

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 401 570**

51 Int. Cl.:

A61K 31/505 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61K 31/52 (2006.01)

A61P 1/00 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

A61K 38/48 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.11.2002 E 02782296 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.12.2012 EP 1443932**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas que contienen 3,4-propinoperhidropurinas y usos de las mismas para bloquear la transmisión neuronal**

30 Prioridad:

15.11.2001 CL 27642001

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

22.04.2013

73 Titular/es:

**PHYTOTOX LIMITED (100.0%)
Milner House, 18 Parliament Street
Hamilton HM12, BM**

72 Inventor/es:

WILSON, NESTOR, ANTONIO, LAGOS

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 401 570 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

Composiciones farmacéuticas que contienen 3,4-propinoperhidropurinas y usos de las mismas para bloquear la transmisión neuronal.

Campo de la invención

- 5 Esta invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de tipo guanidina heterocíclicos y los usos de los mismos para bloquear la transmisión neuronal. Más específicamente, esta invención se refiere a 3,4-propinoperhidropurinas tricíclicas y a los usos de las mismas para bloquear la transmisión neuronal.

Antecedentes de la invención

- 10 La presencia de arrugas en el cuello y la cara de las personas se considera un efecto estético negativo por grupos sociales. Estas marcas reflejan el envejecimiento facial y aumentan la conciencia subjetiva de la edad de las personas. Desde los orígenes de la civilización, se han usado compuestos químicos naturales o sintéticos y se han desarrollado procedimientos (es decir, cirugía plástica) para paliar este problema. Por ejemplo, los cirujanos plásticos y los centros de cosmética han estado experimentando con y usando toxina botulínica A como una preparación farmacéutica que produce rejuvenecimiento facial eliminando las arrugas faciales. La toxina botulínica A es una neurotoxina que actúa mediante quimiodenervación, o bloqueo de la liberación presináptica del neurotransmisor acetilcolina en la placa neuromuscular, interfiriendo así en la transmisión neuromuscular, paralizando el músculo e impidiendo su contracción durante un periodo de hasta 4 meses. Aplicada localmente en la cara de las personas, su efecto es un rejuvenecimiento facial que aparece en el plazo de 7-10 días después de aplicarse la toxina, y tiene una duración de aproximadamente 4 meses. La toxina botulínica A se ha usado para el tratamiento de enfermedades asociadas con espasmos musculares, distonía focal, relajación de esfínteres (acalasia y fisura anal), hiperhidrosis y relajación de la vejiga urinaria.

- 15 Aunque la toxina botulínica A es eficaz como rejuvenecedor facial, es una enzima que es inherentemente inestable. Esta inestabilidad hace que su uso y manejo sean complicados y menos deseables. De hecho, requiere congelación antes de su uso y debe usarse en el plazo de cuatro horas tras la apertura del envase. Dado que es una enzima, la toxina botulínica A también genera anticuerpos que impiden su uso en inyecciones consecutivas y también pueden inducir una respuesta alérgica. Además, sus resultados se retrasan 7-10 días, lo que es indeseable para los pacientes que quieren un resultado inmediato. Por consiguiente, existe una necesidad de un rejuvenecedor facial que sea estable, actúe rápido y que no sea una enzima.

- 20 La publicación de solicitud de patente internacional n°. WO 98/43619 da a conocer métodos para producir anestesia local en una región de tejido epitelial de un mamífero que experimenta dolor mediante la administración tópica de un compuesto bloqueante de canales de sodio de acción prolongada en un vehículo farmacéutico adecuado. Esta publicación menciona que las gonyautoxinas GTX-I-V, GTX-I, GTX-II y GTX-III son ejemplos de compuestos bloqueantes de canales de sodio de acción prolongada que se unen a un sitio extracelular formado por los segmentos SS1 y SS2 de la subunidad alfa de un canal de sodio. No se describen ni se ejemplifican específicamente composiciones que incluyan gonyautoxinas.

- 25 La publicación de solicitud de patente internacional n°. WO 98/51290 da a conocer combinaciones de bloqueantes del sitio 1 de canales de sodio con otros agentes para proporcionar un bloqueo de duración prolongada para anestesia local de duración prolongada. La publicación menciona que las gonyautoxinas son bloqueantes del sitio 1 de canales de sodio. No se describen ni se ejemplifican específicamente composiciones que incluyan gonyautoxinas.

Sumario de la invención

- 30 Según los objetos de la invención, se proporcionan composiciones novedosas. En un aspecto de la invención, se proporcionan composiciones farmacéuticas para interferir en la transmisión neuronal, que comprenden una cantidad eficaz de al menos un compuesto seleccionado de gonyautoxina 1, gonyautoxina 2, gonyautoxina 3, gonyautoxina 4 y gonyautoxina 5; y un portador farmacológicamente aceptable, caracterizadas porque la composición comprende de 20 a 40 unidades de actividad de el al menos un compuesto por mililitro de la composición, y una unidad de actividad es una cantidad de la composición eficaz para bloquear las contracciones musculares del biceps femoral de una pata de ratón durante de 1,5 a 2,0 horas.

- 35 En un segundo aspecto de la invención, se proporcionan preparaciones para rejuvenecimiento facial que comprenden una cantidad eficaz de la composición de la invención y una crema facial.

40 En un tercer aspecto de la invención, se proporciona el tratamiento de blefaroespasma, estrabismo, distonía focal, acalasia, hiperhidrosis, relajación de la vejiga urinaria, dolor relacionado con espasmos musculares, espasmos

musculares y heridas que comprende poner en contacto una neurona con una cantidad eficaz de las composiciones farmacéuticas de la invención.

5 En un cuarto aspecto de la invención, se proporciona el tratamiento de blefaroespasmos, estrabismo, distonía focal, acalasia, hiperhidrosis, relajación de la vejiga urinaria, dolor relacionado con espasmos musculares, espasmos musculares y heridas que comprende poner el contacto un músculo con una cantidad eficaz de la composición de la invención.

Descripción detallada de los dibujos

La figura 1 es una ilustración de un patrón de aplicación para el tratamiento de una cara humana.

Descripción detallada de la invención

10 Según la presente invención, se ha descubierto que las composiciones que comprenden compuestos de tipo guanidina heterocíclicos, y más específicamente 3,4-propinoperhidropurinas tricíclicas, pueden usarse para muchas aplicaciones cosméticas o clínicas, sin cirugía, efectos secundarios, alergias, rechazo inmunitario o hematoma. Las composiciones de la invención pueden usarse para tratar el blefaroespasmos, estrabismo, distonía focal, relajación de esfínteres (acalasia y fisura anal), hiperhidrosis, relajación de la vejiga urinaria, tratamiento del dolor relacionado con espasmos musculares, espasmos musculares, mejora de la cicatrización de heridas y la formación de arrugas faciales. Según la presente invención, la relajación muscular es inmediata, produciéndose habitualmente en menos de cinco minutos.

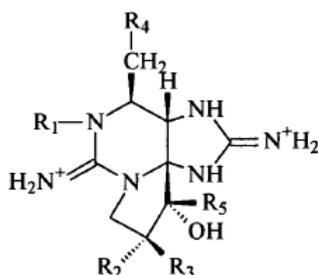
20 Las composiciones de la invención comprenden una cantidad eficaz de al menos un compuesto seleccionado de gonyautoxina 1, gonyautoxina 2, gonyautoxina 3, gonyautoxina 4 y gonyautoxina 5; y un portador farmacológicamente aceptable, caracterizadas porque la composición comprende de 20 a 40 unidades de actividad de el al menos un compuesto por mililitro de la composición, y una unidad de actividad es una cantidad de la composición eficaz para bloquear las contracciones musculares del bíceps femoral de una pata de ratón durante de 1,5 a 2,0 horas. Estas 3,4-propinoperhidropurinas tricíclicas pueden purificarse a partir de dinoflagelados, cianobacterias y también pueden acumularse por moluscos altamente contaminados, que también son relajantes musculares temporales cuando se inyectan localmente. Puede usarse cualquier portador farmacológicamente aceptable, incluyendo agua. Los compuestos de la invención se diluyen generalmente con una disolución de ácido acético o cloruro de sodio al 0,09%. Tal como se usa en el presente documento, "una cantidad eficaz" es la cantidad suficiente para interferir en la transmisión neuronal bloqueando la liberación presináptica del neurotransmisor acetilcolina en la placa neuromuscular, interfiriendo así en la transmisión, paralizando el músculo e impidiendo que se contraiga o produciendo una relajación de músculos contraídos.

30 Por ejemplo, una cantidad eficaz de las composiciones de la invención puede ser una dosis de 100 a 800 microlitros de cuarenta unidades por mililitro de disolución de el al menos un compuesto de la invención.

35 La unidad de actividad es la cantidad de la composición de la invención necesaria para bloquear las contracciones musculares del bíceps femoral de una pata de ratón durante de 1,5 a 2,0 horas. Los compuestos de la invención se diluyen generalmente con una disolución de ácido acético 10 mM (milimolar) de pH 4. En una realización específica de la invención, las composiciones de la invención comprenden 40 unidades por mililitro de una disolución de ácido acético 10 mM de pH 4.

40 En una realización de la invención, y con referencia a la tabla I a continuación, las composiciones farmacéuticas de la invención comprenden gonyautoxina 2. En una segunda realización de la invención, las composiciones farmacéuticas de la invención comprenden gonyautoxina 3. En una tercera realización de la invención, las composiciones farmacéuticas de la invención comprenden gonyautoxina 4. En una cuarta realización de la invención, las composiciones farmacéuticas de la invención comprenden gonyautoxina 5. En una quinta realización de la invención, las composiciones farmacéuticas de la invención comprenden gonyautoxina 1.

Las 3,4-propinoperhidropurinas tricíclicas pueden representarse mediante la siguiente fórmula:



en la que los R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ para varias 3,4-propinoperhidropurinas tricíclicas a modo de ejemplo se representan en la tabla 1.

Tabla 1 - 3,4-Propinoperhidropurinas tricíclicas

Compuesto	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
Saxitoxina	H	H	H	OC(=O)NH ₂	OH
Neosaxitoxina	OH	H	H	OC(=O)NH ₂	OH
Descarbamoil-saxitoxina	OH	H	H	OH	OH
Gonyautoxina 1	OH	H	OSO ₃ ⁻	OC(=O)NH ₂	OH
Gonyautoxina 2	H	H	OSO ₃ ⁻	OC(=O)NH ₂	OH
Gonyautoxina 3	H	OSO ₃ ⁻	H	OC(=O)NH ₂	OH
Gonyautoxina 4	OH	OSO ₃ ⁻	H	OC(=O)NH ₂	OH
Gonyautoxina 5	H	H	H	OC(=O)NHSO ₃ ⁻	OH

5

En realizaciones específicas de la invención, las composiciones farmacéuticas comprenden una mezcla de 3,4-propinoperhidropurinas tricíclicas. Los compuestos se purifican y se usan individualmente y/o se mezclan juntos. En una realización preferida, las composiciones farmacéuticas de la invención comprenden una mezcla de gonyautoxina 2, gonyautoxina 3 y saxitoxina. En otra realización preferida, las composiciones farmacéuticas de la invención comprenden una mezcla de gonyautoxina 4, gonyautoxina 1, gonyautoxina 5, gonyautoxina 3 y gonyautoxina 2. Aún en otra realización preferida, las composiciones farmacéuticas de la invención comprenden neosaxitoxina y gonyautoxina 2. Todavía en otra realización preferida, las composiciones farmacéuticas de la invención comprenden una mezcla de saxitoxina, neosaxitoxina, descarbamoil-saxitoxina, gonyautoxina 3 y gonyautoxina 2. Los expertos en la técnica deben entender que otras mezclas y combinaciones de 3,4-propinoperhidropurinas tricíclicas están dentro del alcance de esta invención.

En una realización de la invención, los compuestos de la invención se usan en combinación con una cantidad eficaz de toxina botulínica A. En esta realización, las composiciones farmacéuticas de la invención comprenden una cantidad eficaz de toxina botulínica A y una cantidad eficaz de al menos una 3,4-propinoperhidropurina tricíclica tal como se define en la reivindicación 1. La combinación puede usarse en cualquier aplicación cosmética o clínica en la que se usan los compuestos de la invención, o toxina botulínica A, por ejemplo, blefaroespasmos, estrabismo, distonía focal, relajación de esfínteres (acalasia y fisura anal), hiperhidrosis, relajación de la vejiga urinaria, tratamiento del dolor relacionado con espasmos musculares, espasmos musculares, mejora de la cicatrización de heridas y eliminación de arrugas faciales.

Estas composiciones farmacéuticas de la invención pueden usarse para muchas aplicaciones cosméticas y clínicas concretamente blefaroespasmos, estrabismo, distonía focal, relajación de esfínteres (acalasia y fisura anal), hiperhidrosis, relajación de la vejiga urinaria, tratamiento del dolor relacionado con espasmos musculares, espasmos musculares, mejora de la cicatrización de heridas y eliminación de arrugas faciales. Generalmente, las composiciones farmacéuticas de la invención se aplican localmente en forma de preparaciones. Para formar las preparaciones, se añade una cantidad eficaz de las composiciones farmacéuticas de la invención a una crema facial completa con sus coadyuvantes. Excepto la toxina botulínica A, estas preparaciones son estables a temperatura

30

ambiente, no requieren refrigeración, pueden esterilizarse, no generan anticuerpos, no son de naturaleza peptídica, actúan de inmediato y pueden inyectarse repetidamente sin ningún efecto secundario.

5 Sin limitarse por la teoría, cuando se aplican localmente, estos compuestos llevan a cabo su acción antiespasmódica bloqueando la propagación del impulso nervioso o la transmisión neuronal, uniéndose de manera reversible al único receptor molecular biológico, es decir el canal de sodio regulado por voltaje, presente en todas las neuronas y células excitables. Uniéndose a este canal, no hay entrada de sodio a la célula neuronal; no se produce despolarización y, por tanto, se detiene la propagación del impulso. Este mecanismo de acción bloquea la liberación presináptica del neurotransmisor acetilcolina en la placa neuromuscular, interfiriendo así en la transmisión neuromuscular, paralizando el músculo e impidiendo que se contraiga, o produciendo una relajación de músculos 10 contraídos por problemas patológicos. Este mecanismo es particularmente eficaz para fines cosméticos, ya que no deja que algunos músculos faciales se contraigan, todos ellos asociados con y responsables de la formación de arrugas, produciendo así el efecto codiciado de rejuvenecimiento facial.

15 Las preparaciones farmacéuticas de la invención se aplican localmente alrededor del músculo que va a paralizarse o impedir que se contraiga. La aplicación debe ser en cantidades de no más de un mililitro en diferentes lugares alrededor del músculo, particularmente alrededor de las zonas de mayor innervación. La unidad de actividad es la cantidad de las composiciones de la invención necesaria para bloquear las contracciones del bíceps femoral de una pata de ratón durante de 1,5 a 2 horas. El intervalo de dosificación preferido es de 100 a 800 microlitros por punto inyectado, dependiendo del tamaño, la irrigación y la localización anatómica del músculo, a la vez que se mantiene una concentración de 20-40 unidades/mililitro. El efecto es evidente de inmediato, produciéndose generalmente en 20 un máximo de treinta segundos después de la inyección. Puede observarse el efecto máximo en un plazo de 15 minutos. Su duración eficaz depende de la dosis administrada, el músculo en cuestión, así como del volumen y la composición específica administrados. Este es el patrón para todas las patologías y aplicaciones clínicas. Puede realizarse la inyección usando una jeringa desechable de tipo tuberculina de 1 mililitro con una aguja de calibre de veintisiete a treinta. En el caso de estrabismo, puede inyectarse una dosis de veinte a cuarenta unidades en un 25 volumen de 50-100 microlitros en el músculo orbicular. El uso de las preparaciones farmacéuticas de la invención está limitado a individuos mayores de veinte años. No hay contraindicaciones para mujeres embarazadas.

Pueden observarse las propiedades ventajosas de esta invención mediante referencia al siguiente ejemplo, que se pretende que ilustre la invención.

Ejemplo

30 Antes de la aplicación, se realiza un registro fotográfico de la persona que va a tratarse, en primer lugar con su cara descansando y relajada, y después, frunciendo y produciendo una contracción facial máxima. Después la persona se coloca hielo en su frente y en las dos zonas laterales en las que va a inyectarse la preparación. Con referencia a la figura 1, la aplicación debe seguir un patrón específico. Se inyecta un volumen junto a cada punto de inyección marcado por un punto negro mostrado en la figura 1. Se aplica una composición farmacéutica que comprende una 35 mezcla (2:1:1 volumen/volumen) de mezcla de gonyautoxina 2, gonyautoxina 3 y saxitoxina a una dosis de 40 unidades/mililitro. Se realiza cada inyección con una jeringa desechable de tipo tuberculina de 1 mililitro con una aguja de calibre 27-30. Después de la inyección, se desinfecta el punto de inyección con una gasa empapada en bi-alcohol o en cualquier otro desinfectante. La cantidad total requerida para completar el tratamiento de la cara es de 1,7 mililitros.

40 El resultado esperado es una incapacidad inmediata de fruncir y de mostrar arrugas cuando la cara está descansando. La persona experimenta una sensación de estiramiento facial similar a la que se siente cuando se aplica una máscara de crema facial. Después de esto, se aplica hielo sobre las zonas inyectadas durante cinco minutos. Treinta minutos después de la aplicación, el paciente se acostumbra a la sensación de estiramiento facial. En ese momento, la persona se va sin arrugas perceptibles, un aspecto facial rejuvenecido, sin marcas ni hematoma 45 en la cara y completamente normal. La cara recupera su color normal en veinte minutos, dependiendo de cómo de relajado haya llegado a estar el paciente al que se le ha inyectado. El procedimiento de aplicación completo lleva diez minutos como máximo, y produce un dolor muy leve por la aguja y la disolución inyectada. El dolor desaparece tan pronto como se retira la aguja. No hay traumatismos de ninguna clase, ni ninguna secuela. Puede someterse a revisión al paciente al día siguiente y cada quince días a partir de entonces. A esta dosis, el efecto dura un mes. 50 Después del primer mes, puede repetirse el tratamiento con tanta frecuencia como sea necesario.

En vista de lo anterior, ha de observarse que se han logrado todos los objetos y características de la presente invención y se han obtenido otros resultados ventajosos.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición farmacéutica para interferir en la transmisión neuronal, incluyendo la composición una cantidad eficaz de al menos un compuesto seleccionado de gonyautoxina 1, gonyautoxina 2, gonyautoxina 3, gonyautoxina 4 y gonyautoxina 5; y un portador farmacológicamente aceptable, caracterizándose la composición porque comprende de 20 a 40 unidades de actividad del al menos un compuesto por mililitro de la composición, y una unidad de actividad es una cantidad de la composición eficaz para bloquear las contracciones musculares del bíceps femoral de una pata de ratón durante de 1,5 a 2,0 horas.
2. Composición según la reivindicación 1, incluyendo la composición una mezcla de diferentes compuestos seleccionados de gonyautoxina 1, gonyautoxina 2, gonyautoxina 3, gonyautoxina 4 y gonyautoxina 5.
- 10 3. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en la que el portador es agua.
4. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en la que el portador es cloruro de sodio al 0,09%.
5. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, diluyéndose la composición con una disolución de ácido acético.
- 15 6. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, incluyendo la composición de veinte a cuarenta unidades del compuesto por mililitro de disolución total.
7. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, que incluye además toxina botulínica A.
8. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, que incluye una mezcla de gonyautoxina 2, gonyautoxina 3 y saxitoxina.
- 20 9. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, que incluye una mezcla de gonyautoxina 2 y neosaxitoxina.
10. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, incluyendo la composición gonyautoxina 5.
11. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, incluyendo la composición una mezcla de gonyautoxina 1, gonyautoxina 2, gonyautoxina 3, gonyautoxina 4 y gonyautoxina 5.
12. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, incluyendo la composición gonyautoxina 1.
- 25 13. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, incluyendo la composición gonyautoxina 2.
14. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, incluyendo la composición gonyautoxina 3.
15. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, incluyendo la composición gonyautoxina 4.
16. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, para su uso en rejuvenecimiento facial, que incluye además una crema facial.
- 30 17. Uso de la composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1-16, para la fabricación de un medicamento.
18. Uso de una composición que incluye una cantidad eficaz de al menos un compuesto seleccionado de gonyautoxina 1, gonyautoxina 2, gonyautoxina 3, gonyautoxina 4 y gonyautoxina 5; y un portador farmacológicamente aceptable, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de fisura anal.
- 35 19. Composición que incluye una cantidad eficaz de al menos un compuesto seleccionado de gonyautoxina 1, gonyautoxina 2, gonyautoxina 3, gonyautoxina 4 y gonyautoxina 5; y un portador farmacológicamente aceptable, para su uso en el tratamiento de fisura anal.
- 40 20. Composición que incluye una cantidad eficaz de al menos un compuesto seleccionado de gonyautoxina 1, gonyautoxina 2, gonyautoxina 3, gonyautoxina 4 y gonyautoxina 5; y un portador farmacológicamente aceptable, para su uso en el tratamiento de blefaroespasmos, estrabismo, distonía focal, acalasia, hiperhidrosis, relajación de la vejiga urinaria, dolor relacionado con espasmos musculares, espasmos musculares y heridas.

21. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, para su uso en el tratamiento de blefaroespasmio, estrabismo, distonía focal, acalasia, hiperhidrosis, relajación de la vejiga urinaria, dolor relacionado con espasmos musculares, espasmos musculares y heridas.
- 5 22. Método para reducir arrugas faciales que incluye la etapa de administrar una formulación cosmética que incluye una cantidad eficaz de al menos un compuesto seleccionado de gonyautoxina 1, gonyautoxina 2, gonyautoxina 3, gonyautoxina 4 y gonyautoxina 5; y un portador farmacológicamente aceptable.
23. Método para rejuvenecimiento facial que incluye la etapa de administrar una formulación cosmética que incluye una cantidad eficaz de al menos un compuesto seleccionado de gonyautoxina 1, gonyautoxina 2, gonyautoxina 3, gonyautoxina 4 y gonyautoxina 5; y una crema facial.
- 10 24. Método según la reivindicación 22, en el que se administran por punto de inyección 100-800 microlitros de dicha formulación cosmética que tiene una concentración de 20-40 unidades de actividad por mililitro, y una unidad de actividad es una cantidad de la composición eficaz para bloquear las contracciones musculares del bíceps femoral de una pata de ratón durante de 1,5 a 2,0 horas.
- 15 25. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 22-23, en el que la etapa de administrar la formulación cosmética incluye aplicar la formulación cosmética localmente alrededor de un músculo.
26. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 22-23 y 25, en el que la etapa de administrar dicha formulación cosmética incluye aplicar localmente dicha formulación cosmética.

FIGURA 1

