

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 646 087**

51 Int. Cl.:

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 23/00 (2006.01)

A61P 21/02 (2006.01)

A61K 31/505 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.05.2005 PCT/US2005/015946**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.11.2005 WO05110417**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.05.2005 E 05747904 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.08.2017 EP 1824488**

54 Título: **Ficotoxinas y sus usos.**

30 Prioridad:

07.05.2004 US 569383 P
07.05.2004 US 569380 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
12.12.2017

73 Titular/es:

ALGENIS SPA (100.0%)
Avenida Santa Clara 684, piso
Huechuraba, Santiago, CL

72 Inventor/es:

WILSON, NESTOR ANTONIO LAGOS

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 646 087 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

Ficotoxinas y sus usos

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere al uso de una composición que incluye al menos una 3,4-propinoperhidropurina tricíclica seleccionada de GTX-2 y GTX-3, y un vehículo farmacológicamente aceptable para la fabricación de un medicamento para tratar al menos una dolencia seleccionada de la fibromialgia, el dolor de articulaciones, el dolor posoperatorio, el dolor de cuello, el dolor de espalda y la cefalea tensional.

Antecedentes de la invención

10 La intoxicación paralítica por marisco ("paralytic shellfish poisoning", PSP) es el resultado de una mezcla de ficotoxinas que unen de modo reversible a un sitio de receptor en el canal de sodio de apertura por voltaje que se encuentra en las células excitables. El principal síntoma clínico es una enfermedad paralítica aguda. Las ficotoxinas o toxinas de algas son producidas por algas planctónicas microscópicas. Estas toxinas se acumulan en los organismos filtradores, tales como los bivalvos. El consumo de marisco contaminado con ficotoxinas produce seis enfermedades en seres humanos: PSP, intoxicación amnésica por marisco ("amnesic shellfish poisoning", ASP),
15 intoxicación diarreaica por marisco ("diarrhetic shellfish poisoning", DSP), intoxicación neurotóxica por marisco ("neurotoxic shellfish poisoning", NSP), intoxicación por ciguatera ("ciguatera poisoning", CP), e intoxicación por cianobacterias ("cyanobacterial poisoning", CNP).

20 Las ficotoxinas que producen PSP tienen una estructura común de 3,4,6-trialquiltetrahidropurina. Se han descrito 26 PSP naturales. Estas ficotoxinas son compuestos no proteicos con un bajo peso molecular de entre 289 y 450 daltons.

25 Las goniautoxinas (GTX) son las toxinas de PSP más abundantes que se encuentran en extracto de marisco, y suman más del 80 % del contenido total en toxinas. La elevada toxicidad de las toxinas de PSP es debida a la unión reversible a un sitio de receptor en el canal de sodio de apertura por voltaje sobre las células excitables, lo cual bloquea el influjo de iones de sodio y evita que las células nerviosas y musculares produzcan potenciales de acción, bloqueando con ello la transmisión neuronal y provocando la muerte en mamíferos por parada respiratoria y choque cardiovascular. La aplicación de pequeñas cantidades de toxina de PSP produce una parálisis flácida del músculo estriado durante periodos que son dependientes de la dosis.

30 El documento US 2003/0100574 A1 describe composiciones farmacéuticas que comprenden 3,4-propinoperhidropurinas tricíclicas. Se indica que las composiciones farmacéuticas se emplean para bloquear la transmisión neuronal.

El documento WO 03/101483 A1 describe una preparación farmacéutica que comprende neurotoxinas botulínicas, pero sin productos sanguíneos humanos (tales como albúmina humana). La preparación farmacéutica puede incorporarse en liposomas de fosfatidilcolina.

35 Abedrappo *et al.*, "A new therapeutical approach for anal fissure: Gonyautoxins," Gastroenterology, vol. 126, n.º 4, supl. 2, p. A86, abril de 2004, describe el tratamiento de la fisura anal mediante la inyección de goniautoxinas en el esfínter anal interno.

La patente de EE. UU. n.º 6.030.974 describe un método para producir una anestesia local en un mamífero que sufre dolor en una región de tejido epitelial. El método incluye la administración tópica a la región, en un vehículo farmacéutico adecuado, de una dosis eficaz de un compuesto bloqueante del canal de sodio de acción a largo plazo.

40 Las goniautoxinas empleadas en los usos de la presente invención proporcionan un anestésico local para su uso en mamífero mediante la inyección de una preparación líquida o como un anestésico tópico aplicado a la piel del mamífero.

45 Las goniautoxinas empleadas en los usos de la presente invención también proporcionan sorprendentes resultados beneficiosos en el tratamiento de una diversidad de dolencias, que pueden ser provocadas o agravadas por trastornos musculares, espasmos musculares o acciones musculares.

Sigue siendo necesario un anestésico tópico de acción rápida y de larga duración que no dañe la piel o produzca sarpullidos, irritaciones, sensibilización u otras molestias. También siguen siendo necesarios tratamientos más eficaces y menos invasivos para una diversidad de dolencias.

Sumario de la invención

En un primer aspecto, la invención se refiere a una composición que incluye al menos una 3,4-propinoperhidropurina tricíclica seleccionada de GTX-2 y GTX-3, y un vehículo farmacológicamente aceptable para la fabricación de un medicamento para tratar diversas dolencias, según la reivindicación 1. En los usos, se emplea la relajación muscular y/o anestesia para proporcionar un tratamiento beneficioso de una diversidad de dolencias, que pueden estar relacionadas con trastornos musculares, espasmos musculares, o pueden ser provocadas o agravadas por acciones musculares.

Descripción detallada de la invención

Se aplican las siguientes definiciones a la descripción de la invención.

10 Tal como se emplea en la presente, "una cantidad eficaz" es una cantidad suficiente para interferir con la transmisión neuronal mediante el bloqueo de al menos una parte de la liberación presináptica del neurotransmisor acetilcolina en la placa neuromuscular, interfiriendo con ello en la transmisión, paralizando el músculo y evitando que se contraiga, o produciendo una relajación de músculos contraídos.

15 Las cantidades se indican en unidades de actividad. Una unidad de actividad se corresponde con una cantidad de la composición útil en la invención que es necesaria para bloquear las contracciones musculares del bíceps crural de la pata de una raza de ratón CF1 albino o BALB-C de 20 gramos durante 1,5 a 2,0 horas. La toxina se inyecta por vía intramuscular en el bíceps crural de la pata derecha del ratón en un volumen de 0,5 ml. La pata izquierda se emplea como control.

20 Para medir la cantidad de toxina empleada en cada dosis, puede realizarse un análisis de cromatografía líquida de alta resolución ("High Performance Liquid Chromotography", HPLC) con detección de fluorescencia en línea ("fluorescence detection"; HPLC-FLD). Este método permite la medición de la masa de cada toxina en cualquier mezcla, extracto o formulación farmacéutica.

25 Debe advertirse que, tal como se emplea en esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular "un/una" y "el/la" incluyen los referentes en plural, a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Así, por ejemplo, la referencia a "un agente farmacológicamente activo" incluye una mezcla de dos o más agentes activos, la referencia a "un potenciador" incluye las mezclas de dos o más potenciadores, etc.

En la descripción y reivindicación de la presente invención se empleará la siguiente terminología según las definiciones indicadas a continuación.

30 Los términos "tratar" y "tratamiento", tal como se emplean en la presente, se refieren a la reducción en la gravedad y/o frecuencia de los síntomas, la eliminación de los síntomas y/o de la causa subyacente, la prevención de la aparición de síntomas y/o su causa subyacente, y la mejora o la reparación de daños. Así, el presente método para "tratar" un mamífero, tal como se emplea el término en la presente, incluye la prevención de un trastorno en un individuo predispuesto y el tratamiento del trastorno en un individuo clínicamente sintomático.

35 Las expresiones y el término "agente activo", "fármaco" y "agente farmacológicamente activo" se emplean de modo intercambiable en la presente para indicar un compuesto o material químico que induce un efecto deseado, e incluyen agentes que son terapéuticamente eficaces, profilácticamente eficaces o cosméticamente eficaces. También incluye los derivados y análogos de estos compuestos o clases de compuestos mencionados específicamente que también inducen el efecto deseado.

40 Una cantidad "terapéuticamente eficaz" significa una cantidad no tóxica pero suficiente de un agente activo que proporciona el efecto terapéutico deseado.

45 La administración "transdérmica" de un fármaco significa la administración de un fármaco a la superficie de la piel de un individuo para que el fármaco pase a través del tejido de la piel y hacia la corriente sanguínea del individuo, produciendo con ello un efecto sistémico. El término "transdérmico" pretende incluir la administración "a través de la mucosa" de fármacos, es decir, la administración de un fármaco a la superficie de la mucosa (por ejemplo, sublingual, bucal, vaginal, rectal) de un individuo de modo que el fármaco pase a través del tejido de la mucosa y hacia la corriente sanguínea del individuo.

50 La expresión "administración tópica" se emplea en su sentido convencional que significa la administración de un fármaco tópico de un agente farmacológicamente activo a la piel o la mucosa como, por ejemplo, en el tratamiento de diversos trastornos de la piel. La administración tópica de fármacos, por contraste con la administración transdérmica, proporciona un efecto local en lugar de sistémico. A menos que indique lo contrario o que esté implícito, las expresiones "administración tópica de un fármaco" y "administración transdérmica de un fármaco" se

emplean de modo intercambiable.

La expresión "superficie corporal" se emplea para indicar la piel o tejido de la mucosa.

Un "área predeterminada" de la piel o del tejido de la mucosa se refiere al área de la piel o del tejido de la mucosa a través de la cual se administra un agente activo y pretende definir un área de piel o tejido de la mucosa viva, continua o intacta. Esta área habitualmente estará en el intervalo de aproximadamente 5 cm² a aproximadamente 200 cm², más habitualmente en el intervalo de aproximadamente 5 cm² a aproximadamente 100 cm², preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 20 cm² a aproximadamente 60 cm². Sin embargo, los expertos en la técnica de la administración de fármacos apreciarán que el área de piel o tejido de la mucosa a través de la cual se administra el fármaco puede variar significativamente, dependiendo de factores tales como el tratamiento deseado, si se emplea un dispositivo de administración, la dosis y el tamaño del área de tratamiento y otros factores.

La "potenciación de la penetración" o la "potenciación de la permeación", tal como se emplean en la presente, se refieren a un aumento en la tasa a la cual el agente activo permea a través de la piel o la membrana mucosa, con relación a la penetración del mismo agente activo cuando se aplica solo (es decir, el "flujo" del agente a través de la superficie corporal). La permeación potenciada lograda mediante el uso de dichos potenciadores puede observarse midiendo la tasa de difusión del fármaco a través de la piel de un animal o ser humano empleando, por ejemplo, un aparato de difusión de Franz tal como se conoce en la técnica.

Una "cantidad eficaz de un potenciador de la permeación" se refiere a una cantidad no tóxica del potenciador o tratamiento potenciador de la penetración que es suficiente para proporcionar el aumento deseado en la tasa de penetración. Los potenciadores de la permeación también pueden influir en la profundidad de la penetración, la tasa de administración y la cantidad de fármaco administrada.

Los "portadores" o "vehículos", tal como se emplean en la presente, se refieren a materiales vehículo adecuados para la administración transdérmica o tópica de fármacos. Los portadores o vehículos útiles en la presente incluyen cualquiera de estos materiales conocidos en la técnica que no sean tóxicos en las cantidades utilizadas y que no interaccionen con otros componentes de la composición de una manera perjudicial.

El término "acuoso" se refiere a una formulación o un sistema de administración de fármacos que contiene agua o que contendrá agua después de la aplicación a la piel o al tejido de la mucosa.

Se ha descubierto, de modo sorprendente, que ciertos usos de la presente invención no solo proporcionan unos efectos relajantes musculares y anestésicos prácticamente inmediatos, sino que también proporcionan efectos de relajación muscular beneficiosos a lo largo de un periodo de tiempo inesperadamente largo. Como resultado, ciertos usos de la presente invención están particularmente bien adaptados para tratar la fibromialgia, el dolor de articulaciones, el dolor posoperatorio, el dolor de cuello, el dolor de espalda y las cefaleas tensionales. Se ha descubierto que los efectos de relajación muscular a largo plazo mayores inesperados de los compuestos de GTX facilitan el proceso de curación.

Las GTX empleadas en los usos de la presente invención son compuestos no proteicos con un bajo peso molecular de 395,3 daltons. Esto proporciona varias ventajas frente a las composiciones de la técnica anterior empleadas para fines similares. En primer lugar, puesto que las GTX no son proteicas, la probabilidad de reacciones alérgicas frente a las GTX es muy baja. En segundo lugar, el pequeño tamaño de las GTX las convierte en candidatos excelentes para la administración transdérmica. Además, las GTX son muy potentes con relación, por ejemplo, a la toxina botulínica A y, por tanto, pueden emplearse cantidades más pequeñas para lograr efectos que duran más tiempo. Además, las GTX a menudo ejercen sus efectos en un periodo de tiempo más corto, en comparación con la toxina botulínica A. Además, el pequeño tamaño de las GTX permite que sean eliminadas del cuerpo de modo relativamente rápido, reduciendo con ello el riesgo de efectos secundarios perjudiciales o la acumulación de la toxina en el cuerpo.

Las composiciones empleadas en los usos de la presente invención comprenden una cantidad eficaz de al menos una 3,4-propinoperhidropurina tricíclica seleccionada de GTX-2 y GTX-3, y un vehículo tópico farmacológicamente aceptable.

Las 3,4-propinoperhidropurinas tricíclicas para su uso según la presente invención son las goniautoxinas (en lo sucesivo "GTX"), tal como se indica en la siguiente tabla.

Tabla 1 - Compuestos de GTX

Compuesto	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
Goniautoxina 2	H	H	OSO ₃	OC(=O)NH ₂	OH
Goniautoxina 3	H	OSO ₃	H	OC(=O)NH ₂	OH

En el uso de la invención, la GTX puede administrarse mediante inyección, administración tópica o transdérmica de la GTX para tratar cualquier trastorno, enfermedad o afección que responda a la administración de GTX. Generalmente, se emplean formulaciones y sistemas de administración para administrar una GTX como agente anestésico (es decir, para aliviar el dolor).

Cada dosis puede incluir de 1 a aproximadamente 5000 unidades de actividad de GTX. Más preferiblemente, cada dosis incluye más de 32 unidades de actividad hasta un máximo de aproximadamente 5000 unidades de actividad de GTX. Aún más preferiblemente, cada dosis incluye más de 32 a aproximadamente 1000 unidades de actividad de GTX, más preferiblemente de más de 40 a aproximadamente 1000 unidades de actividad de GTX, y aún más preferiblemente de aproximadamente 50 a aproximadamente 500 unidades de actividad de GTX. Lo más preferiblemente, cada dosis incluye de aproximadamente 75 a aproximadamente 200 unidades de actividad de GTX. Las dosis pueden repetirse cada cierto tiempo, según sea necesario, para continuar la relajación muscular hasta que se obtenga el efecto deseado.

Según un uso de la presente invención, los animales o los seres humanos se tratan mediante inyección directa y local de una composición en un músculo o en la vecindad de un músculo. En algunas realizaciones, el músculo en el emplazamiento de la inyección muestra un tono elevado o espasmos, aunque esto no es necesario para la eficacia de todos los tratamientos. Cada inyección puede estar limitada a no más de dos mililitros de composición, incluyendo disolventes, adyuvantes y/o materiales de vehículo. La administración puede realizarse, por ejemplo, empleando una jeringa desechable del tipo utilizado para la tuberculina de un mililitro con una aguja de calibre 27 a 30. Como alternativa, para ciertos usos, puede resultar deseable administrar la dosificación empleando un endoscopio, tal como el descrito en la patente de EE. UU. n.º 5.674.205, cuya descripción se incorpora como referencia en la presente con el fin de proporcionar detalles de un endoscopio adecuado para su uso en la presente invención. En una realización, se emplea una disolución inyectable de una mezcla de GTX 2 y GTX 3, que opcionalmente contiene una o ambas de GTX 1 y GTX 4, en una disolución de cloruro de sodio al 0,9 %. La disolución inyectable puede tener cualquier concentración adecuada, pero preferiblemente contiene de más de 40 hasta aproximadamente 1000 unidades por mililitro. En una realización, la proporción de GTX 2 a GTX 3 en la disolución inyectable es de aproximadamente 2:1.

Como alternativa, las composiciones farmacéuticas pueden aplicarse de modo local en forma de una preparación tópica. Para formar una preparación tópica se añade una cantidad eficaz de la GTX a un vehículo tópico farmacológicamente aceptable. La composición, cuando se aplica por vía tópica, puede estar en cualquier forma adecuada para la aplicación a la superficie corporal, y puede comprender, por ejemplo, una crema, loción, disolución, gel, ungüento, pasta o similares y/o puede prepararse para que contenga liposomas, micelas y/o microesferas. La preparación tópica puede incluir de aproximadamente 0,0001 % a aproximadamente 0,01 % en peso de compuestos de GTX, basándose en el peso de la preparación. Como alternativa, la preparación tópica puede incluir de aproximadamente 0,001 % a aproximadamente 0,01 % en peso de compuestos de GTX, basándose en el peso de la preparación.

En los usos de la invención, la composición farmacéutica puede aplicarse directamente a la superficie corporal o la aplicación puede implicar el uso de un dispositivo de administración de fármacos. Así, una formulación o un depósito de fármaco puede ser acuoso, es decir, contiene agua, o puede ser no acuoso y emplearse en combinación con una capa superior oclusiva de modo que la humedad que se evapora desde la superficie corporal se mantenga dentro de la formulación o sistema transdérmico durante la administración del fármaco. Sin embargo, en algunos casos, por ejemplo, con un gel oclusivo, puede emplearse una formulación no acuosa con o sin una capa oclusiva.

Se ha descubierto, por ejemplo, que en aplicaciones para el alivio del dolor, tales como los tratamientos de la cefalea tensional y la fibromialgia, la administración de una dosis proporciona unos efectos que duran durante al menos cuatro semanas y a veces significativamente más. No se esperaba que la administración de las toxinas GTX proporcionase estos periodos largos de alivio. Además, se ha descubierto que la administración de las toxinas GTX puede tratar indicaciones que son resistentes a otras toxinas, tales como la toxina botulínica A. Esta también es una ventaja inesperada de las toxinas GTX.

Los expertos en la técnica entenderán que, en los usos de la presente invención, la GTX o una combinación de

GTX, puede administrarse con o sin uno o más compuestos adicionales, y que, si se administra con dichos uno o más compuestos adicionales, las GTX pueden administrarse antes, durante o después de la administración de dichos uno o más compuestos adicionales. Además, los medios de administración de la GTX y dichos uno o más compuestos adicionales también pueden ser diferentes, por ejemplo, la GTX puede administrarse mediante aplicación transdérmica antes de la administración de una inyección dolorosa.

Las composiciones empleadas en los usos de la presente invención comprenden una cantidad eficaz de al menos una 3,4-propinoperhidropurina tricíclica seleccionada de GTX-2 y GTX-3, y un vehículo tópico farmacológicamente aceptable.

Las 3,4-propinoperhidropurinas tricíclicas que puede usarse según la presente invención son las goniautoxinas (en lo sucesivo "GTX"), tal como se indica en la siguiente tabla.

Tabla 1 - Compuestos de GTX

Compuesto	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
Goniautoxina 2	H	H	OSO ₃	OC(=O)NH ₂	OH
Goniautoxina 3	H	OSO ₃	H	OC(=O)NH ₂	OH

En un aspecto de la invención, las composiciones farmacéuticas empleadas en la invención comprenden al menos una GTX en combinación con al menos un compuesto adicional. En un aspecto más preferido, las composiciones empleadas en la presente invención incluyen al menos un compuesto de GTX seleccionado de GTX 2 y GTX 3, al menos un anestésico local seleccionado de betacaína-LA, tetracaína, mepivacaína, prilocaína, etidocaína, bupivacaína, lidocaína, morfina, TAC (tetracaína, adrenalina (epinefrina) y cocaína), LET (lidocaína, epinefrina y tetracaína), topicaína, morfina o anestésicos locales similares y sus combinaciones, y un vehículo farmacológicamente aceptable. Puede emplearse cualquier vehículo farmacológicamente aceptable que incluye, pero no se limita al agua. Los compuestos en general se diluyen en una disolución de ácido acético o de cloruro de sodio al 0,09 %.

La tabla 2 resume algunos anestésicos tópicos que son particularmente adecuados para su uso en la presente invención.

Tabla 2 - Anestésicos locales^a

Anestésicos	Ingredientes	Vehículo	Tiempo de aplicación recomendado	Oclusión requerida	Aprobado por FDA	Dosis máxima o área ^b
Betacaine-LA TM	Lidocaína: procaína: dibucaína ^c	Ungüento de vaselina	60-90	No	No	300 cm ²
ELA-max TM	Lidocaína al 4 %	Liposómico	60	No	Sí	100 cm ² (C) 600 cm ² >10 kg (A) y (C)
ELA-max 5 TM	Lidocaína al 5 %	Liposómico	30	No	Sí	100 cm ² (C) 600 cm ² >10 kg (A) y (C)
Crema EMLA TM	Lidocaína al 2,5 %; prilocaína al 2,5 %	Aceite en agua	60	Sí	Sí	Ninguno indicado 20 g/200 100 cm ² (C) 600 cm ² >10 kg (A) y (C > 7 años y 20 kg)
Gel de tetracaína	Gel de tetracaína al 4 % ^c	Gel de lecitina	60-90	Sí	No	Ninguno indicado
Amethocaine TM	Tetracaína al 4 %		40-60	Sí	No	50 mg (A)
Topicaïne TM	Lidocaína al 4 %	Microemulsión	30-60	Sí	Sí	600 cm ² (A) 100 cm ² (C)

Anestésicos	Ingredientes	Vehículo	Tiempo de aplicación recomendado	Oclusión requerida	Aprobado por FDA	Dosis máxima o área ^b
S-caine™	Lidocaína al 2,5 %	Aceite en agua	30-60	No	Ensayos clínicos de fase III	>10 kg) Por determinar

a Adaptado de Friedman et al, "Topical Anesthetics Update" Dermatol. Surg. 27:1019-1025 (2001)

b A=adultos C=niños

c Combinado. Anestésico patentado

ELA-Max y ELA-Max 5 contienen un sistema de transporte liposómico de lidocaína al 4 % o 5 %. Este sistema de transporte presenta vesículas multilaminares que contienen varias bicapas lipídicas dispersadas en un medio acuoso. Los liposomas facilitan la entrada del anestésico hacia el interior de la piel y también pueden proporcionar una liberación sostenida.

- 5 El parche S-caine™ es un sistema de administración que utiliza un sistema de calentamiento activado por oxígeno para aumentar la tasa de administración del anestésico. Este parche puede emplearse en la presente invención o la composición de GTX puede formularse en dicho parche. El parche S-caine™ disponible en el mercado contiene una mezcla eutéctica 1:1 de lidocaína y tetracaína con un elemento de calentamiento desechable que genera un nivel de calor controlado (39-41 °C) durante dos horas. Este S-parche es eficaz para reducir el dolor asociado con biopsias por raspado y venipunciones. Un tópico relacionado es la mascarilla anestésica local S-caine. La mascarilla es una crema que cuando se seca forma una membrana flexible que puede retirarse con facilidad. Es muy eficaz en regiones contorneadas del cuerpo, tal como la cara.

- 15 Tal como puede observarse en la tabla 2, estas aplicaciones típicas en general requieren la aplicación de la formulación tópica al menos 30 minutos antes de comenzar cualquier procedimiento. La adición de las GTX reduce en gran medida el periodo de espera proporcionando un beneficio sustancialmente inmediato, además del beneficio posterior proporcionado por el compuesto anestésico.

- 20 En otro aspecto de la invención, las composiciones empleadas en los usos de la presente invención incluyen al menos un compuesto de GTX en combinación con uno o más compuestos, tales como analgésicos, antiinflamatorios no esteroideos (AINE); antibióticos, que incluye amebicidas, de espectro amplio e intermedio, medicaciones fúngicas, monobactamas y agentes víricos; fármacos para el sistema nervioso central; minerales; inmunomoduladores; inmunosupresores; preparaciones tiroideas; esteroides y hormonas; restalina (Restylane®) y otras inyecciones dolorosas, tales como inyecciones de medicación para la alergia, y vitaminas seleccionadas de vitaminas hidrosolubles, tales como el complejo B, vitamina C, vitamina B12 y ácido fólico, y formulaciones veterinarias.

- 25 En un aspecto más preferido de la invención, los analgésicos incluyen acetaminofeno, ibuprofeno, fluriprofeno, cetoprofeno, voltarén (patente de EE. UU. n.º 3.652.762), fenacetina y salicilamida. Los AINE incluyen naproxeno, acetaminofeno, ibuprofeno, flurbiprofeno, cetoprofeno, fenacetina, salicilamida e indometacina. Los antibióticos incluyen amebicidas, de espectro amplio e intermedio, medicaciones fúngicas, medicaciones para la alergia, monobactamas y agentes víricos, e incluyen específicamente materiales tales como eritromicina, penicilina y cefalosporinas y sus derivados; fármacos para el sistema nervioso central, tales como tioridazina, diazepam, meclizina, mesilatos de ergoloide, clorpromacina, carbidopa y levodopa. Las sales metálicas incluyen cloruro de potasio y carbonato de litio. Los minerales incluyen hierro, cromo, molibdeno y potasio. Las preparaciones tiroideas incluyen la hormona tiroidea sintética y tiroxina sodio. Los esteroides y hormonas incluyen ACTH, anabólicos, combinaciones de andrógeno y estrógeno, andrógenos, corticoides y analgésicos, estrógenos, glucocorticoides, gonadotropina, liberador de gonadotropina, hormona del crecimiento humana, hipocalcémicos, menotropinas, paratiroides, progesterona, progestágeno, combinaciones de progestágeno y estrógeno, compuestos similares a somatostatina, urofollitropina, vasopresina y otros; vitaminas, que incluyen vitaminas hidrosolubles, tales como el complejo B, vitamina C, vitamina B12 y ácido fólico, y formulaciones veterinarias. Los expertos en la técnica deben entender que otras mezclas y combinaciones de 3,4-propinoperhidropurinas tricíclicas seleccionadas de GTX-2 y GTX-3 con los compuestos descritos anteriormente están dentro del alcance de esta invención.

- 45 La restalina o RESTYLANE® es un gel de NASHA ("Non-Animal Stabilized Hyaluronic Acid", ácido hialurónico estabilizado no procedente de animal) biodegradable transparente que se inyecta en la piel para añadir volumen a los labios y rellenar arrugas y pliegues. La restalina se considera más segura que las inyecciones de colágeno, por ejemplo, para hacer que los labios parezcan más carnosos. La FDA ha aprobado recientemente Restylane® como inyección para la corrección de arrugas y pliegues faciales de moderados a graves, tales como los pliegues nasolabiales, las líneas entre la nariz y la boca. Sin embargo, estas inyecciones tienden a ser dolorosas, porque a menudo se inyectan en áreas que contienen muchas terminaciones nerviosas. Las composiciones actuales ayudan a reducir el dolor de la inyección.

De modo similar, la venipunción y la colocación de una aguja I.V. también pueden ser dolorosas. Debido a la acción rápida y segura de la composición actual, el periodo de espera entre la aplicación de la composición y el entumecimiento eficaz se reduce en gran medida.

- 5 Como alternativa, las composiciones farmacéuticas empleadas en los usos de la invención comprenden al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en saxitoxina (STX), neosaxitoxina, descarbamolsaxitoxina y toxina botulínica A, junto con al menos un compuesto de GTX seleccionado de GTX-2 y GTX-3, y opcionalmente dos o más compuestos de GTX, así como al menos otro compuesto.

- 10 La presente invención incluye el uso de toxinas obtenidas o procesadas mediante cultivo bacteriano, extracción de toxinas, concentración, conservación, liofilización y/o reconstitución, así como toxinas modificadas o recombinantes, y derivados o fragmentos de toxinas fabricadas mediante recombinación.

- 15 Aunque no se pretenda limitación alguna por la teoría, cuando se aplican localmente, estos compuestos parecen realizar su acción antiespasmódica bloqueando la propagación del impulso nervioso, o transmisión neuronal, mediante su unión reversible con un único receptor molecular biológico, concretamente, el canal de sodio de apertura por voltaje, presente en todas las neuronas y células excitables. Mediante la unión a este canal el sodio no entra en las células neuronales, la despolarización no se produce y, por tanto, se detiene la propagación del impulso. Este mecanismo de acción bloquea la liberación presináptica de al menos una cantidad del neurotransmisor acetilcolina en la placa neuromuscular, interfiriendo así con la transmisión neuromuscular, paralizando el músculo y evitando que se contraiga, o produciendo una relajación de músculos contraídos por problemas patológicos. Este mecanismo es particularmente eficaz para objetivos cosméticos, puesto que no deja que algunos músculos faciales se contraigan, todos los cuales están asociados con la formación de arrugas, siendo responsables de esta, y así se produce el efecto buscado de rejuvenecimiento facial.

- 25 La concentración del agente activo en la formulación puede variar mucho y dependerá de una diversidad de factores, que incluyen el trastorno que se va a tratar, el efecto deseado, la capacidad y la velocidad del agente activo para alcanzar su diana prevista y otros factores dentro del conocimiento concreto del paciente y el médico. Las formulaciones preferidas generalmente contendrán una cantidad suficiente del agente activo para administrar una dosis del orden de aproximadamente 1-1000 unidades del agente activo al sitio de tratamiento. Más preferiblemente, la dosis administrada es de aproximadamente 20-500 unidades del agente activo. Aún más preferiblemente, la dosis administrada es de más de 32 unidades hasta aproximadamente 1000 unidades del agente activo, y lo más preferiblemente, la dosis administrada es de más de 40 unidades hasta aproximadamente 1000 unidades del agente activo, aproximadamente 50-1000 unidades del agente activo, aproximadamente 50-500 unidades del agente activo o aproximadamente 75-200 unidades del agente activo.

- 35 Las preparaciones farmacéuticas se administran alrededor del músculo o neurona que se va a paralizar o que se va a evitar que se contraiga. Esta invención no se limita a sistemas de administración de fármacos, estructuras de dispositivos, potenciadores o vehículos específicos, ya que estos pueden variar. También debe entenderse que la terminología empleada en la presente tiene el fin de describir solo realizaciones concretas y no pretende ser limitante.

- 40 La composición puede estar en cualquier forma adecuada para la inyección. La composición empleada en los usos de la presente invención comprenderá al menos una de GTX-2 y GTX-3, al menos un compuesto adicional y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En un aspecto más preferido, la composición empleada en los usos de la presente invención comprenderá dos o más GTX junto con al menos un compuesto adicional y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La aplicación mediante inyección debe hacerse en cantidades de no más dos mililitros en diferentes sitios alrededor del músculo, en particular alrededor de las áreas de mayor inervación. Cuando se inyecta, el efecto es sustancialmente inmediato.

- 45 El efecto transdérmico de las composiciones es inmediatamente evidente, y en general se produce dentro un máximo de 30 segundos a cinco minutos después de la penetración del compuesto activo a través de la piel. El efecto máximo en general se logra dentro de 15 minutos desde la penetración del compuesto activo a través de la piel. Su duración eficaz dependerá de la dosis administrada, del músculo en cuestión, así como del volumen y la composición específica administrada. Este es el patrón para todas las aplicaciones clínicas y patologías.

- 50 La composición tópica o transdérmica puede estar en cualquier forma adecuada para la aplicación a la superficie del cuerpo y puede comprender, por ejemplo, una crema, loción, disolución, gel, ungüento, pasta o similares y/o puede prepararse para que contenga liposomas, micelas y/o microesferas. La composición puede aplicarse directamente a la superficie corporal o puede implicar el uso de un dispositivo de administración de fármacos. Así, una formulación o un depósito de fármaco puede ser acuoso, es decir, contiene agua, o puede ser no acuoso y emplearse en combinación con una capa superior oclusiva de modo que la humedad que se evapora desde la superficie corporal se mantenga dentro de la formulación o sistema transdérmico durante la administración del fármaco. Sin embargo, en algunos casos, por ejemplo, con un gel oclusivo, puede emplearse una formulación no acuosa con o sin una capa oclusiva.

Los ungüentos son preparaciones semisólidas que generalmente tienen una base de vaselina u otro derivado del petróleo. La base para ungüento específica que se va a utilizar, tal como apreciarán los expertos en la técnica, será una base que proporcione la administración óptima del fármaco y, preferiblemente, proporcionará también otras características deseables, por ejemplo, emolencia o similares. Al igual que otros portadores o vehículos, una base para ungüento debe ser inerte, estable, no irritante y no sensibilizante. Tal como se explica en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19ª ed. (Easton, Pa., Mack Publishing Co., 1995), en pp. 1399-1404, las bases para ungüentos pueden agruparse en cuatro clases: bases oleaginosas, bases emulsionables, bases de emulsión y bases hidrosolubles. Las bases para ungüento oleaginosas incluyen, por ejemplo, aceites vegetales, grasas obtenidas de animales, e hidrocarburos semisólidos obtenidos del petróleo. Las bases para ungüento emulsionables, también conocidas como bases para ungüento absorbentes, contiene poca agua o ninguna, e incluyen, por ejemplo, sulfato de hidroxistearina, lanolina anhidra y vaselina hidrófila. Las bases para ungüento de emulsión son emulsiones de agua en aceite ("water-in-oil", W/O) o emulsiones de aceite en agua ("oil-in-water", O/W) e incluyen, por ejemplo, alcohol cetílico, monoestearato de glicerilo, lanolina y ácido esteárico. Las bases para ungüento hidrosolubles preferidas se preparan a partir de polietilenglicoles de diverso peso molecular; de nuevo, véase Remington: The Science and Practice of Pharmacy para más información.

Las cremas son líquidos viscosos o emulsiones semisólidas, tanto de aceite en agua como de agua en aceite. Las bases para crema pueden lavarse con agua y contienen una fase oleosa, un emulgente y una fase acuosa. La fase oleosa, también denominada la fase "interna", en general está formada por vaselina y un alcohol graso, tal como alcohol cetílico o estearílico. La fase acuosa de modo habitual, aunque no necesariamente, tiene un volumen mayor que la fase oleosa y en general contiene un humectante. El emulgente en una formulación de crema en general es un tensioactivo no iónico, aniónico, catiónico o anfótero.

Los geles son sistemas de tipo suspensión semisólidos. Los geles de una sola fase contienen macromoléculas orgánicas distribuidas de un modo sustancialmente uniforme a través del líquido vehículo, que generalmente es acuoso pero que también, preferiblemente, contiene un alcohol y, opcionalmente, un aceite. Las "macromoléculas orgánicas" preferidas, concretamente, agentes gelificantes, son polímeros de ácido acrílico reticulados, tales como la familia de polímeros "carbómeros", por ejemplo, carboxipolialquilenos, que pueden obtenerse en el mercado con la marca comercial Carbopol™. También se prefieren los polímeros hidrófilos, tales como poli(óxidos de etileno), copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno y poli(alcohol vinílico); polímeros celulósicos, tales como hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, y metilcelulosa; gomas, tales como tragacanto y goma de xantano; alginato de sodio; y gelatina. Para preparar un gel uniforme pueden añadirse agentes dispersantes, tales como alcohol o glicerina, o el agente gelificante puede dispersarse mediante trituración, mezclado o agitación mecánicos o sus combinaciones.

Las lociones son preparaciones que van a ser aplicadas a la superficie de la piel sin fricción y generalmente son preparaciones líquidas o semilíquidas en las que las partículas sólidas, que incluyen el agente activo, están presentes en una base de agua o de alcohol. Las lociones habitualmente son suspensiones de sólidos y preferiblemente, para el objetivo de la presente, comprenden una emulsión oleosa líquida del tipo de aceite en agua. Las lociones son formulaciones preferidas en la presente para tratar áreas grandes del cuerpo debido a la facilidad de aplicar una composición más fluida. En general es necesario que la materia insoluble en una loción esté finamente dividida. Las lociones generalmente contendrán agentes suspensores para producir dispersiones mejores, así como compuestos útiles para localizar y mantener el agente activo en contacto con la piel, por ejemplo, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sodio o similares.

Las pastas son formas de dosificación semisólidas en las que el agente activo se suspende en una base adecuada. Dependiendo de la naturaleza de la base, las pastas se dividen entre pastas grasas o pastas que están fabricadas a partir de geles acuosos de una sola fase. La base en una pasta grasa en general es vaselina o vaselina hidrófila o similares. Las pastas fabricadas a partir de geles acuosos de una sola fase incorporan en general carboximetilcelulosa o similar como base.

Las formulaciones también pueden prepararse con liposomas, micelas y microesferas. Los liposomas son vesículas microscópicas que tienen una pared lipídica que comprende una bicapa lipídica y pueden utilizarse como sistemas de administración de fármacos en la presente también. Las preparaciones de liposomas para su uso en la presente invención incluyen preparaciones catiónicas (cargadas positivamente), aniónicas (cargadas negativamente) y neutras. Los liposomas catiónicos pueden adquirirse con facilidad. Por ejemplo, los liposomas de N-[1-2,3-dioleiloxy)propil]-N,N,N-trietilamonio (DOTMA) están disponibles con el nombre comercial Lipofectin™ (GEBCO BRL, Grand Island, N.Y.). De modo similar, también los liposomas aniónicos y neutros pueden adquirirse con facilidad, por ejemplo, en Avanti Polar Lipids (Birmingham, Ala.), o pueden prepararse con facilidad empleando materiales fácilmente disponibles. Estos materiales incluyen fosfatidilcolina, colesterol, fosfatidiletanolamina, dioleoilfosfatidilcolina (DOPC), dioleoilfosfatidilglicerol (DOPG), dioleoilfosfatidiletanolamina (DOPE), entre otros. Estos materiales también pueden mezclarse con DOTMA en proporciones apropiadas. Los métodos para fabricar liposomas empleando estos materiales son muy conocidos en la técnica.

Las micelas son conocidas en la técnica y están formadas por moléculas de tensioactivo dispuestas de modo que

sus grupo de cabeza polares forman una cubierta esférica externa, mientras que las cadenas hidrocarbonadas hidrófobas están orientadas hacia el centro de la esfera, formando un núcleo. Las micelas se forman en una disolución acuosa que contiene un tensioactivo a una concentración suficientemente alta para que las micelas se produzcan de modo natural. Los tensioactivos útiles para formar micelas incluyen, pero no se limitan a laurato de potasio, octansulfonato de sodio, decansulfonato de sodio, dodecansulfato de sodio, laurilsulfato de sodio, docusato de sodio, bromuro de deciltrimetilamonio, bromuro de dodeciltrimetilamonio, bromuro de tetradeciltrimetilamonio, cloruro de tetradeciltrimetilamonio, cloruro de dodecilamonio, polioxil 8 dodecil éter, polioxil 12 dodecil éter, nonoxinol 10 y nonoxinol 30. Las formulaciones de micelas pueden emplearse junto con la presente invención mediante su incorporación en el depósito de un sistema de administración tópico o transdérmico, o en una formulación para ser aplicada a la superficie corporal.

Las microesferas, de modo similar, pueden incorporarse en las presentes formulaciones y sistemas de administración de fármacos. Al igual que los liposomas y las micelas, las microesferas fundamentalmente encapsulan un fármaco o una formulación que contiene un fármaco. En general, pero no necesariamente, se forman a partir de lípidos, preferiblemente lípidos cargados, tales como fosfolípidos. La preparación de microesferas lipídicas es muy conocida en la técnica y se describe en los textos y la bibliografía pertinente.

Pueden incluirse diversos aditivos, conocidos por los expertos en la técnica, en las composiciones. Por ejemplo, pueden emplearse disolventes que incluyan cantidades relativamente pequeñas de alcohol para facilitar la solubilización del agente activo. Otros aditivos opcionales incluyen opacificantes, antioxidantes, fragancias, colorantes, agentes gelificantes, agentes espesantes, estabilizantes y similares. También pueden añadirse otros agentes, tales como agentes antimicrobianos, para evitar el deterioro durante el almacenamiento, es decir, para inhibir el crecimiento de microbios, tales como levaduras y mohos. Los agentes antimicrobianos adecuados generalmente se seleccionan del grupo que consiste en los ésteres metílico y propílico del ácido p-hidroxibenzoico (concretamente, metil- y propilparabeno), benzoato de sodio, ácido sórbico, imidurea, y sus combinaciones.

Las composiciones transdérmicas empleadas en los usos de la invención pueden administrarse a un área predeterminada de la superficie corporal del paciente en combinación con un potenciador de la permeación y/o un tratamiento potenciador de la permeación. Una clase de potenciadores de la permeación adecuados son los potenciadores de la permeación químicos, tales como agentes que liberan hidróxido en una cantidad suficiente para potenciar el flujo del agente a través de la superficie corporal sin causarla daño, o en combinación con un tratamiento de ultrasonido. Otros potenciadores de la permeación químicos adecuados se describen, por ejemplo, en W.R. Pfister y D.S. T. Hsieh, "Permeation Enhancers Compatible with Transdermal Drug Delivery Systems, Part I: Selection and Formulation Considerations," Pharm. Technol., septiembre 1990; y W.R. Pfister y D.S.T. Hsieh, "Permeation Enhancers Compatible with Transdermal Drug Delivery Systems, Part II: System Design Considerations," Pharm. Technol., octubre de 1990, cuyas descripciones se incorporan en la presente como referencia para describir potenciadores de la permeación químicos adecuados. Los ejemplos de potenciadores de la permeación químicos para su uso en la presente invención incluyen, pero no se limitan a alcoholes, aminas y amidas, tales como urea, aminoácidos, ésteres de aminoácidos, Azone®, pirrolidonas, terpenos, ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos, compuestos macrocíclicos, tensioactivos, sulfóxidos, liposomas, transferomas, vesículas de lecitina, etosomas, agua, tensioactivos aniónicos, catiónicos y no iónicos, polioles y aceites esenciales.

Los compuestos de GTX generalmente son moléculas pequeñas que tienen unos pesos moleculares relativamente bajos, son hidrosolubles y tienen una carga positiva asociada con los compuestos y, por tanto, son catiónicos. De modo ideal, la penetración transdérmica se realiza empleando moléculas pequeñas que son solubles en grasas y tienen una carga neutra. Así, en el presente caso, puede resultar deseable, bajo ciertas circunstancias, emplear potenciadores de la permeación químicos aniónicos y/o tensioactivos aniónicos para mejorar la administración transdérmica de los compuestos de GTX. Además, puesto que la solubilidad en grasas puede mejorar la administración transdérmica, puede resultar deseable modificar químicamente los compuestos de GTX para cambiar su relación hidrolipófila ("hydrophilic-lipophilic balance", HLB) y hacer que sean más solubles en grasas. Un ejemplo de dicha modificación puede ser la adición de una "cola" lipófila a la molécula de GTX, por ejemplo, uniendo una molécula grasa de cadena larga a la molécula de GTX de cualquier manera convencional adecuada.

Así, el método de administración transdérmica del agente activo puede variar, pero necesariamente implica la aplicación de una composición que contiene una 3,4-propinoperhidropurina tricíclica a un área predeterminada de la piel o de tejido de la mucosa durante un periodo de tiempo suficiente para proporcionar un nivel en sangre o un nivel de penetración eficaces del ingrediente o ingredientes activos. El método puede implicar la aplicación directa de la composición como un ungüento, gel, crema o similares, o puede implicar el uso de un dispositivo de administración de fármacos como se indica en la técnica, por ejemplo, en las patentes de EE. UU. n.º 4.915.950, 4.906.463, 5.091.186 o 5.246.705, cuyas descripciones se incorporan en la presente como referencia con el fin de describir dispositivos de administración de fármacos transdérmicos específicos o tal como se describe a continuación.

En otra realización de la presente invención, puede emplearse un método de potenciación de la permeación transdérmica físico seleccionado de iontoforesis, fonoforesis, sonomacroporación, modulación térmica, modulación magnética y modulación mecánica, tanto solo como en combinación con otro potenciador de la permeación físico o

químico. Pueden encontrarse ejemplos de la mayoría de estos métodos, por ejemplo, en "Drug Permeation Enhancement, Theory and Applications," D.S.T. Hsieh, ed., Marcel Dekker, Nueva York, Nueva York (1994).

- La iontoforesis puede trasladar la toxina hasta un sitio subdérmico haciendo pasar una corriente eléctrica a través de un parche o un área de la piel que contiene una composición que comprende la toxina. En ciertas realizaciones, puede colocarse un electrodo sobre la superficie externa de un parche transdérmico o sobre la piel y se coloca un electrodo de tierra en otro lugar. Se aplica una corriente para provocar que la toxina penetre en la piel. La cantidad de corriente generalmente es menor que 1 mA/cm^2 y preferiblemente se emplea de $0,3$ a $0,7 \text{ mA/cm}^2$. Puesto que las diversas GTX tienen una carga $+1$, esto facilita la penetración en la piel, en comparación con otras moléculas que tienen una carga $+2$, por ejemplo, pero también mediante la aplicación de iontoforesis.
- Los métodos particularmente preferidos de potenciación de la permeación son la fonoforesis y la sonomacroporación. Estos métodos ofrecen varias ventajas, que incluyen sortear la degradación gastrointestinal y el metabolismo de primer paso hepático que se produce durante la administración oral de medicamentos, mejoran el cumplimiento por parte del paciente puesto que no son invasivos, eliminan la necesidad de emplear potenciadores de la permeación química que pueden dañar la piel, pueden emplearse para administrar los ingredientes activos en forma iónica o no iónica, funcionan adecuadamente con vehículos acuosos y no acuosos, pueden administrar los principios activos a tejidos subcutáneos profundos, y estos métodos pueden emplearse en combinación con otros sistemas de administración transdérmicos, tales como parches transdérmicos y/o potenciadores de la permeación. La fonoforesis se ha empleado para administrar anestésicos locales, por ejemplo, en E.J. Novak, Arch. Phys. Med. Rehabil., mayo, 231 (1964); y H.A.E. Benson, J.C. McElroy, y R. Harland, Int. J. Pharm., 44, 65 (1988). Las condiciones adecuadas para la fonoforesis se describen en "Y. Sun y J.C. Liu, "Transdermal Drug Delivery by Phonoporesis: Basics, Mechanisms, and Techniques of Application", capítulo 15, Drug Permeation Enhancement Theory and Applications, D.S.T. Hsieh, ed., Marcel Dekker, Nueva York, Nueva York (1994), cuya descripción se incorpora en la presente como referencia con el objetivo de describir condiciones de fonoforesis adecuadas.
- Si se va a emplear la fonoforesis, la composición debe contener un agente de acoplamiento adecuado para transferir la energía acústica desde la superficie del transductor a un paciente. El agua es un agente de acoplamiento preferido, puesto que solo existe una pequeña diferencia entre la impedancia acústica del agua y la del tejido blando. Como alternativa, pueden emplearse agentes de acoplamiento disponibles en el mercado, tales como geles tixotrópicos acuosos, glicerol y aceite mineral.
- Cuando se realiza una fonoforesis, pueden emplearse frecuencias de aproximadamente 10 kHz a aproximadamente 20 MHz . Más preferiblemente, se emplean unas frecuencias de aproximadamente 1 MHz a aproximadamente 16 MHz . El ultrasonido puede ser continuo o pulsado, y la intensidad y la duración del tratamiento pueden ser determinadas por los expertos en la técnica dependiendo del paciente y del nivel deseado de administración de fármaco requerido. Generalmente, en la fonoforesis se aplican unas intensidades menores que aproximadamente 2 W/cm^2 .
- Como alternativa, puede emplearse una sonomacroporación. Si se emplea la sonomacroporación, generalmente se usarán unas intensidades acústicas mayores que 2 W/cm^2 hasta aproximadamente 40 W/cm^2 en combinación con unas frecuencias de aproximadamente $10\text{-}100 \text{ kHz}$, más preferiblemente $20\text{-}80 \text{ kHz}$. La sonomacroporación es lo más útil para potenciar la permeación de moléculas más grandes que tienen unos pesos moleculares de aproximadamente $400\text{-}600 \text{ kDa}$.
- Las anteriores composiciones y métodos de administración pueden emplearse para realizar los diversos usos de la presente invención, si se desea. Así, cualquiera de las composiciones descritas puede emplearse para tratar cualquiera de las diversas dolencias, trastornos musculares u otros trastornos que se describen en la presente.
- En los siguientes ejemplos, una "dosis" se refiere a la cantidad de toxina utilizada durante una administración a un paciente. Una dosis puede aplicarse a uno o más sitios. Un "tratamiento" se refiere al número total de dosis administradas a un paciente para lograr el efecto deseado. Cien unidades de la mezcla de GTX 2 y GTX 3, determinadas mediante el ensayo de ratón, son equivalentes a $25 \mu\text{g}$ de GTX 2 y GTX 3, determinados mediante HPLC-FLD.

Ejemplo 1

- Una unidad de actividad se corresponde con una cantidad de la composición necesaria para bloquear las contracciones musculares del bíceps crural de la pata de una raza de ratón CF1 albino o BALBC de 20 gramos durante $1,5$ a $2,0$ horas. La toxina se inyectó por vía intramuscular en el bíceps crural de la pata derecha del ratón en un volumen de $0,5 \text{ ml}$. La pata izquierda se empleó como control. Esto se realizó en tres ratones y se ensayó el efecto paralizante cada 30 minutos durante las primeras dos horas, y después cada $2, 4, 8$ horas y durante la noche. Dependiendo de la dosis inyectada, el efecto paralizante puede durar 24 horas o más. Este ejemplo confirma la naturaleza reversible del efecto de las toxinas y demuestra que la duración del efecto puede controlarse variando la

dosificación de las toxinas.

Ejemplo 2 - Fibromialgia

Cada dosis de toxina contiene de 10 a 400 unidades de actividad de una mezcla de goniautoxinas (GTX2/GTX3) y se infiltra por vía intramuscular localmente en 2 a 20 puntos del músculo según el diagrama mostrado en la figura 1.

5 Cada punto de inyección recibe de 0,1 a 0,2 ml (de 10 a 20 unidades) de disolución de toxina, que contienen 100 unidades de actividad de la mezcla de GTX2/GTX3 por mililitro de disolución. El vehículo es cloruro de sodio al 0,9 % en disolución estéril sin conservantes. Esta dosis puede repetirse, por ejemplo, cada cuatro semanas, según lo recete el médico, o según las necesidades del paciente para minimizar el dolor.

Se alistaron diez pacientes en un estudio abierto. Los pacientes necesitan cumplir criterios clínicos especificados.

10 Tras la evaluación y la admisión en el estudio, los pacientes reciben la toxina como se describió anteriormente. Dependiendo de la sintomatología y de los puntos dolorosos locales de cada paciente, el médico determina el número de puntos de infiltración, siguiendo el esquema general de sitios de inyección mostrado en la figura 1. Los diez pacientes indicaron un alivio completo del dolor, que comenzaba 20 minutos después de cada administración. Los pacientes recibieron un seguimiento durante un periodo de tres meses después de una única administración, y

15 solo 2 pacientes sufrieron una recaída con síntomas dolorosos a las 4 y 8 semanas después del tratamiento.

Ejemplo 3 - Cefalea tensional (dolor de cabeza tensional)

Cada dosis de toxina contiene de 10 a 400 unidades de actividad de una mezcla de goniautoxinas (GTX2/GTX3) y se infiltra por vía intramuscular localmente en 2 a 10 puntos del músculo según el diagrama mostrado en la figura 2.

20 Cada punto de inyección recibe 0,1 ml (10 unidades) de disolución de toxina, que contienen 100 unidades de actividad de la mezcla de GTX2/GTX3 por mililitro de disolución. El vehículo es cloruro de sodio al 0,9 % en disolución estéril sin conservantes. Esta dosis puede repetirse, por ejemplo, cada cuatro semanas, según lo recete el médico, o según las necesidades del paciente.

Se alistaron veinte pacientes en un estudio abierto. Los pacientes tenían que cumplir los siguientes criterios clínicos: tenían que ser pacientes crónicos que sufrían una cefalea tensional no vascular primaria al menos dos veces por

25 semanas, y debían de haber sido tratados previamente por este trastorno con analgésicos, relajantes musculares sistémicos, infiltración con corticosteroides local, o antidepresivos. Tras la evaluación y la admisión en el estudio, el médico determina el número de puntos de infiltración para la toxina, básicamente siguiendo el esquema general de sitios de inyección descrito anteriormente con referencia a la figura 2.

Los resultados indican que los veinte pacientes indicaron un alivio completo del dolor, que comenzaba 20 minutos

30 después de la administración. Los pacientes recibieron un seguimiento durante un periodo de aproximadamente tres meses después de una única administración. Hasta la fecha, solo 4 de los pacientes han sufrido una recaída de dolor suave por cefalea tensional, de 4 a 6 semanas después del tratamiento.

Ejemplo 4 - Espasmo hemifacial (no según la invención)

Cada dosis de toxina contiene de 10 a 400 unidades de actividad de una mezcla de goniautoxinas (GTX2/GTX3) y se infiltra por vía intramuscular localmente en los músculos orbitales a través de 2 a 4 puntos de inyección. Pueden

35 emplearse otros puntos de inyección local en otros músculos faciales, según lo determine el médico y/o según la gravedad de la patología en cada paciente. Cada punto de inyección recibe de 0,1 a 0,4 ml (de 10 a 40 unidades) de disolución de toxina, que contienen 100 unidades de actividad de la mezcla de GTX2/GTX3 por mililitro de disolución. El vehículo es cloruro de sodio al 0,9 % en disolución estéril sin conservantes. Esta dosis puede repetirse

40 cada 2-4 semanas, según lo recete el médico, o según las necesidades del paciente.

Se han tratado unos pocos voluntarios para el espasmo hemifacial. Dependiendo de la sintomatología del paciente, el médico determina el número de puntos de inyección (de 2 a 20).

La figura 3A muestra un paciente con espasmo hemifacial permanente que era resistente a la toxina botulínica A. Se

45 administró la toxina GTX como se describió anteriormente. Después de dos minutos tras la inyección, los músculos faciales se relajaron como se muestra en la figura 3B. Este efecto duró una semana.

Ejemplos 5-7 - Cremas para la administración tópica

Crema n.º 1	
Ingrediente	% en p/p
Agua hasta	100,00
Propilenglicol	5,00
Monoestearato de glicerilo	4,50
Escualeno	4,50
Caprato/dicaprilato de propilenglicol	4,00
Ciclometicona	3,00
Lactato de cetilo	2,50
DMDM hidantoína (y) carbamato de propinilbutilo yodo	0,15
Estearato de glicerilo/estearato de PEG 100	0,80
Polímero reticulado de PVM/MA decadieno	0,25
Trietanolamina	0,16
Alfa-tocoferol (y) palmitato de ascorbilo (y) lecitina (y) estearato de glicerilo (y) oleato de glicerilo (y) ácido cítrico	0,05
EDTA disodio	0,02
Toxinas GTX2/GTX3	0,01-0,0001

Crema n.º 2	
Ingrediente	% en p/p
Agua hasta	100,00
Poli(metacrilato de glicerilo)	5,00
Poliisobuteno hidrogenado	5,00
Propilenglicol	5,00
Caprato/dicaprilato de propilenglicol	4,00
Alcohol cetílico	3,00
Ciclometicona	2,00
Diazolidinilurea (y) metilparabeno (y) propilparabeno (y) propilenglicol	1,00
Alcohol cetearílico (y) cetareth 20	0,70

Dioleato de metilglucosa	0,50
Trietanolamina	0,28
Alfa-tocoferol (y) palmitato de ascorbilo (y) lecitina (y) estearato de glicerilo (y) oleato de glicerilo (y) ácido cítrico	0,05
EDTA disodio	0,02
Toxinas GTX2/GTX3	0,01-0,0001

Crema n.º 3	
Ingrediente	% en p/p
Agua hasta	100,00
Diesterato de glicerilo (y) estearato de PEG-150 (y) estearato de glicerilo (y) alcohol cetearílico (y) alcohol cetílico (y) ácido esteárico	5,30
Glicerina	2,00
Carbonato de dicaprililo	2,00
Diazolidinilurea (y) carbamato de propinilbutilo yodo	1,00
Dimeticona	0,50
poliacrilato de sodio	0,35
Alcohol cetílico	0,30
Alfa-tocoferol (y) palmitato de ascorbilo (y) lecitina (y) estearato de glicerilo (y) oleato de glicerilo (y) ácido cítrico	0,05
Trietanolamina	0,05
EDTA disodio	0,02
Toxinas GTX2/GTX3	0,01-0,0001

Ejemplo 8 - Ungüento

Vaselina	75,000 % en p/p
Sesquiolato de sorbitano	10,000 % en p/p
Cera blanca	10,000 % en p/p
Toxinas GTX2/GTX3	0,01-0,0001 %
Agua	hasta 100 %

Objetivo de los ingredientes:

Vaselina: base para ungüento emoliente

Sesquioleato de sorbitano: emulgente, potenciador de la penetración

Cera blanca: espesante, estabilizante

5 Procedimiento de composición:

Fundir la vaselina, el sesquioleato de sorbitano y la cera blanca a 60 °C y mezclar hasta que sea uniforme. Incorporar lentamente la disolución acuosa de la toxina y continuar mezclando hasta que el ungüento se cuaje.

Ejemplo 9

- 10 Se administraron dosis de 200 unidades hasta 5.000 unidades de una mezcla de GTX 2 y GTX 3, tal como se emplearon en el ejemplo 2, mediante inyección en el esfínter anal interno de voluntarios normales. Estas dosis fueron bien toleradas, sin efectos secundarios adversos o negativos. Los voluntarios permanecieron sanos durante y después de la inyección local de esta cantidad relativamente grande de toxinas.

Ejemplo 10 (no según la invención)

- 15 Se estudiaron diez hombres adultos sanos de entre 24 y 48 años con un tono del esfínter normal (presión en reposo menor que 72 mmHg determinada mediante manometría anorrectal). Los sujetos de ensayo no presentaban patologías anorrectales, tales como hemorroides, fístulas o abscesos. Antes de la intervención, se realizaron ensayos que incluyeron una manometría anorrectal, una electromiografía, un hemograma, un panel metabólico básico y un análisis de orina.

- 20 Una dosificación de 100 unidades de actividad de una combinación de GTX-2 y GTX-3, en una proporción de aproximadamente 2:1, en un volumen total de 1,0 ml se infiltró localmente en ambos lados del esfínter anal interno (0,5 ml a cada lado) con una jeringa para insulina (calibre 25). La mezcla de GTX-2 y GTX-3 fue purificada de marisco recogido en un fiordo de la Patagonia chilena que se descubrió que estaba muy contaminado por toxinas de PSP, empleando métodos de purificación convencionales.

- 25 Dos minutos después de la inyección se realizó una manometría anorrectal. Se midieron y se registraron las presiones en reposo y de contracción voluntaria y se compararon con las mediciones de la línea de base. También se midieron y se registraron los reflejos recto-anales y corticales-anales en cada participante antes y después de la inyección de toxina. Las presiones del canal anal se registraron mediante una técnica de arrastramiento estacionario con un equipo de perfusión con microglobo relleno de agua y transductor externo (PVB). El registro y el análisis del recorrido se realizaron mediante un sistema por ordenador (polígrafo ID de 8 canales, Metronic Polygraph con
30 Polygram 98 ver. 2.2).

Las presiones anales en reposo se registraron en milímetros de mercurio con la técnica de arrastramiento estacionario y el ordenador identificó el promedio de presión. La máxima contracción voluntaria se evaluó mediante las contracciones voluntarias del esfínter anal de cada participante. La amplitud se expresó en mililitros de mercurio.

- 35 Los participantes se evaluaron a las 24 y 48 horas, después de una semana y después de 12 días. Se recogieron muestras de sangre y de orina de cada participante una semana después de la inyección para el análisis en laboratorio. Los niveles de toxina en la orina se midieron 4 horas después de la inyección. Se registró el pulso y la presión sanguínea, así como cualquier efecto secundario y puntuación de dolor en cada visita. Las puntuaciones de dolor de la inyección y el dolor dos minutos después de las inyecciones se determinaron consultando a los participantes empleando una escala de dolor de 1-10, siendo 10 el valor máximo de dolor.

- 40 Se determinaron los resultados a largo plazo después de una mediana de seguimiento de 12 meses mediante comunicación personal con los participantes y mediante un examen clínico a petición de los participantes.

- Ninguno de los participantes abandonó el estudio y ninguno presentó efectos secundarios adversos o negativos. Los ensayos en laboratorio no mostraron ningún cambio significativo y no se detectó toxina en las muestras de orina recogidas 4 horas después de la inyección. La detección de la toxina se realizó mediante una cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) con detección fluorescente en línea; el límite de detección de este método es de 1
45 microgramo en 10 ml. Esto también se corresponde con el hecho de que las toxinas de PSP, una vez inyectadas, inmediatamente entran en el medio extracelular produciendo una dilución.

La tabla 3 es un resumen de los resultados del ensayo. Tal como muestra la tabla 3, todos los participantes mostraron una relajación del esfínter anal dentro de 30 segundos después de la inyección, según se determinó mediante un examen anorrectal clínico durante la inyección y después de dos minutos empleando una manometría anorrectal. Todos los participantes manifestaron que sentían la anestesia anal durante un tiempo promedio de 59,5 minutos $\pm$ 7,12 minutos (valor promedio $\pm$ desviación estándar) y una sensación hipotónica en el esfínter durante 40,0 $\pm$ 4,20 minutos. Ninguno de los participantes mostró incontinencia de flatos ni incontinencia fecal transitoria.

Tabla 3 - Síntomas y efectos secundarios

Voluntarios adultos sanos	10
Dolor durante la inyección (en una escala de 1-10)	5,55 $\pm$ 0,4
Dolor 2 minutos después de la inyección	100 % sin dolor
Sensación anestésica anal (tiempo)	59,50 $\pm$ 7,12 minutos (n = 9)
Sensación de relajación del esfínter	40,0 $\pm$ 4,20 minutos (n = 9)
Incontinencia de flatos	Ninguna
Incontinencia fecal	Ninguna
Evaluación clínica	Relajación inmediata
Efectos secundarios	Ninguno
Otros	Todos asintomáticos después de 24 horas

La tabla 4 es un resumen de los registros manométricos anorrectales. El registro manométrico mostró una disminución significativa en la presión de contracción voluntaria máxima anal. Dos minutos después de la inyección, la presión era de 55,2 $\pm$ 6,2 % (valor promedio $\pm$ desviación estándar) de los valores de la línea de base, una disminución del 44,8 %. Veinticuatro horas después de la inyección, la disminución en la presión de contracción voluntaria máxima anal aumentó hasta 53 % del valor de la línea de base. Quince días después de la inyección, todas las contracciones voluntarias máximas anales habían vuelto a los valores de la línea de base. Una electromiografía (EMG) registrada antes de la inyección y después de la inyección indicó que la inyección casi eliminó la actividad muscular. En el examen de seguimiento de 12 meses (seguimiento a largo plazo), ninguno de los participantes mostró efectos adversos o laterales sistémicos (concretamente, problemas anorrectales).

Tabla 4 - Registros de manometría anorrectal

Presiones máximas en reposo	66 $\pm$ 5,8 mm Hg (n = 10)
Presión máxima de contracción voluntaria (MVCP)	
Preinyección	126 $\pm$ 11,5 mm Hg (n = 10)
2 minutos después de la inyección	69,5 $\pm$ 5,8 mm Hg (n = 10)
24 horas después de la inyección	59,2 $\pm$ 7,2 mm Hg (n = 10)
% de MVCP 2 minutos después de la inyección	55,2 $\pm$ 6,2 % (n = 9)
% de MVCP 24 horas después de la inyección	47,0 $\pm$ 6,8 % (n = 5)

Reflejo recto-anal (después de 60 cc)	100 % de retención
Reflejo cortical-anal	100 % de retención

Tal como puede observarse en la tabla 4, se logró la relajación completa del esfínter anal después de la administración de una mezcla de GTX-2 y GTX-3 en 100 % de los participantes inmediatamente. Esto indica que la inyección de estas toxinas localmente produce paresia en el esfínter. Esta relajación se confirmó mediante evaluación clínica anal realizada por coloproctólogos durante la inyección. La inyección de la toxina no produjo ningún efecto secundario de larga duración, tal como incontinencias de flatos o fecales, y los reflejos recto-anales y corticales-anales permanecieron normales. El nivel de toxina inyectada bloquea la contracción extra del músculo, pero deja la fuerza suficiente para proporcionar una actuación normal.

- 5 La aplicación periférica local de las toxinas interfiere con la transmisión neuromuscular, alterando el potencial de acción que produce una parálisis temporal del esfínter. El modo de acción de la GTX se dirige al músculo inyectado y no afecta a otros músculos en el área. Los efectos paréticos indican que la inyección local del esfínter dura 12 días. No se producen efectos secundarios, el uso de esta toxina inyectada localmente es seguro y eficaz, en particular para su uso en el esfínter anal. La inmovilización del tejido en curación es un principio terapéutico fundamental y los tratamientos que emplean toxinas paralíticas pueden ser eficaces para la remisión de otras patologías relacionadas con músculos, tales como las descritas anteriormente.

Ejemplo 11 (no según la invención)

Cincuenta adultos con unas edades entre 18 y 70 con fisuras anales sintomáticas se evaluaron para su inclusión en un estudio para ensayar los efectos de la eficacia de la infiltración local de GTX en el tratamiento de la fisura anal mediante la reducción del tono anal para estimular el proceso de curación y eliminar la necesidad de una intervención quirúrgica, así como para proporcionar una alternativa segura y eficaz a los tratamientos con ungüentos.

Los pacientes se evaluaron para los siguientes criterios de inclusión: evidencia de úlceras anteriores, posteriores o ambas circunscritas, endurecimiento de los bordes y parte posterior de fibras horizontales del esfínter anal interior, con síntomas de dolor posdefecatorio o permanente, sangrado o ambos. Los pacientes con una historia de fisura anal de dos o más meses de duración se consideraron crónicos. La tabla 5 contiene los detalles de los pacientes seleccionados para el estudio. Se excluyeron de este estudio los pacientes menores de 18 o mayores de 70 años, y también las pacientes embarazadas o los pacientes que tenían una fisura anal asociada con otros trastornos, tales como hemorroides, fístulas o abscesos anales.

Tabla 5 - Características de los pacientes con fisura anal

Característica	Pacientes (N = 50)
Sexo (H/M)	17/33
Edad promedio (años)	35,9 ± 13,1
Dolor espontánea (n.º de pacientes)	46
Dolor posdefecatorio (n.º de pacientes)	50
Sangrado (n.º de pacientes)	49
Duración promedio de los síntomas (meses)	24,4 ± 39,7
Agudos/crónicos	17/33
Localización (posterior/anterior/bilateral)	32/8/5
Historia de estreñimiento (n.º de pacientes)	42

Tratamiento conservador previo (n.º)	36
Tratamiento quirúrgico previo (n.º)	2

Los criterios de curación y de valoración principal del estudio fueron el alivio del dolor y la epitelización de la fisura. Los participantes fueron informados con detalle acerca de la acción y el mecanismo de la GTX y todos los pacientes incluidos suministraron su consentimiento escrito. El estudio fue un ensayo doble ciego aleatorizado en el que los

5 pacientes se diagnosticaron y se inyectaron con una mezcla de GTX-2 y GTX-3 o una disolución placebo de cloruro de sodio al 0,9 %. El estudio se abrió por razones humanitarias y éticas después de que 15 pacientes tratados con placebo no mostraron mejoría o sus trastornos empeoraron y los pacientes inyectados con GTX mostraron una mejoría marcada después de tres semanas de tratamiento.

10 La dosificación de ensayo consistió en 100 unidades de actividad de una mezcla de GTX-2 y GTX-3 en un volumen de 1,0 ml, que se infiltró localmente en ambos lados de la fisura anal, en el esfínter anal interno, en volúmenes iguales. La inyección se realizó con una aguja para insulina (calibre 25).

15 Las presiones anales se midieron y se registraron como se describió anteriormente. Los pacientes se evaluaron clínicamente después de 7, 14 y 28 días tras la inyección. Se evaluó el dolor durante la inyección y dos minutos después pidiendo a los pacientes que puntuasen su dolor en una escala de 1 a 10, siendo 10 el valor de dolor máximo. No se recetaron ablandadores de las deposiciones, laxantes de masa ni baños de asiento. Se determinaron los resultados a largo plazo en el examen de seguimiento de 12 meses.

Tabla 6 - Síntomas y efectos secundarios en pacientes después del tratamiento

Número de dosis necesarias	2,6 ± 1,3
Promedio de tiempo de curación (días)	17,6 ± 9,0
Dolor durante la inyección	5,8 ± 2,3
Dolor 2 minutos después de la inyección	1,6 ± 1,2
Duración del sangrado (después de la primera inyección, días)	1,2 ± 0,9
Duración del dolor (después de la primera inyección, días)	2,1 ± 0,7
Incontinencia de flatos	Ninguna
Incontinencia fecal	Ninguna
Examen digital (relajación del esfínter inmediata)	100 %
Efectos secundarios	Ninguno en 100 % de los pacientes

Tabla 7 - Registros de manometría anorrectal

Presiones máximas en reposo (MRP) (N = 50 pacientes)	
Antes de la inyección	108,8 ± 24,9
2 minutos después de la inyección	61,1 ± 22,8
% de MRP 2 minutos después de la inyección	56,2 ± 12,5
Presiones máximas de contracción voluntaria (MVCP) (N = 50 pacientes)	

Presiones máximas en reposo (MRP) (N = 50 pacientes)	
Antes de la inyección (mmHg)	159,9 ± 32,8
2 minutos después de la inyección	118,8 ± 12,7
% de MRP 2 minutos después de la inyección	74,3 ± 13,1
Reflejos	
Recto-anal (% mantenido)	100
Cortical (% mantenido)	100

- Ninguno de los cincuenta pacientes alistados en el estudio presentó efectos secundarios adversos o negativos durante o después del ensayo. Tal como se muestra en la tabla 7, 100 % de los pacientes mostraron una relajación del esfínter anal inmediata después de la inyección, según se detectó mediante examen digital y manometría anorrectal. Durante el examen digital, los coloproctólogos detectaron la reducción en el tono anal y todos los pacientes declararon que sentían la anestesia anal después de la inyección. El examen siete días después de la inyección mostró un tono anal muy reducido en todos los pacientes. No se observó incontinencia y todos los pacientes mantuvieron los reflejos recto-anales y corticales-anales (véase la tabla 6).
- La tabla 7 demuestra una disminución significativa en las presiones máximas de reposo ("maximum resting pressures", MRP) en todos los pacientes, según indican los registros manométricos. Los registros de MRP disminuyeron de $108,8 \pm 24,9$ a $61,1 \pm 22,8$ mmHg (valor promedio $\pm$ desviación estándar), que disminuyeron hasta $56,2 \pm 12,5$ de los valores de la línea de base de MRP. Esto representa una reducción promedio del 43,8 %. De modo similar, la presión máxima de contracción voluntaria ("maximum voluntary contraction pressure", MVCP) disminuyó hasta $74,3 \pm 13,1$ de los valores de la línea de base de MVCP, una reducción promedio del 25,7 %.
- Los pacientes con fisuras anales agudas dejaron de sangrar dentro de 48 horas tras la inyección. En el examen del día siete después de la inyección, estos pacientes mostraron una epitelización de la lesión con dolor modesto solo después de defecar. En el examen del día 14 después de la inyección, todos los pacientes mostraron una epitelización total con formación de cicatriz.
- Los pacientes con fisuras anales crónicas también dejaron de sangrar dentro de 48 horas. En el examen digital del día siete después de la inyección, 50 % de los pacientes con fisuras anales crónicas mostraron una epitelización similar a la de los pacientes agudos. No obstante, la epitelización fue evidente en el examen del día 14 después de la inyección y la epitelización fue completa en el examen del día 28 después de la inyección en 98 % de los pacientes con fisura anal crónica. Todos los pacientes no sufrían dolor después de defecar y eran asintomáticos.
- Un paciente sufrió una recaída 3 meses después de la inyección y requirió una intervención quirúrgica. Este paciente fue una mujer de 59 años con una historia de ocho años de fisuras anales recurrentes acompañadas de periodos de intenso dolor y sangrado, que se complicaban aún más con una infiltración subfissural y tendencia al sangrado. Su lectura de la manometría anorrectal en la línea de base mostró un MRP de 118 mmHg y una MVCP de 171 mmHg. El resto de los pacientes en el estudio permanecieron asintomáticos y sanos. Después de un seguimiento de 38 meses, solo dos pacientes presentaron una recurrencia de la fisura anal que requería un tratamiento diferente.
- Los resultados indican que 100 % de los pacientes experimentaron un esfínter anal relajado inmediatamente después de la infiltración. La paresia se produce en los esfínteres internos y se proporciona una reducción concurrente del tono anal. No se observaron incontinencias de flatos ni fecales y todos los pacientes mantuvieron los reflejos anales y corticales-anales funcionales, lo cual sugiere que la infiltración bloquea la contracción extra del músculo, pero deja la fuerza suficiente para la actuación normal del músculo. Las inyecciones repetidas no produjeron ningún problema ni efectos secundarios. El efecto parético duró más de una semana. En el examen a los 12 meses no se observaron efectos secundarios.
- De los cincuenta pacientes en el estudio, 3 de los pacientes agudos y 33 de los pacientes crónicos habían sido previamente tratados de forma conservadora con baños de asiento, ablandadores de las deposiciones, dietas con alto contenido en fibra, regulación del intestino y ungüentos tópicos sin efecto (no se curaron). La tasa de curación de este estudio fue de 98 % dentro de 28 días para todos los pacientes, pero los 17 pacientes agudos se curaron dentro de 15 días. Estos resultados muestran una eficacia mayor que otros tratamientos farmacéuticos (BoTox, nitroglicerina o nifedipina).

- Este ejemplo enfatiza que el tratamiento con GTX produce unos efectos de relajación muscular sustancialmente inmediatos y de duración relativamente larga y puede emplearse de modo beneficioso para tratar una diversidad de trastornos. El tratamiento con GTX reduce el periodo de tiempo de inducción de la desnervación química. La GTX, cuando se administra en una dosificación de actividad de 100 unidades, produce una desnervación química reversible de doce días de duración, por contraste con el tratamiento con BoTox que produce una desnervación química irreversible de tres meses o más de duración, junto con lesiones estructurales proteolíticas. La inactivación muscular persiste hasta que crecen nuevas fibrillas del nervio, formando nuevas placas de unión en nuevas áreas de la pared de la célula muscular.
- La anterior descripción detallada de las diversas realizaciones de la invención se ha presentado solo como ilustración y descripción y no debe interpretarse que limite el alcance de la invención de ninguna manera. Los expertos en la técnica se darán cuenta de que pueden realizarse muchas modificaciones y variaciones dentro del alcance de las presentes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. El uso de una composición que incluye al menos una 3,4-propinoperhidropurina tricíclica seleccionada de GTX-2 y GTX-3, y un vehículo farmacológicamente aceptable, para la fabricación de un medicamento para tratar al menos una dolencia seleccionada de la fibromialgia, el dolor de articulaciones, el dolor posoperatorio, el dolor de cuello, el dolor de espalda y la cefalea tensional.
2. El uso de la reivindicación 1, en el que la composición incluye tanto GTX-2 como GTX-3.
3. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en el que la cantidad eficaz de dicha composición contiene de aproximadamente 1 a aproximadamente 5000 unidades de actividad.
4. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en el que la cantidad eficaz de dicha composición contiene de más de 32 a aproximadamente 1000 unidades de actividad.
5. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en el que la cantidad eficaz de dicha composición contiene de más de 40 a aproximadamente 1000 unidades de actividad.
6. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en el que la cantidad eficaz de dicha composición contiene de aproximadamente 50 a aproximadamente 500 unidades de actividad.
7. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en el que la cantidad eficaz de dicha composición contiene de aproximadamente 75 a aproximadamente 200 unidades de actividad.
8. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que dicha composición incluye además una neurotoxina seleccionada de saxitoxina, neosaxitoxina, descarbamolsaxitoxina, toxina del tétanos y toxina botulínica A.
9. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que dicha composición incluye además un anestésico local.
10. El uso de la reivindicación 9, en el que el anestésico local se selecciona de: benzocaína, tetracaína, mepivacaína, prilocaína, etidocaína, bupivacaína y lidocaína.
11. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en el que el medicamento está adaptado para la administración mediante inyección.
12. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en el que el medicamento está adaptado para la administración tópica.
13. El uso de la reivindicación 12, en el que el medicamento incluye de aproximadamente 0,0001 % a aproximadamente 0,01 % en peso de uno o más compuestos de fórmula I, basándose en el peso total de la composición.
14. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en el que el medicamento está adaptado para la administración transdérmica.
15. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en el que la dolencia es el dolor de articulaciones.
16. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en el que la dolencia es la fibromialgia.
17. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en el que la dolencia es el dolor posoperatorio.
18. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en el que la dolencia es el dolor de cuello o de espalda.
19. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en el que la dolencia es la cefalea tensional.

Figura 1: Puntos de inyección de GTX para pacientes con fibromialgia

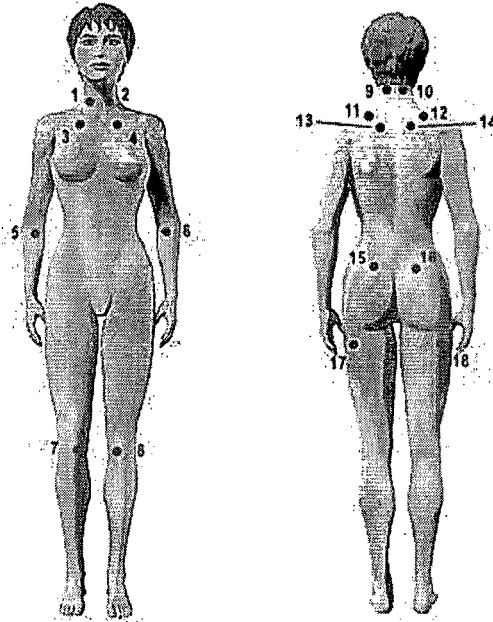


Figura 2: Puntos de inyección de GTX para pacientes con cefalea tensional
(dolor de cabeza tensional)

CEFALEA TENSIONAL: Puntos Gatillo e Infiltrados

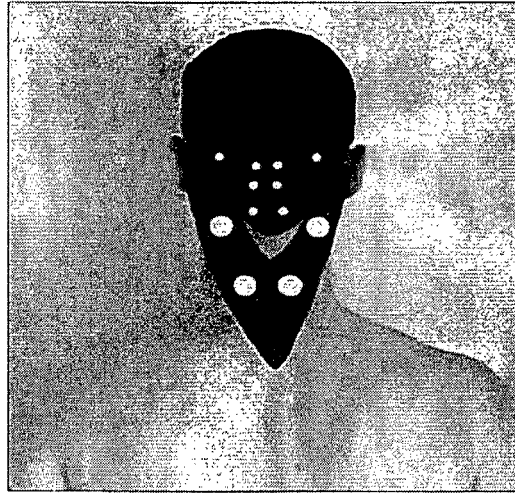




Figura 3A. Paciente con espasmo hemifacial permanente antes de la aplicación de la toxina



Figura 3B. Paciente con espasmo hemifacial permanente después de la aplicación de la toxina