



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 340 450**

(51) Int. Cl.:

A01N 37/20 (2006.01)

A61K 31/198 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **98946099 .3**

(96) Fecha de presentación : **17.09.1998**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1041880**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **11.10.2000**

(54) Título: **Un suministro de arginina para el calentamiento de tejidos fríos/enfriados.**

(30) Prioridad: **17.09.1997 US 932227**
17.09.1997 US 932595
17.09.1997 US 936188
17.09.1997 US 936189

(73) Titular/es:
Strategic Science & Technologies, L.L.C.
58 Charles Street
Cambridge, Massachusetts 02141, US

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
02.06.2010

(72) Inventor/es: **Fossel, Eric**

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
02.06.2010

(74) Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

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

Un suministro de arginina para el calentamiento de tejidos fríos/enfriados.

5 Antecedentes de la invención

Campo de la invención

Esta invención se refiere en general a un vehículo de suministro, tópico u oral, que contiene sustancias que incluyen arginina, L-arginina y alquil-ésteres de L-arginina. El propósito de este vehículo de suministro es inducir arginina o L-arginina en tejidos humanos o de mamífero con el propósito de producir efectos beneficiosos tales como el calentamiento de tejidos fríos o enfriados.

Técnica anterior

15 Los métodos para mejorar el riego sanguíneo local han sido muchos y consisten en enfoques tanto sistémicos como tópicos. Podrían obtenerse muchos efectos beneficiosos en el caso de que se consiguiera mejora del riego sanguíneo local, dado que el deterioro del riego sanguíneo local causa una diversidad de consecuencias negativas. Entre estas se encuentran manos y pies fríos, ciertas formas de impotencia, calvicie, y úlceras en las piernas.

20 La base fundamental para el tejido frío de las manos, dedos, pies y dedos los pies así como otros tejidos fríos es un riego sanguíneo insuficiente en el tejido. Se ha sugerido por algunos que el aumento del riego sanguíneo por relajación de los vasos sanguíneos, particularmente vasos pequeños y muy pequeños cantará el tejido frío. Sin embargo, muchos intentos de calentamiento por el uso de agentes que producen vasodilatación y por consiguiente riego sanguíneo incrementado han dado resultados negativos.

30 Previamente, las manos o pies fríos se han tratado utilizando calcetines o guantes cálidos, a veces incluso calcetines o guantes que están calentados mecánicamente. El uso de paquetes térmicos e inserciones en guantes o zapatos que generan calor por reacciones químicas han sido también soluciones potenciales. Otro método de tratamiento es la aplicación de ciertos linimentos que son irritantes. Estos linimentos incluyen la sustancia derivada del pimiento rojo, pimienta, y su extracto fuente oleoresina de pimienta. Más recientemente, se han utilizado cremas tópicas que contienen nitroglicerina. Sin embargo, la nitroglicerina es un fármaco cardioactivo, y por tanto su uso genera problemas acerca de su efecto en el corazón. Aunque todos estos enfoques pueden ser útiles en uno u otro grado, los mismos son a menudo extremadamente transitorios por naturaleza. US 5.595.753 describe formulaciones tópicas y métodos para el tratamiento del dolor hemorroidal y del espasmo de los esfínteres y de la musculatura lisa en el tracto gastrointestinal. US 5.629.002 describe preparaciones cosméticas o farmacéuticas para mejora de la calidad del cabello y estimulación del crecimiento del cabello, comprendiendo las preparaciones L-arginina. WO 9513060 describe que la L-arginina aumenta el riego sanguíneo y puede utilizarse por tanto para formular aplicaciones tópicas para aumento del crecimiento del cabello.

40 Sumario de la invención

De acuerdo con la presente invención, se ha descubierto que el suministro del precursor de óxido nítrico, arginina, sales de L-arginina y alquilésteres de L-arginina (etil, metil, propil, isopropil, butil, isobutil, terc-butil) por un método tópico, produce una diversidad de efectos beneficiosos debido al riego sanguíneo incrementado causado por la liberación subsiguiente de óxido nítrico en la sangre en presencia de un vehículo de suministro que comprende una concentración de sal iónica, en donde la sal iónica tiene una fuerza iónica mayor que dos veces la fuerza iónica fisiológica de la sangre. Estos efectos beneficiosos incluyen el calentamiento de tejidos enfriados o fríos.

50 En una realización importante de la presente invención, cuando un vehículo de suministro que contiene arginina o derivados de arginina en una concentración suficiente para producir los efectos deseados, junto con cloruro de sodio u otras sales en una concentración suficiente para producir un entorno biofísico hostil, se aplica en una forma tópica a un área seleccionada de tejido enfriado o frío, el tejido se calienta subsiguientemente. El calentamiento del tejido está causado por el aumento del riego sanguíneo en el área tratada. Este efecto de calentamiento puede prolongarse, 55 a menudo con una duración de 2 a 18 horas. En personas con tejido muy frío (por ejemplo 22°C) este efecto de calentamiento puede tener una magnitud de 10°C o más.

Otra realización de la presente invención es la aplicación de un vehículo de suministro que contiene arginina o derivados de arginina en una concentración suficiente para producir los efectos deseados, junto con cloruro de sodio u otras sales en una concentración suficiente para producir un entorno biofísico hostil, en una forma tópica.

60 Otra realización de acuerdo con la presente invención es la aplicación de un vehículo de suministro que contiene arginina o derivados de arginina en una concentración suficiente para producir los efectos deseados, junto con cloruro de sodio u otras sales en una concentración suficiente para producir un entorno biofísico hostil y capsaicina u oleoresina de pimienta en concentraciones suficientes para producir el efecto deseado, en una forma tópica.

ES 2 340 450 T3

Objetos de la presente invención

De acuerdo con ello, un objeto primario de la presente invención es prevenir que un tejido de mamífero o humano se enfríe antes de la entrada en situaciones que inducen manos y pies fríos, tales como el esquí u otras actividades de invierno al aire libre por aumento del riego sanguíneo a un área o áreas seleccionadas del cuerpo mediante el uso de una sustancia liberadora de óxido nítrico.

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

En primer lugar, debe entenderse que la invención se describe en sus aspectos globales más generales con una descripción más detallada subsiguiente. Se contempla suministrar arginina o sus derivados para causar efectos beneficiosos por su liberación de óxido nítrico. La presente invención se refiere también al descubrimiento de que un portador o vehículo de arginina expulsará la arginina si contiene, además de la arginina, un agente que hace que la arginina abandone el portador y entre en el tejido.

El vehículo de suministro tópico

Una realización de la presente invención comprende un vehículo de suministro tópico que tiene propiedades de absorción excelente en la piel. Este vehículo de suministro tópico contiene hidrocloruro de L-arginina (12,5% p/v), cloruro de colina (10%), cloruro de sodio (5% p/v) y cloruro de magnesio (5% p/v). Como se utiliza en esta memoria, todas las expresiones de concentración que utilizan la designación "% p/v" deben entenderse como porcentaje en peso referido al volumen total de la preparación con indiferencia de la forma, v.g., crema, tableta, líquido, a no ser que se especifique otra cosa.

Los componentes de la crema base pueden ser los encontrados comúnmente en cremas para las manos, tales como agua (20-80% p/v), aceite mineral (3-18% p/v), estearato de glicerilo (0,5-12% p/v), escualeno (0,2-12% p/v), alcohol cetílico (0,1-11% p/v), estearato de propilenglicol (0,1-11 p/v), aceite de germen de trigo (0,1-6% p/v), estearato de glicerilo (sic) (0,1-6% p/v), miristato de isopropilo (0,1-6% p/v), estearato de estearilo (0,1-6% p/v), polisorbato 60 (0,1-5% p/v), propilenglicol (0,05-5% p/v), acetato de tocopherol (0,05-5%), colágeno (0,05-5%), estearato de sorbitán (0,055%), vitamina A & D (0,02-4% p/v), trietanolamina RTI (0,01-4% p/v), metilparabén (0,01-4% p/v), extracto de aloe vera (0,01-4% p/v), imidazolidinil-urea (0,01-4% p/v), propilparabén (0,01-4% p/v), bha (0,01-4% p/v), hidrocloruro de L-arginina (0,25% a 25% p/v), cloruro de sodio (0,25% a 25% p/v), cloruro de magnesio (0,25% a 25% p/v).

El hidrocloruro de L-arginina proporciona un precursor para la molécula óxido nítrico, NO. El óxido nítrico es la sustancia que relaja los vasos sanguíneos, permitiendo un riego sanguíneo incrementado. La concentración del compuesto basado en L-arginina, v.g., hidrocloruro de L-arginina, está comprendida con preferencia entre aproximadamente 0,25 y 25% p/v.

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

Otros ingredientes activos

Si bien el hidrocloruro de L-arginina es el agente activo preferido para uso como sustancia liberadora de óxido nítrico, podrían utilizarse otros agentes que son también precursores o donantes de óxido nítrico. Específicamente, se prefiere el hidrocloruro de L-arginina debido al hecho de que el mismo es un compuesto existente naturalmente que es no tóxico, altamente soluble y económico. Otros precursores que pueden utilizarse incluyen D,L-arginina, L-arginina, alquilésteres (etil, metil, propil, isopropil, butil, isobutil, terc-butil) de L-arginina y sales de los mismos.

Sales farmacéuticamente aceptables incluyen hidrocloruro, glutamato, butirato, y glicolato.

En el caso de que se utilice un agente activo alternativo, el mismo podría reemplazar simplemente la L-arginina en una preparación de suministro, y utilizarse la preparación como en el caso de la preparación de L-arginina. La crema puede contener capsaicina u oleoresina de pimienta además de L-arginina.

Otros medios de efectuar la absorción

Son posibles una diversidad de portadores para efectuar la absorción. Un enfoque para efectuar la absorción de una molécula altamente cargada tal como L-arginina en el tejido consiste en crear un entorno biofísicamente hostil en el vehículo de suministro de tal modo que la L-arginina pudiera preferir incorporarse en el tejido. Otros enfoques incluyen el empaquetamiento de L-arginina de tal modo que la misma se transporte al tejido y/o neutralizar su carga por derivatización o formación de una sal neutra. Ejemplos de entornos biofísicamente hostiles, incluyen pero sin carácter

ES 2 340 450 T3

limitante, alta fuerza iónica, pH alto o bajo y/o entornos altamente hidrófobos. Ejemplos de empaquetamientos que podrían transportarse al tejido incluyen liposomas o emulsiones de colágeno, péptidos de colágeno y otros componentes de la piel o la membrana basal. Un ejemplo de neutralización o de la carga incluye la sal glutamato de arginina que es electrónicamente neutra. Otras sales de arginina aceptables se han indicado anteriormente en esta memoria.

5 En cada caso de creación de un entorno biofísico hostil para el agente activo, el agente se añadía a una preparación apropiada. En el caso de crear un ambiente iónico de fuerza iónica alta, se añadían sales tales como, pero sin carácter limitante, cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de colina, cloruro de litio solos o en combinación en alta concentración a fin de alcanzar una fuerza iónica mayor que dos veces la fuerza iónica de la sangre. Otras moléculas 10 altamente cargadas tales como polilisina, poliglutamina, poliaspartato o copolímeros de tales aminoácidos cargados pueden utilizarse para crear el entorno biofísico hostil.

15 Alternativamente, puede crearse un entorno biofísico hostil poniendo la L-arginina altamente cargada en un entorno aceitoso hidrófobo tal como una crema de base aceite que contiene poco o nada de agua. La hidrofobicidad preferida o rho (ρ) es mayor que dos veces la hidrofobicidad fisiológica de la sangre. La absorción puede verse favorecida adicionalmente por combinación del uso de entornos biofísicos hostiles con el uso de agentes de penetración tales como la oleoresina de pimienta o sus constituyentes o moléculas que contienen anillos heterocíclicos a los cuales están unidas cadenas hidrocarbonadas.

20 Si el entorno hostil seleccionado es un entorno de pH alto o bajo, el intervalo de pH preferido está comprendido aproximadamente entre 3 y 11 pH.

Aplicaciones clínicas

Ejemplo 1

En este ejemplo, se proporcionó a una persona con dedos muy fríos la crema de calentamiento arriba indicada constituida por un vehículo de suministro de crema penetrante, hidrocloruro de L-arginina (15% p/v), y cloruro de sodio (10% p/v). La temperatura superficial de los dedos de la mano derecha del individuo variaba entre 21°C y 30 24°C. La crema de calentamiento se aplicó por frotamiento de la misma sobre la piel. Se midieron las temperaturas superficiales de cada dedo a intervalos de 15 minutos durante la primera hora. En el intervalo de 15 minutos inicial 35 después de la administración de la crema de calentamiento, había comenzado a producirse un efecto identificable con temperaturas superficiales de diversos dedos que aumentaban hasta 26°C a 29°C. El efecto máximo se alcanzó a los 45 minutos, con temperaturas en la superficie de diversos dedos que alcanzaban 31°C a 34°C. El efecto se mantuvo durante al menos 4 horas.

Ejemplo 2

40 En este ejemplo, una persona (mujer, de 52 años) con dedos muy fríos se proporcionó de la crema de calentamiento anterior constituida por un vehículo de suministro de crema penetrante, hidrocloruro de L-arginina (12,5%), cloruro de colina (10%), cloruro de magnesio (5%) y cloruro de sodio (5%). La temperatura de la superficie de los dedos de la mano izquierda de dicha persona variaba desde 21 a 24°C. La crema de calentamiento se aplicó por frotamiento de la misma en la piel. Se midieron las temperaturas superficiales de cada dedo a intervalos de 15 minutos durante 45 la primera hora. En el intervalo inicial de los 15 minutos después de la administración de la crema de calentamiento, 50 había comenzado a producirse un efecto notable, elevándose las temperaturas superficiales de diversos dedos a un valor comprendido entre 26 y 29°C. El efecto máximo se alcanzó a los 45 minutos, alcanzando las temperaturas en la superficie de diversos dedos 31 a 34°C. El efecto se mantuvo durante al menos 4 horas.

50 Como se ilustra por los ejemplos, puede apreciarse por tanto que la presente invención proporciona un método para administrar una sustancia liberadora de óxido nítrico en un vehículo de suministro que, cuando se aplica a tejido frío, y a menudo doloroso, causa un aumento en la temperatura de la piel por utilización de uno de los mecanismos propios del cuerpo para producir calor. Este efecto se alcanza proporcionando en el sitio local, el sustrato bioquímico a partir del cual se produce la sustancia controladora, óxido nítrico. El óxido nítrico causa aumentos en el riego sanguíneo local, lo que da como resultado calentamiento.

ES 2 340 450 T3

REIVINDICACIONES

1. Una composición para uso como medicamento para aplicación tópica con objeto de aumentar el riego sanguíneo para calentamiento de tejido frío o enfriado, comprendiendo la composición:
 - 5 una sustancia liberadora de óxido nítrico seleccionada del grupo constituido por L-arginina, sales de L-arginina y alquilésteres de L-arginina, en donde el alquilo se selecciona del grupo etilo, metilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo; y
 - 10 un portador de suministro de la sustancia que comprende una concentración de sal iónica, en donde la sal iónica tiene una fuerza iónica mayor que dos veces la fuerza iónica fisiológica de la sangre.
- 15 2. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada** porque la sal iónica se selecciona del grupo constituido por cloruro de colina, preferiblemente 0,25% a 25% p/v del mismo, cloruro de sodio, cloruro de magnesio y mezclas de los mismos.
- 20 3. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, **caracterizada** porque la sustancia liberadora de óxido nítrico tiene una concentración comprendida entre aproximadamente 0,25% y 25% p/v.
4. Una composición para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 que comprende:
 - 25 aproximadamente 12,5% p/v de hidrocloruro de L-arginina;
 - aproximadamente 10,0% p/v de cloruro de colina;
 - 30 aproximadamente 5% p/v de cloruro de sodio;
 - aproximadamente 5% p/v de cloruro de magnesio; y
 - un vehículo de suministro tópico.
- 35 5. La composición para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizada** porque la composición tiene un pH comprendido entre aproximadamente 3 y 11 pH, y porque el portador de suministro de la sustancia es un portador de suministro hidrófobo.
- 40 6. La composición para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizada** porque el portador de suministro de la sustancia contiene glutamato de L-arginina, preferiblemente 0,25% a 25% p/v del mismo.
7. La composición para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizada** porque el portador de suministro de la sustancia se selecciona del grupo constituido por cremas tópicas, líquidos tópicos, lociones tópicas y ungüentos tópicos.
- 45 8. Uso de una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para producir un medicamento para calentamiento de tejido frío o enfriado.

50

55

60

65