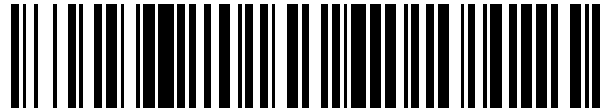


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 549 329**

51 Int. Cl.:

**A61K 8/02** (2006.01)

**A61K 31/198** (2006.01)

**A61P 43/00** (2006.01)

**A61K 8/14** (2006.01)

**A61K 8/44** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.09.1998 E 09014985 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.08.2015 EP 2158907**

54 Título: **Administración tópica de arginina para el tratamiento del dolor**

30 Prioridad:

**17.09.1997 US 932227**

**17.09.1997 US 932595**

**17.09.1997 US 936188**

**17.09.1997 US 936189**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**27.10.2015**

73 Titular/es:

**STRATEGIC SCIENCE & TECHNOLOGIES, LLC  
(100.0%)  
58 CHARLES STREET  
CAMBRIDGE MA 02141, US**

72 Inventor/es:

**FOSSEL, ERIC**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**Observaciones :**

**Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 549 329 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**

Administración tópica de arginina para el tratamiento del dolor

Antecedentes de la invención

Campo de la invención

- 5 Esta invención se refiere, en general, a un vehículo de suministro para la aplicación tópica a la piel, que contiene sustancias que incluyen, pero no se limitan a L-arginina y/o sales y/o derivados de la misma. El propósito de este vehículo de suministro es introducir L-arginina en el tejido humano o mamífero con el propósito de producir efectos beneficiosos tales como el alivio del dolor. El alcance de la invención está limitado por las reivindicaciones adjuntas.

Técnica Anterior

- 10 Han sido muchos los enfoques para mejorar el flujo sanguíneo local y consisten en enfoques tanto sistémicos como tópicos. Podrían obtenerse muchos efectos beneficiosos si se lograra una mejora en el flujo sanguíneo local, ya que el deterioro del flujo sanguíneo local provoca una diversidad de consecuencias negativas.
- 15 Ha habido muchos enfoques para superar el dolor en la técnica anterior. Estos intentos consisten principalmente en agentes analgésicos orales que van desde la aspirina y el ibuprofeno a agentes orales narcóticos más potentes tal como codeína. Alternativamente, en los casos en los que un sujeto sufre un dolor severo, se han utilizado agentes narcóticos, incluyendo la morfina. Se ha encontrado que el aminoácido L-arginina es un precursor de la sustancia analgésica endógena natural, kiotorfina. Se ha demostrado que la administración intravenosa de grandes cantidades (30 g/paciente) de L-arginina tiene éxito en la superación del dolor. Se cree que este tratamiento ejerce su efecto mediante el aumento de los niveles de kiotorfina. Sin embargo, este tratamiento no es práctico para su uso en la vida cotidiana y está reservado sólo para las formas más extremas de dolor crónico. Otros han encontrado que el óxido nítrico, cuyo precursor bioquímico es L-arginina, potencia el alivio del dolor inducido por b-endorfina. Otra forma de alivio del dolor, que es distinta del uso de arginina, es la aplicación de capsaicina, una sustancia derivada de los chiles picantes.
- 20 El documento US 5.595.753 describe formulaciones tópicas y métodos para tratar dolor hemorroidal y espasmos del esfínter y la musculatura lisa en el tracto gastrointestinal.
- 25

**SUMARIO DE LA INVENCIÓN**

- De acuerdo con la presente invención, se ha descubierto que el suministro del precursor de óxido nítrico, L-arginina y sus derivados reivindicados, mediante un enfoque tópico, produce una diversidad de efectos beneficiosos debido al flujo sanguíneo incrementado provocado por la subsiguiente liberación de óxido nítrico en la sangre. Estos efectos
- 30 beneficiosos incluyen el tratamiento del dolor. También, de acuerdo con la presente invención, el suministro tópico de L-arginina, cuando se refuerza con capsaicina, pimienta o su extracto fuente, oleoresin capsicum, puede aliviar el dolor cuando se administra a una zona específica del cuerpo.

- Por lo tanto, en un primer aspecto, la invención proporciona una composición para uso como un medicamento para la aplicación tópica a la piel para tratar el dolor, comprendiendo la composición: una sustancia que libera óxido nítrico de un miembro del grupo que consiste en L-arginina, sales de L-arginina y derivados de L-arginina, seleccionados del grupo que consiste en ésteres etílico, metílico, propílico, isopropílico, butílico, isobutílico o t-butílico de L-arginina y sales de los mismos; y una sal iónica, en donde la sal iónica tiene una fuerza iónica de al menos dos veces la fuerza iónica fisiológica de la sangre.
- 35

- En una realización, la presente invención proporciona una composición del primer aspecto, que comprende cloruro sódico u otras sales a una concentración suficiente para producir un entorno biofísico hostil y capsaicina u oleoresin capsicum en concentraciones suficientes para producir el efecto deseado, en una forma tópica, para la aplicación directa a la zona del dolor para superar el dolor.
- 40

**OBJETOS DE LA PRESENTE INVENCIÓN**

- Por consiguiente, un objeto principal de la presente invención es aliviar el dolor mediante el aumento del flujo sanguíneo local mediante el uso de una sustancia que libere óxido nítrico.
- 45

**DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS REALIZACIONES PREFERIDAS**

En primer lugar, ha de entenderse que la invención se describe en sus aspectos globales más amplios, siguiendo una descripción más detallada. La presente invención, en una realización, es una composición para el suministro de L-arginina o sus derivados para provocar efectos beneficiosos mediante su liberación de óxido nítrico. La presente invención se basa en el descubrimiento de que un soporte o vehículo para la arginina expelerá la arginina si la contiene, además de la arginina, un agente que hace que la arginina abandone el soporte y penetre en el tejido.

#### EL VEHÍCULO DE SUMINISTRO TÓPICO

Una realización de la presente invención comprende un vehículo de suministro tópico que tiene propiedades de excelente absorción en la piel. Este vehículo de suministro tópico contiene hidrocloreto de L-arginina (12,5% p/v), cloruro de colina (10%), cloruro sódico (5% p/v) y cloruro de magnesio (5% p/v). Tal como se utiliza en esta memoria, todas las expresiones de la concentración utilizando la designación "% p/v" deberán dar a entender porcentaje en peso por volumen total de la preparación, independientemente de la forma, p. ej., crema, comprimido, líquido, a menos que se especifique lo contrario.

Los componentes de la crema base pueden ser los que se encuentran comúnmente en cremas para las manos tal como agua (20-80% p/v), aceite mineral (3-18% p/v), estearato de glicerilo (0,5-12% p/v), escualeno (0,2-12% p/v), alcohol cetílico (0,1-11% p/v), estearato de propilenglicol (0,1-11% p/v), aceite de germen de trigo (0,1-6% p/v), estearato de glicerilo (0,1-6% p/v), miristato de isopropilo (0,1-6% p/v), estearato de estearilo (0,1-6% p/v), polisorbato 60 (0,1-5% p/v), propilenglicol (0,05-5% p/v), acetato de tocoferol (0,05-5%), colágeno (0,05-5%), estearato de sorbitán (0,05-5%), vitaminas A y D (0,02-4% p/v), trietanolamina (0,01-4% p/v), metilparabeno (0,01-4% p/v), extracto de aloe vera (0,01-4% p/v), imidazolidinil urea (0,01-4% p/v), propilparabeno (0,01-4% p/v), bha (0,01-4% p/v), hidrocloreto de L-arginina (0,25% a 25% p/v), cloruro sódico (0,25%-25% p/v), cloruro de magnesio (0,25%-25% p/v).

Hidrocloreto de L-arginina proporciona un precursor de la molécula, óxido nítrico, NO. El óxido nítrico es la sustancia que relaja los vasos sanguíneos, lo que permite un mayor flujo de sangre. La concentración del compuesto a base de L-arginina, p. ej., hidrocloreto de L-arginina, es preferiblemente de aproximadamente entre 0,25 y 25% p/v.

El cloruro de colina, cloruro de sodio y cloruro de magnesio son ejemplos no limitantes de sales que proporcionan un entorno de elevada fuerza iónica para la molécula, altamente cargada, L-arginina. Este entorno de elevada fuerza iónica es un ejemplo de un entorno biofísico hostil para L-arginina. Es decir, la fuerza iónica altamente cargada proporcionada por las sales al soporte de L-arginina es un entorno desfavorable para la L-arginina altamente cargada que facilita o fomenta la migración de L-arginina del soporte y a un entorno más hospitalario y menos cargado tal como tejido humano. La fuerza iónica es preferiblemente cualquier cantidad mayor que dos veces la fuerza iónica fisiológica de la sangre.

Por lo tanto, el vehículo de administración tópica que contiene la sustancia liberadora de óxido nítrico, cloruro de colina, cloruro sódico y/o cloruro de magnesio es el agente que produce efectos beneficiosos. Otra realización importante de la presente invención consiste en un vehículo de administración tópica según se describe arriba, en donde el vehículo también incluye capsaicina (0,025% p/v) u oleoresin capsicum (0,5% p/v). El propósito de la capsaicina o de oleoresin capsicum es agotar las fibras sensoriales de la sustancia P (SP). La crema es el agente que se aplica al tejido humano o de mamíferos con el fin de ayudar en la superación del dolor.

El tratamiento consiste en aplicar la crema directamente sobre la zona dolorosa. Cuando se lleva a cabo cada cuatro horas durante un periodo de 12-16 horas y después se mantiene con una administración dos veces al día, resulta un alivio sustancial del dolor.

#### OTROS INGREDIENTES ACTIVOS

Aun cuando hidrocloreto de L-arginina es el agente activo preferido para su uso como una sustancia liberadora de óxido nítrico, se podrían utilizar otros agentes que son también precursores o donantes de óxido nítrico. Específicamente, se prefiere el hidrocloreto de L-arginina debido al hecho de que es un compuesto natural que es no tóxico, altamente soluble y barato. Otros precursores que pueden utilizarse incluyen D,L-arginina, L-arginina, ésteres alquílicos (etílico, metílico, propílico, isopropílico, butílico, isobutílico, t-butílico) de L-arginina y sales de los mismos. Sales farmacéuticamente aceptables incluyen hidrocloreto, glutamato, butirato y glicolato.

En el caso de que se utilice un agente activo alternativo, éste sería simplemente sustituido por L-arginina en una preparación de suministro y la preparación se utilizaría como en el caso de la preparación de L-arginina. La crema puede contener capsaicina u oleoresin capsicum, además de L-arginina.

#### OTROS MEDIOS DE EFECTUAR LA ABSORCIÓN

5 Es posible una diversidad de soportes para efectuar la absorción. Un enfoque para efectuar la absorción de una molécula altamente cargada tal como L-arginina en el tejido es crear un entorno biofísico hostil en el vehículo de suministro de modo que la L-arginina preferiría estar en el tejido. Otros enfoques incluyen el envasado de L-arginina de tal forma que sea transportada al tejido y/o neutralice su carga mediante derivatización o formación de una sal neutra. Ejemplos de entornos biofísicamente hostiles incluyen, pero no se limitan a una elevada fuerza iónica, pH alto o bajo y/o entornos altamente hidrófobos. Ejemplos de envases que se llevarían al tejido incluyen liposomas o emulsiones de colágeno, péptidos de colágeno u otros componentes de la piel o la membrana basal. Un ejemplo de neutralización de la carga incluye la sal, glutamato de arginina, que es electrónicamente neutra. Otras sales de arginina aceptables se exponen arriba en esta memoria.

10 En cada uno de los casos de crear un entorno biofísico hostil para el agente activo, el agente se añadió a una preparación adecuada. En el caso de la creación de un entorno de iones de elevada fuerza iónica, se añadieron sales tales como, pero no limitadas a cloruro sódico, cloruro potásico, cloruro de colina, cloruro de litio, solas o en combinación, en altas concentraciones para lograr una fuerza iónica mayor que dos veces la fuerza fisiológica de la sangre. Se pueden utilizar otras moléculas altamente cargadas tales como polilisina, poliglutamina, poliaspartato o copolímeros de tales aminoácidos cargados para crear el entorno biofísico hostil.

15 Alternativamente, se puede crear un entorno biofísico hostil colocando la L-arginina altamente cargada en un entorno hidrofóbico, oleoso tal como en una crema a base de aceite que contiene poco o nada de agua. La hidrofobicidad preferido o  $\rho$  es mayor que dos veces la hidrofobicidad fisiológica de la sangre. Se puede ayudar, además, a la absorción combinando el uso de entornos biofísicos hostiles con el uso de agentes de penetración tales como oleoresin capsicum o sus constituyentes o moléculas que contienen anillos heterocíclicos al que están unidas cadenas de hidrocarburos.

20 Si se elige un entorno de pH alto o bajo en el entorno hostil, el intervalo de pH preferido es de aproximadamente entre pH 3 y 11.

#### APLICACIONES CLÍNICAS

25 Ejemplo 1

En una mujer de 52 años con un historial de 13 años de dolor de cuello crónico, la administración de una crema penetrante que contiene hidrocloreto de L-arginina (12,5% p/v), cloruro de colina (10% p/v), cloruro de magnesio (5% p/v) y cloruro de sodio (5% p/v) cada cuatro horas durante 1 día, seguida de la administración dos veces al día directamente al cuello proporcionó un alivio del dolor en el primer día. Este alivio de los síntomas se mantuvo continuando con el tratamiento dos veces al día.

Ejemplo 2

35 En un hombre de 35 años de edad, con un historial de tres años de dolor en el hombro, la aplicación de una crema penetrante que contenía hidrocloreto de L-arginina (12,5% p/v) y cloruro de colina (10% p/v), cloruro de magnesio (5%), cloruro sódico (5%) y oleoresin capsicum (0,5%) cada cuatro horas durante 1 día, seguida de aplicaciones dos veces al día directamente sobre la zona dolorida proporcionó un alivio del dolor en 8 horas. El alivio de los síntomas se mantuvo continuando con el régimen de tratamiento dos veces al día.

40 Como se ilustra por los ejemplos, se puede ver que la presente invención proporciona una composición que comprende una sustancia liberadora de óxido nítrico en un vehículo de suministro que, cuando se aplica a una persona con dolor, provoca una reducción o eliminación del dolor utilizando los mecanismos propios del cuerpo. Este efecto se consigue proporcionando en el sitio local el sustrato bioquímico a partir del cual la sustancia de control, L-arginina provoca un aumento en los niveles del analgésico natural kiotorfina y/o un aumento de la eficacia de endorfinas naturales. Además, se observa en la presente invención que cuando se utiliza L-arginina en unión con capsaicina u oleoresin capsicum, se activa un mecanismo adicional de alivio del dolor, el agotamiento de la sustancia P a partir de fibras sensoriales.

45

**REIVINDICACIONES**

1. Una composición para uso como un medicamento para la aplicación tópica a la piel para tratar el dolor, comprendiendo la composición:  
5 una sustancia liberadora de óxido nítrico, seleccionada de un miembro del grupo que consiste en L-arginina, sales de L-arginina y derivados de L-arginina seleccionados del grupo que consiste en ésteres etílico, metílico, propílico, isopropílico, butílico, isobutílico o t-butílico de L-arginina y sus sales; y una sal iónica, en donde la sal iónica tiene una fuerza iónica de al menos dos veces la fuerza iónica fisiológica de la sangre.
- 10 2. Una composición para uso según la reivindicación 1, caracterizada por que la composición comprende, además, capsaicina.
3. Una composición para uso según la reivindicación 1, caracterizada por que la composición comprende, además, oleoresin capsicum.
4. Una composición para uso según cualquier reivindicación precedente, caracterizada por que la sal iónica comprende cloruro sódico.
- 15 5. Una composición para uso según cualquier reivindicación precedente, caracterizada por que la sustancia liberadora de óxido nítrico comprende L-arginina.
6. Una composición para uso según cualquier reivindicación precedente, caracterizada por que la sustancia liberadora de óxido nítrico comprende L-arginina HCl.
- 20 7. Una composición para uso según cualquier reivindicación precedente, caracterizada por que la sustancia liberadora de óxido nítrico tiene una concentración de 0,25% a 25% p/v.
8. Una composición para uso según cualquier reivindicación precedente, caracterizada por que la composición está contenida en un vehículo de suministro tópico.
9. Una composición para uso según las reivindicaciones 2-3, caracterizada por que dicha composición está contenida dentro de un vehículo de suministro tópico y por que el vehículo de suministro tópico es hidrófobo.
- 25 10. Una composición para uso según la reivindicación 8 ó 9, caracterizada por que el vehículo de suministro tópico se selecciona del grupo que consiste en cremas tópicas, líquidos tropicales, lociones tropicales y ungüentos tropicales.
- 30 11. Una composición para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 2-3, caracterizada por que el vehículo de suministro tópico comprende agua (20-80% p/v), aceite mineral (3-18% p/v), estearato de glicerilo (0,25-12% p/v), escualeno (0,25-12% p/v), alcohol cetílico (0,1-11% p/v), estearato de propilenglicol (0,1-11% p/v), aceite de germen de trigo (0,1-6% p/v), polisorbato 60 (0,1-5% p/v), propilenglicol (0,05-5% p/v), colágeno (0,05-5%), estearato de sorbitán (0,05-5%), vitaminas A y D (0,02-4% p/v), vitamina E (0,02-4% p/v), trietanolamina (0,01-4% p/v), metilparabeno (0,01-4% p/v), extracto de aloe vera (0,01-4% p/v), imidazolidinil urea (0,01-4% p/v), propilparabeno (0,01- 4% p/v), bha (0,01-4% p/v), hidrocloreto de L-arginina (0,25% a 25% p/v) y cloruro sódico (0,25%-25% p/v).