiento y/o la prevención comprende administrar C-ficocianina durante un período que se superpone total o parcialmente con el período durante el cual el paciente está recibiendo tratamiento quimioterapéutico. En una realización, el producto para usar del primer aspecto de la invención o la composición para usar del segundo aspecto de la invención es aquel en donde la neuropatía periférica es una neuropatía periférica inducida por quimioterapia y el tratamiento y/o la prevención comprende administrar C-ficocianina en días en los que el paciente no recibe ninguna dosis del tratamiento quimioterapéutico.

En una realización, el producto para usar del primer aspecto de la invención o la composición para usar del segundo aspecto de la invención es aquel en donde la neuropatía periférica es una neuropatía periférica inducida por quimioterapia y el tratamiento y/o la prevención comprende administrar C-ficocianina antes del inicio de la administración de la quimioterapia. En una realización, el producto para usar del primer aspecto de la invención o la composición para usar del segundo aspecto de la invención es aquel en donde la neuropatía periférica es una neuropatía periférica inducida por quimioterapia y el tratamiento y/o la prevención comprende administrar C-ficocianina después del inicio de la administración de la quimioterapia. En una realización, el producto para usar del primer aspecto de la invención o la composición para usar del segundo aspecto de la invención es aquel en donde la neuropatía periférica es una neuropatía periférica inducida por quimioterapia y el tratamiento y/o la prevención comprende administrar C-ficocianina después del final de la quimioterapia.

En una realización, el producto para usar del primer aspecto de la invención o la composición para usar del segundo aspecto de la invención es aquel en donde la neuropatía periférica es una neuropatía periférica inducida por quimioterapia y el tratamiento y/o la prevención comprende administrar C-ficocianina después del inicio de la administración de la quimioterapia, en donde: la cantidad apropiada de C-ficocianina se administra después del final de la administración de la quimioterapia, y al menos el día o a partir del día siguiente a la quimioterapia correspondiente al doble de la semivida del agente anticanceroso. Esto significa que, por ejemplo, se recomienda la administración del agente anticanceroso a base de platino, cisplatino, que tiene una semivida plasmática de 30 min, al menos 3 días (más del doble de la semivida plasmática) después del final de la quimioterapia.

En una realización, el producto para usar del primer aspecto de la invención o la composición para usar del segundo aspecto de la invención es aquel en donde la neuropatía periférica es una neuropatía periférica inducida por quimioterapia y el tratamiento y/o la prevención comprende: en primer lugar, administrar C-ficocianina antes del tratamiento quimioterapéutico; y en segundo lugar, administrar C-ficocianina después del final del tratamiento quimioterapéutico como se ha definido anteriormente y se define a continuación en el presente documento.

En una realización, el producto para usar del primer aspecto de la invención o la composición para usar del segundo aspecto de la invención es aquel en donde la neuropatía periférica es una neuropatía periférica inducida por diabetes. En una realización, el producto para usar del primer aspecto de la invención o la composición para usar del segundo aspecto de la invención es aquel en donde la neuropatía periférica es una neuropatía periférica inducida por diabetes y el tratamiento y/o la prevención comprende administrar C-ficocianina simultáneamente, secuencialmente o por separado del tratamiento antidiabético. Independientemente del régimen de administración, se mantiene la eficacia del tratamiento de la presente invención para la NPD.

En una realización, el producto para usar del primer aspecto de la invención o la composición para usar del segundo aspecto de la invención es aquel en donde la neuropatía periférica es una neuropatía periférica inducida por infección. En una realización, el producto para usar del primer aspecto de la invención o la composición para usar del segundo aspecto de la invención es aquel en donde la neuropatía periférica es una neuropatía periférica inducida por infección seleccionada del grupo que consiste en neuropatía periférica inducida por virus, neuropatía periférica inducida por bacterias y neuropatía periférica inducida por parásitos. En una realización, el producto para usar del primer aspecto de la invención o la composición para usar del segundo aspecto de la invención es aquel en donde la neuropatía

periférica es una neuropatía periférica inducida por una infección vírica.

En una realización, el producto para usar del primer aspecto de la invención o la composición para usar del segundo aspecto de la invención es aquel en donde la neuropatía periférica es una neuropatía periférica inducida por una infección vírica seleccionada del grupo que consiste en el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus linfotrópico de linfocitos T humanos (VLLTH), herpes simple (VHS 1 y 2), virus de la varicela zóster (VVZ), citomegalovirus (CMV), virus Epstein Barr (VEB), virus del Nilo Occidental (VNO), virus de la hepatitis C (VHC), virus de la rabia (VR), coronavirus 1 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-1), coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), coronavirus del síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS-CoV); y enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19).

En una realización, el producto para usar del primer aspecto de la invención o la composición para usar del segundo aspecto de la invención es aquel en donde la neuropatía periférica es una neuropatía periférica inducida por una infección vírica por herpes seleccionada del grupo que consiste en herpes simple (VHS 1 y 2) y el virus de la varicela zóster (VVZ).

En una realización, el producto para usar del primer aspecto de la invención o la composición para usar del segundo aspecto de la invención es aquel en donde la neuropatía periférica es una neuropatía periférica inducida por una infección vírica por herpes seleccionada del grupo que consiste en coronavirus 1 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-1), coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2), coronavirus del síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS-CoV); y enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19); en particular, enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19).

En una realización, el producto para usar del primer aspecto de la invención o la composición para usar del segundo aspecto de la invención es aquel en donde la neuropatía periférica es una neuropatía periférica inducida por infección como se ha definido anteriormente y el tratamiento y/o la prevención comprende administrar C-ficocianina simultáneamente, secuencialmente o por separado del tratamiento antiinfeccioso.

En una realización, el producto para usar del primer aspecto de la invención o la composición para usar del segundo aspecto de la invención es aquel en donde la neuropatía periférica es una neuropatía periférica inducida por infección,

en donde la neuropatía periférica inducida por infección es una neuropatía periférica inducida por virus, particularmente neuropatía periférica inducida por virus del herpes o neuropatía periférica inducida por coronavirus, como se ha definido anteriormente y el tratamiento y/o la prevención comprende administrar C-ficocianina simultáneamente, secuencialmente o por separado del tratamiento antivírico de la infección. Independientemente del régimen de administración, se mantiene la eficacia del tratamiento de la presente invención.

A lo largo de toda la descripción y en las reivindicaciones la palabra "comprender" y variaciones de la misma, no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o etapas. Asimismo, la palabra "comprender" abarca el caso de "consistir en". Otros objetos, ventajas y características de la invención serán evidentes para los expertos en la materia tras examinar la descripción o pueden aprenderse poniendo en práctica la invención. Los siguientes ejemplos se proporcionan a modo de ilustración y no pretenden ser limitantes de la presente invención. Asimismo, la presente invención cubre todas las posibles combinaciones de realizaciones particulares y preferidas descritas en el presente documento.

Ejemplos

1. Tratamiento y/o prevención de la neuropatía periférica con C-ficocianina

1.1. Consideraciones generales

El grado de neuropatía periférica (NP) que padecía el paciente fue evaluado por el especialista que visitaba al paciente y asignado a uno de los siguientes niveles:

- PN0: Ninguno: Sin síntomas de neuropatía periférica
- PN1: Mínimo: presencia de parestesia (hormigueo, pérdida de reflejos tendinosos)
- PN2: Moderado: Parestesia de moderada a grave (pérdida de sensibilidad, sensación de alfileres y agujas, sensibilidad a la temperatura con o sin dolor)
- PN3: Grave: Parestesia incapacitante, interferencia con la función
- PN4: Pérdida de función: Pérdida sensorial grave, parálisis, debilidad marcada

1.2. Tratamiento y/o prevención de la neuropatía periférica mediante la administración de un extracto enriquecido (concentrado) de *Arthrospira platensis*

En los siguientes ejemplos 1-34, se administró C-ficocianina a pacientes que padecían o eran susceptibles de padecer

una neuropatía periférica en forma de una solución acuosa que comprendía la dosis diaria deseada de C-ficocianina de acuerdo con la presente invención.

La solución se preparó disolviendo una cantidad suficiente de un producto que consistía en una mezcla que comprendía 500 mg de un extracto liofilizado de *Arthrospira platensis* que contenía un contenido titulado de C-ficocianina de 90,8 % calculado utilizando la fórmula de la Ecuación 1 indicada anteriormente y 500 mg de excipientes (maltodextrina y estearato de magnesio) en agua mineral justo antes de la administración oral para obtener una solución acuosa de aproximadamente 3, 6 u 8 mg de C-ficocianina/ml de solución. Como se ha divulgado en el presente documento anteriormente, se administró una cantidad eficaz de 0,25 mg a 4,5 mg de C-ficocianina/kg/día.

1.2.1. Tratamiento y/o prevención de la neuropatía periférica inducida por quimioterapia

La utilidad de C-ficocianina en el tratamiento y/o la prevención de la neuropatía periférica inducida por quimioterapia se muestra en los siguientes ejemplos.

Datos experimentales recopilados de diciembre de 2017 a julio de 2020

Los datos que se muestran en los ejemplos 1-19 se recopilaron de pacientes tratados por oncólogos en diferentes hospitales durante el período comprendido entre diciembre de 2017 y julio de 2020. A todos los pacientes les había diagnosticado cáncer un oncólogo y recibieron quimioterapia antes o durante el tratamiento con C-ficocianina. Ninguno de los pacientes padecía diabetes.

Un oncólogo que visitaba a los pacientes evaluó el grado de neuropatía periférica (NP) que padecía el paciente y le asignó niveles de PN0 a PN4 como se mencionó anteriormente.

- Tratamiento quimioterapéutico

La dosis del principio activo quimioterapéutico se expresa en mg de fármaco/m² superficie corporal; los días de administración se expresan como Dx (por ejemplo D1 para el primer día, D2 para el segundo día de tratamiento y siguientes); y los ciclos de quimioterapia se expresan como Cx (por ejemplo C1 para el primer ciclo, C2 para el segundo ciclo y siguientes).

Las dosis y posología del fármaco quimioterapéutico fueron las siguientes:

FOLFOX4: Ácido folínico 200 D1-2 + 5-fluorouracilo 400 D1-2 + oxaliplatino 85 D1

TAXOL: 80 mg/m²/semana

CG: Cisplatino 70 mg/m² D1 + gemcitabina 1000 mg/m² D1, D7

TAXOL/carboplatino: Taxol 175 mg/m² + carboplatino ABC (fórmula de Calvert)

Carboplatino y cisplatino administrados cada 21 días

Paciente 1 (tratamiento):

Datos del paciente

Hombre, 68 años, 1,80 m de altura, 74 kg de peso, Índice de masa corporal 23

Afecciones previas: Fumador de tabaco hasta 20 años antes del tratamiento, Enfermedad bipolar en tratamiento, diverticulosis

Datos sobre el cáncer

Diagnóstico del cáncer: Cáncer urotelial, estadio IV

Régimen de quimioterapia: Cisplatino 70 mg/m² (Día 1), Gemcitabina 1000 mg/m² (Días 1 y 7)

Número de ciclos: 6 después de la cirugía (nefrectomía derecha)

Comentarios: metástasis pulmonar, mayor a 11 mm, nefrectomía derecha (2016)

Datos del tratamiento con C-ficocianina

Inicio del tratamiento con C-ficocianina: 1 año después del final de la quimioterapia

Grado de neuropatía antes del inicio del tratamiento con C-ficocianina: PN3 (en pies)

5 Dosis de C-ficocianina: 1 mg/kg/día

Período de tratamiento con C-ficocianina: 2 meses a partir de julio de 2019 + 2 meses a partir de marzo de 2020

Grado de neuropatía después del tratamiento con C-ficocianina: PN0

10

Conclusión: El tratamiento con C-ficocianina logró una reducción de la neuropatía periférica de PN3 a PN0

Paciente 2 (prevención):

15 Datos del paciente

Hombre, 74 años, 1,75m de altura, 80 kg de peso, Índice de masa corporal 26

Afecciones previas: Fumador de tabaco, hipertensión

20

Datos sobre el cáncer

Diagnóstico del cáncer: Cáncer urotelial, estadio III

25 Régimen de quimioterapia: Cisplatino 70 mg/m² (Día 1), Gemcitabina 1000 mg/m² (Días 1 y 7)

Número de ciclos: 3 antes de la cirugía (cistectomía)

Datos del tratamiento con C-ficocianina

30

Inicio del tratamiento con C-ficocianina: antes del inicio de la quimioterapia

Grado de neuropatía antes del inicio del tratamiento con C-ficocianina: PN0

35 Dosis de C-ficocianina: día antes del inicio de la quimioterapia 3,75 mg/kg/día, desde el día 4 después del inicio de cada ciclo quimioterapéutico hasta 2 días antes del siguiente ciclo quimioterapéutico 1 mg/kg/día

Período de tratamiento con C-ficocianina: 4 meses a partir de octubre de 2019 + 4 meses a partir de enero de 2020

Grado de neuropatía después del tratamiento con C-ficocianina: PN0

40

Conclusión: El tratamiento con C-ficocianina impidió el desarrollo de neuropatía periférica

Paciente 3 (tratamiento):

45 Datos del paciente

Hombre, 56 años, 1,70 m de altura, 79 kg de peso, Índice de masa corporal 27

Afecciones previas: Fumador de tabaco, sobrepeso, diverticulitis, hernia inguinal bilateral

50

Datos sobre el cáncer

Diagnóstico del cáncer: Adenocarcinoma mucinoso de colon, estadio IVB

55 Régimen de quimioterapia: Ácido folínico 200 mg/m² (días 1-2) + 5-fluorouracilo 400 mg/m² (días 1-2) + oxaliplatino 85 mg/m² (día 1)

Número de ciclos: 4 antes de la cirugía

60 Comentarios: Cirugía en julio de 2020: no es posible reducir el volumen, carcinomatosis peritoneal extensa, adenocarcinoma mucinoso, reparación de hernias

Datos del tratamiento con C-ficocianina

65 Inicio del tratamiento con C-ficocianina: Después de completar el 2º ciclo de quimioterapia

Grado de neuropatía antes del inicio del tratamiento con C-ficocianina: PN3 (en manos)

Dosis de C-ficocianina: 1,125 mg/kg/día

5

Período de tratamiento con C-ficocianina: 2 meses comenzando después de completar el 2º ciclo de quimioterapia + 2 meses a partir de julio de 2020

Grado de neuropatía después del tratamiento con C-ficocianina: PN0

10

Conclusión: El tratamiento con C-ficocianina logró una reducción de la neuropatía periférica de PN3 a PN0

Paciente 4 (tratamiento):

Datos del paciente

Mujer, 64 años, 1,66 m de altura, 69 kg de peso, Índice de masa corporal 25

Afecciones previas: Apnea del sueño, Fumadora de tabaco hasta los 25 años, cardiopatía (fracción de eyección del 49 %)

Datos sobre el cáncer

Diagnóstico del cáncer: Cáncer de mama, estadio la

25

Régimen de quimioterapia: Paclitaxel (80 mg/m²/semana)/trastuzumab (cada tres semanas durante un año a 8 mg/kg) después de la cirugía

Número de ciclos: 12 antes de la cirugía, 6 después de la cirugía

30

Comentarios: Cirugía previa en abril de 2019, Adenocarcinoma, pT2N0M0, HER2 +++, ER 95 % RP 80 %, Ki67 50 %, 4 ciclos previos con epirubicina más ciclofosfamida

Datos del tratamiento con C-ficocianina

35

Inicio del tratamiento con C-ficocianina: Después de completar el ciclo 9 de paclitaxel y el ciclo 3 de trastuzumab Grado de neuropatía antes de iniciar el tratamiento con C-ficocianina: PN3 (en manos)

Dosis de C-ficocianina: 1 mg/kg/día los días 2 y 6 de cada ciclo

40

Período de tratamiento con C-ficocianina: 5 meses

Grado de neuropatía después del tratamiento con C-ficocianina: PN0

Conclusión: El tratamiento con C-ficocianina logró una reducción de la neuropatía periférica de PN3 a PN0

Paciente 5 (prevención):

Datos del paciente

50

Mujer, 45 años, 1,69 m de altura, 58 kg de peso, Índice de masa corporal 20

Afecciones previas: Anemia ferropénica crónica, menorragia, endometriosis

Datos sobre el cáncer

Diagnóstico del cáncer: Cáncer de mama, estadio II

Régimen de quimioterapia: paclitaxel (80 mg/m²/semana)/trastuzumab (cada tres semanas durante un año a 6 mg/kg) después de la cirugía

60

Número de ciclos: 12 antes de la cirugía, 6 después de la cirugía (

Comentarios: Cirugía previa en junio de 2019, Adenocarcinoma, pT1aN1M0, ER-, PR-, HER2+, Ki67 50 %, 4 ciclos previos con epirubicina más ciclofosfamida, post RT

65

Datos del tratamiento con C-ficocianina

Inicio del tratamiento con C-ficocianina: Justo antes de comenzar la quimioterapia

5 Grado de neuropatía antes del inicio del tratamiento con C-ficocianina: PN0 (aún sin tratar con quimioterapia)

Dosis de C-ficocianina: 1 mg/kg/día los días 2 a 5 de cada ciclo de quimioterapia y 2,5 mg/kg/día el día 6 de cada ciclo de quimioterapia

10 Período de tratamiento con C-ficocianina: 9 meses

Grado de neuropatía después del tratamiento con C-ficocianina: PN0/PN1 (cierta insensibilidad en los dedos de los pies)

15 Conclusión: El tratamiento con C-ficocianina controló la aparición de neuropatía periférica (PN0/PN1) después de una quimioterapia agresiva.

Paciente 6 (tratamiento):

20 Datos del paciente

Hombre, 66 años, 1,82 m de altura, 72 kg de peso, Índice de masa corporal 22

25 Afecciones previas: Colectomía, Hipertrofia benigna de próstata, artrosis

Datos sobre el cáncer

Diagnóstico del cáncer: Adenocarcinoma de colon, estadio IVB

30 Régimen de quimioterapia: Ácido folínico 200 mg/m² (días 1-2) + 5-fluorouracilo 400 mg/m² (días 1-2) + oxaliplatino 85 mg/m² (día 1)

Número de ciclos: 8 antes de la cirugía y 4 después de la cirugía

35 Comentarios: Metástasis pulmonar y hepática, KRAS mutado, colostomía en mayo de 2018, lobectomía en junio de 2018

Datos del tratamiento con C-ficocianina

40 Inicio del tratamiento con C-ficocianina: 1 año después de completar la quimioterapia

Grado de neuropatía antes del inicio del tratamiento con C-ficocianina: PN2 (manos y pies)

45 Dosis de C-ficocianina: 0,25 mg/kg/día los días 6-12 de cada mes

Período de tratamiento con C-ficocianina: 9 meses

Grado de neuropatía después del tratamiento con C-ficocianina: PN1 (sólo en pies)

50 Conclusión: El tratamiento con C-ficocianina logró una reducción de la neuropatía periférica de PN2 en manos y pies a PN0 en manos y PN1 en pies

Paciente 7 (prevención):

55 Datos del paciente

Mujer, 60 años, 1,65 m de altura, 65 kg de peso, Índice de masa corporal 22

60 Afecciones previas: Hipertensión tratada con atenolol

Datos sobre el cáncer

Diagnóstico del cáncer: Adenocarcinoma rectal, estadio IIIA

65

Régimen de quimioterapia: Ácido folínico 200 mg/m² (días 1-2) + 5-fluorouracilo 400 mg/m² (días 1-2) + oxaliplatino 85 mg/m² (día 1)

Número de ciclos: 2 después de la cirugía

5

Comentarios: Bolsa de ileostomía

Datos del tratamiento con C-ficocianina

10 Inicio del tratamiento con C-ficocianina: justo antes de comenzar la quimioterapia

Grado de neuropatía antes del inicio del tratamiento con C-ficocianina: PN0

Dosis de C-ficocianina: 1 mg/kg/día los días 6-12 de cada mes

15

Período de tratamiento con C-ficocianina: 2 meses

Grado de neuropatía después del tratamiento con C-ficocianina: PN0

20 Conclusión: El tratamiento con C-ficocianina controló la aparición de neuropatía periférica (PN0) después de una quimioterapia agresiva.

Paciente 8 (prevención):

25 Datos del paciente

Mujer, 54 años, 1,55 m de altura, 44 kg de peso, Índice de masa corporal 18

Afecciones previas: Apendicectomía atípica en 1992

30

Datos sobre el cáncer

Diagnóstico del cáncer: Adenocarcinoma mucinoso de colon, estadio IVB

35 Régimen de quimioterapia: Ácido folínico 200 mg/m² (días 1-2) + 5-fluorouracilo 400 mg/m² (días 1-2) + oxaliplatino 85 mg/m² (día 1) + bevacizumab (cada dos semanas, 5 mg/kg)

Número de ciclos: 12 después de la cirugía

40 Comentarios: Carcinomatosis peritoneal, 2 cirugías de citorreducción en marzo de 2017 y abril de 2020

Datos del tratamiento con C-ficocianina

Inicio del tratamiento con C-ficocianina: Justo antes de comenzar la quimioterapia

45

Grado de neuropatía antes del inicio del tratamiento con C-ficocianina: PN0

Dosis de C-ficocianina: 0,5 mg/kg/día los días 6-12 de cada mes y 1 mg/kg/día el día 13 de cada mes

50 Grado de neuropatía después del tratamiento con C-ficocianina: PN0

Conclusión: El tratamiento con C-ficocianina controló la aparición de neuropatía periférica (PN0) después de una quimioterapia agresiva.

Paciente 9 (prevención):

Datos del paciente

Mujer, 51 años, 1,63 m de altura, 50 kg de peso, Índice de masa corporal 19

60

Afecciones previas: Diagnóstico en mayo de 2018, ya en estadio IV

Datos sobre el cáncer

65 Diagnóstico del cáncer: Adenocarcinoma de colon, estadio IVB

Régimen de quimioterapia: Ácido folínico 200 mg/m² (días 1-2) + 5-fluorouracilo 400 mg/m² (días 1-2) + oxaliplatino 85 mg/m² (día 1)

5 Número de ciclos: 2 separados 14 días

Comentarios: Metástasis pulmonar, hepática y ósea, ascitis maligna

Datos del tratamiento con C-ficocianina

10

Inicio del tratamiento con C-ficocianina: Justo antes de comenzar la quimioterapia

Grado de neuropatía antes del inicio del tratamiento con C-ficocianina: PN0

15 Dosis de C-ficocianina: 0,5 mg/kg/día los días 6-12 de cada mes y 1 mg/kg/día el día 13 de cada mes

Período de tratamiento con C-ficocianina: 1 meses

Grado de neuropatía después del tratamiento con C-ficocianina: PN0

20

Conclusión: El tratamiento con C-ficocianina controló la aparición de neuropatía periférica (PN0) después de una quimioterapia agresiva.

Paciente 10 (prevención):

25

Datos del paciente

Mujer, 61 años, 1,58 m de altura, 65 kg de peso, Índice de masa corporal 26

30 Afecciones previas: sobrepeso moderado, hipertensión

Datos sobre el cáncer

Diagnóstico del cáncer: Carcinosarcoma de endometrio, estadio IV

35

Régimen de quimioterapia paclitaxel 80 mg/m²/semana los días 1, 7, 15/28

Número de ciclos: 3

40 Comentarios: histerectomía, anexectomía, linfadenectomía pélvica completa, febrero de 2018, Carcinomatosis peritoneal (encontrada en abril de 2019)

Datos del tratamiento con C-ficocianina

45 Inicio del tratamiento con C-ficocianina: Justo antes de comenzar la quimioterapia

Grado de neuropatía antes del inicio del tratamiento con C-ficocianina: PN0

Dosis de C-ficocianina: 0,5 mg/kg/día al día excepto los días 1, 7 y 15 de cada ciclo

50

Período de tratamiento con C-ficocianina: 3 meses

Grado de neuropatía después del tratamiento con C-ficocianina: PN0/PN1 (cierta insensibilidad en los dedos de los pies)

55

Conclusión: El tratamiento con C-ficocianina controló la aparición de neuropatía periférica (de PN0 a PN1) después de una quimioterapia agresiva.

Paciente 11 (tratamiento):

60

Datos del paciente

Mujer, 77 años, 1,73 m de altura, 60 kg de peso, Índice de masa corporal 20

65 Afecciones previas: Virus del papiloma humano positivo en recto

Datos sobre el cáncer

5 Diagnóstico de cáncer Carcinoma escamoso invasivo de recto T2N0M0 (T2: tamaño del tumor, NO: no hay glándulas linfáticas afectadas, MO: no se detectan lesiones distantes (metastásicas) mediante imagen (examen PET/TC)), estadio I

Régimen de quimioterapia: Radioterapia concomitante con cisplatino (CDDP) 70 mg/m² + 5-fluorouracilo durante 3 días 400 mg/m² en total

10 Número de ciclos: 1 antes de la cirugía

Comentarios: La quimioterapia se suspendió en el primer ciclo debido a efectos secundarios graves (neuropatía, pérdida de audición, pérdida de peso), tumor tratado con radioterapia

15 Datos del tratamiento con C-ficocianina

Inicio del tratamiento con C-ficocianina: 3,5 años después del final de la quimioterapia

20 Grado de neuropatía antes del inicio del tratamiento con C-ficocianina: PN1 (en pies + pérdida auditiva)

Dosis de C-ficocianina: 0,25 mg/kg/día

Período de tratamiento con C-ficocianina: 10 meses

25 Grado de neuropatía después del tratamiento con C-ficocianina: PN0

Conclusión: El tratamiento con C-ficocianina logró una reducción de la neuropatía periférica de PN1 a PN0

30 **Paciente 12 (tratamiento):**

Datos del paciente

35 Hombre, 83 años, 1,78 m de altura, 97 kg de peso, Índice de masa corporal 31

Afecciones previas: sobrepeso, hipertensión, dislipidemia, depresión

Datos sobre el cáncer

40 Diagnóstico del cáncer: adenocarcinoma de colon, estadio III

Régimen de quimioterapia: Ácido folínico 200 mg/m² (días 1-2) + 5-fluorouracilo 400 mg/m² (días 1-2) + oxaliplatino 85 mg/m² (día 1)

45 Número de ciclos: 12 después de la cirugía pero los últimos 4 sin oxaliplatino

Datos del tratamiento con C-ficocianina

50 Inicio del tratamiento con C-ficocianina: 3,5 años después del final de la quimioterapia

Grado de neuropatía antes del inicio del tratamiento con C-ficocianina: PN1 (en pies)

Dosis de C-ficocianina: inicialmente 0,30 mg/kg/día, luego 1 mg/kg/día

55 Período de tratamiento con C-ficocianina: 12 meses

Comentarios: El tratamiento con C-ficocianina desde diciembre de 2015 hasta junio de 2019 se realizó con una dosis más baja de ficocianina

60 Grado de neuropatía después del tratamiento con C-ficocianina: PN0

Conclusión: El tratamiento con C-ficocianina logró una reducción de la neuropatía periférica de PN1 a PN0

65

Paciente 13 (prevención):

Datos del paciente

Mujer, 58 años, 1,65 m de altura, 67 kg de peso, Índice de masa corporal 25

5 Afecciones previas: endometriosis, oclusión intestinal, problemas intestinales, sordera familiar, artritis reumatoide

Datos sobre el cáncer

Diagnóstico del cáncer: carcinoma mucinoso de ovario, estadio II

10

Régimen de quimioterapia: Paclitaxel 175 mg/m² + carboplatino ABC (fórmula de Calvert)

Número de ciclos: 6 después de la cirugía

15 Comentarios: La artritis reumatoide mejoró durante el tratamiento

Datos del tratamiento con C-ficocianina

Inicio del tratamiento con C-ficocianina: al comenzar la quimioterapia

20

Grado de neuropatía antes del inicio del tratamiento con C-ficocianina: PN0

Dosis de C-ficocianina: 0,25 mg/kg/día

25 Período de tratamiento con C-ficocianina: 10 meses

Grado de neuropatía después del tratamiento con C-ficocianina: PN0

Conclusión: El tratamiento con C-ficocianina controló la aparición de neuropatía periférica (PN0) después de una quimioterapia agresiva.

30

Paciente 14 (prevención):

Datos del paciente

35

Mujer, 59 años, 1,70 m de altura, 60 kg de peso, Índice de masa corporal 21

Afecciones previas: inflamación sinusal, alergias

40 Datos sobre el cáncer

Diagnóstico del cáncer: carcinoma ductal invasivo de mama (HER2+), estadio II

Régimen de quimioterapia: Carboplatino 900 mg 5 ciclos/Docetaxel 75 mg/m² 5 ciclos/Pertuzumab 840 mg en el 1^{er} ciclo y 420 mg en ciclos siguientes cada 21 días/Trastuzumab 8 mg/m² En el 1^{er} ciclo y 6 mg/m² en ciclos siguientes cada 21 días

45

Número de ciclos: 5 después de la cirugía

50 Comentarios: tratamiento previo con pertuzumab + trastuzumab neoadyuvante, seguido de cirugía en enero de 2019 (tumorectomía + adenectomía), luego radioterapia y quimioterapia

Datos del tratamiento con C-ficocianina

55 Inicio del tratamiento con C-ficocianina: al comenzar la quimioterapia

Grado de neuropatía antes del inicio del tratamiento con C-ficocianina: PN0

Dosis de C-ficocianina: 0,75 mg/kg/día

60

Período de tratamiento con C-ficocianina: 8 meses

Grado de neuropatía después del tratamiento con C-ficocianina: PN0

65 Conclusión: El tratamiento con C-ficocianina controló la aparición de neuropatía periférica después de una

quimioterapia agresiva

Paciente 15 (tratamiento):

5 Datos del paciente

Mujer, 70 años, 1,57 m de altura, 51 kg de peso, Índice de masa corporal 21

Afecciones previas: trombosis a los 30 años, tratada con ácido acetil salicílico 100 mg

10

Datos sobre el cáncer

Diagnóstico del cáncer: Carcinoma ductal infiltrante de mama, estadio IV

15 Régimen de quimioterapia: Tesetaxel oral 30 mg/capecitabina 800 mg durante 3 semanas más letrozol (2,5 mg al día, vía oral)

Número de ciclos: 9 después de la cirugía

20 Comentarios: cirugía en 2011 (mastectomía, 14 ganglios afectados), miocarditis maligna (2018), inicio del ensayo clínico 4/2019: Tesetaxel 30 mg + capecitabina 800 mg/3 semanas

Datos del tratamiento con C-ficocianina

25 Inicio del tratamiento con C-ficocianina: después del final de la quimioterapia

Grado de neuropatía antes del inicio del tratamiento con C-ficocianina: PN3 (pies, piernas y manos)

Dosis de C-ficocianina: 1,5 mg/kg/día

30

Período de tratamiento con C-ficocianina: 7 meses

Grado de neuropatía después del tratamiento con C-ficocianina: PN1 (en dedos de manos y pies)

35 Conclusión: El tratamiento con C-ficocianina redujo la neuropatía periférica (de PN3 a PN1) después de una quimioterapia agresiva

Paciente 16 (tratamiento):

40 Datos del paciente

Mujer, 58 años, 1,69 m de altura, 59 kg de peso, Índice de masa corporal 21

45 Afecciones previas: quiste de ovario, menopausia precoz (a los 31 años), terapia hormonal durante 23 años, estrés familiar severo durante 20 años.

Datos sobre el cáncer

Diagnóstico del cáncer: Cáncer de ovario, células epiteliales claras, estadio III

50

Régimen de quimioterapia: Paclitaxel 175 mg/m² + carboplatino ABC (fórmula de Calvert)

Número de ciclos: 4 después de la cirugía

55 Comentarios: Primera resección de ovario derecho en diciembre de 2017, posteriormente histerectomía completa, omentectomía y linfadenectomía pélvica en enero de 2018

Datos del tratamiento con C-ficocianina

60 Inicio del tratamiento con C-ficocianina: después del final de la quimioterapia

Grado de neuropatía antes del inicio del tratamiento con C-ficocianina: PN3 (en pies, piernas y manos)

Dosis de C-ficocianina: 0,25 mg/kg/día

65

Período de tratamiento con C-ficocianina: 12 meses Grado de neuropatía después del tratamiento con C-ficocianina: PN0

Conclusión: El tratamiento con C-ficocianina redujo la neuropatía periférica (de PN3 a PN0).

5

Paciente 17 (tratamiento):

Datos del paciente

10 Mujer, 54 años, 1,57 m de altura, 48 kg de peso, Índice de masa corporal 19

Afecciones previas: Sin hijos, estrés crónico, menarquia temprana.

Datos sobre el cáncer

15

Diagnóstico del cáncer: carcinoma ductal invasivo de mama, estadio III

Régimen de quimioterapia: Paclitaxel 80 mg/m²/semana

20 Número de ciclos: 12 antes de la cirugía

Comentarios: Primera resección de ovario derecho en diciembre de 2017, posteriormente histerectomía completa, omentectomía y linfadenectomía pélvica en enero de 2018

25 Datos del tratamiento con C-ficocianina

Inicio del tratamiento con C-ficocianina: después del final de la quimioterapia

Grado de neuropatía antes del inicio del tratamiento con C-ficocianina: PN3 (en pies y piernas)

30

Dosis de C-ficocianina: 0,5 mg/kg/día

Período de tratamiento con C-ficocianina: 14 meses

35 Grado de neuropatía después del tratamiento con C-ficocianina: PN0

Conclusión: El tratamiento con C-ficocianina redujo la neuropatía periférica (de PN3 a PN0).

Paciente 18 (tratamiento):

40

Datos del paciente

Mujer, 63 años, 1,69 m de altura, 75 kg de peso, Índice de masa corporal 26

45 Afecciones previas: coleditiasis, histerectomía a los 45 años (fibroma uterino), estrés familiar/social crónico severo.

Datos sobre el cáncer

Diagnóstico del cáncer: Carcinoma ductal infiltrante de mama, estadio III

50

Régimen de quimioterapia: Paclitaxel 80 mg/m²/semana

Número de ciclos: 12 antes de la cirugía

55 Comentarios: Triple negativo, multifocal, luminal B, 4 ciclos previos con epirubicina más

Ciclofosfamida, cirugía de vesícula biliar durante la quimioterapia en julio de 2019

Datos del tratamiento con C-ficocianina

60

Inicio del tratamiento con C-ficocianina: antes del inicio de la quimioterapia

Grado de neuropatía antes del inicio del tratamiento con C-ficocianina: PN3 (en pies, piernas y manos)

65 Dosis de C-ficocianina: 0,5 mg/kg/día

Período de tratamiento con C-ficocianina: 8 meses

Grado de neuropatía después del tratamiento con C-ficocianina: PN1 (en pies y piernas)

5

Conclusión: El tratamiento con C-ficocianina redujo la neuropatía periférica (de PN3 a PN1).

Paciente 19 (tratamiento):

10 Datos del paciente

Mujer, 49 años, 1,83 m de altura, 68 kg de peso, Índice de masa corporal 20

Afecciones previas: fibroadenomas de mama, estrés familiar.

15

Datos sobre el cáncer

Diagnóstico del cáncer: Carcinoma ductal infiltrante de mama, estadio III

20 Régimen de quimioterapia: Paclitaxel (135 mg/m²)/carboplatino(600 mg en total)/bevacizumab(días 1 y 15 cada 28 días, 10 mg/kg)/triptorelina 3,75 mg mensual)

Número de ciclos: 12 antes de la cirugía

25 Comentarios: mastectomía y linfadenectomía en julio de 2016

Datos del tratamiento con C-ficocianina

Inicio del tratamiento con C-ficocianina: después del final de la quimioterapia

30

Grado de neuropatía antes del inicio del tratamiento con C-ficocianina: PN3 (en pies y piernas)

Dosis de C-ficocianina: 0,5 mg/kg/día

35 Período de tratamiento con C-ficocianina: 3 meses

Grado de neuropatía después del tratamiento con C-ficocianina: PN0

Conclusión: El tratamiento con C-ficocianina redujo la neuropatía periférica (de PN3 a PN0).

40

Datos experimentales recopilados de julio de 2020 a septiembre de 2021

Los datos que se muestran en los ejemplos 20-30 se recopilaron de pacientes tratados por oncólogos en diferentes hospitales durante el período comprendido entre julio de 2020 y septiembre de 2021. A todos los pacientes les había diagnosticado cáncer un oncólogo y recibieron quimioterapia antes o durante el tratamiento con C-ficocianina. Ninguno de los pacientes padecía diabetes.

45

Un oncólogo que visitaba a los pacientes evaluó el grado de neuropatía periférica (NP) que padecía el paciente y le asignó niveles de PN0 a PN4 como se mencionó anteriormente. Y los detalles del tratamiento quimioterapéutico son los mismos mencionados en la sección anterior para los pacientes 1-18.

50

La información del paciente (sexo, edad, altura, peso e índice de masa corporal (IMC; medido como se divulga en Keys A. *et al.* "Indices of relative weight and obesity". International Journal of Epidemiology, 2014, vol 43(3), págs. 655-665) y las condiciones clínicas del paciente (condiciones clínicas previas, diagnóstico del cáncer y estadio en el momento del diagnóstico) se resumen en la siguiente tabla:

55

Información del paciente						Afección clínica del paciente		
Número de paciente	Sexo	Edad	Altura (m)	Peso (Kg)	IMC	Afecciones previas	Diagnóstico del cáncer	Estadio en el diagnóstico
PACIENTE 20	Mujer	70	1,68	82	29	Miomas, pólipos del colon, sobrepeso	Carcinoma ductal infiltrante de mama	II

(continuación)

Información del paciente						Afección clínica del paciente		
Número de paciente	Sexo	Edad	Altura (m)	Peso (Kg)	IMC	Afecciones previas	Diagnóstico del cáncer	Estadio en el diagnóstico
PACIENTE 21	Mujer	50	1,80	62	19	Ninguna	Carcinoma ductal infiltrante de mama	IA
PACIENTE 22	Mujer	62	1,60	57	22	Ninguna	AC rectal	II
PACIENTE 23	Mujer	61	1,55	71	30	Hepatitis B (desde 1995)	AC infiltrante de colon	I
PACIENTE 24	Mujer	64	1,50	53	24	osteoporosis, litiasis renal, quistes de ovario	AC de mama	II
PACIENTE 25	Hombre	61	1,81	67	20	Polimedicación, diabetes DI	AC de páncreas	III
PACIENTE 26	Mujer	60	1,63	51	19	Bocio multinodular, hígado graso	AC de páncreas	I
PACIENTE 27	Mujer	45	1,56	49	20	Ninguna	AC de colon	I
PACIENTE 28	Mujer	43	1,58	42	17	Fibroadenomas en mama no afectada	AC ductal infiltrante de mama	II
PACIENTE 29	Hombre	77	1,80	63	19	Hipertensión, fibrilación auricular, bronquitis crónica	Mieloma múltiple	
PACIENTE 30	Mujer	58	1,55	60	25	hematoma subdural después de una caída	Mieloma múltiple, leucémico	

El tratamiento de quimioterapia (fármacos anticancerosos y ciclos de quimioterapia) y el protocolo de administración de C-ficocianina (período de tratamiento, hora de inicio del tratamiento y dosis de C-ficocianina) se resumen en la siguiente Tabla:

Número de paciente	Tratamiento de quimioterapia		Información del protocolo de C-ficocianina				
	Principio activo	Ciclos	Objetivo	Fecha de inicio de la C-ficocianina	Período de tratamiento (meses)	Inicio de C-ficocianina en el tratamiento de quimioterapia	Dosis de C-ficocianina* (mg/kg/día)
PACIENTE 20	TAXOL	12 adyuvante	P	29.07.2020	9 meses	Antes de la quimioterapia	1,8
PACIENTE 21	TAXOL	12 adyuvante	P	16.07.2020	6 meses	Antes de la quimioterapia	1
PACIENTE 22	Capecitabina	Neoadyuvante	P	5.12.2020	14 meses	Después de comenzar la quimioterapia	0,5
PACIENTE 23	FOLFOX	12 adyuvante	P	21.09.2020	10 meses	Antes de la quimioterapia	1
PACIENTE 24	Taxol	12 adyuvante	T	11.12.2020	6 meses	Después de C4	1
PACIENTE 25	Taxol Albúmina	Neoadyuvante	T	3.03.2020	3 semanas	En C5	2
PACIENTE 26	FOLFIRINOX	Neo- y/ Adyuvante	T	3.03.2021	3 meses		4,5
PACIENTE 27	FOLFOX	Adyuvante	P	11.03.2021	6 meses	Antes de la quimioterapia	1,2/2,4 D-1
PACIENTE 28	TAXOL	Adyuvante	P	6.04.2021	6 meses	Antes de la quimioterapia	1,4/2,8 D-1

(continuación)

Número de paciente	Tratamiento de quimioterapia		Información del protocolo de C-ficocianina				
	Principio activo	Ciclos	Objetivo	Fecha de inicio de la C-ficocianina	Período de tratamiento (meses)	Inicio de C-ficocianina en el tratamiento de quimioterapia	Dosis de C-ficocianina* (mg/kg/día)
PACIENTE 29	Lenalidomida		P	20.01.2021	6 meses	Después de comenzar la quimioterapia	1
PACIENTE 30	Bortezomib		P	20.02.2021	3 meses	Antes de la quimioterapia	1

A continuación se menciona el grado de neuropatía periférica (NP) y su localización que padecieron los pacientes antes y después de la administración del correspondiente protocolo de C-ficocianina:

5

P: prevención; T: tratamiento

Número de paciente	Neuropatía	
	Grado de neuropatía (NP)/ubicación ANTES de C-ficocianina	Grado de neuropatía (NP) DESPUÉS de C-ficocianina
PACIENTE 20	0	0
PACIENTE 21	0	0
PACIENTE 22	0	0
PACIENTE 23	0	0
PACIENTE 24	1/dedos de los pies	0
PACIENTE 25	3/piernas	1/dedos de los pies
PACIENTE 26	3/piernas y manos	0
PACIENTE 27	0	0
PACIENTE 28	0	0
PACIENTE 29	0	0
PACIENTE 30	0	0

Conclusión

10

Los resultados descritos anteriormente mostraron que la administración de una cantidad de 0,1 a 4,5 mg/kg/día de C-ficocianina de acuerdo con la presente invención es útil para el tratamiento o la prevención de neuropatías periféricas inducidas por quimioterapia independientemente del tipo de principio activo quimioterapéutico utilizado y de las afecciones clínicas particulares del paciente tal como el tipo o grado de cáncer diagnosticado.

15

En particular, no se ha observado sintomatología neuropática en aquellos pacientes sometidos a tratamiento quimioterapéutico sin sintomatología neuropática previa. Y también se observó una reducción total o casi total de la neuropatía previa adquirida en tratamientos quimioterapéuticos previos.

20

Como se muestra en los datos experimentales, el tratamiento con una cantidad de 0,1 a 4,5 mg/Kg/día de C-ficocianina puede iniciarse antes del inicio del tratamiento quimioterapéutico para la prevención de la aparición de la neuropatía o para el tratamiento de la neuropatía periférica adquirida previamente. Asimismo, la C-ficocianina también se puede administrar cuando el tratamiento quimioterapéutico ya ha comenzado, incluso durante un tratamiento quimioterapéutico o al final del tratamiento quimioterapéutico. En el caso de la administración de C-ficocianina durante

25

el tratamiento quimioterapéutico, se recomienda la administración de una primera dosis el día antes del inicio del ciclo quimioterapéutico, seguido de una (segunda) administración posterior después de finalizar el tratamiento quimioterapéutico (ciclo). En particular, día a partir del cual el fármaco anticanceroso se elimina totalmente del organismo. Por tanto, el primer día de C-ficocianina comienza el día que corresponde al doble de la semivida del

fármaco anticanceroso.

En resumen, en el ensayo de tratamiento, el 27 % de los pacientes padecía NPIQ de grado 1, el 7 % grado 2, el 60 % grado 3 y el 7 % grado 4 antes de iniciar el tratamiento con C-ficocianina. No obstante, después de completar el tratamiento con C-ficocianina, el 60 % se curó (sin sintomatología de NPIQ) y el 40 % tenía SÓLO NPIQ de grado 1. Al mismo tiempo, en el ensayo de prevención, el 78 % de los pacientes no mostró ningún síntoma de NPIQ dos meses después de finalizar sus regímenes de quimioterapia y el 22 % de ellos SÓLO tenía NPIQ de grado 1.

1.2.2. Tratamiento de la neuropatía periférica inducida por infección

1.2.2.1. Neuropatía periférica inducida por el virus del herpes

La utilidad de la C-ficocianina en el tratamiento de la neuropatía periférica inducida por virus (herpes) se muestra a continuación. Estos datos fueron recopilados de pacientes atendidos por un especialista durante el período comprendido entre abril de 2020 y septiembre de 2021. Al paciente se le diagnosticó herpes zóster en la cara y recibió tratamiento antivírico antes o durante el tratamiento con C-ficocianina.

El grado de neuropatía periférica (NP) que padecía el paciente fue evaluado por un especialista que visitaba a los pacientes y le asignó niveles de PN0 a PN4 como se mencionó anteriormente. A continuación se resume la información del paciente, afecciones clínicas del paciente, tratamiento antivírico, protocolo de administración de C-ficocianina, grado de neuropatía periférica (NP) y su ubicación que padecen los pacientes antes y después de la administración, la cantidad apropiada (de 0,1 a 4,5 mg/kg/día) de C-ficocianina de acuerdo con la presente invención.

Paciente 32 (tratamiento)

Datos del paciente

Mujer, 70 años, 1,64 m de altura, 78 kg de peso, Índice de masa corporal 29

Afecciones previas: sedentaria, HTA, sobrepeso, fumadora 1 paquete/día, epiteloma basocelular (2013), arritmia,

Diagnóstico previo del tipo de herpes: herpes zóster facial izquierdo

Inicio de Dermatone: 26.02.2021

Tratamiento del herpes (NPH):

Días 60:

Tratamientos: Eliquis, flecainida, bisoprolol, espironolactona, zolpidem

complementos alimenticios: Ninguno

Protocolo de ficocianina:

Fecha de inicio de la ficocianina: 23.04.2021

Duración del tratamiento

Fecha de inicio de la ficocianina: 23.04.2021

Duración del tratamiento: 8 meses

Dosis de ficocianina (mg/kg/día): 0,5

Grado de neuropatía antes del inicio del tratamiento con C-ficocianina: PN3 cara izquierda, ojo

Grado de neuropatía después del tratamiento con C-ficocianina: PN0

Tiempo hasta la resolución de los síntomas: 60 días

Tiempo hasta la resolución de los síntomas de la neuropatía: 15 días después del inicio del tratamiento con C-ficocianina

1.2.2.2. Neuropatía periférica inducida por coronavirus

La utilidad de la C-ficocianina en el tratamiento de la neuropatía periférica inducida por coronavirus se muestra a continuación. Estos datos fueron recopilados de pacientes atendidos por un especialista durante el período comprendido entre abril de 2020 y septiembre de 2021. Los pacientes fueron diagnosticados con neuropatía periférica post-Covid-19 y recibieron al menos tratamiento para el síndrome respiratorio agudo antes y/o durante el tratamiento con C-ficocianina.

El grado de neuropatía periférica (NP) que padecía el paciente fue evaluado por un especialista que visitaba a los pacientes y le asignó niveles de PN0 a PN4 como se mencionó anteriormente. A continuación se resume la información del paciente, afecciones clínicas del paciente, tratamiento antivírico, protocolo de administración de C-ficocianina, grado de neuropatía periférica (NP) y su ubicación que padecen los pacientes antes y después de la administración, la cantidad apropiada (de 0,1 a 4,5 mg/kg/día) de C-ficocianina de acuerdo con la presente invención.

Paciente 41 (tratamiento)

Datos del paciente

Mujer, 72 años, 1,62 m de altura, 63 kg de peso, Índice de masa corporal 24

Afecciones previas: sedentaria, NP astenia grave, hospitalización, coma inducido, intubación, hipotiroidismo y anemia

Tratamiento anterior: Eutirox, Vitamina C, Q10, pre/probióticos

Tipo de diagnóstico: neuropatía periférica post COVID-19

Días NP COVID: 30

Protocolo de ficocianina:

5 Fecha de inicio de la ficocianina: 12.05.2021

Duración del tratamiento con ficocianina: 14 días

Dosis de ficocianina (mg/kg/día): 2,0

Grado de neuropatía antes del inicio del tratamiento con C-ficocianina: PN3-4 piernas y brazos

Grado de neuropatía después del tratamiento con C-ficocianina: PN0

10 Tiempo hasta la resolución de los síntomas de la neuropatía: 14 días después del inicio del tratamiento con C-ficocianina

Paciente 42 (tratamiento)

15 Datos del paciente

Hombre, 59 años, 1,81 m de altura, 115 kg de peso, Índice de masa corporal 35

Afecciones previas: sedentario, NP astenia grave, obesidad, hospitalización, coma inducido, intubación Tratamiento previo: Enoxaparina, salbutamol inhalado, paracetamol, Picolinato Zn, Vitamina C, Vitamina D

Tipo de diagnóstico: Neuropatía periférica post COVID-19

20 Días NP COVID: 40

Protocolo de ficocianina:

Fecha de inicio de la ficocianina: 28.04.2020

Duración del tratamiento con ficocianina: 7 días

Dosis de ficocianina (mg/kg/día): 0,7

25 Grado de neuropatía antes del inicio del tratamiento con C-ficocianina: PN3-4 piernas y brazos

Grado de neuropatía después del tratamiento con C-ficocianina: PN0

Tiempo hasta la resolución de los síntomas de la neuropatía: 7 días después del inicio del tratamiento con C-ficocianina

Conclusión

30

El resultado descrito anteriormente mostró que la administración de C-ficocianina de acuerdo con la presente invención también es útil para el tratamiento de neuropatías periféricas inducidas por infecciones, particularmente por virus como el virus del herpes y el virus del coronavirus en un corto período de tiempo después del inicio del tratamiento con C-ficocianina.

35

1.2.3. Tratamiento de la neuropatía periférica inducida por diabetes

La utilidad de la C-ficocianina en el tratamiento de la neuropatía periférica inducida por diabetes se muestra a continuación. Los datos se recopilaron de pacientes atendidos por un especialista durante el período comprendido entre enero de 2021 y septiembre de 2021. Los pacientes fueron diagnosticados de diabetes tipo 2 y recibieron tratamiento antidiabético oral tanto antes como durante el tratamiento con C-ficocianina.

40

El grado de neuropatía periférica (NP) que padecía el paciente fue evaluado por un especialista que visitaba a los pacientes y le asignó niveles de PN0 a PN4 como se mencionó anteriormente. A continuación se resume en el presente documento la información del paciente, afecciones clínicas del paciente, tratamiento antidiabético, protocolo de administración de C-ficocianina, el grado de neuropatía periférica (NP) y su localización que padecieron los pacientes antes y después de la administración del correspondiente protocolo de C-ficocianina.

45

Paciente 33 (tratamiento)

50

Datos del paciente

Hombre, 58 años, 1,84 m de altura, 100 kg de peso, Índice de masa corporal 30

Afecciones previas: sedentario, Hipertensión arterial, insuficiencia renal, dislipidemia, psoriasis reumatoide, enolismo, sobrepeso, insuficiencia cardíaca, hepatitis, diabetes (no insulino dependiente)

55 Glicemia: 158 g/l; Hb glucada: 7 %

Tratamiento farmacológico previo: Dapagliflozina, sacubitrilo + valsartán, bisoprolol, sintrom, furosemda, plelerona.

Complementos alimenticios previos: Magnesio y vitamina C.

Datos del tratamiento con C-ficocianina

Inicio del tratamiento con C-ficocianina: 01 de enero de 2021

60 Período de tratamiento con C-ficocianina: 9 meses

Dosis de C-ficocianina: 1,2 mg/kg/día

Grado de neuropatía antes del inicio del tratamiento con C-ficocianina: PN2 (en pies y piernas)

Grado de neuropatía después del tratamiento con C-ficocianina: PN0

65 Tiempo hasta la resolución de los síntomas de la neuropatía: 15 días después del inicio del tratamiento con C-ficocianina

Paciente 34 (tratamiento)Datos del paciente

- 5 Hombre, 72 años, 1,74m de altura, 98 kg de peso, Índice de masa corporal 32
Afecciones previas: Hipertensión arterial, dislipidemia, arteritis por obesidad (stent), diabetes (no insulino dependiente)
Glicemia: 119g/l; Hb glucada: 5,5 %
Tratamiento farmacológico previo: Atorvastatina, clopidogrel, salicilato de acetilo, pantoprazol, sitagliptina, metformina, gliclazida, hidroclorotiazida, losartán
- 10 Complementos alimenticios previos: Cardo mariano + diente de león
Datos del tratamiento con C-ficocianina
 Inicio del tratamiento con C-ficocianina: 26 de julio de 2021
 Período de tratamiento con C-ficocianina: 2 meses
 Dosis de C-ficocianina: 1 mg/kg/día
- 15 Grado de neuropatía antes del inicio del tratamiento con C-ficocianina: PN4 (en pies y piernas)
 Grado de neuropatía después del tratamiento con C-ficocianina: PN2 (en pies y piernas)

Conclusión

- 20 Los resultados descritos anteriormente mostraron que la administración de C-ficocianina de acuerdo con la presente invención también es útil para el tratamiento de neuropatías periféricas inducidas por diabetes en un corto período de tiempo después del inicio del tratamiento con C-ficocianina.

1.3. Tratamiento y/o prevención de la neuropatía periférica mediante la administración de un extracto crudo (diluído) de *Arthrospira platensis*

- En los siguientes ejemplos 35-40, se administró C-ficocianina a pacientes que padecían o eran susceptibles de padecer una neuropatía periférica en forma de una solución acuosa que comprendía la dosis diaria deseada de C-ficocianina de acuerdo con la presente invención.

- 30 La solución se preparó disolviendo una cantidad suficiente de un producto que consistía en una mezcla del extracto crudo de *Arthrospira platensis* que contenía un contenido titulado de C-ficocianina de 40 % calculado utilizando la fórmula de la Ecuación 1 indicada anteriormente en agua mineral justo antes de la administración oral para obtener una solución acuosa de aproximadamente 8 mg de C-ficocianina/ml de solución. Como se ha divulgado en el presente documento anteriormente, se administró una cantidad eficaz de 0,1 a 0,6 mg de fitocianina C/kg/día.

1.3.1. Tratamiento y/o prevención de la neuropatía periférica inducida por quimioterapia

- La utilidad de C-ficocianina en la prevención de la neuropatía periférica inducida por quimioterapia se muestra en los siguientes ejemplos.

- Los datos que se muestran en los ejemplos 35-40 se recopilaron de pacientes tratados por oncólogos en diferentes hospitales durante el período comprendido entre los años 2015 y 2018. A todos los pacientes les había diagnosticado cáncer un oncólogo y recibieron quimioterapia antes o durante el tratamiento con C-ficocianina.

- 45 Un oncólogo que visitaba a los pacientes evaluó el grado de neuropatía periférica (NP) que padecía el paciente y le asignó niveles de PN0 a PN4 como se mencionó anteriormente. Y, los detalles del tratamiento quimioterapéutico son los mismos mencionados en la sección anterior para los pacientes 1-18.

- 50 La información del paciente y las afecciones clínicas del paciente se resumen en la siguiente Tabla:

Información del paciente						Afección clínica del paciente		
Número de paciente	Sexo	Edad	Altura (m)	Peso (Kg)	IMC	Afecciones previas	Diagnóstico del cáncer	Estadio
PACIENTE 35	Mujer	45	1,74	56	18	embarazo a los 37	Mama, ductal, triple negativo pT2N0M0	I
PACIENTE 36	Mujer	48	1,68	64	23	leucemia a los 30 años, trasplante de médula ósea	colangiocarcinoma, M1 PC	IV

(continuación)

Información del paciente						Afección clínica del paciente		
Número de paciente	Sexo	Edad	Altura (m)	Peso (Kg)	IMC	Afecciones previas	Diagnóstico del cáncer	Estadio
PACIENTE 37	Hombre	68	1,64	78	29	poliomielitis infantil, colecistectomía, hernia inguinal derecha, cáncer de próstata tratado con decapeptil, HTA, esteatosis hepática	AC de colon	IV
PACIENTE 38	Hombre	81	1,68	56	20	HTA, hipertrofia benigna de próstata, diabetes de tipo II	CA de colon pT3N1M0	III
PACIENTE 39	Mujer	53	1,62	69	26	hernia discal, sobrepeso	mama, AC ductal pT1cpN0M0	I
PACIENTE 40	Mujer	56	1,69	59	21	estrés severo, quistes de ovario	ovario, células claras	III

El tratamiento de quimioterapia y el protocolo de administración de C-ficocianina se resumen en la siguiente Tabla:

Número de paciente	Tratamiento de quimioterapia		Información del protocolo de C-ficocianina				
	Principio activo	Ciclos	Objetivo	Fecha de inicio de la C-ficocianina	Período de tratamiento	Inicio de C-ficocianina en el tratamiento quimioterapéutico	Dosis de C-ficocianina* (mg/kg/día)
PACIENTE 35	AC + Paclitaxel adyuvante	12 x Taxol	prevención	25.06.2018	4 meses	a partir de C1	0,2
PACIENTE 36	Gemcitabina + oxaliplatino	13 adyuvante	prevención	20.04.2017	10 meses	a partir de C1	0,2-0,6
PACIENTE 37	FOLFOX 4	12 adyuvante	prevención	8.07.2016	2 años	a partir de C1	0,2
PACIENTE 38	FOLFOX 4	12 adyuvante	prevención	30.01.2015	18 meses	a partir de C1	0,2
PACIENTE 39	AC/docetaxel	4 adyuvante de docetaxel	prevención	15.01.2015	12 meses	a partir de C1	0,2
PACIENTE 40	Carboplatino + paclitaxel	4x adyuvante	prevención	9.02.2018	2 meses	a partir de C1	0,1

5

Neoadyuvante: la quimioterapia es antes de la cirugía. Adyuvante: la quimioterapia es después de la cirugía

A continuación se menciona el grado de neuropatía periférica (NP) y su localización que padecieron los pacientes antes y después de la administración del correspondiente protocolo de C-ficocianina:

10

Número de paciente	Neuropatía	
	Grado de neuropatía (NP)/ubicación ANTES de C-ficocianina	Grado de neuropatía (NP)/ubicación DESPUÉS de C-ficocianina
PACIENTE 35	0	1/dedo gordo del pie
PACIENTE 36	0	1
PACIENTE 37	0	1
PACIENTE 38	0	1
PACIENTE 39	0	1
PACIENTE 40	0	1

Conclusión

- 5 Los resultados descritos anteriormente mostraron que la administración de una cantidad de 0,1 a 4,5 mg/kg/día de C-ficocianina de acuerdo con la presente invención independientemente de la concentración de C-ficocianina presente en el extracto de *Arthrospira platensis* utilizado como material de partida es útil para el tratamiento y/o la prevención de neuropatías periféricas (particularmente inducidas por quimioterapia). Como se ha mencionado anteriormente, la solución fue preparada disolviendo una cantidad suficiente de un producto que consistía en una mezcla del extracto
- 10 crudo de *Arthrospira platensis* que contenía un contenido titulado de C-ficocianina de 40 %. De hecho, la administración de C-ficocianina durante el tratamiento quimioterapéutico se realizó el día antes del inicio del ciclo quimioterapéutico y seguido de una (segunda) administración posterior después del final del ciclo quimioterapéutico; en particular, el día después de la eliminación total del fármaco anticanceroso del organismo (correspondiente al doble de la semivida del fármaco anticanceroso).

- 15 Como se muestra en los anteriores resultados, el tratamiento con dosis de C-ficocianina cercanas al punto final más bajo del intervalo reivindicado permite prevenir la aparición de sintomatología de neuropatía periférica grave (grados PN2-4), independientemente del fármaco quimioterapéutico y del tipo/grado de cáncer diagnosticado. De hecho, todos los pacientes (pacientes 35-40) tratados con C-ficocianina de acuerdo con la presente invención desarrollan neuropatía
- 20 periférica en un grado leve (grado 1). De hecho, todos los pacientes tratados sólo desarrollaron ICD leve al final del tratamiento después de completar todos los ciclos de quimioterapia. Al mismo tiempo, como se ha mencionado anteriormente, después del tratamiento con Paclitaxel, el 75 % de los pacientes desarrolló una neuropatía periférica de grado 2-4. Y el uso de oxaliplatino desencadena la aparición de neuropatía periférica de grados 2-4 en un 50-90 % de los pacientes.

- 25 La invención se define en las reivindicaciones 1-15. A continuación se describe la siguiente materia objeto:

- Cláusula 1. C-ficocianina para usar en el tratamiento o la prevención de la neuropatía periférica inducida por quimioterapia.

- 30 Cláusula 2. Una composición que comprende C-ficocianina y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable para usar en el tratamiento o la prevención de la neuropatía periférica inducida por quimioterapia.

- Cláusula 3. C-ficocianina para usar o composición para usar de acuerdo con una cualquiera de las cláusulas anteriores
- 35 en donde dicha C-ficocianina está contenida en un extracto de ficobiliproteínas obtenidas de cianobacterias o microalgas.

- Cláusula 4. C-ficocianina para usar o composición para usar de acuerdo con una cualquiera de las cláusulas anteriores

caracterizada por que el extracto se obtiene de *Spirulina Platensis*.

Cláusula 5. C-ficocianina para usar o composición para usar de acuerdo con una cualquiera de las cláusulas 3 a 4, en donde el extracto contiene más del 80 % en peso de C-ficocianina, preferentemente más del 85 % en peso de C-ficocianina y lo más preferentemente más del 90 % en peso de C-ficocianina.

Cláusula 6. C-ficocianina para usar o composición para usar de acuerdo con una cualquiera de las cláusulas 3 a 5, en donde una solución de 22,4 mg del extracto en 1000 ml de agua desionizada tiene un espectro UV-visible que muestra una relación A_{616}/A_{650} superior a 3, preferentemente inferior a 3,5, y lo más preferentemente inferior a 3,61, en donde A_{616} es la absorbancia a 616 nm y A_{650} , en donde A_{650} es la absorbancia a 650 nm.

Cláusula 7. C-ficocianina para usar o composición para usar de acuerdo con una cualquiera de las cláusulas anteriores, en donde la neuropatía periférica ha sido inducida por un taxano, un compuesto de platino, un alcaloide de la vinca, o combinaciones de los mismos.

Cláusula 8. C-ficocianina para usar o composición para usar de acuerdo con la cláusula 7 en donde el taxano se selecciona del grupo que consiste en paclitaxel, docetaxel, tesetaxel y cabazitaxel, el compuesto de platino se selecciona del grupo que consiste en cisplatino, carboplatino y oxaliplatino y el alcaloide de la vinca se selecciona del grupo que consiste en vincristina y vinblastina.

Cláusula 9. C-ficocianina para usar o composición para usar de acuerdo con una cualquiera de las cláusulas anteriores en donde dicha composición se administra por vía oral.

Cláusula 10. C-ficocianina para usar o composición para usar de acuerdo con una cualquiera de las cláusulas anteriores en donde el tratamiento y/o la prevención se llevan a cabo administrando a un sujeto que lo necesita una cantidad de C-ficocianina o de la composición que comprende un equivalente de C-ficocianina de 0,1 a 4 mg de C-ficocianina por kilogramo de peso del paciente durante uno o más días.

Cláusula 11. C-ficocianina para usar o composición para usar de acuerdo con la cláusula 10 en donde la C-ficocianina o la composición que comprende C-ficocianina se administra durante un período que se superpone total o parcialmente con el período durante el cual el paciente está recibiendo tratamiento quimioterapéutico y en donde dicha C-ficocianina o dicha composición que comprende C-ficocianina se administra en días en los que el paciente no recibe ninguna dosis del tratamiento quimioterapéutico.

Cláusula 12. Composición para usar de acuerdo con cualquiera de las cláusulas anteriores en donde dicha C-ficocianina o dicha composición se utiliza para el tratamiento de la neuropatía periférica inducida por quimioterapia y se administra después del inicio de la administración de la quimioterapia.

REIVINDICACIONES

1. Un producto que es C-ficocianina, o un extracto que comprende C-ficocianina, para usar en el tratamiento y/o la prevención de una neuropatía periférica, en donde el tratamiento y/o la prevención comprende administrar C-ficocianina en una cantidad de 0,1 a 4,5 mg por kilogramo de peso corporal por día.
2. Una composición que comprende el producto como se define en la reivindicación 1 y uno o más excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables, para usar en el tratamiento y/o la prevención de una neuropatía periférica; en donde el tratamiento y/o la prevención comprende administrar C-ficocianina en una cantidad de 0,1 a 4,5 mg por kilogramo de peso corporal por día.
3. El producto para usar de acuerdo con la reivindicación 1; o como alternativa, la composición para usar de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el tratamiento y/o la prevención comprende administrar C-ficocianina en una cantidad de 0,5 a 4,5 mg por kilogramo de peso corporal por día.
4. El producto para usar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3; o como alternativa, la composición para usar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 o 3, en donde el tratamiento y/o la prevención comprende administrar C-ficocianina en una cantidad de 1 a 4,5 mg por kilogramo de peso corporal por día.
5. El producto para usar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 o 4; o como alternativa, la composición para usar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2-4, en donde:
 - dicho producto es un extracto que comprende C-ficocianina que además comprende al menos otra ficobiliproteína; o como alternativa, dicho producto es un extracto que comprende C-ficocianina obtenida de cianobacterias; o como alternativa, dicho producto es un extracto que comprende C-ficocianina que además comprende al menos otra ficobiliproteína y se obtiene de cianobacterias.
6. El producto para usar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, o 3-5; o como alternativa, la composición para usar de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2-5, en donde el producto es un extracto que comprende C-ficocianina obtenida de *Spirulina Platensis*.
7. El producto para usar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, o 3-6; o como alternativa, la composición para usar, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2-6, en donde el producto es un extracto que comprende C-ficocianina en una cantidad igual o superior al 40 % en peso de C-ficocianina; preferentemente en una cantidad igual o superior al 60 % en peso de C-ficocianina; preferentemente igual o superior al 80 % en peso de C-ficocianina; preferentemente igual o superior al 85 % en peso de C-ficocianina; y preferentemente igual o superior al 90 % en peso de C-ficocianina.
8. La composición para usar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2-7, que es una composición seleccionada del grupo que consiste en una composición inyectable y una composición oral; en particular, la composición es una composición oral seleccionada del grupo que consiste en una composición oral líquida y una composición oral sólida.
9. La composición para usar de acuerdo con la reivindicación 8, en donde la composición es una composición líquida en forma de solución; en particular, la composición es una composición líquida en forma de una solución que comprende 22,4 mg del extracto que comprende más del 90 % en peso de C-ficocianina en 1000 ml de agua desionizada que muestra en el espectro UV-visible una relación A_{616}/A_{650} superior a 3; preferentemente superior a 3,5; y preferentemente superior a 3,61, en donde A_{616} es la absorbancia a 616 nm y A_{650} es la absorbancia a 650 nm.
10. El producto para usar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, o 3-7; o como alternativa, la composición para usar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2-9, en donde la neuropatía periférica se selecciona del grupo que consiste en una neuropatía periférica inducida por quimioterapia, neuropatía periférica inducida por radioterapia, neuropatía periférica inducida por infección, neuropatía periférica inducida por diabetes, neuropatía periférica inducida por aterosclerosis, neuropatía periférica por el consumo crónico de alcohol, neuropatía periférica inducida por lesión pulmonar, neuropatía periférica inducida por lesión renal, neuropatía periférica inducida por lesión hepática y una combinación de las mismas.
11. El producto para usar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 3-7, o 10; o como alternativa, la composición para usar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2-10, en donde la neuropatía periférica es una neuropatía periférica inducida por quimioterapia.
12. El producto para usar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 3-7, o 10-11; o como alternativa, la composición para usar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2-11, en donde: la neuropatía periférica es una neuropatía periférica inducida por quimioterapia, y la quimioterapia comprende administrar uno o más agentes anticancerosos seleccionados del grupo que consiste en agentes anticancerosos a base de taxano; un agente anticanceroso a base de platino; un agente anticanceroso a base de alcaloide de la vinca; bortezomib; talidomida y

sus análogos; agentes anticancerosos alquilantes; y una combinación de los mismos;

En particular, la quimioterapia comprende administrar uno o más agentes anticancerosos seleccionados del grupo que consiste en agentes anticancerosos a base de taxano; un agente anticanceroso a base de platino; un agente anticanceroso a base de alcaloide de la vinca; y una combinación de los mismos.

5

13. El producto para usar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 3-7, o 10-12; o como alternativa, la composición para usar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2-12, en donde la neuropatía periférica es una neuropatía periférica inducida por quimioterapia, y la quimioterapia comprende administrar uno o más agentes anticancerosos seleccionados del grupo que consiste en paclitaxel, docetaxel, tesetaxel, cabazitaxel, cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, vincristina y vinblastina; bortezomib, talidomida, lenalilomida y una combinación de los mismos.

10

14. El producto para usar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 3-7, o 10-13; o como alternativa, la composición para usar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2-13, en donde la neuropatía periférica es una neuropatía periférica inducida por quimioterapia y el tratamiento y/o la prevención comprende administrar C-ficocianina durante un período que se superpone total o parcialmente con el período durante el cual el paciente está recibiendo tratamiento quimioterapéutico; particularmente el tratamiento y/o la prevención comprende administrar la C-ficocianina en los días en los que el paciente no recibe ninguna dosis del tratamiento quimioterapéutico.

15

15. El producto para usar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 3-7, o 10-14; o como alternativa, la composición para usar, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2-14, en donde el tratamiento y/o la prevención comprende:

administrar la C-ficocianina antes del inicio de la administración de la quimioterapia;

o como alternativa, administrar la C-ficocianina después del inicio de la administración de la quimioterapia; en

25

particular, después del final de la administración de la quimioterapia;

o como alternativa, administrar en primer lugar, la C-ficocianina antes del inicio de la administración de la quimioterapia;

y administrar en segundo lugar, la C-ficocianina después del inicio de la administración de la quimioterapia; en particular, después del final de la administración de la quimioterapia.