

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 972 013**

51 Int. Cl.:

A61K 33/00 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.02.2020 E 20156120 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.12.2023 EP 3733193**

54 Título: **Mezcla de gases inhalable para tratar el dolor crónico en pacientes que reciben medicamentos de varias clases terapéuticas**

30 Prioridad:

02.05.2019 FR 1904626

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

10.06.2024

73 Titular/es:

**L'AIR LIQUIDE, SOCIETE ANONYME POUR
L'ETUDE ET L'EXPLOITATION DES PROCEDES
GEORGES CLAUDE (100.0%)
75, Quai d'Orsay
75007 Paris, FR**

72 Inventor/es:

**LECOURT, LAURENT;
BESSIERE, BAPTISTE;
HOUETO, PATRICK;
DELVAL, CÉCILE y
RAMIREZ, JUAN FERNANDO**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 972 013 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

Mezcla de gases inhalable para tratar el dolor crónico en pacientes que reciben medicamentos de varias clases terapéuticas

5 La invención se refiere a una mezcla de gases que contiene un 50% de óxido nitroso (% en moles) y oxígeno, preferiblemente un 50% de oxígeno (% en moles), utilizada como medicamento inhalable para tratar terapéuticamente a pacientes que siguen teniendo dolor crónico, en particular, dolor neuropático periférico crónico, a pesar de tomar al menos otros dos tratamientos analgésicos diferentes, es decir, sustancias o compuestos medicinales que pertenecen a al menos dos clases terapéuticas diferentes, en particular, a pacientes que no responden a dichas sustancias o dicho medicamento compuesto que pertenecen a al menos dos clases terapéuticas diferentes.

10 El dolor crónico puede tener un impacto significativo en la calidad de vida de muchos pacientes, en particular, en su actividad funcional, su sueño, sus niveles de ansiedad y depresión... Por lo tanto, los pacientes que padecen dolor crónico, en particular, neuropatías periféricas, deben tratarse terapéuticamente, es decir, seguir tratamientos de fondo con medicamentos para reducir o eliminar su dolor.

15 Para ello, se recomienda administrarles primero tratamientos con medicamentos de primera línea, a saber, antidepresivos tricíclicos, antidepresivos que inhiben la recaptación de serotonina y noradrenalina (por ejemplo, duloxetina) o incluso antiepilépticos que actúen sobre los canales de sodio o calcio (por ejemplo, gabapentina, pregabalina...).

20 No obstante, se ha descubierto que estos medicamentos no son eficaces en algunos pacientes, ya que el dolor persiste a pesar de tomarlos. Además, otros pacientes no toleran estos tratamientos porque estos medicamentos provocan efectos secundarios negativos en estos pacientes, como náuseas, vómitos, somnolencia, mareos, dificultad respiratoria, etc. Sin embargo, estos efectos secundarios son difíciles de soportar, es decir, poca tolerancia.

Entonces es necesario recurrir a otros medicamentos, como los opioides, por ejemplo, o compuestos o sustancias de naturaleza más local, como la qutenza.

25 Sin embargo, cuanto más se trata a los pacientes, menos probable es que respondan a los nuevos tratamientos. Es más, estos pacientes son igualmente los más vulnerables y, por lo tanto, a menudo no toleran asociaciones de diferentes tratamientos/medicamentos, en particular, asociaciones de sustancias medicinales o compuestos medicinales que pertenecen a al menos dos clases terapéuticas diferentes, especialmente, asociaciones entre opioides, antidepresivos, antiepilépticos y/u otros anestésicos locales.

30 En otras palabras, es difícil aliviar ciertas categorías particulares de pacientes que padecen dolor crónico, en particular, neuropatías periféricas, y que se tratan mediante asociaciones de diferentes tratamientos, es decir, que reciben sustancias o compuestos medicinales, de al menos dos clases terapéuticas diferentes, porque estos pacientes no soportan bien estas asociaciones y/o responden menos a estas asociaciones, en particular, a las asociaciones entre opioides, antidepresivos, antiepilépticos y/u otros anestésicos locales.

35 Además, se conoce el documento FR-A-2981276 en que se describe la utilización de xenón o N₂O para tratar dolores neuropáticos particulares, a saber, los inducidos por sales de platino (es decir, cisplatino, oxaliplatino, carboplatino) u otra sustancia anticancerosa en una población particular de pacientes, a saber, pacientes que padecen cáncer. Se indican contenidos de hasta el 70% en volumen de xenón o N₂O, pero se precisa que los contenidos preferidos son inferiores al 30% en volumen.

40 Además, se conoce el documento BOC Healthcare; Entonox™ essential safety information; 2018, en que se describe una mezcla de gases que contiene un 50% de óxido nitroso (N₂O) y al menos un 20% de oxígeno (O₂) (% molar) envasada en una bombona de gas. Permite aliviar el dolor durante un procedimiento a corto plazo, como el cuidado dental, la sutura de heridas, el tratamiento de quemaduras o traumatismos agudos, o incluso durante un parto normal.

Asimismo, en el documento FR-A-2944969 se explica el uso del N₂O para tratar el dolor neuropático en un paciente, en un contenido de entre el 5% y el 45% en volumen, preferiblemente menos del 35% en volumen.

45 Ninguno de estos documentos se refiere a la población particular de pacientes mencionada anteriormente, a saber, pacientes que reciben y/o que ya han recibido al menos dos tratamientos (es decir, sustancias o compuestos medicinales) de diferentes clases terapéuticas, es decir, pacientes que padecen dolor crónico, en particular, dolor neuropático periférico, y que ya están tratados mediante la administración repetida de al menos dos sustancias medicinales de diferentes clases terapéuticas, independientemente de si estos tratamientos se han efectuado en el pasado o aún están en curso, en particular, asociaciones entre opioides, antidepresivos, antiepilépticos y/u otros anestésicos locales.

55 Por tanto, un problema es poder disponer de un medicamento mejor que permita aliviar eficazmente a los pacientes que sufren dolor crónico, en particular, el dolor neuropático periférico crónico, y tratarlos además mediante la administración de al menos dos sustancias medicinales de diferentes clases terapéuticas, es decir, una asociación de medicamentos de varios compuestos terapéuticos, independientemente de si estas sustancias medicinales se siguen

administrando a los pacientes o no, preferiblemente con una acción de medicamento durante varias semanas y esto, sin ningún procedimiento de anestesia.

5 En otras palabras, existe una necesidad médica persistente en el tratamiento del dolor crónico, en particular, del dolor neuropático periférico crónico, especialmente mediante tratamientos que sean más eficaces y mejor tolerados por los pacientes que las estrategias actuales, en particular, en la población de pacientes ya tratados con al menos dos sustancias medicinales (es decir, un compuesto o un producto) de diferentes clases terapéuticas, en particular, pacientes que no responden a los tratamientos con al menos dichas dos sustancias medicinales de clases terapéuticas diferentes, especialmente para mejorar la relación beneficio/riesgo de dichos tratamientos.

10 Dicho de otro modo, es deseable poder mejorar la eficacia y la tolerancia de los pacientes que padecen dolor crónico, en particular, dolor neuropático periférico crónico, y tratados con al menos dos sustancias (es decir, compuestos o productos) medicinales de diferentes clases terapéuticas utilizadas para el tratamiento del dolor crónico, pacientes que no responden a al menos dichas dos sustancias medicinales de diferentes clases terapéuticas.

15 Una solución según la invención se refiere a una mezcla de gases que contiene un 50% de óxido nitroso (N_2O) y al menos un 20% de oxígeno (O_2) (% molar) para su utilización como medicamento inhalable para tratar el dolor crónico en un paciente humano tratado con varias sustancias medicinales de al menos dos clases terapéuticas diferentes, preferiblemente un paciente que no responde a dichas sustancias medicinales de al menos dos clases terapéuticas diferentes, seleccionándose dichas sustancias medicinales de entre opioides, antiepilépticos (AE), antidepresivos (AD) y anestésicos locales.

20 En otras palabras, la mezcla de gases que contiene el 50% de óxido nitroso (N_2O) y al menos el 20% de oxígeno (O_2) (% en moles) se utiliza en el contexto de la invención como un medicamento inhalable para tratar el dolor crónico en un paciente humano que ya ha sido tratado con varios tipos de compuestos medicinales que pertenecen a diferentes clases terapéuticas que igualmente tienen una acción contra el dolor crónico, pero que han demostrado una eficacia baja o nula y/o han provocado intolerancia en el paciente considerado, es decir, un paciente que no responde a estos tratamientos.

25 Es más, sorprendentemente, cuando se administró una mezcla de gases que contenía un 50% de N_2O y al menos un 20% de oxígeno O_2 , especialmente MEOPA, según la invención a pacientes tratados previamente con varios tipos de compuestos medicinales que pertenecían a diferentes clases terapéuticas, los resultados en términos de eficacia y tolerancia fueron mejores que los obtenidos en pacientes tratados con solo uno de estos compuestos medicinales.

En el contexto de la presente invención:

30 – Un paciente que no responde es una persona a la que un tratamiento a base de compuestos medicinales que pertenecen a diferentes clases terapéuticas, que se le ha administrado previamente durante un largo período de tiempo, normalmente varios días, semanas o meses, para intentar aliviar el dolor crónico, no ha logrado producir un efecto suficiente para reducir dicho dolor crónico, por lo que los compuestos medicinales que pertenecen a diferentes clases terapéuticas no son eficaces o son poco eficaces y/o se toleran mal, especialmente debido a los posibles efectos secundarios relacionados con una posología que es incompatible con el paciente considerado.

35 – Las sustancias medicinales se administran para el tratamiento de fondo del dolor, en particular, durante largos períodos de tiempo, normalmente durante varios días, semanas o meses, preferiblemente varios meses, o incluso años, con una o más administraciones diarias de estos compuestos medicinales; no obstante, este tratamiento de fondo con sustancias medicinales que pertenecen a diferentes clases terapéuticas no forma parte de la presente invención.

40 – Las proporciones de compuestos (N_2O , O_2 ...) en la mezcla de gases se expresan en porcentajes molares (% en moles).

45 – Las expresiones «sustancia medicinal», «producto medicinal» y «compuesto medicinal» se consideran completamente equivalentes y se utilizan indistintamente.

Según el modo de realización considerado, la mezcla de gases utilizada como medicamento inhalable según la invención puede comprender una o más de las siguientes características:

- contiene al menos un 30% de oxígeno, preferiblemente al menos un 40% de oxígeno;
- contiene un máximo de aproximadamente un 50% de oxígeno;
- 50 – contiene oxígeno, N_2O y nitrógeno (N_2);
- consiste en un 50% de óxido nitroso (N_2O) y un 50% de oxígeno (O_2). Esta mezcla equimolar (50%/50%) también se denomina «MEOPA» (mezcla equimolar de oxígeno y óxido nitroso, por sus siglas en francés);

ES 2 972 013 T3

- 5 – por supuesto, incluso si esto no es deseable ni deseado, la mezcla de gases N₂O/O₂ según la invención, tal como MEOPA, puede contener posiblemente impurezas inevitables, por ejemplo, impurezas del tipo CO, CO₂, H₂O y NO_x. No obstante, se tiene cuidado de garantizar que la cantidad de impurezas sea la más baja posible, normalmente menos del 1% de manera aproximada, normalmente menos de 500 ppm, por ejemplo, menos de 300 ppm para las impurezas de tipo CO y CO₂, menos de 5 ppm para las impurezas de tipo H₂O y menos de 2 ppm para las impurezas de tipo NO_x;
- el óxido nitroso es el ingrediente activo;
- el paciente es un ser humano, a saber, un hombre o una mujer, ya sea un niño, un adolescente o un adulto, incluidos los ancianos;
- 10 – el paciente no responde o no responde bien a las sustancias medicinales de al menos dos clases terapéuticas diferentes que se le han administrado;
- el paciente no responde a las sustancias medicinales de al menos dos clases terapéuticas diferentes que se le han administrado;
- el paciente humano tiene dolor crónico;
- 15 – el paciente ha desarrollado una intolerancia a al menos una de las sustancias medicinales de al menos dos clases terapéuticas diferentes que se le administraron;
- el paciente recibe la mezcla de gases de óxido nitroso y oxígeno simultáneamente, es decir, al mismo tiempo, como sustancias medicinales de al menos dos clases terapéuticas diferentes;
- 20 – el paciente tratado recibe la mezcla de gases de óxido nitroso y oxígeno posteriormente, es decir, después, de sustancias medicinales de al menos dos clases terapéuticas diferentes. No obstante, esto no requiere que las sustancias medicinales se tomen obligatoriamente en asociación durante todo el tratamiento con la mezcla de gases de óxido nitroso y oxígeno;
- las sustancias medicinales de al menos dos clases terapéuticas diferentes se seleccionan entre opioides, antiepilépticos (AE) y antidepresivos (AD);
- 25 – las sustancias medicinales de al menos dos clases terapéuticas diferentes comprenden un compuesto antiepiléptico seleccionado entre gabapentina y pregabalina, o cualquier otro compuesto AE con un mecanismo de acción idéntico o similar;
- las sustancias medicinales de al menos dos clases terapéuticas diferentes comprenden un compuesto antidepresivo:
- 30 o del tipo tricíclico, preferiblemente nortriptilina, desipramina o amitriptilina, o
 un inhibidor de la recaptación de serotonina-norepinefrina, preferiblemente duloxetina.
- las sustancias medicinales de al menos dos clases terapéuticas diferentes comprenden un compuesto opioide seleccionado entre tramadol, codeína, oxycodona, tapentadol, fentanilo, remifentanilo y morfina, es decir, la propia morfina o cualquier otro derivado natural o químico de la morfina;
- 35 – las sustancias medicinales de al menos dos clases terapéuticas diferentes comprenden un compuesto anestésico local seleccionado entre lidocaína y capsaicina;
- el dolor crónico es dolor neuropático;
- el dolor crónico presenta al menos un componente periférico, por ejemplo, dolor mixto;
- el dolor crónico es dolor neuropático periférico;
- 40 – el dolor crónico es el dolor neuropático periférico relacionado con uno (o más) daños o irritaciones de uno o más nervios periféricos y/o resultante de estos;
- la lesión o irritación del nervio o nervios periféricos es de origen traumático, tóxico, metabólico, isquémico, inmunoalérgico o infeccioso;
- 45 – el dolor neuropático periférico crónico es el resultado de una lesión o irritación de uno o más nervios periféricos o está relacionado con esta;

- los dolores neuropáticos periféricos crónicos se seleccionan especialmente entre el dolor postherpético, el dolor neuropático diabético, las polineuropatías y el dolor postraumático o postoperatorio;
- los dolores son espontáneos y/o provocados;
- 5 – los dolores espontáneos son continuos y/o superficiales (por ejemplo, sensación de ardor) o profundos (por ejemplo, sensación de estar aprisionado o comprimido), con o sin la aparición de ataques paroxísticos (es decir, sensación de descarga eléctrica) y parestesias/disestesias;
- los dolores provocados se caracterizan por una hipersensibilidad al calor, al frío o al tacto;
- la mezcla de gases no se administra durante la anestesia, es decir, está destinada a pacientes conscientes, es decir, pacientes no anestesiados. Dicho de otra manera, la mezcla de gases según la invención no está destinada a utilizarse en el contexto de un procedimiento de anestesia en pacientes que tengan que someterse a dicho procedimiento de anestesia;
- 10 – la mezcla de gases se envasa en un recipiente de gas, en particular, una bombona de gas;
- alternativamente, la mezcla de gases también puede obtenerse o fabricarse mezclando extemporáneamente los compuestos (N_2O , O_2) en el sitio de utilización por medio de un mezclador de gases o similar.
- 15 La mezcla de gases permite aliviar a un paciente que padece uno o más dolores crónicos, en particular, dolor neuropático periférico crónico (DNCP, por sus siglas en inglés), y que necesita un tratamiento complementario para aliviar al menos parcialmente su dolor crónico, de la siguiente manera:
 - a) se selecciona un paciente que recibe y/o ha recibido, para tratar estos dolores crónicos, varias sustancias medicinales de al menos dos clases terapéuticas diferentes, es decir, un paciente en una fase más avanzada de la enfermedad, preferiblemente pacientes que no responden a dichas sustancias medicinales de al menos dos clases terapéuticas diferentes, y
 - 20 b) se administra a dicho paciente por inhalación una mezcla de gases de N_2O/O_2 que contiene un 50% de óxido nitroso (N_2O) y al menos un 20% de oxígeno (O_2) (% en moles) según la invención, preferiblemente una mezcla equimolar 50%/50% de N_2O/O_2 .
- 25 Según el modo de realización considerado, la invención puede comprender una o más de las siguientes características:
 - la mezcla de gases se administra al menos una vez al día;
 - la mezcla de gases se administra al menos una vez al día durante 1 a varios días, preferiblemente varios días consecutivos;
 - 30 – la mezcla de gases se administra durante un período de 1 a 3 días;
 - preferiblemente, la administración se repite a intervalos de tiempo de al menos 1 semana, preferiblemente de al menos 2 a 4 semanas, dependiendo de la respuesta al tratamiento;
 - la mezcla de gases se administra durante al menos 30 minutos, preferiblemente al menos 45 minutos, ventajosamente al menos 1 hora en cada administración, normalmente entre 55 minutos y 65 minutos, es decir, durante un período de tiempo suficiente para obtener un efecto a largo plazo durante varias semanas;
 - 35 – la mezcla de gases se administra a un caudal de entre 1 l/min y 25 l/min, preferiblemente entre 2 l/min y 16 l/min;
 - el paciente es un adulto o un niño (es decir, >2 años);
 - la mezcla de gases se administra durante un largo período de tiempo, en particular, uno o varios años.
- Un sistema para administrar la mezcla de gases N_2/O_2 puede comprender:
 - 40 – un recipiente de gas que contenga la mezcla de gases de N_2/O_2 que se va a administrar;
 - una interfaz respiratoria para suministrar gas al paciente.
- Según el modo de realización considerado, el sistema de administración según la invención puede comprender una o más de las siguientes características:
 - el recipiente de gas está equipado con un bloque de válvulas de distribución de gas, preferiblemente un bloque

de válvulas con válvula de expansión integrada o RDI;

- el recipiente de gas tiene un cuerpo cilíndrico;
 - el recipiente de gas tiene un cuerpo cilíndrico hecho de metal o materiales compuestos, especialmente, aleación de aluminio o acero;
- 5
- el depósito de gas está equipado con un bloque de válvulas de distribución de gas protegido por una cubierta protectora, también llamada «tapa», hecha de polímero o metal;
 - la interfaz respiratoria para suministrar gas al paciente es una máscara...
 - la interfaz respiratoria está conectada de manera fluida al recipiente de gas mediante un tubo flexible o similar que se emplea para transportar el gas;
- 10
- el recipiente de gas contiene una mezcla de gases de N_2O/O_2 que comprende un 50% de óxido nitroso (N_2O) y al menos un 20% de oxígeno (O_2) (% en moles), preferiblemente al menos un 30% de oxígeno (O_2), normalmente una mezcla equimolar 50%/50% de N_2O/O_2 .

15 Según otra variante de realización, la mezcla de gases que contiene el 50% de óxido nitroso (N_2O) y al menos el 20% de oxígeno (O_2) (% molar) según la invención para su utilización como medicamento inhalable para tratar el dolor crónico en un paciente humano tratado con varias sustancias medicinales de al menos dos clases terapéuticas diferentes, se obtiene o se fabrica mediante la mezcla extemporánea de los compuestos (O_2 , N_2O) en el sitio de utilización mediante un mezclador de gases o similar.

20 La invención se comprenderá mejor ahora gracias a la siguiente descripción detallada, hecha a modo de ilustración, pero no limitativa, de la figura 1 adjunta y de los ejemplos comparativos registrados a continuación, en los que en la figura 1 se esquematiza un sistema para administrar la mezcla de gases.

25 La figura 1 ilustra esquemáticamente un modo de realización de un sistema para administrar 1 una mezcla de gases de N_2O/O_2 a un paciente humano que padece dolor crónico, en particular, dolor neuropático, y que se trata además con varias sustancias medicinales, es decir, al menos dos, de al menos dos clases terapéuticas diferentes que se le administran para aliviar su dolor crónico, pero que no son eficaces o no son muy eficaces y/o es probable que el paciente las tolere mal.

Preferiblemente, la mezcla de gases consiste en un 50% de óxido nitroso (N_2O) y un 50% de oxígeno (O_2), y posiblemente impurezas inevitables que resultan, por ejemplo, del proceso de fabricación de la mezcla de gases. Esta mezcla binaria de gases equimolar N_2O/O_2 (50%/50%) se denomina MEOPA (mezcla equimolar de oxígeno y óxido nitroso).

30 Este sistema de administración 1 comprende una bombona 2 de gas equipada con una válvula 3 con una válvula de expansión integrada (RDI) que contiene la mezcla de gases N_2O/O_2 , como MEOPA, que se envasa allí a una presión de hasta 30 MPa (300 bar abs), denominada «alta presión». La RDI 3 permite reducir la presión de la mezcla de gases N_2O/O_2 a una presión más baja, denominada «baja presión» o «presión de salida», por ejemplo, de 0.5 MPa (5 bar abs) o menos, que se suministra a través de una conexión 4 de salida de la RDI 3.

35 La mezcla de N_2O/O_2 se proporciona al paciente P, a través de un tubo 5 flexible, que está en comunicación fluida, por un lado, con la conexión de salida 4 de la RDI 3 y, por otro lado, con una interfaz 6 de distribución de gas, tal como una máscara respiratoria.

Preferiblemente, se puede insertar un tanque 7 intermedio, tal como un balón flexible, aguas arriba de la interfaz 6 respiratoria para facilitar la administración del gas al paciente P.

40 Por supuesto, es posible utilizar otro dispositivo de administración adaptado al suministro de esta mezcla al paciente.

45 La mezcla de gases N_2O/O_2 es un medicamento inhalable que se emplea para tratar el dolor crónico, en particular, el dolor neuropático crónico, preferiblemente de origen periférico, en el paciente P, que además ha recibido ya varias sustancias medicinales, es decir, al menos dos, de al menos dos clases terapéuticas diferentes (es decir, estos tratamientos anteriores pueden interrumpirse o seguir en curso), sustancias medicinales que no han permitido o no permiten la desaparición del dolor del paciente, por ejemplo, debido a una falta de eficacia, en particular, en un paciente que no responde a dichas sustancias medicinales.

Estas sustancias medicinales pueden ser, por ejemplo, uno o más medicamentos antiepilépticos (EA) como pregabalina o gabapentina u otros, uno o más antidepresivos (AD) como la fluoxetina u otros, o uno o más opioides, o uno o más anestésicos locales.

50 En general, el dolor neuropático crónico se distingue por su fisiopatología y expresión clínica. La *Asociación Internacional para el Estudio del Dolor* lo ha definido como el dolor secundario a una lesión o enfermedad que afecta

al sistema somatosensorial. Puede ser de origen periférico o de origen central.

En el contexto de la presente invención, se consideran preferiblemente los dolores neuropáticos crónicos que tienen un componente periférico, también denominados dolor neuropático periférico crónico (DNCP, por sus siglas en francés). Estos ocurren, por ejemplo, como resultado de una lesión o irritación traumática, tóxica, metabólica, isquémica, inmunoalérgica o infecciosa de los nervios periféricos.

Se seleccionan especialmente entre dolor postherpético, dolor neuropático diabético, polineuropatías y dolor postraumático o postoperatorio.

Se caracterizan por dolor espontáneo y/o provocado.

Los dolores espontáneos pueden ser continuos y/o superficiales (por ejemplo, sensación de ardor) o profundos (por ejemplo, sensación de estar aprisionado o comprimido), y pueden causar ataques paroxísticos (es decir, sensación de descarga eléctrica) y parestesias/disestesias. Los dolores provocados se caracterizan por hipersensibilidad al calor, al frío y al tacto, y también se denominan «hiperalgia» o «alodinia».

Para mostrar la eficacia del medicamento inhalable N₂O/O₂ según la invención, se realizaron los siguientes ejemplos comparativos.

Ejemplos

Las pruebas comparativas se realizaron en 2 países y en 22 hospitales, utilizando MEOPA (50%/50% de N₂O/O₂) según la invención y aire medicinal como control (es decir, gas placebo).

Estas mezclas de gases se administraron por inhalación a pacientes adultos que padecían dolor neuropático periférico crónico (DNCP) y que ya estaban tratados (es decir, tratamientos en curso o interrumpidos) con una o más sustancias medicinales, en particular, al menos dos sustancias medicinales de al menos dos clases terapéuticas diferentes o, a modo de comparación, pacientes no tratados, utilizando el mismo sistema de administración que el descrito en la [Figura 1].

Las sustancias medicinales de al menos dos clases terapéuticas diferentes son los opioides, los antiepilépticos (AE), los antidepresivos (AD) y los anestésicos locales.

Los pacientes fueron elegidos al azar para recibir MEOPA o aire médico. No obstante, no se informa a los pacientes sobre el gas que están inhalando. Los pacientes reciben los gases ensayados mientras están despiertos y conscientes (es decir, sin anestesia).

Los tratamientos se administraron durante 1 hora al día durante 3 días consecutivos. Cada paciente del estudio se siguió durante 4 semanas y tuvo que completar varios cuestionarios a lo largo del seguimiento (p. ej. NRS, SF-12, NPSI, PGIC) para evaluar la evolución:

- de la intensidad del dolor. El cuestionario NRS permite a los pacientes evaluar la intensidad del dolor en una escala que va de 0 (sin dolor) a 10 (el dolor más fuerte posible);
- de la calidad de vida. El cuestionario SF-12 representa una escala de calidad de vida. Incluye 8 dimensiones que permiten evaluar el componente físico y el componente mental de la calidad de vida de cada paciente durante las 4 semanas anteriores a la administración;
- de los diversos componentes del dolor neuropático. El cuestionario NPSI permite caracterizar los diversos componentes del dolor. Incluye 12 preguntas que dan una puntuación total y 5 subpuntuaciones que representan las siguientes dimensiones: dolor superficial espontáneo, como ardores, dolor profundo espontáneo, como compresión, sujeción, dolor paroxístico, como descargas eléctricas, puñaladas, parestesias y disestesia, como hormigueo, dolor provocado por la fricción y contacto con el frío;
- de la experiencia de dolor general. El cuestionario PGIC es una escala que permite medir la evolución durante el tratamiento de las limitaciones de actividad, los síntomas, las emociones y la calidad de vida en general relacionadas con la afección dolorosa. Esta evolución se mide en 7 puntos que van desde «muy deteriorada» hasta «muy mejorada».

Los resultados de las pruebas se obtienen en pacientes que han recibido tres administraciones, ya sea de MEOPA o de placebo (es decir, aire), incluida al menos una administración completa (es decir, la duración de la administración fue de entre 55 y 65 minutos con pausas acumuladas que no superaron los 5 minutos) y haciéndose al menos 4 evaluaciones de la intensidad del dolor durante la primera semana después del tratamiento.

Los resultados se registran en las tablas a continuación, donde:

en la [Tabla 1] se muestran los resultados de la evolución de la intensidad del dolor (puntuación NRS) después de 1 semana de seguimiento en la población general de pacientes con DNCP del estudio, y

en la [Tabla 2] se registran los resultados de la evolución de la intensidad del dolor (puntuación NRS) durante las 4 semanas de seguimiento de los pacientes con DNCP del estudio.

[Tabla 1]

Número de sustancias medicinales recibidas	Pacientes que reciben MEOPA (103 pacientes)	Pacientes que reciben un placebo (aire) (118)	Significancia (p)
0	21 pacientes -0.93 (1.4)	28 pacientes -0.98 (1.5)	p=0.79 No es significativo
1	36 pacientes -0.76 (1.6)	33 pacientes -0.86 (1.1)	
2	33 pacientes -1.08 (1.2)	42 pacientes -0.54 (1.1)	p=0.04 Significativo
3	13 pacientes -1.74 (1.8)	15 pacientes -1.13 (1.7)	

5 En cada celda de la [Tabla 1] se indican: el número de pacientes afectados, la diferencia en la puntuación NRS entre la primera semana después del tratamiento y la semana anterior al tratamiento, y la desviación estándar de esta diferencia.

10 Sorprendentemente, a la vista de los resultados de la [Tabla 1], se ha descubierto que los pacientes que se han tratado con al menos dos sustancias medicinales empleadas para aliviar el dolor crónico (es decir, opioides, AE, AD y/o anestésicos locales) tienen un grado de respuesta a la MEOPA superior al de los pacientes que se han tratado con una sola sustancia medicinal o al de aquellos que no han recibido ningún tratamiento previo para el dolor crónico.

15 En otras palabras, los resultados obtenidos muestran una diferencia estadísticamente significativa a favor de la MEOPA en lo que respecta a la bajada de la intensidad del dolor entre los pacientes tratados con MEOPA y que recibieron otras dos o tres sustancias medicinales empleadas para aliviar el dolor crónico en comparación con otros pacientes, es decir, los tratados con aire medicinal (placebo), independientemente del número de sustancias medicinales que se les administraron además, o MEOPA y como máximo otra sustancia medicinal (es decir, 1 o 0).

Esto es sorprendente porque, en general, el grado de respuesta de los pacientes no tratados previamente o mal tratados suele ser mejor que el de los pacientes con tratamiento intensivo. Sin embargo, en este caso, es todo lo contrario.

20 Esto demuestra la eficacia de la administración por inhalación de una mezcla de gases según la invención que contiene un 50% de óxido nitroso (N₂O) y al menos un 20% de oxígeno (O₂) (% molar) a pacientes tratados además con varias sustancias medicinales, es decir, al menos dos sustancias medicinales, que pertenecen a diferentes clases terapéuticas, a saber, AE, AD, opioides o anestésicos locales, para tratar el dolor crónico, en particular, el dolor neuropático periférico.

25

[Tabla 2]

Número de semanas después de la administración de MEOPA	Pacientes que reciben al menos 2 sustancias medicinales y responden al 30% (*) (46 pacientes)	Pacientes que reciben 0 o 1 sustancia medicinal y responden al 30% (*) (57 pacientes)
1	13/46 (28.3%)	15/57 (26.3%)
2	15/46 (32.6%)	11/55 (20.0%) (**)
3	16/46 (35.6%)	14/55 (25.5%) (**)

Número de semanas después de la administración de MEOPA	Pacientes que reciben al menos 2 sustancias medicinales y responden al 30% (*) (46 pacientes)	Pacientes que reciben 0 o 1 sustancia medicinal y responden al 30% (*) (57 pacientes)
4	13/46 (28.9%)	12/54 (22.2%) (**)

(*): Número de pacientes que responden al 30%, es decir, para los que hay una disminución del 30% en su puntuación de NRS.

(**): Los cuestionarios de 2 o 3 pacientes no eran evaluables o no se podían aprovechar.

La [Tabla 2] permite comparar la eficacia de MEOPA en pacientes tratados con 0 a 3 sustancias medicinales más, como EA, AD, opioides o anestésicos locales, más particularmente en pacientes que presentan una disminución del 30% en su puntuación de NRS.

- 5 Los resultados obtenidos muestran claramente una mayor proporción (%) de pacientes que demuestran una bajada en la intensidad del dolor crónico de la semana 1 a la semana 4, en el grupo de pacientes según la invención, es decir, que además recibieron al menos 2 sustancias medicinales pertenecientes a diferentes clases terapéuticas (p. ej. AE, AD, opioides, anestésicos locales).
- 10 Esta diferencia aparece desde el principio, se hace más significativa a partir de la segunda semana y continúa durante 4 semanas.
- Estos resultados son sorprendentes por varias razones.
- En primer lugar, confirman que el medicamento que contiene un 50% de N₂O tiene una eficacia específica en la lucha contra el dolor en una (sub)población particular de pacientes, a saber, en pacientes tratados con varias sustancias medicinales (p. ej. AE, AD, opioides, anestésicos locales), si bien su eficacia es menor en las personas tratadas con una sola sustancia medicinal o con ninguna.
- 15 Luego, muestran la persistencia de la eficacia del medicamento inhalable, en este caso MEOPA, durante un período de varias semanas, a saber, 4 semanas en este caso, en estos mismos pacientes después de una administración breve. Este segundo efecto sorprendente no existe con ninguno de los otros tratamientos de fondo administrados sistémicamente que recibieron los pacientes.
- 20 Por último, cabe destacar que ninguno de estos pacientes mostró una reacción secundaria a la MEOPA, es decir, que la tolerancia a la MEOPA es satisfactoria en esta (sub)población de pacientes, es decir, en los pacientes tratados con varias sustancias medicinales de diferentes clases (p. ej. AE, AD, opioides, anestésicos locales).

REIVINDICACIONES

- 5 1. Mezcla de gases que contiene un 50% de óxido nitroso (N₂O) y al menos un 20% de oxígeno (O₂) (% molar) para su utilización como medicamento inhalable para tratar el dolor crónico en un paciente humano tratado con varias sustancias medicinales de al menos dos clases terapéuticas diferentes, seleccionándose dichas sustancias medicinales entre opioides, antiepilépticos (AE), antidepresivos (AD) y anestésicos locales.
2. Mezcla de gases para su utilización según la reivindicación 1, caracterizada por que el paciente no responde a las sustancias medicinales de al menos dos clases terapéuticas diferentes.
3. Mezcla de gases para utilización según la reivindicación 1, caracterizada por que contiene al menos un 30% de oxígeno, preferiblemente al menos un 40% de oxígeno (% molar).
- 10 4. Mezcla de gases para su utilización según una de las reivindicaciones 1 o 3, caracterizada por que contiene oxígeno, N₂O y nitrógeno (N₂).
5. Mezcla de gases para su utilización según una de las reivindicaciones 1 o 3, caracterizada por que consiste en un 50% de óxido nitroso (N₂O) y un 50% de oxígeno (O₂) (% molar).
- 15 6. Mezcla de gases para utilización según la reivindicación 1, caracterizada por que las sustancias medicinales de al menos dos clases terapéuticas diferentes comprenden:
- un compuesto antiepiléptico seleccionado entre gabapentina y pregabalina,
 - un compuesto antidepresivo:
 - o del tipo tricíclico, preferiblemente nortriptilina, desipramina o amitriptilina, o
 - o un inhibidor de la recaptación de serotonina-norepinefrina, preferiblemente duloxetina,
- 20 - un compuesto opioide seleccionado entre tramadol, codeína, oxicodona, tapentadol, fentanilo, remifentanilo y morfina, y/o
- un compuesto anestésico local seleccionado entre lidocaína y capsaicina.
7. Mezcla de gases para utilización según la reivindicación 1, caracterizada por que el dolor crónico es dolor neuropático.
- 25 8. Mezcla de gases para su utilización según una de las reivindicaciones 1 o 7, caracterizada por que el dolor crónico es dolor neuropático periférico.
9. Mezcla de gases para su utilización según una de las reivindicaciones 1, 7 u 8, caracterizada por que el dolor neuropático periférico crónico es el resultado de una lesión o irritación de uno o más nervios periféricos o está relacionado con esta.
- 30 10. Mezcla de gases para utilización según la reivindicación 1, caracterizada por que el paciente es un adulto, un adolescente o un niño.
11. Mezcla de gases para su utilización según una de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizada por que está formulada para una administración de al menos una vez al mes y/o al menos una vez al día durante un período de administración de al menos 30 min.
- 35 12. Mezcla de gases para su utilización según una de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizada por que se formuló para su administración a un caudal de entre 1 l/min y 25 l/min.

[Fig. 1]

