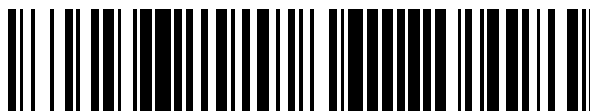


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 426 667**

51 Int. Cl.:

A61K 38/48 (2006.01)

A61P 15/16 (2006.01)

A61P 15/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.09.2008** **E 08015884 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.05.2013** **EP 2161033**

54 Título: **Toxina botulínica para introducir infertilidad temporal en un vertebrado (por ejemplo, un ser humano)**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.10.2013

73 Titular/es:

GRAFE, SUSANNE (50.0%)
Bochumer Strasse 177
40489 Düsseldorf, DE y
HEINEN, FLORIAN, PROF. DR. MED. (50.0%)

72 Inventor/es:

GRAFE, SUSANNE y
HEINEN, FLORIAN, PROF. DR. MED.

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 426 667 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

Toxina botulínica para introducir infertilidad temporal en un vertebrado (por ejemplo, un ser humano)

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a un agente quimiodesnervante para usar en la inhibición temporal y reversible de la fertilidad en un vertebrado (por ejemplo, un ser humano).

Antecedente de la invención**A. Agentes quimiodesnervantes**

10 La quimiodesnervación se refiere al uso de un agente para evitar que un nervio estimule su tejido diana, por ejemplo, un músculo, una glándula u otro nervio. La quimiodesnervación se lleva a cabo por ejemplo con fenol, alcohol etílico, o toxina botulínica. La quimiodesnervación es adecuada, por ejemplo, en pacientes con distonía focal o espasticidad localizada en uno o dos grandes músculos o varios músculos pequeños. Se puede usar para aliviar síntomas tales como el espasmo y el dolor muscular, y la hiperreflexia. Los agentes quimiodesnervantes capaces de interferir con la innovación muscular pueden denominarse también “relajantes musculares”.

15 El término “relajante muscular” se usa en el presente documento para referirse al menos a dos grupos terapéuticos principales: bloqueantes neuromusculares y espasmolíticos. Los bloqueantes neuromusculares actúan interfiriendo la transmisión en la placa motora terminal y no tienen actividad directa sobre el SNC. Se utilizan a menudo durante procedimientos quirúrgicos, en cuidados intensivos y en medicina de urgencia para producir la parálisis parcial o completa o bien una paresis dependiente de la dosis, respectivamente (es decir, se utilizan como un modulador del tono muscular). Los espasmolíticos, también conocidos como relajantes musculares “que actúan centralmente”, se utilizan para aliviar el dolor y los espasmos musculoesqueléticos y para reducir la espasticidad en una variedad de dolencias neurológicas. Los bloqueantes neuromusculares y los espasmolíticos se agrupan a menudo junto con los relajantes musculares. Ambos términos se refieren a distintos grupos de agentes.

25 Los fármacos bloqueantes neuromusculares bloquean la transmisión neuromuscular en la unión neuromuscular, produciendo la parálisis o paresis del músculo esquelético afectado. Esto se lleva a cabo actuando tanto por vía presináptica, mediante la inhibición de la síntesis o la liberación de acetilcolina (ACh) como mediante la actuación postsináptica sobre el receptor de la acetilcolina. Ejemplos de fármacos que actúan por vía presináptica son la toxina botulínica, la tetrodotoxina y la toxina del tétanos.

30 El término “quimiodesnervación” abarca también todos los efectos que están inducidos directa o indirectamente por el agente quimiodesnervante, comprendiendo también de este modo los efectos corriente arriba, corriente abajo o a largo plazo de dicho agente quimiodesnervante. Están abarcados por tanto también tanto los efectos presinápticos como los efectos postsinápticos, los efectos sobre los tejidos y/o los efectos indirectos vía neuronas espinales o aferentes.

35 Un agente quimiodesnervante, la toxina botulínica, aunque es uno de los compuestos más tóxicos conocidos hasta la fecha, se ha utilizado anteriormente para el tratamiento de un gran número de dolencias y trastornos, algunos de los cuales se han descrito en, por ejemplo, el documento WO-A-2008/000490 (documento PCT/EP 2007/005754.) Además, las formas comerciales de la toxina botulínica de tipo A basadas en el complejo de proteína A de la toxina botulínica están disponibles con el nombre comercial Botox® (Allergan Inc.) y con el nombre comercial Dysport (Ipsen® Ltd.), respectivamente. Una composición farmacéutica basada en una preparación de toxina muy purificada y que comprende el componente neurotóxico de la toxina botulínica de tipo A exento de proteínas complejantes en forma aislada se comercializa en Alemania con el nombre comercial Xeomin® por Merz Pharmaceuticals GmbH,

B. Tratamiento de infertilidad temporal de vertebrados

El control eficaz de la fertilidad en vertebrados, tiene un elevado interés económico y se aplica a una amplia gama de temas que varían desde la reproducción de la ganadería al control de la natalidad en seres humanos

45 A la vista de una creciente población humana de aproximadamente donde 300 millones de parejas en todo el planeta no tienen acceso continuo a medios de contracepción eficaces, el control temporal de la fertilidad es un problema importante. El control de la fertilidad en animales también se ha convertido en algo necesario para restringir la población en exceso de especies naturales y salvajes, para gestionar los animales que pueden ser reservorios de enfermedades zoonóticas transmisibles a seres humanos y en ganado y animales de granja y mascotas, para evitar embarazos no deseados.

50 Los procedimientos conocidos en el estado de la técnica para afectar la fertilidad de las hembras, es decir, la contracepción, pueden resumirse de la siguiente forma:

B.1 Procedimientos físicos

Los procedimientos físicos pueden actuar de diversas maneras, entre ellas: evitando físicamente la entrada del esperma en el tracto reproductor de la hembra, evitando hormonalmente que se produzca la ovulación; haciendo que el tracto reproductor de la mujer no sea adecuado para el esperma; o alterando quirúrgicamente el tracto reproductor de la hembra para inducir la esterilidad. Algunos procedimientos utilizan más de un mecanismo. Los procedimientos físicos varían en su simplicidad, comodidad y eficacia.

Los procedimientos de barrera colocan un impedimento físico en el movimiento del esperma en el tracto reproductor de la hembra. Las barreras del cuello del útero son dispositivos que están contenidos completamente en la vagina. La esponjilla contraceptiva tiene una depresión para mantenerse en su lugar sobre el cuello del útero. El tapón en el cuello del útero es la barrera cervical más pequeña. Dependiendo del tipo de tapón, este se mantiene en su lugar mediante succión en el cuello del útero o en las paredes de la vagina. El diafragma se encaja por detrás del hueso púbico de la mujer y tiene un anillo, firme, pero flexible, que le ayuda a presionar contra las paredes de la vagina.

Se puede colocar un espermicida en la vagina antes del acto sexual y crear una barrera química. El espermicida puede utilizarse solo, o en combinación con una barrera física.

B.2 Procedimientos hormonales

Existe una variedad de procedimientos de administración para la contracepción hormonal

Se utiliza comúnmente una combinación de estrógenos sintéticos y progestinas (progestágenos sintéticos). Estos incluyen la píldora contraceptiva oral combinada ("La Píldora"), el Parche, el anillo vaginal contraceptivo ("NuvaRing") o Lunelle, una inyección mensual.

Otros procedimientos contienen solamente una progestina (un progestágeno sintético). Estos incluyen solo la píldora de progestina (el POP" o "minipíldora"), los inyectables Depo Provera (una formulación de depósito de acetato de medroxiprogesterona proporcionada como una inyección intramuscular cada tres meses) y Noristerat (acetato de noretindrona proporcionado como una inyección intramuscular cada 8 semanas), y los implantes contraceptivos. La píldora solo de progestina debe tomarse cada día a horas de recuerdo más precisas que las píldoras combinadas. Los diversos procedimientos solo de progestina pueden producir sangrado irregular durante el uso.

Otro procedimiento es el ormoloxifeno (Centcroman) que es un modulador selectivo del receptor de estrógeno o SERM. Da lugar a que la ovulación se produzca de forma asíncrona con la formación del revestimiento del útero, evitando el implante del cigoto. Ha estado ampliamente disponible como un procedimiento de control de la natalidad en la India desde el comienzo de la década de los 90 del siglo XX, comercializado con el nombre comercial Saheli. Centcroman está disponible de forma legal solo en la India.

B.3 Procedimientos intrauterinos

Se trata de dispositivos contraceptivos que se colocan en el interior del útero. Tienen normalmente forma similar a una "T" –los brazos de la T mantienen el dispositivo en su lugar. Existen dos tipos principales de dispositivos contraceptivos intrauterinos: los que contienen cobre (que tiene un efecto espermicida), y los que liberan un progestágeno (en los Estados Unidos se utiliza el término progestina).

La terminología utilizada para estos dispositivos difiere en el Reino Unido y en los Estados Unidos. En los Estados Unidos, todos los dispositivos que se colocan en el útero para evitar el embarazo se denominan dispositivos intrauterinos (DIU) o dispositivos anticonceptivos intrauterinos (DAIU). En el Reino Unido, solo los dispositivos que contienen cobre se denominan DIU (o DAIU), y los dispositivos contraceptivos intrauterinos hormonales se denominan con el término Sistema intrauterino (SIU).

B.4 Esterilización

La esterilización quirúrgica está disponible en forma de ligadura de trompas para la mujer. En la mujer, el procedimiento puede denominarse "ligamiento de trompas", pero las trompas de Falopio pueden ligarse, cortarse, pinzarse, o bloquearse. Esto sirve para evitar que el esperma se una al óvulo no fertilizado. El procedimiento de esterilización no quirúrgica, *Essure*, es un ejemplo de procedimiento que bloquea las trompas. La esterilización debe considerarse como permanente.

B.5 Procedimientos en desarrollo

- > Praneem es un comprimido vaginal polihierbal que se ha estudiado como espermicida, y microbicida activo contra el VIH.
- > BufferGel es un gel espermicida que se ha estudiado como un microbicida activo frente al VIH.
- > Duet es un diafragma desechable en desarrollo que se precargará con BufferGel. Está diseñado para liberar microbicida en el cuello del útero y la vagina. A diferencia de los diafragmas actualmente disponibles, Duet se fabricará solo en un tamaño y no requerirá receta, ajuste, o una visita a un médico.
- > El diafragma SILCS es una barrera de silicona que está todavía en ensayo clínico. Tiene un dedo moldeado

en forma de taza en un extremo para una fácil retirada. Análogamente a Duet, el SILCS es novedoso debido a que solo estará disponible en un tamaño.

> Se ha desarrollado un anillo vaginal que libera tanto estrógeno como progesterona, y es eficaz durante 12 meses.

> Se han desarrollado dos tipos de anillos vaginales solo de progestágeno. Los productos solo de progestágeno pueden ser particularmente útiles para las mujeres que están amamantando. Los anillos pueden utilizarse durante cuatro veces cada vez.

> Se ha desarrollado un contraceptivo solo de progesterona que se pulverizaría sobre la piel una vez al día.

> La esterilización con quinacrina y el procedimiento Adiana son dos procedimientos permanentes de control de la natalidad que se están en desarrollo.

Los procedimientos conocidos en el estado de la técnica para afectar la fertilidad del varón pueden resumirse de la siguiente forma:

B.6 Terapias hormonales que afectan la producción de espermatogonias

Esta categoría comprende todos los procedimientos que utilizan las diferentes terapias de hormonas sexuales para suprimir la producción de espermatogonias en una etapa temprana. El problema de la mayoría de estas soluciones es la necesidad de aplicación sistémica, que conduce a efectos secundarios del tipo de reducción en la libido y desequilibrio hormonal.

B.7 Vacunas u otras sustancias inmunomoduladoras que atacan las proteínas espermáticas

Estos procedimientos activan el sistema inmune individual para atacar proteínas que son parte de los espermatozoos y de esta forma, conducen a su desactivación. Estos procedimientos necesitan una introducción laboriosa de factores inmunoestimuladores y son solo aplicables para el control de la fertilidad a largo plazo en mamíferos. Además, no se puede garantizar ni una eficacia suficiente ni la producción local de anticuerpos ni la reversibilidad del proceso, debido a que estas soluciones pueden estimular los efectos de memoria del sistema inmune.

B.8 Influencia directa de los espermatozoos con espermicidas

Esta categoría comprende procedimientos en los que el espermatozoo es atacado directamente mediante procedimientos químicos, biológicos o físicos. Todos estos procedimientos, muy diferentes entre sí, se dirigen a los espermatozoos con intención de volverlos incapaces de fertilizar el óvulo de la hembra (es decir, espermaticidas, espermastáticos, etc.). Un problema general de estos procedimientos es que deben aplicarse cada vez antes de que tenga lugar el acto reproductor y algunos de ellos deben aplicarse realmente a los órganos sexuales femeninos y no a los masculinos.

B.9 bloqueo físico del "flujo" espermático

Este procedimiento hace uso de sustancias/dispositivos que tanto bloquean físicamente los conductos espermáticos como hacen uso de condones o dispositivos similares, deteniendo de este modo el flujo de los espermatozoos al interior de los órganos sexuales femeninos. Mientras que el primer tipo de procedimientos comprende el problema de la "reactivación", es decir, la reapertura de los conductos puede conseguirse solamente la mayoría de las veces mediante cirugía, el segundo tipo de procedimientos (es decir, el uso de condones, etc.) necesita llevarse a cabo cada vez antes de que tenga lugar el acto reproductor.

B. 10 En desarrollo: Tratamiento con Adjudin

Adjudin (1-(2,4-diclorobencil)-1H-indazol-3-carbohidrazida) es un análogo de un antiguo fármaco conocido como lonidamina y se dice que induce la pérdida reversible de células germinales procedente del epitelio seminífero interrumpiendo la función de adhesión celular entre las células de Sertoli y las células germinales y la maduración del esperma conduciendo a una la esfacelación y a la pérdida de la última. Se está ensayando ahora en un ensayo clínico en fase II para determinar su capacidad para inducir la infertilidad temporal. Sin embargo, cuando se toma por vía oral, el fármaco tiene una biodisponibilidad muy baja. La dosis oral eficaz para la contracepción es tan elevada que produce la atrofia muscular y efectos secundarios significativos en el hígado.

Los problemas de las mejores técnicas del momento que se han reseñado anteriormente, se han superado ahora –al menos de forma parcial– por esta invención. El solicitante ha encontrado ahora de manera sorprendente que la administración de un agente quimiodesnervante a, por ejemplo, tejidos testiculares, crea un estado de infertilidad temporal en el varón.

La solicitud de patente internacional WO 02/34286 A1 da a conocer un procedimiento contraceptivo que comprende la etapa de administrar intracranalmente una toxina botulínica a un paciente, reduciendo de esta forma la secreción intracranial de una hormona necesaria para la gametogénesis.

La solicitud de patente internacional WO 02/074327 A2 se refiere a un agente que comprende un componente de la cadena ligera que incluye una cadena ligera o uno de sus fragmentos de una toxina botulínica, una toxina butírica, una toxina del tétanos o variantes de las anteriores, un componente de translocación que comprende una cadena pesada o una cadena pesada modificada de una toxina botulínica, una toxina butírica, una toxina del tétanos o variantes de las anteriores, y un componente director que se une selectivamente a un receptor de GnRH.

La solicitud de patente internacional WO 00/74703 A2 describe el uso de una toxina de *Clostridium botulinum* de los tipos A, B, C, D, E, F, o G o de una mezcla de dos o más de estas toxinas para el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso o distonía, respectivamente, o para un tratamiento cosmético de la hiperhidrosis o la formación de arrugas.

Resumen de la invención

La presente invención se refiere a un agente quimiodesnervante para el uso de una inhibición temporal y reversible de la fertilidad de un vertebrado, en donde el agente quimiodesnervante se administra a un ovario, útero, tejido u órgano vaginal, epidídimo, o un tejido testicular, y en donde el agente quimiodesnervante es una toxina botulínica del serotipo A, B, C, D, E, F o G.

El agente quimiodesnervante interfiere de este modo con la consistencia, el almacenamiento, la liberación, el transporte, y/o el medio biológico de las hembras o machos de vertebrados en las células reproductoras, vías de transporte reproductoras, órganos reproductores, acciones reproductoras, ciclos reproductivos, dando como resultado por tanto una infertilidad temporal, reversible, no destructiva, repetible, local, multilocal o aplicable combinada, dependiente de la dosis, controlable.

De acuerdo con la presente invención, se utiliza el agente quimiodesnervante para inhibir temporalmente y de forma reversible la fertilidad de un vertebrado. En una realización, el vertebrado es un macho o una hembra. En una realización adicional, el vertebrado, macho o hembra, es un ser humano o un animal vertebrado. En una realización adicional, el animal vertebrado es un mamífero, marsupial, reptil, anfibio, ave o pez.

En una realización, dicho tejido u órgano ovárico, uterino y/o vaginal se selecciona entre el grupo que comprende el folículo de Graaf, la fimbria ovárica, las glándulas de Bartolino, el cuello del útero, el cuerpo lúteo, las trompas de Falopio, los ovarios, la glándula de Skene, el útero, el fondo de saco vaginal, la vagina o la vulva.

En otra realización, el agente quimiodesnervante se administra a un tejido testicular que es una glándula necesaria para la fertilidad del macho, un músculo del sistema reproductor masculino, un conducto espermático, un vaso sanguíneo, el escroto, el testículo, o una combinación de dos o más de los mismos. En otra realización adicional del músculo del sistema reproductor masculino es un músculo cremastérico, un músculo liso de los conductos, una trayectoria ramificada del músculo liso a través del tejido de colágeno de las túnica albugínea, músculos lisos testiculares contráctiles, un músculo liso de una cápsula testicular, un músculo bulbocavernoso, un músculo isquicavernoso, un músculo bulboesponjoso, o una combinación de dos o más de los mismos.

En otra realización, el agente quimiodesnervante se administra al *epidídimo*.

En una realización, el agente quimiodesnervante evita el transporte de las células reproductoras. En otra realización, el agente quimiodesnervante evita la secreción de una glándula. En otra realización más, dicho agente afecta el contenido intrínseco de agua de un órgano o parte de órgano. En otra realización más, dicho agente evita la diferenciación de una célula reproductora. En otra realización más, dicho agente evita la liberación de hormonas.

En una realización, el agente quimiodesnervante se administra mediante inyección, un parche dérmico, un supositorio, una crema, una pomada, un gel, un hidrogel, un aceite, un vehículo biodegradable, una microesfera, un liposoma, una micela, una micropartícula de dextrano, una matriz polimérica, un vehículo de composición de gelatina, un absorbente o cualquiera de sus combinaciones.

De acuerdo con la presente invención, el agente quimiodesnervante es una toxina botulínica de serotipo A, B, C, D, E, F, o G. En una realización adicional más, dicha neurotoxina es el componente neurotóxico de la toxina botulínica exento de cualquier proteína complejante. El documento WO-A-2007 143 294 da a conocer la administración local de una toxina botulínica en el tejido testicular para aliviar el dolor de testículos.

En comparación con otros procedimientos para el control de la fertilidad temporales y reversibles, la invención tiene las siguientes ventajas.

- un tratamiento conduce a una infertilidad fiable de hasta 12 meses (dependiendo de la dosificación)
- el efecto del tratamiento es completamente reversible
- el tratamiento no incluye la cirugía
- el tratamiento supera la necesidad de medicamentos sistémicos. El tratamiento evita una amplia gama de posibles efectos secundarios que varía probablemente desde problemas hepáticos a una susceptibilidad

potenciada al cáncer.

- elevado conocimiento y experiencia con la toxina botulínica
- el tratamiento es ampliamente aplicable en el reino animal de los vertebrados

Descripción detallada de la invención

- 5 Se ha encontrado de forma sorprendente debido al esfuerzo inventivo, que la aplicación de un agente quimiodesnervante puede introducir infertilidad temporal reversible en un vertebrado.

A. Definiciones:

- 10 “Vertebrado” se define en el presente documento cualquier miembro del subfilo vertebrata, cordados con esqueletos o columnas vertebrales. Por tanto, el término “vertebrado” abarca seres humanos, mamíferos, marsupiales, reptiles, aves, anfibios y peces.

El término “masculino” se define en el presente documento como el sexo de un organismo, que produce pequeños gametos móviles, denominados espermatozoos. Cada espermatozoo puede fusionarse con un gameto femenino más grande u óvulo, en el proceso de fertilización. Un macho no se puede reproducir sexualmente sin acceder al menos a un óvulo de una hembra. La definición de “vertebrado macho” abarca también a varones humanos.

- 15 El término “femenino” se define en el presente documento como el sexo de un organismo, o una parte de un organismo, que produce óvulos (células de tipo huevo). Los óvulos se definen como los gametos más grandes en un sistema de reproducción heterógamo, mientras que el gameto más pequeño, usualmente móvil, el espermatozoo, es producido por el macho. Una hembra individual no se puede reproducir sexualmente sin acceder a los gametos de un macho (una excepción es la partenogénesis). La definición de “vertebrado hembra” abarca también hembras humanas.

- 20 El término “mamífero” se define en este documento como cualquier vertebrado de sangre caliente caracterizado por la presencia de glándulas sudoríparas, que incluye, glándulas productoras de leche, y por la presencia de pelo, tres huesos del oído medio usados para la audición, y una región del neocórtex en el cerebro. Un ser humano, perro, gato, cerdo, vaca, caballo, burro, oveja, cabra y ciervo masculinos o femeninos quedan abarcados por tanto por esta definición de un mamífero.

El término “marsupial” se define en el presente documento como un mamífero en el que la hembra tiene normalmente una bolsa donde una cría alcanza la juventud desde la primera infancia. Difiere de los mamíferos placentales en sus rasgos reproductivos.

- 30 El término “reptil” se define en el presente documento como cualquier vertebrado ectotérmico que respira aire que tiene la piel cubierta de escamas, a diferencia de con pelo y plumas.

El término “ave” se define en el presente documento como cualquier vertebrado bípedo de sangre caliente que pone huevos.

El término “anfibio” se define en el presente documento como todo tetrápodo (vertebrado de cuatro patas) vivo que no tiene huevos amnióticos, son ectotérmicos y generalmente pasan parte de su tiempo en tierra.

- 35 El término “pez” se define en el presente documento como vertebrados acuáticos que son normalmente ectotérmicos, cubiertos con escamas, y equipados con dos conjuntos de aletas pares y algunas aletas impares.

El término “inyección” se define como cualquier proceso, que permite a la persona experta en la técnica administrar el agente activo en el sitio diana penetrando la piel. Un número incompleto de ejemplos de “inyecciones” son la subcutánea, intramuscular, intravenosa, intratecal, intraarterial, etc.

- 40 El término “célula” se define en el presente documento como la unidad estructural y funcional de todos los organismos vivos conocidos, siendo por tanto la unidad más pequeña de un organismo que se clasifica como vivo. Esta definición abarca, entre otras, las células germinales del tipo de las células espermáticas masculinas (gametos, gametocitos), los gametos femeninos del tipo de oocitos, ovocitos, o raramente oocitos o cualquier otra célula germinal implicada en la reproducción. Esta definición abarca también cualquier otra célula del cuerpo, del tipo, por ejemplo de las células nerviosas, células musculares, citoblastos, etc.

- 45 El término “tejidos testiculares”, tal como se usa en el presente documento se refiere a cualquier tejido del tracto reproductor masculino, que comprende los músculos del sistema reproductor masculino, por ejemplo, un músculo cremastérico, un músculo liso de los conductos, una trayectoria ramificada del músculo liso a través del tejido de colágeno de la túnica albugínea, un músculo liso testicular contráctil, un músculo liso de la cápsula testicular, un músculo liso de un conducto testicular, un músculo bulbocavernoso, un músculo isquicavernoso, un músculo bulboesponjoso, un conducto espermático, el conducto eyaculador, la uretra, el epidídimo, la túnica albugínea, los vasos deferentes, el escroto, los testículos, la túnica dartos, la faja intercrural, la faja crematérica, el lóbulo del

testículo, un septo testicular, un mediastino testicular, una célula de Sertoli, un seno del epidídimo, una vena espermática, una arteria del conducto, una arteria espermática interna, una túnica muscular interna, una célula de cajal testicular, un epidídimo, un vaso deferente, una vesícula seminal, un conducto eyaculador, una glándula prostática, una glándula de Cowper, una glándula bulbosa, un cuerpo cavernoso, una glándula del pene, un cuerpo esponjoso, un cuerpo cavernoso, una uretra prostática, una uretra pendular, una uretra bulbosa, un esfínter externo de la uretra o cualquier glándula necesaria para la fertilidad.

B. Aplicabilidad de la introducción de la infertilidad temporal

Este control reversible y temporal de la fertilidad permite una amplia gama de aplicaciones, de la cual se menciona algo en otra parte del presente documento.

10 Aplicación del agente quimiodesnervante en hembras

En una realización, dichos tejidos u órganos son tejidos y/u órganos reproductivos femeninos. En una realización, dicho tejido u órgano se selecciona entre el grupo que comprende el folículo de Graaf, la fimbria ovárica, las glándulas de Bartolino, el cuello del útero, el cuerpo lúteo, las trompas de Falopio, los ovarios, la glándula de Skene, el útero, el fondo de saco vaginal, la vagina o la vulva.

15 Aplicación del agente quimiodesnervante en machos:

En otra realización, dichos tejidos u órganos son tejidos y/u órganos reproductores masculinos. En una realización, dicho tejido se escoge entre el grupo que comprende las glándulas de Cowper, el epidídimo, el pene, el prepucio, la próstata, el escroto, las vesículas seminales y cualquier otro tejido testicular, por ejemplo, los conductos espermáticos.

20 En una realización, el agente quimiodesnervante se inyecta en el tejido. En otra realización, el agente quimiodesnervante se administra por vía tópica (por ejemplo, epicutánea, enema, vaginal), enteral (por ejemplo, mediante técnica de catéter), mediante alimentación gástrica, tubo de alimentación duodenal, gastrostomía, rectal, vaginal), parenteral mediante inyección o infusión (por ejemplo, intravenosa, intraarterial, intramuscular, subcutánea, intradérmica, intraperitoneal), parches transdérmicos, inyección guiada por ultrasonidos, aplicación transmucosal y/u
25 otros medios técnicos utilizados en cirugía.

Una realización de esta invención es el control de la fertilidad de seres humanos. La invención permite que los varones humanos controlen su propia fertilidad de una manera fiable, temporal y reversible sin necesidad de cirugía (vasectomía), de tomar fármacos sistémicos o la utilización permanente de contraceptivos físicos.

30 La cría de animales domésticos es otro amplio campo de interés en el que se puede aplicar esta invención. Permite un procedimiento rápido, fiable y barato de volver infértiles a un gran número de animales en un corto periodo de tiempo. En procesos de producción animal a gran escala se pueden tratar grandes cantidades de animales sin los efectos adversos de los fármacos sistémicos (por ejemplo, hormonas) o los procedimientos de castración o esterilización convencionales. En una realización, este proceso está potenciado por la utilización de múltiples dispositivos de inyección.

35 Este procedimiento permite tanto la introducción de infertilidad en animales de granja a largo plazo, por ejemplo, animales reproductores valiosos. La invención permite ahora al criador mantener manadas de diferentes géneros juntas. La costosa separación de los animales, por ejemplo, durante el transporte, no sería necesaria en ningún momento. Sigue siendo posible, si se desea, reactivar de nuevo la fertilidad de determinados animales, deteniendo las inyecciones proporcionadas, si, por ejemplo, el criador desea permitir que solo un macho de una manada se propague, puede dejar fácilmente este macho fuera del tratamiento, permitiendo de esta manera que este macho se
40 empareje.

El agente de esta invención permite también el tratamiento de mascotas y de animales de compañía. El rasgo temporal del procedimiento inventivo permite un control preciso de la progenie, por ejemplo, caballos pura sangre, perros de raza pura, etc.

45 En general, se pretende que la invención conduzca a una introducción simplificada de infertilidad temporal en vertebrados durante los trasportes de animales, la propagación, la gestión de la producción y mucho más.

Dependiendo del sitio de aplicación y de la dosis, el nivel de hormonas puede afectarse, es decir, deshabilitando las glándulas y/o los órganos de producción de hormonas. En una realización, se aborda, por tanto, que el olor y el sabor, y por tanto, la calidad de por ejemplo la carne de los animales machos resulte potenciada por este tratamiento
50 "antihormonal". En otra realización, la reducción temporal en los niveles de hormonas permite también afectar el carácter del animal tratado, por ejemplo, los machos agresivos podrían calmarse durante el transporte mediante este procedimiento. En otra realización, dicho tratamiento que conduce a niveles alterados de hormonas podría combinarse con otros tratamientos contraceptivos conocidos en la técnica.

C. El agente quimiodesnervante para introducir infertilidad

Sin pretender quedar vinculado por teoría particular alguna, el agente quimiodesnervante puede interferir de varias maneras con la fertilidad de los vertebrados. Dependiendo de la administración, los agentes quimiodesnervantes interfieren

- 5 > la génesis y/o la supervivencia de las células reproductoras, estimulando por ejemplo las señales de muerte, interfiriendo el ciclo celular o la diferenciación celular.
- > el almacenamiento de las células reproductoras, por ejemplo, cambiando la localización de las células reproductoras o la secreción del tejido que las rodea.
- > el contenido de agua de la secreción glandular alterando de este modo la consistencia (es decir, la viscosidad) de la secreción.
- 10 > el transporte de las células reproductoras, interfiriendo, por ejemplo la secreción glandular, el músculo peristáltico o el movimiento del epitelio ciliado.
- > la motilidad de las células reproductoras, interfiriendo, por ejemplo con los movimientos del flagelo o de tipo ameba.
- > el medio biológico, alterando, por ejemplo, los niveles de la acetilcolina.

- 15 Dependiendo del efecto deseado, el técnico es capaz de seleccionar la diana y la ruta de administración adecuadas. Por ejemplo, si se desea la interferencia con los movimientos peristálticos de los conductos reproductores, se animará al técnico a inyectar el agente quimiodesnervante en o cerca de a dichos conductos reproductores. Si, en otra realización, el técnico desea interferir la producción y la diferenciación de las células reproductoras, sabrá administrar el agente quimiodesnervante en los sitios de la génesis celular. Si, en otra realización más, el técnico desea interferir la secreción de una determinada glándula, sabrá inyectar el agente quimiodesnervante a dicha
- 20 glándula y/o a las neuronas que inervan dicha glándula.

Cuando interfiere la secreción glandular, se encuentra, de forma sorprendente, que solo cambia el contenido de agua de la secreción. De esta manera, el resto de parámetros probablemente importantes para la supervivencia celular tales como el contenido salino, pH, niveles peptídicos, etc., no cambian.

- 25 En otra realización, la aplicación del agente quimiodesnervante conduce a una interferencia en el contenido de agua del órgano o de una parte del propio órgano. El término "interferencia" se define en el presente documento como un cambio del contenido acuoso del órgano o de parte del órgano en comparación con su contenido acuoso normal. Esto permite de esta manera una interferencia localizada con la función del órgano.

- 30 En general, esta invención permite la inducción de infertilidad en vertebrados, por ejemplo, seres humanos, de una manera temporal, reversible, no destructiva, repetible, local, multilocal o combinada aplicable, dependiente de la dosis, controlable.

- 35 En una realización, el agente quimiodesnervante se inyecta en el tejido y/o el órgano seleccionado entre el grupo que comprende el folículo de Graaf, la fimbria ovárica, las glándulas de Bartolino, el cuello del útero, el cuerpo lúteo, las trompas de Falopio, los ovarios, la glándula de Skene, el útero, el fondo de saco de la vagina, la vagina o la vulva. Dependiendo, por tanto, del sitio de aplicación, se consigue una interferencia en la secreción glandular, la activación nerviosa, el movimiento del músculo, la fabricación del medio biológico y/o la motilidad de la célula reproductora.

- 40 En otra realización, el agente quimiodesnervante se aplica a cualquier tejido testicular (véase la definición anterior), dando como resultado una infertilidad temporal. Esta infertilidad inducida comprende una no eyaculación, una mala producción de espermatogonias, eyaculación retrógrada, y/o ausencia de producción de secreción de líquidos necesaria para el transporte del semen. En otra realización, el agente quimiodesnervante se inyecta en tejidos que pertenecen o que son adyacentes a los conductos espermáticos, que produce una infertilidad temporal. En una realización, el transporte de espermatozoos está impedido, conduciendo por tanto a una pérdida temporal de la fertilidad. En otra realización, la producción, movilidad y/o diferenciación de las propias espermatogonias está
- 45 comprometida. En una realización adicional, la producción de la secreción de líquidos se ve afectada. Por tanto, esta invención combina los efectos beneficiosos de una vasectomía, que se considera uno de los procedimientos más seguros para el control de la fertilidad con la ventaja de la reversibilidad.

- 50 En una realización, el tejido inyectado es una glándula o está en proximidad de una glándula, necesaria para la fertilidad masculina. En otra realización, el tejido inyectado es un músculo. En otra realización más, el tejido inyectado es un músculo liso. En otra realización adicional el músculo liso es adyacente a y/o parte de un conducto espermático. En otra realización, el músculo inyectado es un músculo estriado. En otra realización más, el tejido inyectado es cualquier músculo liso y/o estriado y/o célula muscular del sistema reproductor masculino que comprende, por ejemplo, un músculo cremastérico, un músculo liso de los conductos, una trayectoria ramificada de un músculo liso a través del tejido de colágeno de la túnica albugínea, un músculo liso testicular contráctil, un
- 55 músculo liso de la cápsula testicular, un músculo liso de un conducto testicular, un músculo bulbocavernoso, un músculo isquiocavernoso, un músculo bulboesponjoso.

En otra realización, el tejido inyectado pertenece al conducto espermático. En otra realización más el tejido inyectado es el testículo. En una realización más adicional, el tejido inyectado comprende el epidídimo. En otra realización más, el tejido inyectado es al menos uno seleccionado entre los tejidos que comprenden un escroto, un testículo.

- 5 En una realización, la administración de dicho agente quimiodesnervante se lleva a cabo por uno o una combinación de procedimientos adecuados para la administración de dicho agente, por ejemplo, mediante inyección, solución para aplicación tópica, parche dérmico, un supositorio, una crema, una pomada, un gel, un hidrogel, un aceite, un vehículo biodegradable, una microesfera, un liposoma, una micela, una micropartícula de dextrano, una matriz polimérica, una composición de gelatina, un absorbente o cualquier otra aplicación adecuada. En otra realización, el agente quimiodesnervante se administra mediante la uretra y/o los conductos testiculares. En una realización, la inyección se lleva a cabo con un dispositivo multiinyección.

En otra realización preferida, esta invención cubre también múltiples inyecciones de dos o más en menos de tres meses y en dosificaciones divididas. Esto permite un ajuste de la dosificación ideal dependiendo del vertebrado macho que se va a tratar.

- 15 En una realización, por ejemplo, en los casos de gestión de la ganadería de los animales de granja, el animal se bloqueará en su posición mediante un dispositivo de sujeción del animal, es decir, similar a los utilizados para la castración del animal, y se llevará a cabo la inyección. Para facilitar una administración de alto rendimiento con los dispositivos de inyección, por ejemplo, se prevén pistolas de inyección veterinarias. Además, debido a que la invención permite múltiples inyecciones en un animal, se puede ajustar la dosis administrada cambiando simplemente el número de inyecciones. Esto permite también un tratamiento de alto rendimiento de los grupos de animales heterogéneos. Se pueden utilizar también las técnicas anteriormente mencionadas en la aplicación en seres humanos. En otra realización incluso más preferida, se puede aplicar anestesia local antes del procedimiento de inyección.

- 25 En otra realización, por ejemplo, para el control de la fertilidad en seres humanos, el tratamiento implica un dispositivo automático que permite el autotratamiento. En una realización, se prevé que se utilicen dispositivos de inyección tal como se usa para la automedicación de la diabetes. En otra realización, la aplicación es un parche dérmico, un supositorio, una crema, una pomada, un gel, un hidrogel, un aceite, un vehículo biodegradable, una microesfera, un liposoma, una micela, una micropartícula de dextrano, una matriz polimérica, un vehículo de composición de gelatina, un absorbente o cualquier otra composición adecuada para el autotratamiento.

30 **D.1 El agente quimiodesnervante**

De acuerdo con la presente invención, el agente quimiodesnervante es una toxina botulínica de los serotipos A, B, C, D, E, F, o G antigénicamente distintos. En cualquier caso en el que se mencionen los serotipos A, B, C, D, E, F o G de la toxina botulínica, quedan abarcadas también las variantes neurotóxicas conocidas de los serotipos, tales como los serotipos A1, A2, etc. En una realización, la toxina botulínica es una toxina botulínica A.

- 35 Los términos “toxina botulínica” o “toxinas botulínicas”, tal como se usan a lo largo de la presente solicitud, se refieren al componente neurotóxico desprovisto de cualquier otra proteína clostridial, pero también del “complejo de la toxina botulínica”. El término “toxina botulínica” se usa en el presente documento en casos donde no es necesaria o no se desea la discriminación entre el complejo o el componente neurotóxico. “BoNT” o “NT” son abreviaturas comúnmente utilizadas. El complejo contiene usualmente proteínas denominadas “no tóxicas” adicionales a las que se hará referencia como “agentes complejantes” o “proteínas bacterianas”.

Una composición farmacéutica que comprende el componente neurotóxico de la toxina botulínica de tipo A en forma aislada está comercialmente disponible en Alemania de Merz Pharmaceuticals GmbH con la marca comercial Xeomin®. La producción del componente neurotóxico de la toxina botulínica de tipo A y B es tal como se ha descrito, por ejemplo, en las solicitudes de patente internacional WO 00/74703 y WO 2006/133818.

- 45 El término “componente neurotóxico” incluye también homólogos funcionales que se encuentran en el resto de serotipos de *Clostridium botulinum*. En una realización de la presente invención, el componente neurotóxico está desprovisto de cualquier otra proteína de *C. botulinum*, en una realización, desprovisto también de ARN, que se puede asociar potencialmente con el componente neurotóxico. El componente neurotóxico puede ser la proteína precursora monocatenaria de aproximadamente 150 kDa o el componente neurotóxico procesado proteolíticamente, que comprende la cadena ligera (L_c) de aproximadamente 50 kDa y la cadena pesada (H_c) de aproximadamente 100 kDa, que pueden estar unida por uno o más puentes disulfuro (para una revisión, véase Simpson LL, Ann Rev Pharmacol Toxicol. 2004; 44: 167-93).

- 55 En otra realización, quedan abarcadas también las isoformas, homólogos, ortólogos y parálogos de la toxina botulínica, que muestran al menos un 50 %, al menos un 60 %, al menos un 70 %, al menos un 80 %, al menos un 90 % o hasta un 100 % de identidad de la secuencia. La identidad de la secuencia se puede calcular mediante cualquier algoritmo adecuado para dar como resultado resultados fiables, utilizando, por ejemplo, el algoritmo FASTA (W.R. Pearson & D.J. Lipman PNAS (1988) 85: 2444-2448).

En esta invención, se van a utilizar todas las formas de toxina botulínica, en particular los diversos serotipos, los diversos complejos de componentes neurotóxicos de la toxina botulínica y sus proteínas acompañantes complejantes y el componente neurotóxico de estas toxinas botulínicas.

Además de lo anterior, los componentes neurotóxicos producidos tanto modificados como de manera recombinante de las toxinas botulínicas que incluyen las respectivas mutaciones, deleciones, etc. quedan comprendidos también en el alcance de la presente invención. Con respecto a los mutantes adecuados, se hace referencia, por ejemplo a los documentos WO 2006/027207 A1, WO 2006/114308 A1 y EP07014785.5. Además, en la presente invención, se pueden usar mezclas de diversos serotipos (en la forma del componente neurotóxico o forma recombinante o ambas formas del mismo, por ejemplo, mezclas de neurotoxinas botulínicas de los tipos A y B). La presente invención, sin embargo, se refiere también a neurotoxinas que están químicamente modificadas, por ejemplo, mediante pegilación, glicosilación, sulfatación, fosforilación o cualquier otra modificación, en particular de uno o más aminoácido(s) expuestos a superficies o disolventes. Preferiblemente, dicha neurotoxina modificada que se utiliza de acuerdo con las enseñanzas de la presente invención es capaz de mediar en la captación de la célula nerviosa presináptica y puede bloquear la liberación de la secreción vesicular, por ejemplo, escindiendo una o más proteínas del complejo SNARE.

El complejo de componente neurotóxico y proteínas bacterianas se denomina "complejo de toxina de *Clostridium botulinum*" o "complejo de toxina botulínica". El peso molecular de este complejo puede variar de aproximadamente 300.000 a aproximadamente 900.000 Da. Las proteínas complejantes son, por ejemplo, diversas hemagglutininas. Las proteínas de este complejo de toxina no son neurotóxicas por sí mismas, pero proporcionan estabilidad al componente neurotóxico durante el paso a través del tracto gastrointestinal. Están comercialmente disponibles medicamentos sobre la base del complejo de toxina botulínica de los tipos A, B y C, la toxina botulínica de tipo A de Ipsen (con la marca comercial Dysport®) y de Allergan Inc. con la marca comercial Botox®.

La subunidad neurotóxica de este complejo se denomina en el presente documento como el "componente neurotóxico" del complejo de toxina botulínica. El componente neurotóxico del complejo de toxina botulínica está inicialmente formado como una única cadena polipeptídica que tiene, en el caso del serotipo A, un peso molecular de aproximadamente 150 kDa. En otros serotipos, se ha observado que el componente neurotóxico varía entre aproximadamente 145 y aproximadamente 170 kDa, dependiendo de la fuente bacteriana. Está disponible un medicamento sobre la base del componente neurotóxico de la toxina botulínica de tipo A procedente del solicitante con el nombre comercial Xeomin® en Alemania.

De acuerdo con la enseñanza de la presente invención, es posible que el medicamento no contenga otras proteínas encontradas en el complejo de toxina botulínica salvo el componente neurotóxico. El precursor del componente neurotóxico puede estar escindido o no escindido, sin embargo, en una realización, el precursor el precursor se ha escindido en la cadena pesada y la cadena ligera. Tal como se ha apuntado en otra parte del presente documento, los polipéptidos pueden tener la secuencia de tipo natural o pueden estar modificados en uno o más restos. La modificación comprende una modificación química, por ejemplo, mediante glicosilación, acetilación, acilación o similar, que puede ser beneficiosa, por ejemplo para la captación o la estabilidad del polipéptido. La cadena polipeptídica del componente neurotóxico puede, sin embargo, modificarse alternativa o adicionalmente mediante adición, sustitución o deleción de uno o más restos de aminoácidos.

D.2 La composición farmacéutica

D.2.1 El componente neurotóxico

El componente neurotóxico al que se ha hecho referencia anteriormente en el presente documento puede formar parte de una composición o una composición farmacéutica. Esta composición farmacéutica que se va a utilizar en el presente documento puede comprender una toxina botulínica, por ejemplo, en la forma de un componente neurotóxico como único componente activo o puede contener componentes farmacéuticamente activos adicionales, por ejemplo, un ácido hialurónico o polivinilpirrolidona o un polietilenglicol, estabilizándose opcionalmente el pH de dicha composición mediante un tampón de pH adecuado, en particular, mediante un tampón de acetato de sodio, y/o un polialcohol crioprotector.

En una realización, el componente neurotóxico tiene una actividad biológica de 50 a 250 unidades de DL₅₀ por ng de componente neurotóxico, tal como se ha determinado en un ensayo de DL₅₀ de ratón. En otra realización, el componente neurotóxico tiene una actividad biológica de aproximadamente 150 unidades de DL₅₀ por nanogramo. Generalmente, la composición farmacéutica de la presente invención comprende un componente neurotóxico en una cantidad de aproximadamente 6 pg a aproximadamente 30 ng.

Una "composición farmacéutica" es una formulación en la que está contenido o comprendido un ingrediente activo para su uso como medicamento o producto para diagnóstico. Dicha composición farmacéutica puede ser adecuada para diagnóstico o para la administración terapéutica (es decir, mediante inyección intramuscular o subcutánea) a un paciente humano.

En una realización, dicha composición comprende el componente neurotóxico de la toxina botulínica de tipo A. Dicha composición es una solución reconstituida del componente neurotóxico de la toxina botulínica. En otra realización, la

composición comprende además sacarosa o albúmina de suero humano o ambas, en otra realización más, la relación de la albúmina de suero humano a sacarosa es aproximadamente de 1:5. En una realización, la composición es Xeomin®. En otra realización, dicha albúmina de suero humano es albúmina de suero humano recombinante. De forma alternativa, dicha composición está exenta de proteínas derivadas de mamífero tales como albúmina de suero humano. Cualquiera de dichas disoluciones puede proporcionar suficiente estabilidad a la neurotoxina sustituyendo la albúmina de suero por otros estabilizantes no proteínicos (más abajo).

Con respecto a la composición y a la dosificación del medicamento sobre la base de la toxina botulínica, y con respecto a la composición, dosificación y frecuencia de administración del medicamento sobre la base del componente neurotóxico de la toxina botulínica, se hace referencia al documento WO-A-2008/000490 (PCT/EP2007/005754) (High Frequency Application of Neurotoxic Component of Botulinum Toxin”).

La composición farmacéutica puede liofilizarse o secarse al vacío, reconstituirse, o puede prevalecer en solución. Cuando se reconstituye, en una realización, la solución reconstituida se prepara añadiendo solución salina fisiológica estéril (NaCl al 0,9 %).

D.2.2 Componentes adicionales (“Excipientes”)

Dicha composición puede comprender excipientes adicionales. El término “excipiente” se refiere a una sustancia presente en una composición farmacéutica diferente del ingrediente farmacéutico activo presente en la composición farmacéutica. Un excipiente puede ser un tampón, vehículo, antiadherente, analgésico, aglutinante, desintegrante, carga, diluyente, conservante, vehículo, ciclodextrina y/o agente de volumen, tal como albúmina, gelatina, colágeno, cloruro de sodio, conservante, crioprotector y/o estabilizante.

D.2.3 Agentes tamponantes del pH

Un “tampón de pH” se refiere a una sustancia química que es capaz de ajustar el valor del pH de una composición, solución y similar hasta un cierto valor o hasta un cierto intervalo de pH. En una realización, este intervalo de pH puede estar entre pH 5 y pH 8, en otra realización de pH 7 a pH 8, en otra realización más, de 7,2 a 7,6, y en otra realización más adiciona un pH de 7,4. En otra realización, la composición farmacéutica tiene un pH de entre aproximadamente 4 y 7,5 cuando se reconstituye o hasta la inyección, en otra realización más, aproximadamente pH 6,8 y pH 7,6 y en una realización adicional entre pH 7,4 y pH 7,6.

En una realización, la composición contiene también un tampón de acetato de sodio 1-100 mM, en otra realización, un tampón de acetato de sodio 10 mM.

Los intervalos de pH proporcionados indicados anteriormente son solo ejemplos típicos y el pH real puede incluir cualquier intervalo entre los valores numéricos proporcionados anteriormente. Los tampones adecuados que están de acuerdo con la enseñanza de la presente invención son, por ejemplo, tampón de fosfato de sodio, tampón de acetato de sodio, tampón TRIS o cualquier tampón que sea adecuado para tamponar en los intervalos de pH anteriores.

D.2.4 Estabilizantes

“Estabilizante”, “estabiliza” o “estabilización” significa que el ingrediente activo, es decir, el componente neurotóxico en una composición farmacéutica de solución reconstituida o acuosa tiene más de aproximadamente 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, y hasta aproximadamente 100 % de toxicidad que tiene el componente neurotóxico biológicamente activo antes de incorporarse a la composición farmacéutica. Para ejemplos adicionales de disoluciones estabilizadas de la toxina botulínica véanse las patentes europeas EP-A-1997509 (documento EP07010912.9) y (documento EP07020025.8) EP-A-2048156.

Ejemplos de dichos estabilizantes son gelatina o albúmina, en una realización, de origen humano u obtenido de una fuente recombinante. Están incluidas también las proteínas procedentes de fuentes no humanas o no animales. Los estabilizantes pueden modificarse por medios químicos o por tecnología genética recombinante. En una realización de la presente invención, está previsto usar alcoholes, por ejemplo, inositol, manitol, como excipientes crioprotectores para estabilizar proteínas durante la liofilización.

En otra realización de la presente invención, el estabilizante puede ser un agente estabilizante no proteínico que comprende un ácido hialurónico o una polivinilpirrolidona (Kollidon®), hidroxietil almidón, alginato o un polietilenglicol o cualquiera de sus combinaciones, teniendo dicha composición estabilizado opcionalmente el pH mediante un tampón de pH, en particular, mediante un tampón de acetato de sodio, o un crioprotector o ambos. Dicha composición puede comprender, además de los estabilizantes mencionados, agua y al menos un polialcohol, tal como manitol o sorbitol o sus mezclas. Puede comprender también mono-, di- o polisacáridos superiores, tales como glucosa, sacarosa o fructosa. Dicha composición se considera que es una composición más segura que posee una estabilidad notable.

El ácido hialurónico de la presente composición farmacéutica está en una realización combinado con el presente componente neurotóxico en una cantidad de 0,1 a 10 mg, especialmente 1 mg de ácido hialurónico por ml en una

solución de 200 U/ml de toxina botulínica.

La polivinilpirrolidona (Kollidon®) cuando se encuentra en la presente composición, se combina con el presente componente neurotóxico en una cantidad tal que proporciona una solución reconstituida que comprende de 10 a 500 mg, especialmente 100 mg de polivinilpirrolidona por ml en una solución de 200 U/ml de componente neurotóxico de toxina botulínica. En otra realización, la reconstitución se lleva a cabo en hasta 8 ml de solución. Esto da como resultado concentraciones por debajo de 12,5 ml de polivinilpirrolidona por ml en una solución de 25 U/ml de componente neurotóxico.

El polietilenglicol en la presente composición farmacéutica es una realización combinada con el presente componente neurotóxico en una cantidad de 10 a 500 mg, especialmente 100 mg de polietilenglicol por ml en una solución de 200 U/ml de toxina botulínica. En otra realización, la solución sujeto contiene también un tampón de acetato de sodio 1-100 mM, en otra realización más, un tampón de 10 mM. Esta relación se aplica también en el caso de concentraciones inferiores, por debajo de una solución de 25 U/ml de componente neurotóxico.

La composición farmacéutica para uso de acuerdo con la presente invención en una realización retiene su potencia sustancialmente inalterada durante periodos de seis meses, un año, dos años, tres años y/o cuatro años, cuando se almacena a una temperatura entre aproximadamente -20° C y + 70° C. Adicionalmente, las composiciones farmacéuticas indicadas pueden tener una potencia o porcentaje de recuperación de entre aproximadamente 20 % y aproximadamente 100 % tras la reconstitución.

D.2.5. Crioprotectores

“Crioprotector” se refiere a excipientes que dan como resultado un ingrediente activo, es decir, un componente neurotóxico en una composición farmacéutica de solución reconstituida o acuosa que tiene más de aproximadamente 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, y hasta aproximadamente 100 % de la toxicidad del componente neurotóxico biológicamente activo antes de criodesecarse en la composición farmacéutica.

En otra realización, la composición puede contener un compuesto polihidroxilado, por ejemplo, un polialcohol como crioprotector. Los ejemplos de polialcoholes que pueden utilizarse incluyen, por ejemplo, inositol, manitol y otros alcoholes no reductores. Algunas realizaciones de la composición no comprenden un estabilizante proteínico, o no contienen trehalosa o maltotriosa o lactosa o sacarosa o un azúcar relacionado o compuestos de carbohidratos que se utilizan algunas veces como crioprotectores.

D.2.6. Conservantes

Los términos “conservante” y “conservantes” se refieren a una sustancia o un grupo de sustancias, respectivamente, que evitan el crecimiento o la supervivencia de microorganismos, insectos, bacterias u otros organismos contaminantes en dicha composición. Los conservantes evitan también los cambios químicos no deseados de dicha composición. Los conservantes que se pueden utilizar en el alcance de esta patente son todos conservantes del estado de la técnica conocidos por las personas expertas. Los ejemplos de conservantes que se pueden utilizar incluyen, entre otros, por ejemplo, alcohol bencílico, ácido benzoico, cloruro de benzalconio, propionato de calcio, nitrato de sodio, nitrito de sodio, sulfitos (dióxido de azufre, bisulfito de sodio, hidrógeno sulfito de potasio, etc.), EDTA disódico, formaldehído, glutaraldehído, tierra de diatomeas, etanol, metil cloroisotiazolinona, hidroxianisol butilado, y/o hidroxitolueno butilado.

D.2.7 Analgésicos

El término “analgésico” se refiere a fármacos analgésicos que actúan de diversas maneras sobre los sistemas nerviosos periférico y central e incluye entre otros el Paracetamol® (acetaminofeno), los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tales como los salicilatos, fármacos narcóticos tales como morfina, fármacos sintéticos con propiedades narcóticas tales como Tramadol®, y otros diferentes. Se incluye también cualquier compuesto con un efecto analgésico local, tal como, por ejemplo, lidocaína, alcohol bencílico, ácido benzoico y otros.

En una realización, el analgésico forma parte de la composición. En otra realización, el analgésico se administra antes, durante o después del tratamiento con el agente quimiodesnervante.

D.3 Administración

Tal como se ha indicado anteriormente, la composición farmacéutica que comprende la toxina botulínica se administra, en una realización algunas veces, en una cantidad eficaz para introducir la infertilidad deseada.

Para hacerlo, se requiere que el técnico considere la dosis adecuada dependiendo del efecto deseado, el paciente y el órgano. Resulta evidente para la persona experta en la técnica que la inducción de un corto periodo de infertilidad en un órgano pequeño requiere solo pequeñas dosis, mientras que la inducción de infertilidad a largo plazo en órganos grandes puede requerir dosificaciones 10, 100, o 1000 veces mayores. De acuerdo con esto, el tratamiento de un órgano en un perro pequeño podría requerir dosis mucho más pequeñas que el tratamiento del mismo órgano en un caballo de carreras.

Por tanto, los siguientes ejemplos de dosificación deben solo considerarse como indicaciones aproximadas de los intervalos de dosificación típicos. Normalmente, se pueden utilizar dosificaciones de hasta aproximadamente 2000 unidades, pero en general, no deben exceder de 1000 unidades. En una realización, el intervalo se encuentra entre aproximadamente 1 y aproximadamente 400 unidades para seres humanos adultos.

- 5 Aunque los intervalos anteriores se refieren a las dosis máximas totales, el intervalo de dosis por tejido/órgano es en una realización de 3 a 6 unidades/kg de peso corporal (p.c.), para tejidos/órganos pequeños 0,5-2 U/kg p.c., en otra realización 0,1-1 U/kg p.c., en otra realización 5-20 U/kg de p.c.

- 10 En lo que respecta a la frecuencia de dosificación, el intervalo de reinyección es en una realización de más de 3 meses, por ejemplo, de 3 a 6 meses. Esto es particularmente cierto cuando se aplican medicamentos sobre la base del complejo de la toxina botulínica, en el que existe una probabilidad creciente de aparición de anticuerpos.

- 15 Cuando se aplican medicamentos sobre la base del componente neurotóxico de la toxina botulínica exenta de proteínas complejantes, tales como Xeomin®, es también posible una dosificación más frecuente. De esta manera, el medicamento puede volverse a administrar en intervalos de entre 2 semanas y menos de 3 meses, algunas veces también 3-6 meses y algunas veces incluso hasta 12 meses. En otra realización, quedan abarcados también intervalos de menos de 2 semanas, por ejemplo, días, horas o incluso minutos. En otra realización más, el medicamento se vuelve a administrar en un punto temporal cuando es necesaria una inducción adicional de infertilidad.

- 20 Con respecto a la composición y a la dosificación del medicamento sobre la base de la toxina botulínica, y con respecto a la composición, dosificación y frecuencia de administración del medicamento sobre la base del componente neurotóxico de la toxina botulínica, se hace referencia a los documentos WO-A-2008/000490 (PCT/EP2007/005754) ("High Frequency Application of Neurotoxic Component of Botulinum Toxin").

En una realización, dicha composición comprende solo toxina botulínica como componente activo, en otra realización, componentes activos adicionales, por ejemplo, analgésicos, dichos agentes activadores musculares, etc., forman parte de la composición.

- 25 Aunque los valores anteriormente indicados deben entenderse como una directriz general para administrar el medicamento tal como se usa con la presente invención, es sin embargo, finalmente, el especialista que está a cargo del tratamiento quien decide la cantidad de toxina administrada y la frecuencia de su administración. En el presente procedimiento, el medicamento sobre la base de la toxina botulínica se vuelve a administrar en una realización en un punto temporal en el que el paciente está recuperando la fertilidad (de nuevo), por ejemplo, el transporte de espermatozoos es de nuevo detectable.

- 30 El medicamento sobre la base de la toxina botulínica se puede inyectar directamente en o adyacente al tejido y/u órgano diana deseado. Con el fin de encontrar el sitio de inyección adecuado, existen varios medios que ayudan al especialista a encontrar el mismo. En la presente invención, son aplicables todos los procedimientos para encontrar el mejor sitio de inyección, tales como la inyección guiada por electromiografía (EMG), la inyección guiada mediante palpación, la inyección guiada mediante TC/IRM, así como la inyección guiada por ultrasonidos (ultrasonografía). Entre dichos procedimientos, el último citado es en una realización el procedimiento de elección.

D.5 definiciones adicionales

- 40 El término "lío-filización" se usa en este documento para el tratamiento de una solución que contiene el agente quimiodesnervante, por ejemplo, el componente neurotóxico de la toxina botulínica, en el que esta solución se congela y se seca hasta que permanecen solo los componentes sólidos de la composición. El producto criodeseado por este tratamiento se define por tanto en este documento como "lío-filizado".

- 45 El término "reconstitución" se define como el proceso de solubilización de dicha composición criodeseada del agente quimiodesnervante, por ejemplo, el componente neurotóxico. Esto puede llevarse a cabo añadiendo la cantidad adecuada de agua estéril, por ejemplo, si todos los componentes necesarios están ya contenidos en el lío-filizado. O bien, si este no es el caso, se puede llevar a cabo, por ejemplo, añadiendo una solución salina estéril sola o, si es aplicable, con la adición de componentes que comprenden, por ejemplo, un tampón de pH, excipiente, crioprotector, conservante, analgésico estabilizante o cualquiera de sus combinaciones. La solución salina de la "solución salina" anteriormente mencionada es una solución de sales. En otra realización es una solución de cloruro de sodio (NaCl). En otra realización más es una solución de cloruro de sodio isotónica (es decir, una concentración de cloruro de sodio del 0,9 %). La solubilización se lleva a cabo de tal manera que la "reconstitución" final es directa o indirecta, es decir, por ejemplo, después de la dilución se puede administrar al paciente. La neurotoxina puede reconstituirse en medio isotónico, por ejemplo en solución salina isotónica o en solución salina estéril.

E Puntos a destacar

- 55 Debe señalarse que, tal como se usa en la memoria y en las reivindicaciones adjuntas, las formas del singular "un", "uno" y "el" incluyen las referencias a los plurales a no ser que el contexto dicte claramente otra cosa.

El término "aproximadamente" se refiere a un intervalo alrededor del valor considerado. Tal como se usa en esta solicitud de patente, "aproximadamente X" significa un intervalo desde X menos el 10 % de X hasta X más el 10 % de X, y preferiblemente un intervalo desde X menos el 5 % de X hasta X más el 5 % de X.

5 A no ser que se definan de forma diferente, todos los términos técnicos y científicos utilizados tienen el mismo significado que el que normalmente entiende un especialista normalmente experto en el campo al cual esta invención pertenece.

Debido a los hallazgos en los cuales se basa la presente invención, es ahora posible proporcionar un agente quimiodesnervante, tal como se ha reseñado anteriormente, para la preparación de un medicamento para introducir infertilidad temporal y reversible en un vertebrado (por ejemplo, un ser humano).

10

REIVINDICACIONES

1. Un agente quimiodesnervante para usar en la inhibición de forma temporal y reversible la fertilidad de un vertebrado, en donde el agente quimiodesnervante se administra a un ovario, útero, tejido u órgano vaginal, epidídimo o un tejido testicular, y en donde el agente quimiodesnervante es una toxina botulínica del serotipo A, B, C, D, E, F o G.
5
2. El agente quimiodesnervante para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el vertebrado es un macho o una hembra.
3. El agente quimiodesnervante para uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el vertebrado es un ser humano o un animal vertebrado.
- 10 4. El agente quimiodesnervante para uso de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el animal vertebrado es un mamífero, marsupial, reptil, anfibio, ave o pez.
- 15 5. El agente quimiodesnervante para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicho tejido u órgano ovárico, uterino y/o vaginal se selecciona entre el grupo que comprende el folículo de Graaf, la fimbria ovárica, las glándulas de Bartolino, el cuello del útero, el cuerpo lúteo, las trompas de Falopio, los ovarios, la glándula de Skene, el útero, el fondo de saco de la vagina, la vagina o la vulva.
6. El agente quimiodesnervante para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el tejido testicular es una glándula y/o un músculo del sistema reproductor masculino, un conducto espermático, un vaso sanguíneo, el escroto, el testículo o una combinación de dos o más de los mismos.
- 20 7. El agente quimiodesnervante para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicho agente se administra mediante inyección, un parche dérmico, un supositorio, una crema, una pomada, un gel, un hidrogel, un aceite, un vehículo biodegradable, una microesfera, un liposoma, una micela, una micropartícula de dextrano, una matriz polimérica, un vehículo de composición de gelatina, un absorbente, o cualquiera de sus combinaciones.
- 25 8. El agente quimiodesnervante para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicho agente es el componente neurotóxico de la toxina botulínica, exento de cualquier proteína complejante.