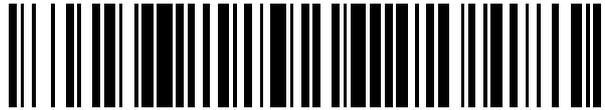


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 484 315**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/519** (2006.01)

**A61P 25/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.02.2011 E 11707610 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.04.2014 EP 2533785**

54 Título: **Tratamiento de la pérdida del sentido del tacto con derivados de saxitoxina**

30 Prioridad:

**11.03.2010 US 312903 P**  
**10.02.2010 EP 10153234**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**11.08.2014**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**RUTMAN, MAX;**  
**PIJORGET, JEAN JACQUES;**  
**SIGALA, CONSTANZA y**  
**VALENZUELA, PABLO**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 484 315 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

Tratamiento de la pérdida del sentido del tacto con derivados de saxitoxina.

5 La invención se refiere a un bloqueador de los canales de sodio para el tratamiento de un ser humano u otro mamífero y una composición farmacéutica que comprende dicho bloqueador de los canales de sodio así como un método de tratamiento.

10 Un bloqueador de los canales de sodio es un compuesto que se fija específicamente a un canal de sodio en un axón de una neurona y bloquea específicamente el paso de los iones sodio a través de dicho canal de sodio.

15 Por WO 2005/110417 A1 se conocen composiciones farmacéuticas para interferencia con la transmisión neuronal que comprenden una cantidad eficaz de al menos una 3,4-propinoperhidropurina tricíclica y al menos un compuesto adicional.

Por US 2003/0100574 A1 se conocen composiciones farmacéuticas que comprenden 3,4-propinoperhidropurinas tricíclicas y usos de las mismas para bloqueo de la transmisión neuronal.

20 Por WO 2006/032481 A1 se conoce el uso de un bloqueador de los canales de sodio y/o uno de sus derivados para la producción de un medicamento para el tratamiento del dolor neuropático derivado del sistema nervioso central.

Por WO 2006/032459 A1 se conoce el uso de un bloqueador de los canales de sodio y/o uno de sus derivados para la producción de un medicamento para el tratamiento del dolor neuropático derivado del sistema nervioso periférico.

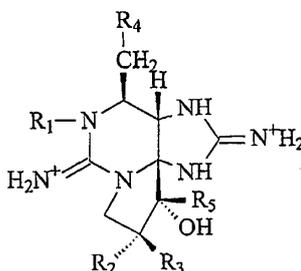
25 Por WO 2007/110221 A1 se conoce el uso de un bloqueador de los canales de sodio y/o sus derivados para la producción de un medicamento para el tratamiento del dolor neuropático que aparece como consecuencia de quimioterapia.

30 En muchas enfermedades tales como diabetes mellitus o neuropatía, la reducción o pérdida de la sensibilidad superficial o del sentido del tacto es un problema. Ello puede conducir a infecciones indoloras graves y otras heridas indoloras como quemaduras o cortes que son ignorados por los pacientes.

35 El problema a resolver por la presente invención es proporcionar una sustancia y una composición farmacéutica así como un método para el tratamiento de una reducción o pérdida de la sensibilidad superficial o sentido del tacto de un ser humano u otro mamífero.

El problema se resuelve por el contenido de las reivindicaciones 1 y 8. Realizaciones de la invención son objeto de las reivindicaciones 2 a 7 y 9 a 15.

40 De acuerdo con la invención, se proporciona un bloqueador de los canales de sodio (SCB) para uso en el tratamiento de una reducción o pérdida de la sensibilidad superficial o sentido del tacto de un ser humano u otro mamífero. El SCB es saxitoxina, tetrodotoxina o una 3,4-propinoperhidropurina tricíclica representada por la fórmula (I) siguiente:



45

Fórmula I

50 en donde R<sub>1</sub> y R<sub>5</sub> se seleccionan independientemente del grupo constituido por -H y -OH; R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> se seleccionan independientemente del grupo constituido por -H, -OSO<sub>3</sub><sup>-</sup> y -SO<sub>3</sub>; y R<sub>4</sub> se selecciona del grupo constituido por -H, -OH, -CONH<sub>2</sub>, -CONHSO<sub>3</sub><sup>-</sup> y -OCOCH<sub>3</sub>.

El bloqueador de los canales de sodio puede administrarse a lo largo de un periodo comprendido entre 1 y 7 días y/o en ciclos de tratamiento múltiples. Por "sensibilidad superficial" se entiende la capacidad del ser humano u otro mamífero para registrar estímulos externos como calor, frío o presión en su piel o mucosas. Por "sentido del tacto" se entiende cualquier capacidad del ser humano u otro mamífero para registrar un toque. El sentido del tacto es una sensibilidad superficial específica. Una reducción o pérdida de sensibilidad superficial se percibe a menudo como entumecimiento. La reducción o pérdida de sensibilidad superficial o sentido del tacto es una condición patológica que puede estar causada por un patógeno, por un tratamiento médico tal como quimioterapia o tratamiento de radiación, bajo el cual puede ocurrir aquélla como efecto secundario, por el uso de armas, o por un accidente nuclear.

Los autores de la presente invención han reconocido que una reducción o pérdida de sensibilidad superficial o sentido del tacto puede tratarse con un SCB conforme a la invención de tal modo que la sensibilidad superficial o el sentido del tacto se restablece al menos parcialmente. Por ejemplo, en la diabetes mellitus existe una pérdida de sensibilidad superficial en las extremidades. Esta pérdida de sensibilidad superficial puede tratarse con un SCB conforme a la invención de tal modo que se restablezca la sensibilidad.

El efecto de la recuperación de la sensibilidad es independiente de la presencia de dolor tal como un dolor neuropático. Esto significa que el efecto no se debe exactamente a una supresión del dolor que ocurra también posiblemente que, en ausencia de tratamiento, ahoga cualquier otra sensación. El tratamiento de una reducción o pérdida de sensibilidad superficial o sentido del tacto es diferente del tratamiento conocido del dolor neuropático con SCBs.

El efecto del tratamiento es también totalmente diferente del efecto de un tratamiento de dolor neuropático con un anestésico local tal como lidocaína, que es también un SCB. Si el dolor causado por neuropatía se trata con lidocaína, el dolor y la sensibilidad se pierden en el área inervada por los nervios afectados por el tratamiento. Durante el tratamiento con lidocaína, la pérdida de sensibilidad dura tanto como el alivio del dolor. La actividad de recuperación de la sensibilidad superficial y el sentido del tacto del SCB conforme a la invención es un efecto completamente nuevo. Este efecto es totalmente sorprendente, dado que en dosis mayores los SCBs pueden bloquear totalmente la propagación de los potenciales de acción a lo largo de los axones de las neuronas.

En una realización de la invención, uno cualquiera de  $R_2$  y  $R_3$  es  $-\text{OSO}_3^-$  o  $R_4$  es  $-\text{CONHSO}_3^-$ . La 3,4-propinoperhidropurina tricíclica puede ser uno de los derivados de saxitoxina o una goniautoxina (en lo sucesivo "GTX") de acuerdo con la fórmula I como se indica en la tabla siguiente.

Compuesto	$R_1$	$R_2$	$R_3$	$R_4$	$R_5$
Gonyautoxina 1	-OH	-H	$-\text{OSO}_3^-$	$-\text{CONH}_2$	-OH
Gonyautoxina 2	-H	-H	$-\text{OSO}_3^-$	$-\text{CONH}_2$	-OH
Gonyautoxina 3	-H	$-\text{OSO}_3^-$	-H	$-\text{CONH}_2$	-OH
Gonyautoxina 4	-OH	$-\text{OSO}_3^-$	-H	$-\text{CONH}_2$	-OH
Gonyautoxina 5	-H	-H	-H	$-\text{CONHSO}_3^-$	-OH
Neosaxitoxina	-OH	-H	-H	$-\text{CONH}_2$	-OH
Descarbamoilsaxitoxina	-OH	-H	-H	-OH	-OH

En una realización, el SCB conforme a la invención se encuentra en forma de su racemato, estereoisómero puro, especialmente enantiómero o diastereoisómero o en la forma de una mezcla de estereoisómeros, especialmente enantiómeros o diastereoisómeros, en forma neutra, en la forma de un ácido o base o en la forma de una sal, especialmente una sal fisiológicamente aceptable, o en la forma de un solvato, especialmente un hidrato.

La reducción o pérdida de la sensibilidad superficial o sentido del tacto puede ser un efecto secundario de un fármaco o de un tratamiento médico o puede estar causada por diabetes mellitus, una infección viral, en particular una infección de herpesvirus o una infección de virus varicela-zóster, alodinia, causalgia, hiperalgesia, hiperestesia, hiperpatía, neuralgia, neuritis, neuropatía u otra causa neurológica.

En una realización, el SCB de acuerdo con la invención es saxitoxina, en donde la citoxina se sintetiza o aísla sintéticamente de una fuente biológica, en particular de cianobacterias o de mariscos contaminados, especialmente mariscos contaminados con *A. catenella*.

- 5 El SCB de acuerdo con la invención puede ser también tetrodotoxina o la 3,4-propinoperhidropurina tricíclica, en donde la tetrodotoxina, o la 3,4-propinoperhidropurina tricíclica se sintetiza o aísla sintéticamente de una fuente biológica. En el caso de la tetrodotoxina la fuente biológica puede ser un pez globo.

10 La invención concierne adicionalmente a una composición farmacéutica que comprende al menos un bloqueador de los canales de sodio de acuerdo con la invención y un vehículo farmacológicamente aceptable para uso en el tratamiento de una reducción o pérdida de la sensibilidad superficial o sentido del tacto de un ser humano u otro mamífero. El vehículo puede ser cualquier material adecuado para administración tópica de fármacos. Los vehículos incluyen cualquiera de dichos materiales conocidos en la técnica que es no tóxico en la cantidad utilizada, y no interacciona con otros componentes de la composición de manera perjudicial.

15 En una realización, el SCB de acuerdo con la invención está contenido en la composición farmacéutica en una cantidad adecuada para una administración de 0,01 a 1000 µg, en particular 0,1 a 1000 µg, especialmente 1 a 10 µg, de SCB por día. El SCB de acuerdo con la invención puede estar contenido en la composición farmacéutica en una concentración de 0,01 a 1000 µg por ml, en particular 0,1 a 100 µg por ml, especialmente 1 a 10 µg por ml.

20 La composición farmacéutica de acuerdo con la invención puede ser una composición farmacéutica preparada para inyección, en particular inyección intramuscular, intravenosa, intradérmica, o subcutánea, preparada para administración tópica, en particular administración superficial, o preparada para administración sistémica, en particular administración oral. La composición farmacéutica preparada para administración superficial puede ser un parche en la piel, una crema, un ungüento, o un spray. La administración puede estar soportada físicamente en particular por luz ultravioleta, ultrasonidos, iontoforesis, fonoforesis, o modulación mecánica.

25 De acuerdo con una realización de la invención, la composición farmacéutica comprende adicionalmente al menos un compuesto analgésico. El compuesto analgésico puede ser lidocaína, bupivacaína, fentanil, o acetaminofén.

30 El SCB en la composición farmacéutica de acuerdo con la invención puede estar contenido en un liposoma o una microemulsión. Una microemulsión es una mezcla líquida isótropa estable de aceite, agua y surfactante, frecuentemente en combinación con un co-surfactante. La mezcla es una emulsión con aceite dispersada en agua o agua dispersada en aceite, cuya fase dispersa está formando dominios tan pequeños que la luz visible no es difundida por la fase dispersa. Por tanto, la microemulsión es transparente.

35 Alternativa o adicionalmente, la composición farmacéutica que comprende el SCB puede comprender también al menos una sustancia que facilita el transporte del SCB a través de la piel. Tales sustancias se conocen en la técnica como mejoradores de la permeación. La sustancia puede ser una sustancia seleccionada del grupo constituido por: alcoholes, aminas, amidas, aminoácidos, ésteres de aminoácidos, azacicloheptan-2-onas sustituidas en posición 1, pirrolidonas, terpenos, ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos, compuestos macrocíclicos, agentes tensioactivos, sulfóxidos, liposomas, transferomas, vesículas de lecitina, etosomas, surfactantes aniónicos, catiónicos y no iónicos, polioles, aceites esenciales, dimetilsulfóxido, decilmetilsulfóxido, dietilenglicol-monoetiléter, dietilenglicol-nonometiléter, laurato de sodio, laurilsulfato de sodio, bromuro de cetiltrimetilamonio, cloruro de benzalconio, un poloxámero, polisorbato 20 (Tween 20 = monolaurato de polioxietilen-sorbitán), polisorbato 40 (Tween 40 = monopalmitato de polioxietilen-sorbitán), polisorbato 60 (Tween 60 = monoestearato de polioxietilen-sorbitán), polisorbato 80 (Tween 80 = monooleato de polioxietilen-sorbitán), lecitina, 1-n-dodecilciclazacicloheptan-2-ona, etanol, propanol, octanol, alcohol bencílico, ácido láurico, ácido oleico, ácido valérico, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, propionato de metilo, oleato de etilo, sesquioleato de sorbitán, propilenglicol, etilenglicol, glicerol, butanodiol, polietilenglicol, monolaurato de polietilenglicol, urea, dimetilacetamida, dimetilformamida, 2-pirrolidona, 1-metil-2-pirrolidona, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, alcanonas, ácido salicílico, salicilatos, ácido cítrico y ácido succínico.

40 El poloxámero (polietilen-polipropilenglicol, fórmula molecular:  $\text{HO}(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_a(\text{C}_3\text{H}_6\text{O})_b(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_a\text{H}$ , en donde a y b son números enteros) es un copolímero de bloques sintético tribloque no iónico compuesto de una cadena hidrófoba central de polioxipropileno (poli(óxido de propileno)) flanqueada por dos cadenas hidrófilas de polioxietileno (poli(óxido de etileno)). El mismo está disponible en varios tipos tales como poloxámero 231, poloxámero 182, o poloxámero 184.

## 60 EJEMPLO

Se utilizó la composición de crema siguiente para todas las aplicaciones terapéuticas descritas más adelante:

Ingrediente	Concentración
Aqua	70,400
Persea Gratissima Oil	6,000
Propilenglicol	5,000
Escualano	3,500
Ingrediente Activo	xx
Petrolatum	3,500
Dimeticona	3,000
Sesquiestearato de Metil-Glucosa PEG-20	2,500
Acetato de Cetilo y Alcohol Lanolínico Acetilado	2,000 (concentración total de los ingredientes mencionados)
Diazolinidil Urea y Metilparabén and Propilparabén and Propilenglicol	1,500 (concentración total de los ingredientes mencionados)
Estearato de Glicerilo	1,000
Sesquiestearato de Metil Glucosa	0,500
Trietanolamina	0,300
Ozoquerita	0,300
Carbomer	0,050
Acrilato(s)	0,200
Perfume	0,150
Tocoferol y Palmitato de Ascorbilo y Lecitina y Estearato de Glicerilo y Oleato de Glicerilo y Ácido Cítrico	0,100

Las concentraciones en la tabla anterior se dan en gramos de un total de 100 g. El o los acrilatos pueden ser uno o más polímeros reticulados de acrilato de alquilo C10-30.

5

### 1. Ingrediente activo: 10 µg/ml de una mezcla de los epímeros GTX-2 y GTX-3

Tres pacientes (dos mujeres, un varón) utilizaron una composición farmacéutica de acuerdo con la invención que contenía 10 µg/ml de una mezcla de los epímeros GTX-2 y GTX-3. La mezcla de GTX-2 y GTX-3 estaba contenida en liposomas en la composición de crema arriba especificada. Los tres pacientes eran pacientes de SIDA con neuropatía relacionada con el fármaco. Todos los pacientes recibieron una combinación de fármacos que incluía un inhibidor nucleosídico de la transcriptasa inversa, didanosina. Es bien conocido que los pacientes tratados con didanosina pueden desarrollar neuropatía tóxica periférica, caracterizada usualmente por entumecimiento distal bilateral simétrico, hormigueo, y dolor en los pies y, menos frecuentemente, las manos.

15

Los tres pacientes presentaban entumecimiento y pérdida de sensibilidad superficial además de un dolor neuropático intenso en sus miembros inferiores (tobillos y pies). Los pacientes describían el dolor como el peor dolor experimentado en su vida, que les impedía tener un sueño normal, y se quejaban de que no podían sentir calor y/o frío en sus pies.

20

El primer paciente (mujer, edad: 45) presentaba entumecimiento y pérdida de sensibilidad en ambos pies. La paciente había sido tratada con un fármaco antidepresivo asociado con analgésicos. Informaba que el dolor era controlado insuficientemente con los fármacos que recibía. Comenzó a utilizar la composición farmacéutica en el área entumecida utilizándola una sola vez al día, y luego hasta 3 veces al día. La mujer informó que se sentía mejor (es decir, una disminución de sus síntomas) después de utilizar la composición farmacéutica 3 veces al día durante 3 días. Después de una semana de aplicación, la paciente informó de un alivio completo de los síntomas iniciales.

25

El segundo paciente (varón, edad: 51) presentaba entumecimiento, pérdida de sensibilidad y dolor neuropático en ambos pies y en su pantorrilla derecha. El hombre había sido tratado con fármacos antidepresivos, analgésicos y

vitaminas por su afección. Informaba de una falta absoluta de alivio de los síntomas con este tratamiento. Utilizó la composición farmacéutica en aplicación tópica sobre las áreas afectadas 4 veces al día. Después de 4 días de aplicación, sentía una disminución de los síntomas, informando de un alivio completo 9 días después de comenzar la utilización de la composición.

5 El tercer paciente (mujer, edad: 47) presentaba pérdida de sensibilidad y dolor neuropático en ambos pies y pantorrillas. La mujer había sido tratada con fármaco anticonvulsivo, analgésicos, vitaminas y acupuntura. Los síntomas eran tan intensos que intentó interrumpir su medicación del SIDA. Utilizó la composición farmacéutica en sus áreas dolorosas y entumecidas 3 veces al día. Después de 2 días de tratamiento, informó de disminución del dolor y entumecimiento en las áreas afectadas y alivio de los síntomas 10 días después del comienzo. Entretanto, la mujer reanudó sus medicaciones del SIDA. Intentó detener la aplicación de la composición farmacéutica y comunicó que el dolor y el entumecimiento volvían al cabo de unos cuantos días. La reanudación de la aplicación de la composición farmacéutica daba como resultado alivio del dolor y recuperación de la sensibilidad superficial en el transcurso de una semana.

15 Los tres pacientes habían sido tratados por sus afecciones con fármacos o asociaciones de fármacos diferentes que incluían analgésicos, fármacos antidepresivos o anticonvulsivos, vitaminas, o tratamiento físico (acupuntura) con resultados nulos o débilmente positivos. Los mismos aplicaron la composición farmacéutica en las áreas entumecidas 1 a 4 veces al día. Informaron de una disminución de los síntomas después de aproximadamente 2 a 4 días de utilización y un alivio completo en el transcurso de 7 a 9 días.

Un paciente adicional (mujer, edad: 56) utilizó la misma composición de crema que se ha especificado arriba que contenía 10 µg/ml de una mezcla de los epímeros GTX-2 y GTX-3 contenidos en liposomas.

25 Esta historia de pacientes es notable por la existencia de un cáncer cervicouterino de grado IIb/III en los últimos años, tratado con quimioterapia y radioterapia. La paciente se presentó primeramente con dolor local en el lado interno del brazo derecho. Este dolor se describía como intenso e insoportable, y la mujer informaba de que prácticamente no podía llevar vestidos. Esto iba seguido por una erupción en la piel distribuida como un zóster típico de un dermatoma completo (T6 posterior y anterior). La erupción se resolvió en aproximadamente 2 semanas. El dolor tenía una duración de aproximadamente 6 semanas desde el comienzo de la presentación clínica. Esta paciente no podía tratarse con agentes antidepresivos o anticonvulsivos, dado que había sido tratada ya con bupropión por una depresión post-traumática. Se le administró NSAID (quetoprofeno, 200 mg dos veces al día), y acetaminofén (1000 mg tres veces al día). No podía utilizarse fármaco alguno de tipo opioide (tramadol) debido a una historia de la paciente de intolerancia a este fármaco. La mujer intentó utilizar una preparación tópica de lidocaína al 5% con alivio nulo o escaso del dolor.

40 La mujer comenzó a utilizar la composición de crema que contenía GTX-2 y GTX-3 por vía tópica aproximadamente una semana después del comienzo de los síntomas. Se observó alivio del dolor y recuperación de una sensibilidad superficial normal entre 15 y 30 minutos después de la aplicación, que duraron aproximadamente 4 a 6 horas. La mujer continuó utilizando la preparación tópica de GTX 3 a 4 veces al día con los mismos resultados. En ausencia de aplicación la paciente notó una recurrencia del dolor.

## 2. Ingrediente activo: 10 µg/ml de neosaxitoxina

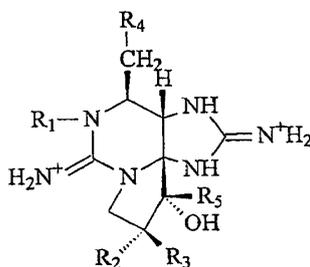
45 Otro paciente (varón, edad: 70) utilizó la misma composición de crema arriba especificada que contenía 10 µg/ml de neosaxitoxina contenida en liposomas.

50 Este paciente sufre COPD (Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica) de varios años de evolución. Su tratamiento actual incluye prednisona (corticoide) 5 mg por día, más inhaladores. El paciente presentaba un herpes zóster oftálmico típico en el lado derecho. El dolor era intenso e insoportable. Recibió NSAID y acetaminofén dado que no podían utilizarse ningún fármaco opioide ni afín a los opioides debido a su afección respiratoria. Comenzó a utilizar la composición de crema que contenía neosaxitoxina por vía tópica 3 días después del comienzo de los síntomas. Utilizó la composición 3 a 4 veces al día, obteniendo un alivio del dolor y una recuperación de la sensibilidad superficial en el transcurso de media hora después de la aplicación. Utilizó la preparación durante 2 semanas.

55

## REIVINDICACIONES

1. Bloqueador de los canales de sodio (SCB) para uso en el tratamiento de una reducción o pérdida de la sensibilidad superficial o sentido del tacto de un ser humano u otro mamífero, en donde el SCB es saxitoxina, tetrodotoxina o una 3,4-propinoperhidropurina tricíclica representada por la fórmula (I) siguiente:



Fórmula I

- 10 en donde R<sub>1</sub> y R<sub>5</sub> se seleccionan independientemente del grupo constituido por -H y -OH; R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> se seleccionan independientemente del grupo constituido por -H, -OSO<sub>3</sub><sup>-</sup> y -SO<sub>3</sub>; y R<sub>4</sub> se selecciona del grupo constituido por -H, -OH, -OCONH<sub>2</sub>, -OCONHSO<sub>3</sub><sup>-</sup> y -OCOCH<sub>3</sub>.
- 15 2. El SCB conforme a la reivindicación 1 para uso en el tratamiento de una reducción o pérdida de la sensibilidad superficial o sentido del tacto de un ser humano u otro mamífero, en donde uno cualquiera de R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> es -OSO<sub>3</sub><sup>-</sup> o R<sub>4</sub> es -OCONHSO<sub>3</sub><sup>-</sup>.
- 20 3. El SCB conforme a la reivindicación 1 ó 2 para uso en el tratamiento de una reducción o pérdida de la sensibilidad superficial o sentido del tacto de un ser humano u otro mamífero, en donde la 3,4-propinoperhidropurina tricíclica es neosaxitoxina, descarbamolsaxitoxina, o una goniautoxina (GTX), en particular GTX-1, GTX-2, GTX-3, GTX-4, o GTX-5.
- 25 4. El SCB conforme a cualquiera de las reivindicaciones anteriores para uso en el tratamiento de una reducción o pérdida de la sensibilidad superficial o sentido del tacto de un ser humano u otro mamífero, en donde el SCB se encuentra en forma de su racemato, estereoisómero puro, especialmente enantiómero o diastereoisómero o en la forma de una mezcla de estereoisómeros, especialmente enantiómeros o diastereoisómeros en forma neutra, en la forma de un ácido o base o en la forma de una sal, especialmente una sal fisiológicamente aceptable, o en la forma de un solvato, especialmente un hidrato.
- 30 5. El SCB conforme a cualquiera de las reivindicaciones anteriores para uso en el tratamiento de una reducción o pérdida de la sensibilidad superficial o sentido del tacto de un ser humano u otro mamífero, en donde la reducción o pérdida de la sensibilidad superficial o sentido del tacto es un efecto secundario de un fármaco o de un tratamiento médico o está causado por diabetes mellitus, una infección viral, en particular una infección de herpesvirus o una infección del virus varicela-zóster, alodinia, causalgia, hiperalgesia, hiperestesia, hiperpatía, neuralgia, neuritis, neuropatía u otra causa neurológica.
- 35 6. El SCB conforme a cualquiera de las reivindicaciones anteriores para uso en el tratamiento de una reducción o pérdida de la sensibilidad superficial o sentido del tacto de un ser humano u otro mamífero, en donde el SCB es saxitoxina, en donde la saxitoxina se sintetiza o aísla sintéticamente de una fuente biológica, en particular de cianobacterias o de mariscos contaminados, especialmente mariscos contaminados con *A. catenella*.
- 40 7. El SCB conforme a cualquiera de las reivindicaciones anteriores para uso en el tratamiento de una reducción o pérdida de la sensibilidad superficial o sentido del tacto de un ser humano u otro mamífero, en donde el SCB es tetrodotoxina o la 3,4-propinoperhidropurina tricíclica, en donde la tetrodotoxina o la 3,4-propinoperhidropurina tricíclica se sintetiza o aísla sintéticamente de una fuente biológica.
- 45 8. Composición farmacéutica que comprende al menos un SCB conforme a cualquiera de las reivindicaciones anteriores y un vehículo farmacéuticamente aceptable para uso en el tratamiento o de una reducción o pérdida de la sensibilidad superficial o sentido del tacto de un ser humano u otro mamífero.
- 50

- 5 9. La composición farmacéutica conforme a la reivindicación 8 para uso en el tratamiento de una reducción o pérdida de la sensibilidad superficial o sentido del tacto de un ser humano u otro mamífero, en donde el SCB está contenido en una cantidad adecuada para administración de 0,01 a 1000 µg, en particular 0,1 a 100 µg, especialmente 1 a 10 µg, de SCB por día.
- 10 10. La composición farmacéutica conforme a la reivindicación 8 ó 9 para uso en el tratamiento de una reducción o pérdida de la sensibilidad superficial o sentido del tacto de un ser humano u otro mamífero, en donde el SCB está contenido en una concentración de 0,01 a 1000 µg por ml, en particular 0,1 a 100 µg por ml, especialmente 1 a 10 µg por ml.
- 15 11. La composición farmacéutica conforme a cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10 para uso en el tratamiento de una reducción o pérdida de sensibilidad superficial o sentido del tacto de un ser humano u otro mamífero, en donde la composición farmacéutica está preparada para inyección, en particular inyección intramuscular, intravenosa, intradérmica, o subcutánea, preparada para administración tópica, en particular administración superficial, o preparada para administración sistémica, en particular administración oral.
- 20 12. La composición farmacéutica conforme a la reivindicación 11 para uso en el tratamiento de una reducción o pérdida de la sensibilidad superficial o sentido del tacto de un ser humano u otro mamífero, en donde la composición farmacéutica preparada para administración superficial es un parche en la piel, una crema, un ungüento, o un spray.
- 25 13. La composición farmacéutica conforme a cualquiera de las reivindicaciones 8 a 12 para uso en el tratamiento de una reducción o pérdida de la sensibilidad superficial o sentido del tacto de un ser humano u otro mamífero, en donde la composición farmacéutica comprende adicionalmente al menos un compuesto analgésico.
- 30 14. La composición farmacéutica conforme a la reivindicación 13 para uso en el tratamiento de una reducción o pérdida de la sensibilidad superficial o sentido del tacto de un ser humano u otro mamífero, en donde el compuesto analgésico es lidocaína, bupivacaína, fentanil, o acetaminofén.
- 35 15. La composición farmacéutica conforme a cualquiera de las reivindicaciones 8 a 14 para uso en el tratamiento de una reducción o pérdida de la sensibilidad superficial o sentido del tacto de un ser humano u otro mamífero, en donde el SCB está contenido en un liposoma o una microemulsión y/o en donde la composición farmacéutica comprende adicionalmente al menos una sustancia que facilita el transporte del SCB a través de la piel, en particular una sustancia seleccionada del grupo constituido por: alcoholes, aminas, amidas, aminoácidos, ésteres de aminoácidos, azacicloheptan-2-onas sustituidas en posición 1, pirrolidonas, terpenos, ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos, compuestos macrocíclicos, agentes tensioactivos, sulfóxidos, liposomas, transferomas, vesículas de lecitina, etosomas, surfactantes aniónicos, catiónicos y no iónicos, polioles, aceites esenciales, dimetilsulfóxido, decilmetilsulfóxido, dietilenglicol-monoetiléter, dietilenglicol-monometiléter, laurato de sodio, laurilsulfato de sodio, bromuro de cetiltrimetilamonio, cloruro de benzalconio, un poloxámero, polisorbato 20 (monolaurato de polioxietilensorbitán), polisorbato 40 (monopalmitato de polioxietilensorbitán), polisorbato 60 (monoestearato de polioxietilensorbitán), polisorbato 80 (monooleato de polioxietilensorbitán), lecitina, 1-n-dodecilociclazacicloheptan-2-ona, etanol, propanol, octanol, alcohol bencílico, ácido láurico, ácido oleico, ácido valérico, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, propionato de metilo, oleato de etilo, sesquioleato de sorbitán, propilenglicol, etilenglicol, glicerol, butanodiol, polietilenglicol, monolaurato de polietilenglicol, urea, dimetilacetamida, dimetilformamida, 2-pirrolidona, 1-metil-2-pirrolidona, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, alcanonas, ácido salicílico, salicilatos, ácido cítrico y
- 45 ácido succínico.