



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI 0713693-5 A2**

(22) Data de Depósito: 11/06/2007
(43) Data da Publicação: 30/10/2012
(RPI 2182)



* B R P I 0 7 1 3 6 9 3 A 2 *

(51) *Int.Cl.:*
A61K 38/48
A61P 17/00
A61P 29/00

(54) **Título:** COMPOSIÇÃO, UTILIZAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO, E, PRODUTO

(30) **Prioridade Unionista:** 16/06/2006 FR 0605368

(73) **Titular(es):** Société de Conseils de Recherches Et D'Applications Scientifique (S.C.R.A.S.)

(72) **Inventor(es):** Christine Favre, Michel Auguet, Pierre-Etienne Chabrier de Lassauniere

(74) **Procurador(es):** Momsen , Leonardos & CIA

(86) **Pedido Internacional:** PCT FR2007000956 de 11/06/2007

(87) **Publicação Internacional:** WO 2007/144493de 21/12/2007

(57) **Resumo:** COMPOSIÇÃO, UTILIZAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO, E, PRODUTO. A presente invenção tem por objeto uma composição que compreende: pelo menos uma neurotoxina botulínica, e pelo menos um derivado opiado ou seu sal. A invenção tem igualmente por objeto um produto que compreende pelo menos uma neurotoxina botulínica e pelo menos um derivado opiado ou seu sal como produto de combinação para uma utilização terapêutica simultânea, separada ou estendida no tempo no tratamento ou na prevenção da dor assim como os distúrbios neuromusculares.

“COMPOSIÇÃO, UTILIZAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO, E, PRODUTO”

A presente invenção tem por objeto uma composição que compreende:

- pelo menos uma neurotoxina botulínica, e
- pelo menos um derivado opiado ou seu sal.

5

A invenção tem igualmente por objeto um produto que compreende pelo menos uma neurotoxina botulínica e pelo menos um derivado opiado ou seu sal como produto de combinação para uma utilização terapêutica simultânea, separada ou estendida no tempo no tratamento ou

10 prevenção da dor assim como os distúrbios neuromusculares.

A dor permanece ainda hoje uma patologia difícil de aliviar ou curar.

Ora o uso dos compostos atualmente disponíveis que permitem reduzir a dor satisfatoriamente é, frequentemente, associado a efeitos

15 secundários indesejáveis (por exemplo, sedações, tolerância, hiperalgesia, risco de úlceras).

Tornou-se então necessário encontrar um meio para reduzir estes riscos de efeitos secundários. Isto permitiria melhorar o tratamento da dor.

20

Também o problema a que se propõe resolver a invenção é encontrar um novo tratamento da dor.

De maneira inesperada, os inventores destacaram que a associação da neurotoxina botulínica e da morfina ou um análogo ou derivado da morfina, apresenta um efeito sinérgico potente no tratamento da dor ao

25 ponto de poder reduzir consideravelmente as doses de toxina botulínica e de morfina administradas ao doente conservando ao mesmo tempo um efeito analgésico equivalente. Com efeito, estes dois princípios ativos administrados a doses subativas (ou seja, a doses que não produzem por elas mesmas efeito terapêutico), produzem, quando são associados, um efeito terapêutico

altamente significativo.

Neste objetivo a presente invenção propõe uma composição que compreende:

- pelo menos uma neurotoxina botulínica, e
- pelo menos um derivado opiado ou seu sal.

A invenção propõe igualmente um produto que compreende pelo menos uma neurotoxina botulínica e pelo menos um derivado opiado ou seu sal como produto de combinação para uma utilização terapêutica simultânea, separada ou estendida no tempo no tratamento ou prevenção da dor e dos distúrbios neuromusculares.

A invenção oferece vantagens determinantes, em particular esta de reduzir as doses administradas de morfina. Com efeito as composições e produtos de acordo com a invenção podem ser utilizados à doses muito mais baixas comparadas com as doses habitualmente administradas de morfina atualmente disponível no comércio. Em outros termos, para obter o mesmo efeito analgésico, injeta-se uma quantidade inferior de morfina e toxina botulínica. Para as mesmas indicações terapêuticas, uma redução compreendida entre 10 a 70%, de preferência entre 25 a 50%, das doses de administração pôde ser observada (comparação entre unidades de toxinas e quantidade de morfina (mg/kg) injetadas para obter o mesmo efeito biológico).

Outra vantagem das composições ou produtos de acordo com a invenção é que eles provocam poucos efeitos secundários, e notadamente muito menos efeitos secundários que as composições ou produtos conhecidos até agora de toxina botulínica ou morfina. Em particular a possibilidade de utilizar doses fracas de composições ou produtos de acordo com a invenção permite vantajosamente reduzir os efeitos secundários. Dentre os efeitos secundários da toxina botulínica que são evitados, pode-se citar esses ligados à imunogenicidade da proteína propriamente dita, assim como a disfagia, a

ptose ou a fraqueza muscular geral, esta lista não sendo exaustiva. Do mesmo modo, dentre os efeitos secundários principais da morfina que são evitados, pode-se citar constipação, náuseas, vômitos, confusão mental, sonolência, tolerância e a hiperalgesia.

5 Por fim a invenção tem por vantagem poder ser empregada em todas as indústrias, notadamente a indústria farmacêutica, veterinária e cosmética.

10 Outras vantagens e características da invenção aparecerão claramente à leitura da descrição e dos exemplos dados à título meramente ilustrativos e não limitativos que virão a seguir.

A presente invenção tem muito primeiramente por objeto uma composição que compreende:

- pelo menos uma neurotoxina botulínica, e
- pelo menos um derivado opiado ou seu sal.

15 Pela expressão neurotoxina botulínica, entende-se uma toxina botulínica que é: seja uma proteína livre (i.e. livre de qualquer proteína complexante), um complexo proteínico, o referido complexo proteínico que pode compreender, por exemplo, a hemaglutinina (proteína HA) associada à toxina botulínica, ou um fragmento proteínico.

20 Pela expressão toxina botulínica, entende-se uma molécula que possui a atividade biológica da toxina botulínica, que pode ser, por exemplo, uma proteína, um polipeptídio, um peptídeo, uma proteína de fusão, uma proteína tronqueada, uma proteína quimérica, uma proteína transferida ou uma proteína recombinante.

25 Pela expressão atividade biológica da toxina, entende-se na acepção da presente invenção seja uma paralisia muscular, seja uma inibição da exocitose, em particular da exocitose acetilcolina ou de um outro neuro-transmissor.

Por proteína, polipeptídio ou peptídeo entende-se na acepção

da presente invenção, um polímero de aminoácidos, naturais ou não, levógiros ou não, dextrógiros ou não.

Por proteína quimérica, entende-se na acepção da presente invenção uma proteína obtida após associação de diferentes tipos de moléculas, por exemplo, após associação de lípideos, de glicolípideos, peptídeos, polipeptídeos, de proteínas, de glicoproteínas, de carboidratos, de polissacarídeos, de ácidos nucleicos, de polietileno glicol, etc.

A toxina botulínica, em particular a toxina botulínica de tipo A1 (Dysport[®] comercializado por Ipsen ou Botox[®] comercializado por Allergan), é utilizada desde os anos 80 no homem para o tratamento de doenças/desordens diversas e variadas. Dentre as doenças/desordens que podem ser tratadas pela toxina botulínica, pode-se citar, entre outras, desordens musculares (por exemplo, o blefarospasmo, a espasticidade do adulto ou da criança ou ainda o torcicolo), a enxaqueca, a dor de origem muscular, a dor neuropática, o diabetes, a hiper-hidrose (ou transpiração excessiva), a hiper salivação ou mesmo rugas.

As aplicações das toxinas botulínicas conhecidas até hoje têm sua administração clássica, intramuscular tal como foi descrita nos tratamentos mencionados. A injeção nos músculos provoca sua paralisia transitória, ou seja bloqueia as contrações musculares sobre certo período de tempos.

A neurotoxina botulínica, pura ou quase pura, pode ser obtida a partir de um complexo proteínico que compreende a toxina botulínica, por exemplo, de acordo com o método descrito em *Current topics dentro Microbiology and Immunology* (1995), **195**, p. 151-154. Uma neurotoxina botulínica, pura ou quase pura, pode ser obtida, por exemplo, por purificação de um meio de fermentação ou fermentação de cultura que contém uma cepa de *Clostridium Botulinum*, e enriquecido, por exemplo, em carne ou alimento proteinado. A composição de acordo com a invenção compreende:

- pelo menos uma neurotoxina botulínica, e
- pelo menos um derivado opiado ou seu sal.

De preferência a composição de acordo com a invenção compreende pelo menos uma neurotoxina botulínica de tipo A, A1, A2, B, C, C1, D, E, F ou G.

A neurotoxina botulínica de tipo A1 corresponde com efeito à toxina botulínica clássica que é, comumente, chamada toxina botulínica de tipo A, sem distinção do sob-tipo. A neurotoxina botulínica de tipo A1 é comercializada sob o nome DYSPORT[®] ou de RELOXIN[®] ou BOTOX[®].

De acordo com a invenção, a neurotoxina botulínica de tipo A1 pode corresponder seja a um complexo de toxina botulínica A1 e de hemaglutinina, seja a toxina botulínica de tipo A1 livre de todas as proteínas complexantes.

A toxina botulínica de tipo A2 primeiramente foi isolada a partir de casos de crianças atingidas por botulismo para 1990 (Sakaguchi et al., *Int. J. Food Microbiol.* (1990), **11**, 231-242). Esta toxina é imunologicamente e bioquimicamente diferente da toxina botulínica de tipo A1.

A toxina botulínica de tipo A2 pode ser isolada a partir das seguintes cepas: Kyoto F, Chiba-H, Y-8036, 7103-H, 7105-H, KZ1828, NCTC2012 ou NCTC9837 (Cordoba et al., *System. Appl. Microbiol.* (1995), **18**, 13-22; Franciosa et al., abstract presented at 40th Interagency Botulism Research Coordinating Committee (IBRCC) Meeting, November 2003).

De preferência a composição de acordo com a invenção compreende a toxina botulínica de tipo A1.

De acordo com uma variante a composição de acordo com a invenção compreende a toxina botulínica de tipo A2 isolada a partir da cepa *Clostridium botulinum* referencia e acessível sob o número NCTC9837, junto à National Collection of Type Cultures - Central Public Health Laboratory -

London - UK. A cepa NCTC9837 é, às vezes, chamada cepa Mauritius 1955.

A toxina botulínica de tipo A2 difere da toxina A1 por entre outras coisas, sua seqüência de aminoácidos, seu peso molecular, suas características imunológicas e genéticas (Kubota et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* (1996), **224** (3), 843-848).

A composição de acordo com a invenção compreende pelo menos um derivado opiado ou seu sal.

Pela expressão “derivado opiado ou seu sal”, entende-se na acepção da presente invenção, as substâncias geralmente chamadas “opiadas”, e em particular os análogos ou derivados da morfina. Com efeito a morfina, hoje bem conhecida por seus efeitos antidor, no que concerne a ela foi isolada por volta do início do século XIX por um farmacêutico alemão, Friedrich Sertürner, a partir do ópio que é seu principal constituinte.

De acordo com uma variante, a composição de acordo com a invenção compreende pelo menos um derivado opiado ou seu sal escolhido dentre os análogos ou derivados da morfina, fentanila, alfentanila, codeína, diidrocodeína, hidrocodona, oxycodona, hidromorfona, petidina, remifentanila, sufentanila, dextropropoxifeno, tramadol, buprenorfina, nalbufina, sulfato de morfina, hidrocloreto de hidromorfona ou sulfato de morfina revestido.

Por sal, entende-se um sal de modo farmacêutico aceitável e notadamente sais de adição de ácidos inorgânicos tais como hidrocloreto, bromidrato, iodidrato, sulfato, fosfato, difosfato e nitrato ou de ácidos orgânicos tais como acetato, maleato, fumarato, tartrato, succinato, citrato, lactato, metanossulfonato, p-toluenossulfonato, pamoato e estearato. Entram igualmente no campo da presente invenção, quando são utilizáveis, os sais formados a partir de bases tais como o hidróxido de sódio ou de potássio. Para outros exemplos de sais de modo farmacêutico aceitáveis, pode-se referir à “Salt selection for basic drugs”, *Int. J. Pharm.* (1986), **33**, 201-217.

A presente composição de acordo com a invenção pode, além disso, compreender pelo menos um polissacarídeo ou uma mistura de vários polissacarídeos.

5 Por polissacarídeo, entende-se na acepção da presente invenção, um polímero que compreende pelo menos 2 monômeros, os monômeros sacarídeos. Esta definição inclui dissacarídeos.

No quadro da invenção, os polissacarídeos podem ser iônicos e/ou não iônicos.

10 De preferência, a composição compreende pelo menos um polissacarídeo que compreende majoritariamente unidades de glicose. O termo majoritariamente significando que a glicose é majoritária em número de unidades de monômero.

15 Como exemplo de polissacarídeos que convêm de acordo com a invenção, pode-se citar o amido, os derivados de amido, o hidróxi-etila amido em particular o 2-hidróxi-etil amido.

Os polissacarídeos que convêm de acordo com a presente invenção podem ser substituídos, em particular, podem ser substituídos por radicais alquila, alcóxi, ou ainda radicais alquila propriamente substituídos por funções álcoois.

20 De acordo com uma variante da invenção, a quantidade de polissacarídeo compreendida na composição de acordo com a invenção é de pelo menos 1 μg de polissacarídeo para uma unidade de toxina botulínica. De acordo com a escolha do polissacarídeo, é possível utilizar pelo menos 0,5 μg de polissacarídeo para uma unidade de toxina botulínica.

25 A presente composição de acordo com a invenção pode, além disso, compreender pelo menos um tensoativo ou uma mistura de vários tensoativos.

Por agente tensoativo, entende-se na acepção da invenção um agente emulsionante ou um agente solubilizante.

No quadro da invenção os tensoativos empregados podem ser escolhidos dentre os tensoativos catiônicos, aniônicos ou não-iônicos.

De preferência a composição de acordo com a invenção compreende pelo menos um tensoativo escolhido dentre os tensoativos não-iônicos do grupo dos polissorbatos.

Dentre o grupo dos polissorbatos, pode citar o polissorbato 20, o polissorbato 21, o polissorbato 40, o polissorbato 60, o polissorbato 61, o polissorbato 65, o polissorbato 80, o polissorbato 81, o polissorbato 85, o polissorbato 120, o polissorbato 80 acetato.

O tensoativo preferido de acordo com uma variante da composição de acordo com a invenção é o polissorbato 80.

A presente invenção tem igualmente por objeto a composição descrita acima para sua utilização como medicamento.

A composição de acordo com a invenção pode ser sob forma sólida, por exemplo, de pós, liofilisatos, grânulos, comprimidos ou lipossomas. A composição de acordo com a invenção sob forma sólida pode ser conservada, por exemplo, a temperaturas inferiores a 4°C, ou inferiores a 0°C sem que a sua atividade biológica seja alterada.

A composição de acordo com a invenção pode se apresentar sob a forma de uma dispersão aquosa, de partículas de neurotoxina botulínica em uma rede de gel.

A composição de acordo com a invenção pode também se apresentar sob forma líquida, por exemplo, soluções, emulsões ou suspensões.

A administração da composição de acordo com a invenção far-se-á de preferência por injeção como, por exemplo, por injeção intramuscular ou sub-cutânea.

No caso das injeções, a composição de acordo com a invenção poderá ser associada a um agente que facilita a injeção ainda denominada veículo de injeção ou vetor de injeção.

De acordo com um modo de realização das composições de acordo com a invenção, relação das frações de unidade de neurotoxina botulínica sobre a quantidade de derivado opiado ou seu sal [unidades BT/mg derivada opiada] pode ser compreendido entre 0,1/1000 e 1000/0,1, de preferência entre 80/200 e 200/80, ainda mais preferivelmente entre 10/333 e 333/10, vantajosamente entre 0,3/10 e 10/0,3.

A presente invenção tem igualmente por objeto a utilização de uma composição de acordo com a invenção, descrita acima, para a obtenção de um medicamento destinado a tratar ou prevenir a dor, em particular as dores ligadas a um câncer, as dores ligadas à doenças crônicas além do câncer, as dores neuropáticas, as dores ligadas à radiculopatias, neuropatias diabéticas ou ligadas à AIDS ou consecutivas à AIDS ou os agentes anticancerosos, as dores inflamatórias, a adipose dolorosa, as dores ligadas às queimaduras, à enxaqueca, as dores pré e pós-operatória, as dores inflamatórias crônicas, a ciática, as neuralgias pós-herpéticas, a fibromialgia, a algoneurodistrofia ou síndrome dolorosa regional complexo e as dores centrais consecutivas aos acidentes cerebrais vasculares, as lesões talâmicas ou esclerose em placas (múltipla), ou as dores físicas: traumatismos, ou as dores ligadas à uma intoxicação.

A presente invenção tem também por objeto a utilização de uma composição de acordo com a invenção, descrita acima, para a obtenção de um medicamento destinado a tratar ou prevenir os defeitos cosméticos, os distúrbios musculares, os distúrbios neuromusculares, os distúrbios neurológicos, os distúrbios ortopédicos, os distúrbios oftalmológicos, os distúrbios psicológicos, as patologias articuladas, os distúrbios endócrinos ou os distúrbios urológicos.

A presente invenção tem ainda por objeto a utilização de uma composição de acordo com a invenção, descrita acima, para a obtenção de um medicamento destinado a tratar ou prevenir o torcicolo, o torcicolo

espasmódico, as perturbações locais da espasticidade dos membros superiores e/ou inferiores, a dor, a dor muscular, a dor em função de espasmos musculares, a dor miofacial, as dores pós-operatória, os espasmos musculares, o espasmo hemifacial, o blefarospasmo, o estrabismo, a assimetria facial, a
5 distonia muscular, a paralisia cerebral, as cefaléias, a enxaqueca, a fibromialgia, a mialgia, os estados depressivos, a hiper-hidroze, a bromo-hidroze, a coxartrose, a artrose do quadril, o epicondilite do cotovelo, a artrite, a artrite reumatóide, as disquinesias, a acalásia, as disfunções dos esfínteres de Oddi, a pancreatite, a gota, as fissuras anais, a constipação, o anismus, os
10 espasmos da válvula pilórica, a bexiga espástica, espasmos da bexiga, a incontinência urinária, a retenção de urina, hiperplasia prostática, a endometriose, a psoríases, a rinite, a rinite alérgica, a obesidade, a hiperlacrimação, as fraturas ósseas, as rupturas dos tendões ou a patologia da coifa dos músculos roteadores do ombro.

15 A presente invenção tem igualmente por objeto a utilização de uma composição de acordo com a invenção, descrita acima, para a obtenção de um produto cosmético.

A presente invenção tem igualmente por objeto a utilização de uma composição de acordo com a invenção, descrita acima, para a obtenção
20 de um medicamento destinado a tratar ou prevenir as linhas de expressão do rosto, rugas do rosto, rugas da pele, rugas do contorno do olho, rugas entre as sobrancelhas, os sulcos entre as sobrancelhas, a calvície, a acne, a transpiração excessiva ou a perda dos cabelos.

De preferência a composição de acordo com a invenção será
25 utilizada para obter um medicamento destinado a tratar ou prevenir a dor.

Por “dor” na acepção da presente invenção, é necessário entender “toda experiência desagradável emocional e sensorial associada a um dano tecidual presente ou potencial ou descrito pelo doente em tais termos”.

Dentre as dores que podem ser tratadas por uma composição ou um produto de acordo com a invenção, poderá citar notadamente:

- 5 - as dores ligadas a um câncer (particularmente preferidos na medida em que a neurotoxina botulínica é igualmente um agente anticancerígeno);
- as dores ligadas à doenças crônicas além de um câncer como as dores ligadas à doenças virais ou retrovirais (por exemplo, as dores ligadas à síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS) ou as dores ligadas à **região**) ou as dores ligadas à neuropatias diabéticas;
- 10 - as dores neuropáticas como nevralgia do **nervo trigêmeo**, nevralgias glossofaríngeas, as dores ligadas a radiculopatias e as dores ligadas a neuropatias secundárias, a infiltrações metastásicas;
 - a adipose dolorosa;
 - as dores ligadas às queimaduras;
 - 15 - a dor em função de uma enxaqueca;
 - as dores pré e pós-operatória;
 - as dores crônicas, a fibromialgia, a algoneurodistrofia ou síndrome dolorosa regional complexa (“*Complex Regional Pain Syndrome*” em inglês);
- 20 - as dores centrais consecutivas aos acidentes cerebrais vasculares, as lesões talâmicas ou esclerose em placas.

A presente invenção tem igualmente por objeto tanto o medicamento, quanto a composição de acordo com a invenção descrita acima.

25 A presente invenção tem igualmente por objeto uma composição farmacêutica que compreende a composição de acordo com a invenção descrita acima.

A dose da composição de acordo com a presente invenção, prevista para o tratamento doenças ou perturbações mencionadas acima, varia de acordo com o modo de administração, a idade e o peso corporal do

paciente a tratar assim como seu estado, e será decidido em definitivo pelo médico ou pelo veterinário responsável. Tal quantidade determinada pelo médico ou pelo veterinário responsável é denominada aqui “quantidade terapêuticamente eficaz”.

5 A quantidade terapêuticamente eficaz que convém injetar varia igualmente de acordo com o número de músculos a tratar, assim como de acordo com a massa destes músculos.

10 De preferência as doses injetadas de neurotoxinas botulínicas, compreendidas na composição de acordo com a invenção, serão compreendidas entre 0,1 e 1000 Unidades de toxina botulínica, mas de preferência de 1 a 500 Unidades de toxina botulínica, ainda mais preferencialmente de 5 a 100 Unidades de toxina botulínica, e isto independentemente do tipo de toxina botulínica ou qualquer que seja sua procedência.

15 De preferência as doses injetadas de morfina serão compreendidas entre 0,001 e 0,3 mg por Kg /dia.

20 A invenção tem igualmente por objeto um produto que compreende pelo menos uma neurotoxina botulínica e pelo menos um derivado opiado ou seu sal como produto de combinação para uma utilização terapêutica simultânea, separada ou estendida no tempo no tratamento ou prevenção da dor, dos defeitos cosméticos, dos distúrbios musculares, dos distúrbios neuromusculares, dos distúrbios neurológicas, dos distúrbios ortopédicas, dos distúrbios oftalmológicas, dos distúrbios psicológicas, das patologias articuladas, dos distúrbios endócrinas ou dos distúrbios urológicas.

25 Por utilização terapêutica simultânea, na acepção da presente invenção, entende-se no presente pedido uma administração de pelo menos 2 princípios ativos pela mesma via e conjuntamente ou sensivelmente ao mesmo tempo.

 Por utilização separada, na acepção da presente invenção,

entende-se notadamente uma administração de pelo menos 2 princípios ativos ao mesmo tempo ou sensivelmente ao mesmo tempo por vias diferentes.

Por utilização terapêutica estendida no tempo, entende-se uma administração de pelo menos 2 princípios ativos em momentos diferentes, a via de administração sendo idêntica ou diferente. Mais particularmente, entende-se um modo de administração de acordo com o qual o conjunto da administração de um dos princípios ativos é efetuado antes que a administração do outro ou dos outros comece. Pode-se assim administrar um dos princípios ativos durante vários meses antes de administrar o outro ou os outros princípios ativos. Não há tratamento simultâneo neste caso. Pode-se também encarar uma administração alternada de cada princípio ativo durante várias semanas.

De preferência, o produto de acordo com a invenção será utilizado no tratamento ou na prevenção da dor, em particular as dores ligadas a um câncer, as dores ligadas à doenças crônicas além de um câncer, as dores neuropáticas, as dores ligadas à radiculopatias, neuropatias diabéticas ou ligadas a AIDS ou consecutivas a AIDS ou aos agentes anticancerosos, as dores inflamatórias, a adipose dolorosa, as dores ligadas às queimaduras, a enxaqueca, as dores pré e pós-operatórias, as dores inflamatórias crônicas, a ciática, as neuralgias pós-herpéticas, a fibromialgia, a algoneurodistrofia ou síndrome dolorosa regional complexa e as dores centrais consecutivas aos acidentes cerebrais vasculares, às lesões talâmicas ou esclerose em placas (múltipla), ou as dores físicas: traumatismos, amputações, ou as dores ligadas a uma intoxicação.

De preferência o produto de acordo com a invenção será utilizado no tratamento ou na prevenção das perturbações escolhidas dentre o torcicolo, o torcicolo espasmódico, as perturbações locais da espasticidade dos membros superiores e/ou inferiores, a dor, a dor muscular, a dor em função dos espasmos musculares, a dor miofacial, as dores pós-operatória, os

espasmos musculares, o espasmo hemifacial, o blefarospasmo, o estrabismo, a assimetria facial, distonia muscular, a paralisia cerebral, as cefaléias, a enxaqueca, a fibromialgia, a mialgia, os estados depressivos, a hiper-hidrose, a bromo-hidrose, a coxartrose, a artrose do quadril, a epicondilite do cotovelo, 5 a artrite, a artrite reumatóide, as disquinesias, a acalásia, as disfunções dos esfíncters de Oddi, a pancreatite, a gota, as fissuras anais, constipação, o anismus, os espasmos da válvula pilórica, a bexiga espástica, os espasmos da bexiga, a incontinência urinária, a retenção de urina, a hiperplasia prostática, a endometriose, a psoríases, a rinite, a rinite alérgica, a obesidade, o 10 hiperlacrimação, as fraturas ósseas, as rupturas dos tendões ou a patologia da coifa dos músculos rotadores do ombro.

De preferência o produto de acordo com a invenção será utilizado no tratamento ou na prevenção dos problemas das linhas de expressão do rosto, rugas do rosto, rugas da pele, rugas do contorno do olho, 15 rugas entre as sobrancelhas, os sulcos entre as sobrancelhas, da calvície, da acne, da transpiração excessiva ou da perda dos cabelos.

Ainda mais preferencialmente, o produto de acordo com a invenção será utilizado no tratamento ou na prevenção da dor, como definido acima.

20 De preferência a neurotoxina botulínica empregada no produto de acordo com a invenção pode compreender pelo menos uma neurotoxina botulínica de tipo A, A1, A2, B, C, C1, D1 E, F ou G.

25 De preferência o derivado opiado ou seu sal empregado no produto de acordo com a invenção é escolhido dentre os análogos ou derivados da morfina, a fentanila, a alfentanila, a codeína, da diidrocodeína, a hidrocodona, a oxicodona, a hidromorfona, da petidina, a remifentanila, a sufentanila, o dextropropoxifeno, o tramadol, a buprenorfina, a nalbufina, o sulfato de morfina, o hidrocloreto de hidromorfona ou o sulfato de morfina revestido.

De acordo com uma variante da invenção, o produto de acordo com a invenção compreende pelo menos uma neurotoxina botulínica de tipo A, A1, A2, B, C, C1, D, E, F ou G, e pelo menos um derivado opiado ou seu sal escolhido dentre os análogos ou derivados da morfina, a fentanila, a alfentanila, a codeína, a diidrocodeína, a hidrocodona, a oxycodona, a hidromorfona, a petidina, a remifentanila, a sufentanila, o dextropropoxifeno, o tramadol, a buprenorfina, a nalbufina, o sulfato de morfina, o hidrocloreto de hidromorfona ou do sulfato de morfina revestido.

De uma maneira, o que foi escrito acima relativo à neurotoxina botulínica compreendida na composição de acordo com a invenção é válido para a neurotoxina botulínica compreendida no produto de acordo com a invenção.

O que foi escrito acima relativo ao derivado opiado ou seu sal compreendido na composição de acordo com a invenção é válido para o derivado opiado ou seu sal compreendido no produto de acordo com a invenção.

O produto de acordo com a invenção, e em particular a neurotoxina botulínica, pode, além disso, compreender pelo menos um polissacarídeo ou uma mistura de vários polissacarídeos tal como descrito acima, pelo um menos tensoativo ou uma mistura de vários tensoativos como descrito acima.

O produto de acordo com a invenção pode se apresentar dentre outras coisas sob a forma de um sólido, um líquido ou uma dispersão aquosa, como descrito acima.

A via de administração do produto de acordo com a invenção pode ser por injeção como, por exemplo, por injeção intramuscular ou subcutânea para a neurotoxina botulínica.

A via de administração do produto de acordo com a invenção pode ser por via tópica, oral, parenteral, por injeção intramuscular,

intravenosa, subcutânea etc. para o derivado opiado ou seu sal.

A via de administração do produto de acordo com a invenção é, de preferência, por injeção intramuscular para a neurotoxina botulínica e de preferência por via oral para o derivado opiado ou seu sal.

5 No caso das injeções, o produto de acordo com a invenção poderá ser associado a um agente que facilita a injeção ainda denominado veículo de injeção ou vetor de injeção.

De acordo com um modo de realização das composições de acordo com a invenção, a relação das frações de unidade de neurotoxina botulínica sobre a quantidade de derivado opiado ou seu sal [unidades BT/mg derivada opiada] pode ser compreendida entre 0,1/1000 e 1000/0,1, de preferência entre 80/200 e 200/80, ainda mais, preferencialmente entre 10/333 e 333/10, vantajosamente entre 0,3/10 e 10/0,3.

15 A figura 1 apresenta o efeito da toxina botulínica de tipo A na seqüência da injeção por via sub-plantar no modelo de hiperalgesia inflamatória induzida pela carragenina.

A figura 2 apresenta o efeito na seqüência da injeção por via intraperitoneal de morfina na modela de hiperalgesia inflamatória induzida pela carragenina.

20 A figura 3 apresenta o efeito após as injeções estendidas no tempo de toxina botulínica de tipo A por via sub-plantar e de morfina por via intraperitoneal no modelo de hiperalgesia inflamatória induzida pela carragenina.

A figura 4 apresenta o protocolo de injeção.

25 Os exemplos seguintes ilustram a invenção sem limitar seu alcance.

EXEMPLOS

A quantificação das neurotoxinas botulínicas utilizadas de acordo com a invenção foi realizada pela medida de uma dose letal DL_{50} . Por

DL₅₀ entende-se na acepção da presente invenção a dose letal ou ainda dose semi-letal de uma substância dada. Trata-se da dose (ou quantidade) que conduz à morte de 50% dos animais testados de um grupo. Uma unidade de toxina (U) corresponde ao DL₅₀ no rato por via intra peritoneal.

5 Estudo farmacológico dos produtos da invenção

A atividade das composições da invenção foi avaliada *in vivo* sobre um modelo de hiperalgesia induzido pela carragenina sobre a pata de rato.

10 Ratos machos Sprague Dawley (Charles River) de 190 a 210 g o dia da experiência são deixados em estabulação 5 a 8 dias nas condições de cativeiro e são colocados em jejum sobre grelhas 18 h antes e durante a experiência. Os grupos são constituídos de pelo menos 8 animais. A toxina botulínica (Dysport) ou seu veículo é administrado, 3 dias antes da experiência de hiperalgesia à carragenina, por via sub-plantar (s.p., 20µl/pata) 15 nas duas patas traseiras do rato. A morfina (X na figura 4) ou seu veículo é administrado, o dia da experiência, por via intraperitoneal (i.p., 2 ml/kg), 2 h 30 após a injeção de carragenina. A carragenina 2% foi injetada por via sub-plantar na pata traseira direita dos ratos. O limite da dor (ou limite nocivo) foi avaliado medindo a retração da pata do rato suscitado por um estímulo 20 mecânico cuja pressão é crescente (pressão inicial de 210 g/m²) aplicada com ajuda de um analgésico-metro (teste de Randall-Selitto). As medidas foram feitas antes da injeção de toxina botulínica (teste inicial ao d0) e precisamente antes da injeção de carragenina (D3 ou t = - 2 h 30) e 30 min (ou 3 h após a carragenina), 1 h, 2 h 30 e 4 h após a injeção da morfina ou de seu veículo 25 (efetuado no t = 0).

Na experiência com a toxina sozinha, o protocolo experimental é idêntico a este citada acima sem a injeção de morfina ou de seu veículo, a experiência de hiperalgesia à carragenina se efetua ao d3 e a primeira medida de atividade no mesmo tempo de 3h após a carragenina (ou seja 2 h 30 + 30

min).

Na experiência com a morfina sozinha, o protocolo experimental é idêntico aquele citado acima sem a injeção de toxina botulínica ou de seu veículo no d0, as medidas dos efeitos analgésicos são efetuados exatamente antes da injeção de carragenina ($t = - 2 \text{ h } 30$) e 30 min (ou 3h após a carragenina), e 2 h 30 após a injeção da morfina ou de seu veículo (efetuado no $t = 0$).

A eficácia de produtos é avaliada pela sua capacidade de reduzir significativamente a hiperalgesia induzida pela carragenina. Esta eficácia será determinada estatisticamente por um teste de Student e teste de Satterthwaite (duas vias).

O protocolo experimental se situa na figura 4.

Exemplo 1: Efeito da toxina botulínica (Dysport®) sobre a hiperalgesia induzida pela carragenina:

Os resultados obtidos utilizando o Dysport® no modelo de hiperalgesia induzido pela carragenina sobre a pata de rato descrito acima são reportados na Figura 1.

O efeito analgésico do Dysport® é demonstrado no teste de hiperalgesia induzida pela carragenina. A dose de 15 U/kg (s.p.) e ao 3º dia, o limite de dor após um estímulo mecânico aplicado sobre as patas dos ratos, é aumentado de 46% enquanto que na dose de 10 U/kg nenhuma proteção estatisticamente significativa da hiperalgesia à carragenina é observada.

Exemplo 2: Efeito da morfina sobre o hiperalgesia induzido pela carragenina:

Os resultados obtidos utilizando a morfina no modelo de hiperalgesia induzida pela carragenina sobre a pata de rato descrito acima são relatados na figura 2.

O efeito analgésico da morfina é demonstrado no teste de hiperalgesia induzida pela carragenina. A partir da dose de 1 mg/kg (i.p.) o limite de dor após um estímulo mecânico aplicado sobre as patas dos ratos, é

aumentado de 65% e até 97% para a dose de 3 mg/kg enquanto que a dose de 0.3mg/kg não induz proteção estatisticamente significativa da hiperalgesia à carragenina.

Exemplo 3: Efeito da associação de Dysport[®] e de morfina sobre a hiperalgesia induzida pela carragenina:

5

Os resultados obtidos utilizando uma associação de Dysport[®] e de morfina no modelo de hiperalgesia induzida pela carragenina sobre a pata de rato que é descrita acima, são relatados na figura 3. O protocolo de administração é indicado na figura 4, o termo “X” corresponde à injeção da morfina ou de seu veículo.

10

Um efeito analgésico é observado com a combinação de doses não ativas de Dysport (10U/kg s.p.) e de morfina (0.3mg/kg i.p.) (em outros termos, observa-se um efeito sinérgico). Comparando com os resultados exemplos 1 e 2, constata-se conseqüentemente que a administração de Dysport[®] e de morfina tem um efeito analgésico sinérgico quando são associados. Com efeito, a utilização de Dysport[®] permite reduzir pelo menos um fator 2 as doses de morfina necessárias para obter um efeito equivalente. Da mesma maneira, a utilização de morfina permite reduzir pelo menos um fator superior à 1,5 doses de Dysport necessárias para obter um efeito equivalente.

15

20

REIVINDICAÇÕES

1. Composição caracterizada pelo fato de compreender:

- pelo menos uma neurotoxina botulínica, e
- pelo menos um derivado opiado ou seu sal.

5

2. Composição de acordo com a reivindicação 1 caracterizada pelo fato de que compreende pelo menos uma neurotoxina botulínica de tipo A, A1, A2, B, C, C1, D, E, F ou G.

10

3. Composição de acordo com uma das reivindicações precedentes caracterizada pelo fato de que compreende pelo menos um derivado opiado ou seu sal escolhido dentre os análogos ou derivados da morfina, a fentanila, a alfentanila, a codeína, a diidrocodeína, a hidrocodona, a oxicodona, a hidromorfona, a petidina, a remifentanila, a sufentanila, o dextropropoxifeno, o tramadol, a buprenorfina, a nalbufina, o sulfato de morfina, o hidrocloreto de hidromorfona ou o sulfato de morfina revestido.

15

4. Composição de acordo com uma das reivindicações precedentes caracterizada pelo fato de que compreende pelo menos um polissacarídeo ou uma mistura de vários polissacarídeos.

20

5. Composição de acordo com uma das reivindicações precedentes caracterizada pelo fato de que compreende pelo menos um polissacarídeo que é o 2-hidróxi-etil amido.

25

6. Composição de acordo com uma das reivindicações precedentes caracterizada pelo fato de que compreende pelo menos um tensoativo ou uma mistura de vários tensoativos, escolhido dentre os tensoativos catiônicos, aniônicos ou não-iônicos.

7. Composição de acordo com uma das reivindicações precedentes caracterizada pelo fato de que compreende pelo menos um tensoativo escolhido dentre tensoativos não-iônicos do grupo dos polissorbatos.

8. Composição de acordo com uma das reivindicações 1 a 7

caracterizada pelo fato de ser para utilização como medicamento.

5 9. Utilização de uma composição de acordo com uma das reivindicações 1 a 7, caracterizada pelo fato de ser para a obtenção de um medicamento destinado a tratar ou prevenir a dor, em particular as dores ligadas a um câncer, as dores ligadas à doenças crônicas além de um câncer, as dores neuropáticas, as dores ligadas à radiculopatias, a neuropatias diabéticas ou ligadas à AIDS ou consecutivas à AIDS ou os agentes anticancerígenos, as dores inflamatórias, a adipose dolorosa, as dores ligadas às queimaduras, à enxaqueca, as dores pré e pós-operatórias, as dores 10 inflamatórias crônicas, a ciática, as neuralgias pós-herpéticas, a fibromialgia, a algoneurodistrofia ou síndrome dolorosa regional complexa e as dores centrais consecutivas aos acidentes cerebrais vasculares, as lesões talâmicas ou esclerose em placas (múltipla), ou as dores físicas: traumatismos, amputações, ou as dores ligadas a uma intoxicação.

15 10. Utilização de uma composição de acordo com uma das reivindicações 1 a 7, caracterizada pelo fato de ser para a obtenção de um medicamento que se destina a tratar ou prevenir os defeitos cosméticos, os distúrbios musculares, os distúrbios neuromusculares, os distúrbios neurológicos, os distúrbios ortopédicos, os distúrbios oftalmológicos, os 20 distúrbios psicológicos, as patologias articuladas, os distúrbios endócrinos ou os distúrbios urológicos.

25 11. Utilização de uma composição de acordo com uma das reivindicações 1 a 7, caracterizada pelo fato de que se obtém um medicamento destinado a tratar ou prevenir o torcicolo, o torcicolo espasmódico, as perturbações locais da espasticidade dos membros superiores e/ou inferiores, a dor, a dor muscular, a dor em função dos espasmos musculares, a dor miofacial, as dores pós-operatórias, espasmos musculares, espasmo hemifacial, o blefarospasmo, o estrabismo, a assimetria facial, a distonia muscular, a paralisia cerebral, as cefaléias, a enxaqueca, a

fibromialgia, a mialgia, os estados depressivos, a hiper-hidroze, a bromo-hidroze, a coxartrose, a artrose do quadril, o epicondilite do cotovelo, a artrite, a artrite reumatóide, as disquinesias, a acalásia, as disfunções dos esfínters de Oddi, a pancreatite, a gota, as fissuras anais, a constipação, o anismus, os
5 espasmos da válvula pilórica, a bexiga espástica, espasmos da bexiga, a incontinência urinária, a retenção de urina, hiperplasia prostática, endometriose, a psoríases, a rinite, a rinite alérgica, a obesidade, a hiperlacrimação, as fraturas ósseas, as rupturas dos tendões ou a patologia da coifa dos músculos rotadores do ombro.

10 12. Utilização de uma composição de acordo com uma das reivindicações 1 a 7 caracterizada pelo fato de que se obtém um medicamento destinado a tratar ou prevenir as linhas da expressão do rosto, as rugas do rosto, as rugas da pele, as rugas do contorno do olho, as rugas entre as sobancelhas, os sulcos entre as sobancelhas, a calvície, a acne, a
15 transpiração excessiva ou a perda dos cabelos.

13. Produto caracterizado pelo fato de que compreende pelo menos uma neurotoxina botulínica e pelo menos um derivado opiado ou seu sal como produto de combinação para uma utilização terapêutica simultânea, separada ou estendida no tempo no tratamento ou a prevenção a da dor, os
20 defeitos cosméticos, os distúrbios musculares, os distúrbios neuromusculares, os distúrbios neurológicos, os distúrbios ortopédicos, os distúrbios oftalmológicos, os distúrbios psicológicos, as patologias articuladas, os distúrbios endócrinos ou os distúrbios urológicos, a referida neurotoxina botulínica e o referido derivado opiado administrados com doses subativas.

25 14. Produto de acordo com a reivindicação 13 caracterizado pelo fato de que compreende pelo menos uma neurotoxina botulínica de tipo A, A1, A2, B, C, C1, D, E, F ou G, e pelo menos um derivado opiado ou seu sal escolhido dentre os análogos ou derivados da morfina, o fentanil, o alfentanil, a codeína, a diidrocodeína, a hidrocodona, a oxicodona, a

hidromorfona, a petidina, a remifentanila, a sufentanila o dextropropoxifeno, o tramadol, a buprenorfina, a nalbufina, o sulfato de morfina, o hidrocloreto de hidromorfona ou o sulfato de morfina revestido.

5 15. Produto de acordo com a reivindicação 13 ou 14
caracterizado pelo fato de que é utilizado no tratamento ou na prevenção da
dor, em particular as dores ligadas a um câncer, as dores ligadas à doenças
crônicas além de um câncer, as dores neuropáticas, as dores ligadas à
radiculopatias, à neuropatias diabéticas ou ligadas à AIDS ou consecutivas à
AIDS ou os agentes anticancerígenos, as dores inflamatórias, a adipose
10 dolorosa, as dores ligadas às queimaduras, a enxaqueca, as dores pré e pós-
operatória, as dores inflamatórias crônicas, a ciática, as neuralgias pós-
herpéticas, a fibromialgia, a algoneurodistrofia ou a síndrome dolorosa
regional complexa e as dores centrais consecutivas aos acidentes cerebrais
vasculares, as lesões talâmicas ou esclerose em placas (múltipla), ou as dores
15 físicas: traumatismos, amputações, ou as dores ligadas a uma intoxicação.

20 16. Produto de acordo com a reivindicação 13 ou 14
caracterizado pelo fato de que é utilizado no tratamento ou na prevenção dos
problemas escolhidos dentre o torcicolo, o torcicolo espasmódico, as
perturbações locais da espasticidade dos membros superiores e/ou inferiores,
a dor, a dor muscular, a dor em função dos espasmos musculares, a dor
miofacial, as dores pós-operatórias, os espasmos musculares, o espasmo
hemifacial, o blefarospasmo, o estrabismo, a assimetria facial, a distonia
muscular, a paralisia cerebral, as cefaléias, a enxaqueca, a fibromialgia, a
mialgia, os estados depressivos, a hiper-hidrose, a bromo-hidrose, a
25 coxartrose, a artrose do quadril, o epicondilite do cotovelo, a artrite, a artrite
reumatóide, as disquinesias, a acalásia, as disfunções dos esfínteres de Oddi, a
pancreatite, a gota, as fissuras anais, a constipação, o anismus, os espasmos da
válvula pilórica, a bexiga espástica, os espasmos da bexiga, a incontinência
urinária, a retenção de urina, a hiperplasia prostática, a endometriose, a

psoríases, a rinite, a rinite alérgica, a obesidade, a hiperlacrimação, as fraturas ósseas, as rupturas dos tendões ou a patologia da coifa dos músculos rotadores do ombro.

- 5 17. Produto de acordo com a reivindicação 13 ou 14 caracterizado pelo fato de que é utilizado no tratamento ou na prevenção das linhas de expressão do rosto, das rugas do rosto, das rugas da pele, das rugas do contorno do olho, das rugas entre as sobrancelhas, dos sulcos entre as sobrancelhas, da calvície, da acne, da transpiração excessiva ou a perda dos cabelos.

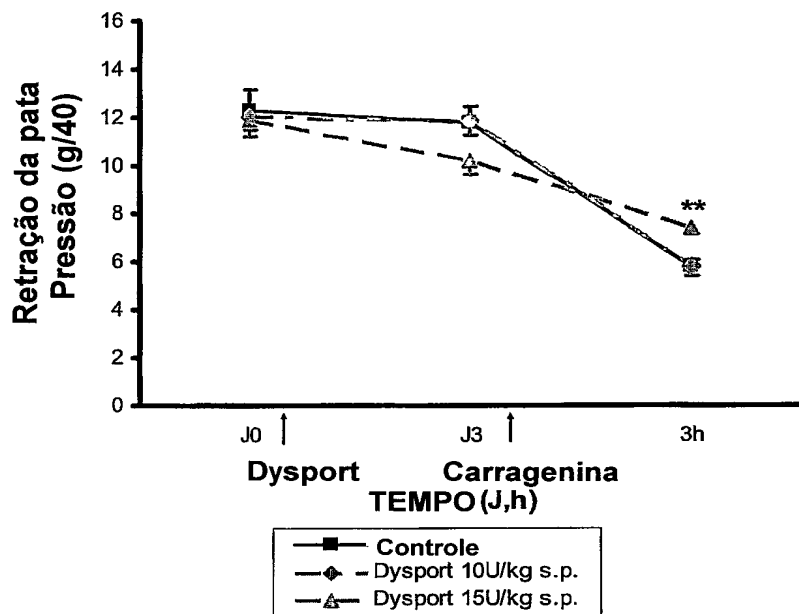


Figura 1

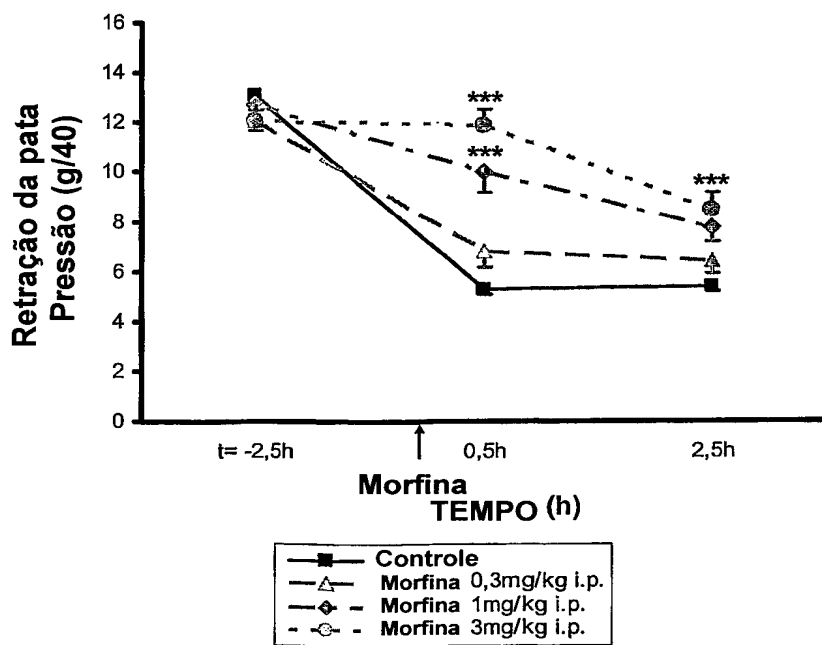


Figura 2

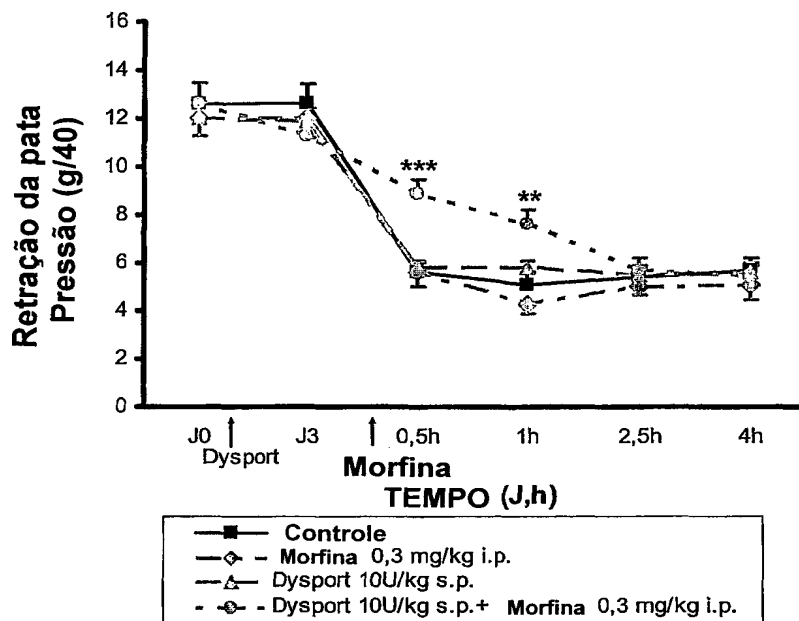


Figura 3

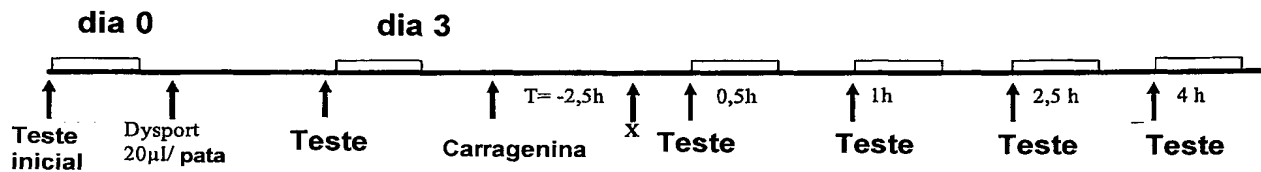


Figura 4

RESUMO

“COMPOSIÇÃO, UTILIZAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO, E, PRODUTO”

A presente invenção tem por objeto uma composição que compreende: pelo menos uma neurotoxina botulínica, e pelo menos um derivado opiado ou seu sal. A invenção tem igualmente por objeto um produto que compreende pelo menos uma neurotoxina botulínica e pelo menos um derivado opiado ou seu sal como produto de combinação para uma utilização terapêutica simultânea, separada ou estendida no tempo no tratamento ou na prevenção da dor assim como os distúrbios neuromusculares.