

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 371 785**

51 Int. Cl.:
A61K 38/48 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07872380 .6**
96 Fecha de presentación: **17.12.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2104510**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **30.09.2009**

54 Título: **UTILIZACIÓN DE AL MENOS UNA NEUROTOXINA BOTULÍNICA PARA TRATAR EL DOLOR CAUSADO POR LOS TRATAMIENTOS TERAPÉUTICOS DEL VIRUS DEL SIDA.**

30 Prioridad:
22.12.2006 FR 0611244

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
10.01.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
10.01.2012

73 Titular/es:
**IPSEN PHARMA S.A.S.
65, QUAI GEORGES GORSE
92100 BOULOGNE-BILLANCOURT, FR**

72 Inventor/es:
**Favre, Christine;
Auguet, Michel y
Chabrier De Lassauniere, Pierre-Etienne**

74 Agente: **de Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 371 785 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

Utilización de al menos una neurotoxina botulínica para tratar el dolor causado por los tratamientos terapéuticos del virus del SIDA

5 La presente invención tiene por objeto la utilización de al menos una neurotoxina botulínica para la obtención de un medicamento destinado a tratar o prevenir el/los dolor(es) provocado(s) por los medicamentos anti-VIH; su principal característica es que el/los dolor(es) a tratar o prevenir son provocados por los medicamentos anti-VIH con los que se medica a los pacientes enfermos de SIDA.

10 El SIDA sigue siendo, hasta el día de hoy, una patología difícil de sobrellevar y de curar. A esto se suma que los tratamientos terapéuticos actualmente disponibles para tratar el SIDA tienen el efecto secundario de provocar dolores, entre los que se encuentran los dolores nociceptivos, neuropáticos o idiopáticos.

Se han realizado varios estudios sobre la utilización de la toxina botulínica para atenuar o prevenir diversas patologías relacionadas con el VIH. Estas distintas utilizaciones de las toxinas han sido descritas en la literatura médica y científica.

15 La utilización de la toxina botulínica como analgésico para los dolores causados por el VIH en sí mismo se explica en la publicación científica Klein A.W. "The *therapeutic potential of botulinum toxin*", *Dermatologic Surgery*, vol 30, no. 3, marzo de 2004, páginas 452-455.

20 La toxina botulínica utilizada en el marco del tratamiento de niños enfermos de VIH que sufren, en forma concomitante, parálisis espasmódica o parálisis cerebral vinculada al VIH se describe en la publicación científica de Noguera y otros "*Botulinum toxin in the treatment of spasticity in HIV-infected children affected with progressive encephalopathy*", *AIDS*, vol. 18, no. 2, 2004, páginas 352-353.

Un estudio sobre la utilización de la toxina botulínica en caso de neuralgias post-herpéticas se relata en la publicación científica de Liu HSU-TANG y otros "*Botulinum toxin A a relieved neuropathic pain in a case of post herpetic neuralgia*" *Pain Medicine*, 2006, vol.7, no. 1, enero de 2006, páginas 89-91.

25 La publicación de Bach-Rojeckey L. y otros "*Botulinum toxin type A in experimental neuropathic pain*" *Journal of neural transmission*, vol. 112, no.2, 1° de febrero de 2005, pp. 215-219, describe una reducción de la hiperalgesia mecánica y térmica gracias a la utilización de la toxina botulínica en el marco particular de una experiencia realizada en ratas que previamente habían sido objeto de una sección parcial transversal del nervio ciático.

30 Entre los dolores más frecuentes de los pacientes enfermos de SIDA causados por los medicamentos anti-VIH se pueden citar, de manera no exhaustiva: los dolores abdominales, las cefaleas, las neuropatías periféricas, las mialgias o las artralgias.

Dichos dolores afectan a muchos pacientes infectados con VIH y tratados en forma crónica, por ejemplo durante más de un año, mediante un tratamiento químico de lucha contra el SIDA. Este tipo de dolor debe ser diferenciado del que provoca el propio virus.

35 En efecto, estos dolores son causados por el/los medicamento(s) anti-VIH que se recetan a los pacientes con el objetivo de darles un tratamiento.

40 Los dolores atribuidos a los medicamentos anti-VIH poseen características semiológicas particulares. Por ejemplo, la neuropatía periférica se caracteriza por un dolor continuo, difuso, sin ritmo mecánico o inflamatorio, similar a un ardor. A este fondo de dolor continuo pueden añadirse otros síntomas: ataques espontáneos de tipo puntadas, picazón (particularmente en la zona de las extremidades de los miembros), o incluso descargas eléctricas. La topografía de dichos síntomas corresponde a una distribución compatible con una sistematización periférica o central. En otros términos, la topografía de dichos dolores neuropáticos atribuibles a los medicamentos anti-VIH es independiente de la topografía de la infección por el virus.

Entre los tratamientos conocidos para este dolor, se puede citar, por ejemplo, la administración de anticonvulsivos, antidepresivos o compuestos opiáceos como la morfina.

45 Sin embargo, la utilización de los compuestos actualmente disponibles para reducir el dolor causado por un tratamiento con medicamentos anti-VIH no resulta satisfactoria, dado que requiere el empleo de dosis elevadas de dichos compuestos, o bien una readministración frecuente del compuesto, con la posible consecuencia de desarrollar resistencia o acostumbamiento al mismo. Asimismo, estos tratamientos contra el dolor pueden provocar efectos secundarios, que se suman a los ya provocados por el SIDA o por el tratamiento del SIDA.

50 Téngase en cuenta que el impacto del sufrimiento engendrado tiene a menudo un efecto devastador sobre la calidad de vida de las personas afectadas.

Por tal motivo, se volvió necesario encontrar otro medio para tratar o prevenir los dolores causados por los medicamentos anti-VIH.

- El problema que la presente invención se propone resolver es entonces hallar un nuevo tratamiento del dolor causado por los tratamientos anti-VIH, especialmente por los tratamientos antirretrovirales.
- 5 En ese sentido, la presente invención propone la utilización de al menos una neurotoxina botulínica para la obtención de un medicamento destinado a tratar o prevenir el/los dolor(es) provocado(s) por los medicamentos anti-VIH, con la característica de que el/los dolor(es) a tratar o prevenir son provocados por los medicamentos anti-VIH con los que se medica a los pacientes enfermos de SIDA.
- La invención ofrece ventajas determinantes, en particular la de evitar o prevenir el dolor derivado de un tratamiento con un medicamento anti-VIH y permitir así el incremento de las dosis de tratamiento anti-VIH sin aumentar el dolor.
- 10 Otra gran ventaja de la presente invención es que permite prevenir o apaciguar el dolor sin interferir sobre la eficacia del tratamiento anti-VIH.
- Finalmente, la invención presenta también el atributo de poder ser implementada en todas las industrias, especialmente en la farmacéutica y cosmética.
- De la lectura de la descripción y de los ejemplos que se darán a continuación, a título meramente ilustrativo y no exhaustivo, surgirán las demás ventajas y características de la invención.
- 15 En los términos de la presente invención, debe entenderse por "dolor" "toda experiencia emocional y sensorial desagradable asociada a una lesión tisular actual o potencial, o descrita por el paciente en tales términos".
- Por la expresión "neurotoxina botulínica" se entiende toda toxina botulínica que sea una proteína libre (especialmente libre de toda proteína que la inhiba), o bien un complejo proteico, que puede por ejemplo comprender hemaglutinina (proteína HA) asociada con la toxina botulínica, o bien un fragmento proteico.
- 20 Por la expresión "toxina botulínica" se entiende toda molécula que posea la actividad biológica de la toxina botulínica, que puede ser, por ejemplo, una proteína, un polipéptido, un péptido, una proteína de fusión, una proteína truncada, una proteína quimérica, una proteína mutada o una proteína recombinante.
- En los términos de la presente invención, debe entenderse por "actividad biológica de la toxina botulínica" una parálisis muscular, o bien una inhibición de la exocitosis, en particular de la exocitosis de la acetilcolina o de otro neurotransmisor.
- 25 En los términos de la presente invención, debe entenderse por "proteína", "polipéptido" o "péptido" un polímero de aminoácidos, ya sean naturales o no, levógiros o no, dextrógiros o no.
- En los términos de la presente invención, debe entenderse por "proteína quimérica" una proteína obtenida tras la asociación de diversos tipos de moléculas, por ejemplo, tras la asociación de lípidos, glicolípidos, péptidos, polipéptidos, proteínas, glicoproteínas, carbohidratos, polisacáridos, ácidos nucleicos, polietilenglicol, etc.
- 30 La toxina botulínica, en particular la toxina botulínica de tipo A1 (Dysport®, comercializado por Ipsen, o Botox®, comercializado por Allergan), se utiliza en humanos desde los años 80' para el tratamiento de enfermedades/trastornos diversos y variados. Entre las enfermedades y los trastornos que pueden ser tratados con la toxina botulínica, se pueden citar, entre otros, trastornos musculares (por ejemplo, el blefaroespasma, la espasticidad del adulto o del niño, la torticolis, el estrabismo), la hiperhidrosis (o excesiva producción de sudor), la hipersalivación, o incluso las arrugas del entrecejo.
- 35 La neurotoxina botulínica, pura o cuasi-pura, puede obtenerse a partir de un complejo proteico que incluya, por ejemplo, la toxina botulínica, según el método descrito en *Current topics in Microbiology and Immunology* (1995), 195, pp. 151-154. Otra forma de obtener una neurotoxina botulínica, pura o cuasi-pura, es a través de la purificación de un medio de fermentación o caldo de cultivo que contenga una cepa de *Clostridium Botulinum*, rica en carne o alimento proteínico, por ejemplo.
- 40 La presente invención tiene por objeto la utilización de al menos una neurotoxina botulínica para la obtención de un medicamento destinado a tratar o prevenir el/los dolor(es) provocado(s) por los medicamentos anti-VIH con los que se medica a los pacientes enfermos de SIDA.
- 45 En principio, la presente invención no tiene por objeto tratar el VIH, es decir, el virus en sí mismo, así como tampoco tratar ni prevenir el/los dolor(es) provocado(s) por el virus o la enfermedad en sí mismos.
- La presente invención tiene entonces por objeto la utilización de al menos una neurotoxina botulínica para la obtención de un medicamento destinado a tratar o prevenir el/los dolor(es) provocado(s) por los medicamentos anti-VIH y no el/los dolor(es) provocado(s) por el VIH o la enfermedad que éste origina.
- 50 El/los dolor(es) a tratar o prevenir de conformidad con la invención son causados por medicamentos anti-VIH seleccionados entre los inhibidores de la transcriptasa inversa, las antiproteasas, los inhibidores de fusión, los citotóxicos o las interleucinas.

El/los medicamentos anti-VIH son seleccionados, preferentemente, entre los siguientes compuestos o sus mezclas:

- zidovudina (AZT), didanosina, estavudina, zalcitabina, lamivudina, nevirapina, abacavir, emtricitabina (para los inhibidores de la transferasa inversa);
- 5 - saquinavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir, tenofovir, atazanavir, la mezcla de lopinavir, ritonavir y fosamprenavir (para las antiproteasas);
- enfuvirtida (para los inhibidores de fusión);
- IL2 (Macrolin) (para las interleucinas);
- o la mezcla de 1 o 2 inhibidores de transcriptasa inversa con 1 o 2 antiproteasas (triterapia).

10 También se utilizan otros medicamentos de tipo anti-VIH no específicos para tratar las enfermedades oportunistas de la infección. Por ejemplo, podemos citar la talidomida, la dapsona y ciertos antibióticos, como el metronidazol o la isoniazida.

15 La presente invención tiene también por objeto la utilización de al menos una neurotoxina botulínica para tratar o prevenir el/los dolor(es) provocado(s) por los medicamentos destinados a tratar las enfermedades oportunistas de la infección con VIH, seleccionados entre los siguientes compuestos o sus mezclas: la talidomida, la dapsona y ciertos antibióticos, como el metronidazol o la isoniazida.

La neurotoxina botulínica permite obtener principalmente un efecto sistémico.

En los términos de la presente invención, debe entenderse por "efecto sistémico" una administración localizada que permite obtener un efecto generalizado.

Asimismo, es posible obtener un efecto localizado cuando es dolor también lo es.

20 Conforme a una de las principales utilidades de la invención, la neurotoxina botulínica será administrada por vía subcutánea, intramuscular o intratecal.

De conformidad con la invención, la neurotoxina botulínica utilizada será preferentemente elegida entre las neurotoxinas botulínicas de tipo A, A1, A2, B, C, C1, D, E, F o G.

25 La neurotoxina botulínica de tipo A1 corresponde de hecho a la toxina botulínica clásica, comúnmente denominada toxina botulínica de tipo A, sin distinción del subtipo. La neurotoxina botulínica de tipo A1 es comercializada bajo el nombre de DYSPORT® o BOTOX®.

Según la invención, la neurotoxina botulínica de tipo A1 puede corresponder, o bien a un complejo de toxina botulínica A1 y hemaglutinina, o bien la toxina botulínica de tipo A1 libre de toda proteína que la inhiba.

30 En un primer momento, la toxina botulínica de tipo A2 se mantuvo aislada, después de casos de niños enfermos de botulismo hacia 1990 (Sakaguchi y otros, Int. J. Food Microbiol. (1990), 11, 231-242). Dicha toxina es inmunológica y bioquímicamente diferente de la toxina botulínica de tipo A1.

35 La toxina botulínica de tipo A2 puede ser aislada a partir de las siguientes cepas: Kyoto-F, Chiba-H, Y-8036, 7103-H, 7105-H, KZ1828, NCTC2012 o NCTC9837 (Cordoba y otros, System. Appl. Microbiol. (1995), 18, 13-22; Franciosa y otros, abstract presented at 40th Interagency Botulism Research Coordinating Committee (IBRCC) Meeting, November 2003).

De conformidad con la invención, la neurotoxina botulínica utilizada será preferentemente la toxina botulínica de tipo A1.

40 Según una variante de la invención, la neurotoxina botulínica utilizada de conformidad con la invención será la toxina botulínica de tipo A2 aislada a partir de la cepa Clostridium botulinum referenciada y accesible bajo el número NCTC9837, ante la National Collection of Type Cultures- Central Public Health Laboratory - London - UK. La cepa NCTC9837 es a veces llamada cepa Mauritius 1955.

La toxina botulínica de tipo A2 se diferencia de la toxina A1, entre otras cosas, por su secuencia de aminoácidos, su peso molecular y sus características inmunológicas y genéticas (Kubota y otros, Biochem. Biophys. Res. Commun. (1996), 224 (3), 843-848).

45 Preferentemente, la neurotoxina botulínica utilizada de conformidad con la invención será una neurotoxina botulínica modificada que contenga al menos un aminoácido suprimido, modificado o reemplazado.

Preferentemente, la neurotoxina botulínica utilizada de conformidad con la invención estará asociada a al menos un polisacárido o una mezcla de varios polisacáridos.

En los términos de la presente invención, debe entenderse por "polisacárido" un polímero que tenga al menos 2 monómeros sacáridos. Esta definición incluye los disacáridos.

En el marco de la invención los polisacáridos pueden ser iónicos y/o no iónicos.

5 La composición comprenderá, preferentemente, al menos un polisacárido que incluya mayoritariamente unidades de glucosa. El término "mayoritariamente" alude a que la glucosa será mayoritaria en la cantidad de unidades de monómero.

Como ejemplo de polisacáridos adecuados conforme a la utilización de la invención, podemos citar el almidón, sus derivados, el almidón hidroxietílico y, en particular, el 2-hidroxietil almidón.

10 Los polisacáridos adecuados conforme a la presente invención puede ser sustituidos, en particular por radicales alquilo, alcoxi, o incluso por radicales alquilos a su vez sustituidos por funciones alcoholes.

Según una variante de la invención, la cantidad de polisacáridos adecuados conforme a la presente invención es de al menos 1 µg de polisacárido por cada unidad de toxina botulínica. Dependiendo de la elección del polisacárido, es posible utilizar al menos 0,5 µg de polisacárido por cada unidad de toxina botulínica.

15 Preferentemente, la neurotoxina botulínica utilizada de conformidad con la invención estará asociada a al menos un tensioactivo o una mezcla de varios tensioactivos.

En los términos de la presente invención, debe entenderse por "agente tensioactivo" un agente emulsionante o un agente solubilizante.

En el marco de la invención, los tensioactivos implementados pueden ser elegidos entre los tensioactivos catiónicos, aniónicos o no iónicos.

20 Preferentemente, la neurotoxina botulínica utilizada de conformidad con la invención estará asociada a al menos un tensioactivo o una mezcla de varios tensioactivos, elegidos entre los tensioactivos catiónicos, aniónicos o no iónicos.

Preferentemente, la neurotoxina botulínica utilizada de conformidad con la invención estará asociada a al menos un tensioactivo elegido entre los tensioactivos no iónicos del grupo de los polisorbatos.

25 Dentro del grupo de los polisorbatos, se pueden citar el polisorbato 20, el polisorbato 21, el polisorbato 40, el polisorbato 60, el polisorbato 61, el polisorbato 65, el polisorbato 80, el polisorbato 81, el polisorbato 85, el polisorbato 120, el polisorbato 80 acetato.

El tensioactivo privilegiado según una variante de la invención es el polisorbato 80.

La neurotoxina botulínica utilizada de conformidad con la invención puede ser administrada, preferentemente, mediante una inyección, como por ejemplo por inyección intramuscular, intratecal o subcutánea.

30 Según la invención, en el caso de las inyecciones, la neurotoxina botulínica podrá ser asociada a un agente que facilite la inyección, también llamado "vehículo de inyección" o "vector de inyección".

35 Conforme a la presente invención, la dosis de utilización de la neurotoxina botulínica para el tratamiento o la prevención de las enfermedades o los trastornos antes mencionados, varía según el modo de administración, la edad y el peso corporal del paciente, así como su estado de salud; dicha cantidad será determinada por el médico tratante y se denominará, en adelante, "cantidad terapéuticamente eficaz".

La neurotoxina botulínica utilizada de conformidad con la invención será administrada en una dosis de entre 0,01 U y 1500 U, preferentemente comprendida entre 0,01 U y 1000 U, y más aún entre 0,1 U a 500 U; más particularmente, en una dosis comprendida entre 0,1 U y 100 U, y más aún entre 1 y 20 U, cualquiera sea el tipo de toxina botulínica o su origen.

40 La unidad de toxina (U) será definida a continuación, en el apartado del ejemplo.

La presente invención tiene por objeto la utilización de la neurotoxina botulínica antes descrita, para la obtención de un medicamento destinado a tratar o prevenir el/los dolor(es) provocado(s) por los medicamentos anti-VIH, es decir, los dolores relacionados con el tratamiento del SIDA.

45 La abreviatura "SIDA" significa "Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida". En los términos de la presente invención, debe entenderse por la expresión "SIDA" todo tipo de infección con el virus de inmunodeficiencia humana, también llamado "VIH" en francés o "HIV" en inglés.

La expresión "paciente enfermo de SIDA" remite, siempre en los términos de la presente invención, tanto al paciente seropositivo, es decir, contaminado por el virus, como al paciente que desarrolla los síntomas de dicha enfermedad o de las enfermedades oportunistas de la infección.

Según una utilización prioritaria de la invención, la neurotoxina botulínica permite tratar o prevenir el/los dolor(es) provocado(s) por los tratamientos antirretrovirales o de las enfermedades oportunistas de la infección con el VIH.

El ejemplo que sigue ilustra la invención, sin pretender limitar su alcance.

Ejemplo

- 5 La cuantificación de las neurotoxinas botulínicas utilizadas de conformidad con la invención ha sido realizada por la medición de una dosis letal DL₅₀. Por DL₅₀ debe entenderse, en los términos de la presente invención, la dosis letal o incluso la dosis semiletal de una determinada sustancia. Se trata de la dosis (o cantidad) que condujo a la muerte al 50% de los animales testeados. Una unidad de toxina (U) por vía intraperitoneal corresponde a la DL₅₀ en ratones.
- 10 En el ejemplo 1, la toxina botulínica empleada es la neurotoxina botulínica de tipo A1, comercializada bajo la marca Dysport®.
- 15 Ejemplo 1: un paciente de sexo masculino, de 31 años de edad, VIH seropositivo y tratado contra el SIDA por una triterapia con antirretrovirales, presentaba dolores severos en su brazo izquierdo, hormigueos en los miembros inferiores y superiores, ardores e hipersensibilidad al tacto. Esta última se traducía en las manos por el hecho de que no podía ponerse guantes, dado que eso le resultaba insoportable. Estos síntomas dolorosos, característicos de las triterapias, habían sido causados por la triterapia con antirretrovirales y correspondían a efectos secundarios del tratamiento. El paciente recibió entonces tres inyecciones subcutáneas, cada una de 10 U de Dysport®, en su brazo izquierdo. 48 horas más tarde, los dolores habían desaparecido por completo.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Utilización de al menos una neurotoxina botulínica para la obtención de un medicamento destinado a tratar o prevenir el/los dolor(es) provocado(s) por los medicamentos anti-VIH, **con la característica de que** el/los dolor(es) a tratar o prevenir son dolores provocados por los medicamentos anti-VIH con los que se medica a los pacientes enfermos de SIDA.
2. Utilización, conforme a la reivindicación que precede, **con la característica de que** el/los dolor(es) a tratar o prevenir son dolores provocados por medicamentos anti-VIH seleccionados entre los inhibidores de la transcriptasa inversa, las antiproteasas, los inhibidores de fusión, los citotóxicos o las interleucinas.
- 10 3. Utilización, conforme a una de las reivindicaciones que preceden, **con la característica de que** el/los dolor(es) a tratar o prevenir son provocados por medicamentos anti-VIH seleccionados entre los siguientes compuestos o sus mezclas: zidovudina (AZT), didanosina, estavudina, zalcitabina, lamivudina, nevirapina, abacavir, emtricitabina, saquinavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir, tenofovir, atazanavir, enfuvirtida, IL2 (Macrolin) o la mezcla de lopinavir, ritonavir y fosamprenavir.
- 15 4. Utilización, conforme a una de las reivindicaciones que preceden, **con la característica de que** el/los dolor(es) a tratar o prevenir son provocados por medicamentos con los que se tratan las enfermedades oportunistas de la infección con el VIH, seleccionados entre los siguientes compuestos o sus mezclas: la talidomida, la dapsona y ciertos antibióticos, como el metronidazol o la isoniazida.
- 20 5. Utilización, conforme a una de las reivindicaciones que preceden, **con la característica de que** la neurotoxina botulínica permite obtener un efecto sistémico.
6. Utilización, conforme a una de las reivindicaciones que preceden, **con la característica de que** la neurotoxina botulínica es administrada por vía subcutánea, intramuscular o intratecal.
7. Utilización, conforme a una de las reivindicaciones que preceden, **con la característica de que** la neurotoxina botulínica es elegida entre las neurotoxinas botulínicas de tipo A, A1, A2, B, C, C1, D, E, F o G.
- 25 8. Utilización, conforme a una de las reivindicaciones que preceden, **con la característica de que** la neurotoxina botulínica es la toxina botulínica de tipo A1.
9. Utilización, conforme a una de las reivindicaciones que preceden, **con la característica de que** la neurotoxina botulínica es asociada a al menos un polisacárido o una mezcla de polisacáridos.
- 30 10. Utilización, conforme a la reivindicación 9, **con la característica de que** el polisacárido es el 2-hidroxietil almidón.
11. Utilización, conforme a una de las reivindicaciones que preceden, **con la característica de que** la neurotoxina botulínica es una neurotoxina botulínica modificada que contenga al menos un aminoácido suprimido, modificado o reemplazado.
- 35 12. Utilización, conforme a una de las reivindicaciones que preceden, **con la característica de que** la neurotoxina botulínica es asociada a al menos un tensioactivo o una mezcla de varios tensioactivos, elegidos entre los tensioactivos catiónicos, aniónicos o no iónicos.
13. Utilización, conforme a una de las reivindicaciones que preceden, **con la característica de que** la neurotoxina botulínica es asociada a al menos un tensioactivo elegido entre los tensioactivos no iónicos del grupo de los polisorbatos.
- 40 14. Utilización, conforme a una de las reivindicaciones que preceden, **con la característica de que** la neurotoxina botulínica es administrada en una dosis comprendida entre 0,01 U y 1500 U.