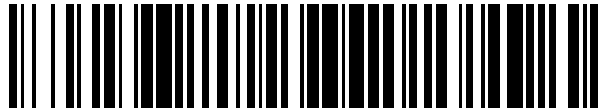


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 645 999**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/519** (2006.01)

**A61P 17/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.03.2013 PCT/EP2013/055448**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.09.2013 WO13135884**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.03.2013 E 13709253 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.08.2017 EP 2825172**

54 Título: **Veneno paralizante de mariscos para el tratamiento del picor**

30 Prioridad:

**16.03.2012 EP 12159932**  
**21.03.2012 US 201261613601 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**11.12.2017**

73 Titular/es:

**ALGENIS SPA (100.0%)**  
**Santa Clara 684 (Zócalo)**  
**Huechuraba, Santiago , CL**

72 Inventor/es:

**RUTMAN, MAX;**  
**PILORGET, JEAN-JACQUES;**  
**STEHBERG, JIMMY;**  
**VANSCHIEDT, WOLFGANG y**  
**SIGALA, CONSTANZA**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

ES 2 645 999 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

Veneno paralizante de mariscos para el tratamiento del picor

- 5 La invención se refiere a un veneno paralizante de mariscos para su uso en un método de tratamiento de un ser humano u otro mamífero y a una composición farmacéutica que comprende ese veneno paralizante de mariscos.

10 El picor es un síntoma principal de una enfermedad de la piel y es una manifestación cutánea importante de enfermedad sistémica. La técnica de microneurografía ha establecido la existencia de neuronas C amielínicas de conducción lenta dedicadas que solo transmiten picor (y cambios de temperatura) en respuesta a la histamina, lo que refuta la idea de que el picor es simplemente una versión leve del dolor. Estas neuronas, que representan solo aproximadamente el 5% del total, también se han mostrado activadas selectivamente en la enfermedad pruriginosa crónica de la piel. La microneurografía también ha establecido que las neuronas de transmisión contralateral que transmiten picor al tálamo consisten en una subclase específica de picor de las neuronas del tracto espinotalámico de la lámina 1, estableciendo así que las neuronas dedicadas transmiten picor no solo periféricamente sino también centralmente.

El prurito puede clasificarse fisiopatológicamente en 4 categorías:

- 20
- pruritoceptivo - generado en la piel generalmente por un proceso inflamatorio u otro proceso patológico visible, por ejemplo, sarna, urticaria,
  - neurogénico - generado en el sistema nervioso central en respuesta a pruritógenos circulantes como en colestasis o en respuesta a la morfina intraespinal,
  - neuropático - debido a lesiones anatómicas del sistema nervioso central o periférico, por ejemplo, atrapamiento del nervio, tumores y
  - psicogénico, que incluye parasitosis delirantes.
- 25

30 Para el tratamiento del prurito, los antihistamínicos generalmente son poco eficaces a menos que el prurito esté mediado principalmente por histamina, por ejemplo, urticaria, aunque la acción sedante de los antihistamínicos H1 de primera generación puede ser útil en otros casos de prurito crónico.

Los corticosteroides no son intrínsecamente antipruriginosos y solo son efectivos para aliviar el prurito que ocurre como consecuencia de cambios inflamatorios en la piel.

- 35 La fototerapia ultravioleta de banda estrecha B (311 nanómetros) es beneficiosa en el prurito generalizado debido a la mayoría de las causas, y es especialmente útil en el prurito de insuficiencia renal en etapa terminal.

40 La doxepina, un compuesto tricíclico, es un inhibidor no específico de la recaptación postsináptica de adrenalina y noradrenalina, y es un potente antipruriginoso que posee una mayor potencia como antihistamínico H1 que cualquier otro antagonista H1 disponible, además de ser ampliamente utilizado como un antidepresivo. Inicialmente debe prescribirse en dosis bajas, y debe usarse con extrema precaución en pacientes con enfermedad hepática o cardiovascular. No debe retirarse abruptamente o prescribirse al mismo tiempo que otros antidepresivos. No está contraindicado en presencia de insuficiencia renal y, por lo tanto, es muy útil en estos pacientes. Se metaboliza a través de la vía hepática del citocromo P450 3A y, por lo tanto, no debe administrarse simultáneamente con antibióticos macrólidos o antifúngicos de imidazol.

45

Los antagonistas opioides, incluida la naltrexona oral, son efectivos en algunos pacientes, especialmente en pacientes con picor colestásico. Esta clase de medicamento está contraindicada en pacientes con enfermedad hepática grave, pacientes adictos a los opioides y pacientes que reciben analgesia con opioides. Los antagonistas opioides parecen causar síntomas y signos de abstinencia en pacientes con prurito debido a colestasis y la dosis debe comenzar baja y aumentarse gradualmente para evitar esta complicación.

50

El butorfanol, un antagonista de los receptores  $\mu$  combinados y un agonista de los receptores  $\kappa$ , administrado como aerosol nasal, se ha mostrado prometedor en el tratamiento del prurito intratable. La gabapentina, un análogo estructural del ácido  $\gamma$ -aminobutírico y un anticonvulsivo, se ha defendido como un potente antipruriginoso y ha recibido apoyo de al menos 1 ensayo doble ciego controlado con placebo en pacientes en hemodiálisis. Otros medicamentos que se pueden probar incluyen mirtazepina, un antagonista del receptor de serotonina tipo 3, paroxetina, un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS) y talidomida.

55

60 Se ha informado que el bloqueador de los canales de sodio lidocaína y otros anestésicos locales causan efectos secundarios que incluyen picor y/o reacciones de hipersensibilidad local. También se ha informado que otros bloqueadores de los canales de Na, como la novocaína local, causan reacciones alérgicas, incluido picor.

65 De Villamil, AG et al., The American Journal of Medicine (2005) 118, páginas 1160-1163 se conoce el uso de lidocaína en el tratamiento del prurito en pacientes con enfermedades hepáticas colestásicas crónicas. Para el tratamiento, la lidocaína se administra por vía intravenosa.

De la patente US 2011/0086899 A1 se conoce el uso de un compuesto de espiro-oxindol para el tratamiento del prurito por administración oral.

5 De Roberson, DP et al., Society for Neuroscience, Abstract Viewer and Itinerary Planner, vol. 39, 2009, 39th Annual Meeting of the Society for Neuroscience, Chicago, IL, EUA, del 17 al 21 de octubre de 2009, desvela que la administración mediada por TRPV1 del bloqueador de canales de sodio impermeables QX-314 en pruriceptores bloquea el picor. Sin embargo, esto requiere una aplicación conjunta de un agonista de TRPV1 junto con QX-314.

10 Del documento WO2011/098539 A1 se conoce el uso del bloqueador del canal de sodio saxitoxina y sus derivados para un método de tratamiento de una reducción o pérdida de sensibilidad superficial o sentido del tacto. Esta aplicación desvela que la sensibilidad superficial se ve tan potenciada por el tratamiento que la sensibilidad superficial o el sentido del tacto, reducidos o perdidos, se restauran al menos parcialmente.

15 Del documento WO2010/111777 A1 se conoce el uso de galactopiranosidos de tetrodotoxina para el tratamiento del picor.

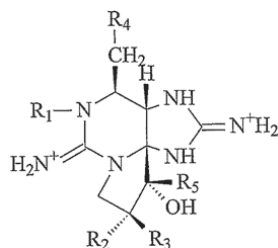
El documento CN 1680382 A desvela el uso de tetrodotoxina como agente antipruriginoso.

20 De Greaves, MW, Curr. Allergy Asthma Rep. (2010), vol. 10, páginas 236 a 242, se conoce la transmisión del picor mediante neuronas aferentes dedicadas y un tratamiento farmacológico sistémico del picor.

25 El problema a resolver mediante la presente invención es proporcionar una sustancia adicional y una composición farmacéutica adicional para usar en un método de tratamiento del picor sin pérdida de sensibilidad en un área inervada por nervios afectados por el tratamiento en un ser humano u otro mamífero.

El problema se resuelve mediante el objeto de las reivindicaciones 1 y 11. Las realizaciones de la invención son objeto de las reivindicaciones 2 a 10 y 12 a 16.

30 De acuerdo con la invención, se proporciona un veneno paralizante de mariscos (VPM) para su uso en un método de tratamiento tópico del prurito en un ser humano u otro mamífero. El VPM es saxitoxina o una 3,4-propinoperhidropurina tricíclica representada por la siguiente fórmula (I)



Fórmula I

35 en la que R<sub>1</sub> y R<sub>5</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en -H y -OH; R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en -H, -OSO<sub>3</sub><sup>-</sup> y -SO<sub>3</sub>; y R<sub>4</sub> se selecciona del grupo que consiste en -H, -OH, -OC(=O)NH<sub>2</sub>, -OC(=O)NHSO<sub>3</sub><sup>-</sup> y -OC(=O)CH<sub>3</sub>. El VPM también puede ser una sal de saxitoxina o la 3,4-propinoperhidropurina tricíclica.

40 El veneno paralizante de mariscos se puede administrar una vez, durante un período de uno a siete días, en ciclos de tratamiento múltiples y/o en tratamiento crónico.

45 Los inventores de la presente invención han reconocido que el VPM de acuerdo con la invención tiene un efecto anti-picor que difiere del efecto de otros bloqueantes de los canales de sodio tales como la lidocaína. Hasta ahora, para el VPM, no se ha encontrado ninguno de los efectos secundarios de la lidocaína y otros anestésicos locales no VPM. Si el picor se trata con lidocaína, se pierde la sensibilidad en el área inervada por los nervios afectados por el tratamiento. Este no es el caso si el picor se trata con VPM de acuerdo con la invención en una concentración y una cantidad que es suficiente solo para una reducción o eliminación del picor, pero no es suficiente para causar una pérdida de sensibilidad. Dicha concentración y cantidad pueden determinarse fácilmente probando diferentes concentraciones y cantidades, por ejemplo, mediante aplicación a la piel. El efecto anti-picor del VPM de acuerdo con la invención es un efecto completamente nuevo.

55 El documento WO2011/098539 A1 desvela los mismos bloqueadores de los canales de sodio que los inventores han reconocido que son útiles para el tratamiento del prurito. Sin embargo, los bloqueadores de los canales de sodio descritos en el documento WO2011/098539 A1 mejoran la sensibilidad de la piel de tal manera que se restaura al

menos parcialmente una sensibilidad superficial o un sentido del tacto reducido o perdido. Se espera que al mejorar la sensibilidad mejore el picor. Por lo tanto, es muy sorprendente que estas sustancias que mejoran la sensibilidad se puedan utilizar para reducir el picor.

- 5 En una realización de la invención, uno de R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> es -OSO<sub>3</sub><sup>-</sup> o R<sub>4</sub> es -OC(=O)NHSO<sub>3</sub><sup>-</sup>. La 3,4-propinoperhidropurina tricíclica puede ser uno de los derivados de saxitoxina o una gonyautoxina (de aquí en adelante "GTX") de acuerdo con la fórmula I como se expone en la tabla a continuación.

| Compuesto              | R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub>                 | R <sub>3</sub>                 | R <sub>4</sub>                        | R <sub>5</sub> |
|------------------------|----------------|--------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------|----------------|
| Gonyautoxina 1         | -OH            | -H                             | -OSO <sub>3</sub> <sup>-</sup> | -OC(=O)NH <sub>2</sub>                | -OH            |
| Gonyautoxina 2         | -H             | -H                             | -OSO <sub>3</sub> <sup>-</sup> | -OC(=O)NH <sub>2</sub>                | -OH            |
| Gonyautoxina 3         | -H             | -OSO <sub>3</sub> <sup>-</sup> | -H                             | -OC(=O)NH <sub>2</sub>                | -OH            |
| Gonyautoxina 4         | -OH            | -OSO <sub>3</sub> <sup>-</sup> | -H                             | -OC(=O)NH <sub>2</sub>                | -OH            |
| Gonyautoxina 5         | -H             | -H                             | -H                             | -OC(=O)NHSO <sub>3</sub> <sup>-</sup> | -OH            |
| Neosaxitoxina          | -OH            | -H                             | -H                             | -OC(=O)NH <sub>2</sub>                | -OH            |
| Descarbamoilsaxitoxina | -OH            | -H                             | -H                             | -OH                                   | -OH            |

- 10 En una realización, el VPM de acuerdo con la invención está en forma de su racemato, estereoisómero puro, especialmente enantiómero o diastereómero o en forma de una mezcla de estereoisómeros, especialmente enantiómeros o diastereómeros, en forma neutra, en forma de un ácido o base o en forma de una sal, especialmente una sal fisiológicamente aceptable, o en forma de un solvato, especialmente un hidrato.

- 15 En una realización, el VPM de acuerdo con la invención es saxitoxina, neosaxitoxina, descarbamoilsaxitoxina o GTX, en particular GTX-1, GTX-2, GTX-3, GTX-4 o GTX-5, en la que la saxitoxina, neosaxitoxina, descarbamoilsaxitoxina, o GTX, en particular GTX-1, GTX-2, GTX-3, GTX-4 o GTX-5, se sintetiza sintéticamente o se aísla de una fuente biológica, en particular de cianobacterias, de dinoflagelados o de mariscos contaminados, especialmente mariscos contaminados con *A. catenella*.

- 20 La saxitoxina, neosaxitoxina, descarbamoilsaxitoxina o GTX, en particular GTX-1, GTX-2, GTX-3, GTX-4 o GTX-5, se pueden usar en una cantidad de 0,01 µg/día a 1000 µg/día, en particular de 0,1 a 100 µg/día, especialmente de 1 a 10 µg/día.

- 25 El VPM de acuerdo con la invención también puede ser la 3,4-propinoperhidropurina tricíclica, en la que la 3,4-propinoperhidropurina tricíclica se sintetiza sintéticamente o se aísla de una fuente biológica.

- 30 El prurito a tratar puede ser de naturaleza pruritoceptiva, de naturaleza neurogénica, de naturaleza neuropática, de naturaleza psicógena, debido a un proceso inflamatorio, debido a una picadura de insecto, debido a un proceso inflamatorio, en particular a un proceso inflamatorio debido a cirugía o cicatrización, debido a un proceso infeccioso, en particular un proceso infeccioso causado por un virus, bacteria, un hongo o priones, debido a la circulación de pruritógenos, debido a una patología sistémica, en particular, colitis o insuficiencia renal aguda o crónica, debido a la exposición a alérgenos, debido a la exposición al tabaco, en particular a la exposición al tabaco sin humo, debido a exposición química o debido a causas respiratorias. El proceso inflamatorio puede ser cualquier proceso inflamatorio independientemente de la causa intrínseca del proceso.

- 35 El VPM de acuerdo con la invención se puede utilizar por administración tópica mediante el uso de un parche para la piel, una crema, una pomada o una pulverización y/o mediante el uso de un método físico de administración transdérmica, en particular por iontoforesis, fonoforesis, sono-macroporación, modulación térmica o modulación magnética o mediante el uso de un dispositivo físico, en particular un dispositivo respiratorio, en particular un nebulizador.

- 45 La invención se refiere además a una composición farmacéutica que comprende al menos un veneno paralizante de mariscos de acuerdo con la invención y un vehículo farmacológicamente aceptable para su uso en un método de tratamiento tópico del prurito en un ser humano u otro mamífero. El vehículo puede ser cualquier material adecuado para su administración tópica, en particular superficial, del fármaco. Los vehículos incluyen cualquiera de dichos materiales conocidos en la técnica que no es tóxico en la cantidad utilizada, y no interactúa con otros componentes de la composición de manera perjudicial.

- 50 En una realización, el VPM 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 de 0,1 a 100 µg, especialmente de 1 a 10 µg, de VPM por día. El VPM 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 de 0,1 a 100 µg por ml, especialmente de 1 a 10 µg por ml.

- 55 La composición farmacéutica de acuerdo con la invención es una composición farmacéutica preparada para administración tópica, en particular administración superficial.

La composición farmacéutica preparada para la administración tópica puede ser un parche para la piel, una crema, una pomada o una pulverización.

5 De acuerdo con una realización de la invención, la composición farmacéutica comprende además al menos un compuesto antipruriginoso. El compuesto antipruriginoso puede ser, sin limitación, un compuesto antihistamínico tal como clorfenamina, loratadina o desloratadina, un corticosteroide tal como betametasona, clobetasol o mometasona, o un fármaco antiinflamatorio no esteroideo tal como ibuprofeno, ketoprofeno o diclofenaco.

10 El VPM en la composición farmacéutica de acuerdo con la invención puede estar contenido en un liposoma o una microemulsión. Una microemulsión es una mezcla líquida isotrópica estable de aceite, agua y tensioactivo, frecuentemente en combinación con un cotensioactivo. La mezcla es una emulsión con aceite disperso en agua o agua dispersada en aceite, cuya fase dispersa está formando dominios tan pequeños que la luz visible no se dispersa por la fase dispersa. Por lo tanto, la microemulsión es clara.

15 Como alternativa o adicionalmente, la composición farmacéutica que comprende el VPM puede comprender además al menos una sustancia que facilita el transporte del VPM a través de la piel. Dichas sustancias son conocidas en la técnica como potenciadores de la permeación. La sustancia puede ser una sustancia seleccionada del grupo que consiste en: alcoholes, aminas, amidas, aminoácidos, ésteres de aminoácidos, azacicloheptan-2-onas 1-sustituidas, pirrolidonas, terpenos, ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos, compuestos macrocíclicos, surfactantes, sulfóxidos, liposomas, transferomas, vesículas de lecitina, etosomas, tensioactivos aniónicos, catiónicos y no iónicos, polioles, aceites esenciales, dimetilsulfóxido, decilmethylsulfóxido, éter monoetílico de dietilenglicol, éter monometílico de dietilenglicol, 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-dodecilciclacloheptan-2-ona, etanol, propanol, octanol, alcohol bencílico, ácido láurico, ácido oleico, ácido valérico, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, metilpropionato, oleato de etilo, sesquioleato de sorbitán, propilenglicol, etilenglicol, glicerol, butanodiol, polietilenglicol, monolaurato de polietilenglicol, urea, dimetilacetamida, dimetilformamida, 2-pirrolidona, 1-metil-2-pirrolidona, etanol amina, dietanolamina, trietanolamina, alcanonas, ácido salicílico, salicilatos, ácido cítrico y ácido succínico.

35 El poloxámero (polietileno-polipropilenglicol, fórmula molecular  $HO(C_2H_4O)_a(C_3H_6O)_b(C_2H_4O)_aH$ , en el que a y b son números enteros) es un copolímero de bloque tribloque no iónico sintético compuesto de una cadena hidrófoba central de polioxipropileno (poli (óxido de propileno)) flanqueado por dos cadenas hidrófilas de polioxietileno (poli (óxido de etileno)). Está disponible en varios tipos, como Poloxamer 231, Poloxamer 182 o Poloxamer 184.

#### Realizaciones

40 Para diseñar un estudio donde se puedan evaluar los efectos de la toxina VPM sobre el picor, se compararon los dos modelos de picor más comúnmente utilizados en ratas; inyecciones subcutáneas de serotonina o histamina. Se ha informado que dichas inyecciones inducen un mayor rascado en la zona inyectada.

Para pruebas en animales se usaron las siguientes preparaciones:

45 a) Solución de serotonina: clorhidrato de serotonina 2,5 mg/kg (Enzo Life Sciences) disuelto en solución salina (0,9% de NaCl).

50 b) Formulación de prueba en gel v1 234: GTX 2/3 (Cetiol SB-45, Panalene L-14-E, Cetearil Alc-Ceteareth 20, Glucamato SS, Glucamato SSE 20, Propilparabeno, Metilparabeno, Carbopol 2020, Glicerina, agua, Trietanolamina, Silicona DC345, Microcare PM5, Sepigel 305).

c) 110214 PB GTX: GTX 2/3 en solución salina (0,9% de NaCl).

55 d) Tres preparaciones de toxina GTX: GTX 2/3 + liposoma (agua, aceite Persea Gratissima, propilenglicol, escualano, vaselina, dimeticona, sesquiestearato de metilglucosa PEG-20, acetato de cetilo (y) alcohol de lanolina acetilado, diazolinidil urea (y) metilparabeno (y), propilparabeno (y) propilenglicol, estearato de glicerilo, glucosa de metilo, sesquiestearato, trietanolamina, ozoquerita, polímero reticulado de acrilatos de carbómero/acrilato de alquilo C10-30, poliestireno, tocoferol (y) palmitato de ascorbilo (y) lecitina, (y) estearato de glicerilo (y) oleato de glicerilo (y) ácido cítrico). Composición como se ha descrito anteriormente con GTX 2/3 5, 10 y 20 µg/g de crema.

e) Vehículo: como "d", pero sin GTX 2/3 (Placebo).

65 f) Gel de lidocaína al 4%: Clorhidrato de lidocaína LCH Gel 4% + excipientes

1. Efectos de la toxina en picor subcutáneo inducido por serotonina

Justificación: El objetivo fue evaluar los efectos de la toxina en el picor inducido por serotonina subcutánea (5-HT), que es el método más utilizado y efectivo para lograr el picor en ratas. Como la preparación de la crema con toxina solo muestra efectos cutáneos, decidimos probar los efectos de la preparación de crema en la piel y la inyección conjunta subcutánea de serotonina con la toxina.

Métodos: Después de la aclimatación y el recorte, las ratas macho se dividieron en 3 grupos. Al primer grupo se le inyectó por vía subcutánea serotonina (50 µl de 5HT (2,5 mg/kg). Al segundo grupo se le aplicó la formulación de prueba en gel v1 234 (entre 80-100 mg) a la región recortada 1 hora antes de la inyección subcutánea de serotonina (misma dosis que la anterior). El tercer grupo se coinyectó con una mezcla de la toxina (10 µg/kg 110214 PB GTX) y serotonina (2,5 mg/kg en 50 µl). El comportamiento del animal se midió durante 30 minutos desde la administración de inyecciones subcutáneas.

Resultados: la inyección subcutánea de serotonina en el cuello indujo un aumento en las rascaduras (5HT) que se mejoró levemente mediante la inyección conjunta de la toxina y la serotonina (5HT-toxina). La aplicación del gel de toxina indujo un aumento no significativo de las rascaduras.

Conclusiones: los datos sugieren que la toxina coinyectada por vía subcutánea con serotonina tiene un efecto en el picor.

2. Efectos de la toxina en el picor cutáneo inducido por serotonina

Justificación: El objetivo era evaluar los efectos de la toxina en el picor cutáneo inducido por la serotonina (5-HT).

Métodos: Después de la aclimatación y el recorte (ver arriba), a las ratas macho se les aplicó la formulación de prueba en gel v1 234 (entre 80-100 mg) a la región recortada 1 hora antes de la aplicación cutánea de serotonina (la misma dosis que antes).

Resultados: Se observó una reducción significativa del comportamiento de rascado en los animales después de la aplicación de toxina cutánea.

Conclusiones: GTX en gel induce una reducción de más del 60% del picor en el prurito cutáneo inducido por serotonina en ratas.

3. Comparación con la lidocaína

Métodos: Se trataron ratas macho Sprague Dawley que pesaban entre 250 y 300 gramos una vez al día durante 5 días. El día de la prueba, a las ratas se les recortó una región de 2 x 2 cm de su lado derecho del cuello. Los animales se dividieron en 6 grupos (N = 8 cada uno). Los primeros 4 grupos fueron tratados cutáneamente frotando 80-100 mg en la piel desnuda con preparaciones de toxina GTX o el vehículo una hora antes de la aplicación de serotonina. Un grupo de ratas fue tratado cutáneamente con gel de lidocaína al 4% (80-100 mg) 5 minutos antes de la aplicación de serotonina. El último grupo no recibió ningún tratamiento cutáneo. Se administró serotonina (100 µl, 2,5 mg/kg) por vía cutánea a todos los animales. Las ratas se colocaron en sus jaulas individuales, y el comportamiento del animal se registró como número de rascaduras en 30 minutos después de la aplicación de serotonina. Dos rascaduras consecutivas se consideraron diferentes si había un intervalo de 1 segundo entre ellas.

Resultados: Como se puede observar en la figura, las tres concentraciones de GTX (5, 10 y 20 µg/g de crema) produjeron disminuciones significativas en el comportamiento de rascado inducido por serotonina (más del 50% de disminución para 20 µg/g de crema; p < 0,01). Ni el vehículo ni el gel de lidocaína tuvieron efectos significativos sobre el prurito inducido por la serotonina.

4. Aplicaciones terapéuticas

La siguiente composición de crema se usó para todas las aplicaciones terapéuticas descritas a continuación:

| Ingrediente                             | Concentración |
|---|---------------|
| Agua                                    | 70,400        |
| Aceite Persea Gratissima                | 6,000         |
| Propilenglicol                          | 5,000         |
| Escualano                               | 3,500         |
| Mezcla de los epímeros GTX-2 y GTX-3    | 1,000         |
| Vaselina                                | 3,500         |
| Dimeticona                              | 3,000         |
| Sesquiestearato de Metil Glucosa PEG-20 | 2,500         |

| Ingrediente  | Concentración   |
|--|---|
| Acetato de cetilo y alcohol de lanolina acetilado  | 2,000 (concentración total de los ingredientes mencionados) |
| Diazolinidil Urea y Metilparabeno y Propilparabeno y Propilenglicol  | 1,500 (concentración total de los ingredientes mencionados) |
| Estearato de glicerilo   | 1,000   |
| Sesquiestearato de metil glucosa   | 0,500   |
| Trietanolamina   | 0,300   |
| Ozokerita  | 0,300   |
| Carbómero  | 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   |

El acrilato o acrilatos pueden ser polímeros reticulados de acrilato de alquilo C10-30.

5 Un hombre de sesenta años presentaba una picadura de mosquito en el cuello. Se aplicó localmente la composición de crema con un alivio del picor en 10 a 15 minutos. Dijo que no necesitaba más aplicaciones.

10 Un hombre de setenta años presentaba una reacción alérgica en la piel de ambas piernas con picor intenso y tumefacción de leve a moderada. Se aplicó localmente la composición de crema con alivio de los síntomas en aproximadamente media hora. Dijo que se había aplicado la preparación de GTX dos o tres veces durante 24 horas para obtener un alivio completo de los síntomas.

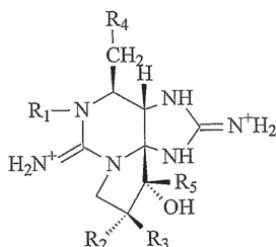
Una mujer de 79 años con prurito severo debido a prurigo de Hyde tuvo un alivio inmediato del picor de la escala de análogos VAS de 8 a 2 mediante la aplicación de la composición de crema.

15 El picor severo de un hombre de 57 años con eczema dishidrótico de la mano se clasificó en la escala de análogos VAS a 5. Después de una aplicación de la composición de crema, el prurito se redujo a cero. El efecto duró casi exactamente 24 h.

20 Una mujer de 40 años tenía un parche marrón inflamado en la espalda con muchísimo picor. Después de la primera aplicación, el picor desapareció. Este efecto duró con la aplicación una vez al día durante 24 h. el picor se repitió después de que la crema se dejase de aplicar.

## REIVINDICACIONES

1. Veneno paralizante de mariscos (VPM) para su uso en un método de tratamiento tópico del prurito en un ser humano u otro mamífero, en el que el VPM es saxitoxina o una 3,4-propinoperhidropurina tricíclica representada por la siguiente fórmula (I),



Fórmula I

- 10 en la que  $R_1$  y  $R_5$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en  $-H$  y  $-OH$ ;  $R_2$  y  $R_3$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en  $-H$ ,  $-OSO_3^-$  y  $-SO_3^-$ ; y  $R_4$  se selecciona del grupo que consiste en  $-H$ ,  $-OH$ ,  $-OC(=O)NH_2$ ,  $-OC(=O)NHSO_3^-$  y  $-OC(=O)CH_3$ , o en el que el VPM es una sal de saxitoxina o la 3,4-propinoperhidropurina tricíclica.
- 15 2. El VPM de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso en un método de tratamiento tópico del prurito en un ser humano u otro mamífero, en el que uno de  $R_2$  y  $R_3$  es  $-OSO_3^-$  o  $R_4$  es  $-OC(=O)NHSO_3^-$ .
3. El VPM de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 para su uso en un método de tratamiento tópico del prurito en un ser humano u otro mamífero, en el que la 3,4-propinoperhidropurina tricíclica es neosaxitoxina, descarbamoilsaxitoxina o una gonyautoxina (GTX), en particular GTX-1, GTX-2, GTX-3, GTX-4 o GTX-5.
- 20 4. El VPM de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores para su uso en un método de tratamiento tópico del prurito en un ser humano u otro mamífero, en el que el VPM está en forma de su racemato, estereoisómero puro, especialmente enantiómero o diastereómero o en forma de una mezcla de estereoisómeros, especialmente enantiómeros o diastereómeros, en forma neutra, en forma de un ácido o base o en forma de una sal, especialmente una sal fisiológicamente aceptable, o en forma de un solvato, especialmente un hidrato.
- 25 5. El VPM según de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores para su uso en un método de tratamiento tópico del prurito en un ser humano u otro mamífero, en el que el VPM es saxitoxina, neosaxitoxina, descarbamoilsaxitoxina o GTX, en particular GTX-1, GTX-2, GTX-3, GTX-4 o GTX-5, en la que la saxitoxina, neosaxitoxina, descarbamoilsaxitoxina o GTX, en particular GTX-1, GTX-2, GTX-3, GTX-4 o GTX-5, se sintetizan sintéticamente o se aíslan de una fuente biológica, en particular de cianobacterias, de dinoflagelados o de mariscos contaminados, especialmente moluscos contaminados con *A. catenella*.
- 30 6. El VPM de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores para su uso en un método de tratamiento tópico del prurito en un ser humano u otro mamífero, en el que el VPM es saxitoxina, neosaxitoxina, descarbamoilsaxitoxina o GTX, en particular GTX-1, GTX-2, GTX-3, GTX-4 o GTX-5, para usar en una cantidad de 0,01  $\mu\text{g}/\text{día}$  a 1000  $\mu\text{g}/\text{día}$ , en particular de 0,1 a 100  $\mu\text{g}/\text{día}$ , especialmente de 1 a 10  $\mu\text{g}/\text{día}$ .
- 35 7. El VPM de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores para su uso en un método de tratamiento tópico del prurito en un ser humano u otro mamífero, en el que el VPM es la 3,4-propinoperhidropurina tricíclica, en la que la 3,4-propinoperhidropurina tricíclica se sintetiza sintéticamente o se aísla de una fuente biológica.
- 40 8. El VPM de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores para su uso en un método de tratamiento tópico del prurito en un ser humano u otro mamífero, en el que el prurito es de naturaleza pruritoceptiva, de naturaleza neurogénica, de naturaleza neuropática, de naturaleza psicógena, debido a una picadura de insecto, debido a un proceso inflamatorio, en particular un proceso inflamatorio debido a cirugía o cicatrización, debido a un proceso infeccioso, en particular un proceso infeccioso causado por un virus, bacteria, un hongo o priones, debido a la circulación de pruritógenos, debido a una patología sistémica, en particular colestiasis o insuficiencia renal aguda o crónica, debido a cualquier exposición a alérgenos, debido a la exposición al tabaco, en particular a la exposición al tabaco sin humo, debido a exposición química, o debido a causas respiratorias.
- 45 9. El VPM de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores para su uso en un método de tratamiento tópico del prurito en un ser humano u otro mamífero, en el que el VPM es para un único uso o para su uso durante un período de uno a siete días, para su uso en múltiples ciclos de tratamiento, y/o para su uso en tratamiento crónico.
- 50 55



- 5 10. El VPM de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores para su uso en un método de tratamiento tópico del prurito en un ser humano u otro mamífero, en el que el VPM es para su uso por administración tópica mediante el uso de un parche para la piel, una crema, una pomada o una pulverización y/o mediante el uso de un método físico de administración transdérmica, en particular por iontoforesis, fonoforesis, sono-macroporación, modulación térmica o modulación magnética o mediante el uso de un dispositivo físico, en particular un dispositivo respiratorio, en particular un nebulizador.
- 10 11. Composición farmacéutica que comprende al menos un VPM de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores y un vehículo farmacológicamente aceptable para su uso en un método de tratamiento tópico del prurito en un ser humano u otro mamífero, en el que la composición farmacéutica se prepara para administración tópica.
- 15 12. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11 para su uso en un método de tratamiento tópico del prurito en un ser humano u otro mamífero, en el que el VPM está contenido en una cantidad adecuada para una administración de 0,01 a 1000 µg, en particular de 0,1 a 100 µg, especialmente de 1 a 10 µg, de VPM por día.
- 20 13. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11 o 12 para su uso en un método de tratamiento tópico del prurito en un ser humano u otro mamífero, en el que el VPM está contenido en una concentración de 0,01 a 1000 µg por ml, en particular de 0,1 a 100 µg por ml, especialmente de 1 a 10 µg por ml.
- 25 14. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13 para su uso en un método de tratamiento tópico del prurito en un ser humano u otro mamífero, en el que la composición farmacéutica preparada para administración tópica es un parche para la piel, una crema, una pomada o una pulverización.
- 30 15. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11 a 14 para su uso en un método de tratamiento tópico del prurito en un ser humano u otro mamífero, en el que la composición farmacéutica comprende además al menos un compuesto antipruriginoso, en particular un compuesto antihistamínico, en particular clorfenamina, loratadina o desloratadina, un corticosteroide, en particular betametasona, clobetasol o mometasona, o un fármaco antiinflamatorio no esteroideo, en particular ibuprofeno, ketoprofeno o diclofenaco.
- 35 16. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11 a 15 para su uso en un método de tratamiento tópico del prurito en un ser humano u otro mamífero, en el que el VPM está contenido en un liposoma o una microemulsión y/o en el que la composición farmacéutica comprende además al menos una sustancia que facilite el transporte del VPM a través de la piel, en particular una sustancia seleccionada del grupo que consiste en: alcoholes, aminas, amidas, aminoácidos, ésteres de aminoácidos, azacicloheptan-2-onas 1-sustituidas, pirrolidonas, terpenos, ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos, compuestos macrocíclicos, surfactantes, sulfóxidos, liposomas, transferomas, vesículas de lecitina, etosomas, tensioactivos aniónicos, catiónicos y no iónicos, polioles, aceites esenciales, dimetilsulfóxido, decilmetilsulfóxido, éter monoetílico de dietilenglicol, éter monometílico de dietilenglicol, laurato de sodio, lauril sulfato de sodio, bromuro de cetiltrimetilamonio, cloruro de benzalconio, un poloxámero, polisorbato 20 (monolaurato de polioxietilen sorbitán), polisorbato 40 (monopalmitato de polioxietilen sorbitán), polisorbato 60 (monoestearato de polioxietilen sorbitán), polisorbato 80 (monooleato de polioxietilen sorbitán), lecitina, 1-n-dodecilcicloheptan-2-ona, etanol, propanol, octanol, alcohol bencílico, ácido láurico, ácido oleico, ácido valérico, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, metilpropionato, 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.
- 45

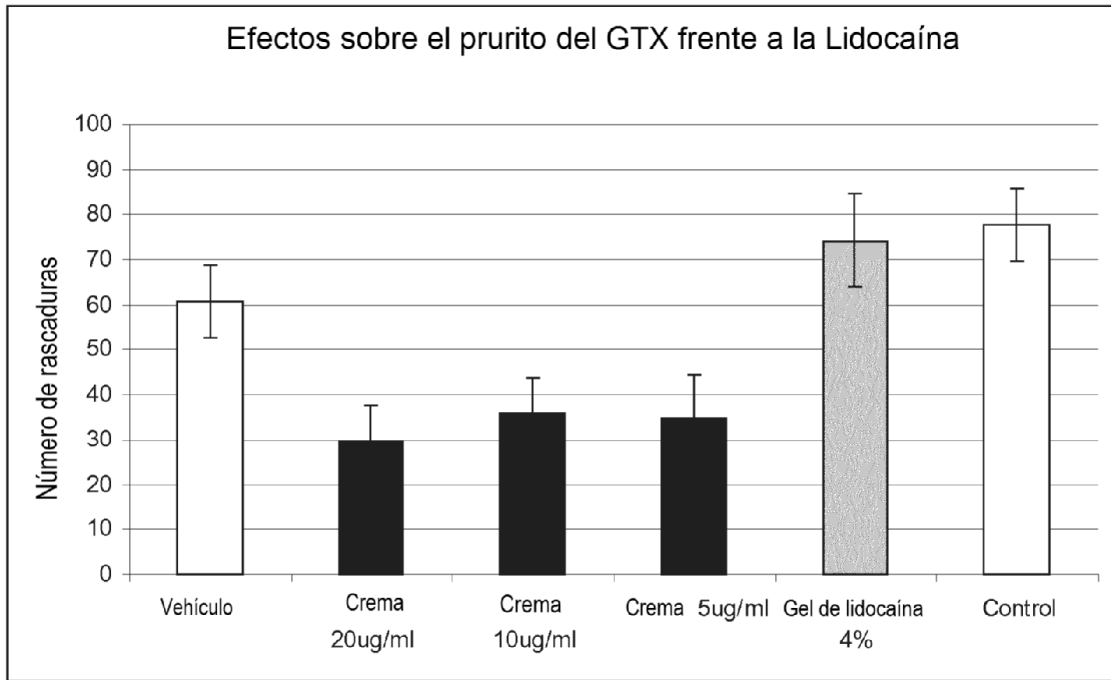


Fig.