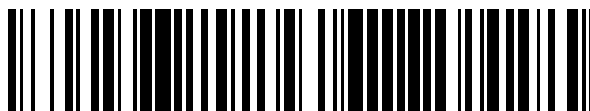


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 450 747**

51 Int. Cl.:

A61K 38/48 (2006.01)

A61P 13/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.07.1998** **E 08154321 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.01.2014** **EP 1949909**

54 Título: **Uso de terapia con toxina botulínica para el tratamiento de disfunción de tipo urgente**

30 Prioridad:

15.07.1997 US 52580 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.03.2014

73 Titular/es:

**THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF
COLORADO, A BODY CORPORATE (100.0%)
1800 Grant Street, 8th Floor
Denver, CO 80203 , US**

72 Inventor/es:

SCHMIDT, RICHARD A.

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 450 747 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

Uso de terapia con toxina botulínica para el tratamiento de disfunción de tipo urgente

Campo de la invención

- 5 La presente invención proporciona una toxina botulínica para uso en un método para tratar una disfunción urológica que es una disfunción de tipo urgente en un paciente. Esto se consigue mediante la administración de toxina botulínica en una pared lateral de la vejiga por inyección.

Antecedentes de la invención

- 10 Muchas afecciones médicas en urología están arraigadas en una disfunción espástica de los arcos reflejos sacros. Los ejemplos de dichas afecciones incluyen dolor pélvico (por ejemplo, cistitis intersticial, endometriosis, prostatodinia, síndromes de inestabilidad uretral), elementos miofasciales pélvicos (por ejemplo, esfínter elevador, dismenorrea, fístula anal, hemorroide), incontinencia urinaria (por ejemplo, vejiga inestable, esfínter inestable), trastornos de la próstata (por ejemplo, BPH, prostatitis, cáncer de próstata), infección recurrente (secundaria a espasticidad del esfínter) y retención urinaria (secundaria a esfínter espástico, cuello de la vejiga hipertrofiado) y disfunción neurogénica de la vejiga (por ejemplo, Enfermedad de Parkinson, lesión en la médula espinal, ictus, esclerosis múltiple, reflejo espásmico).

La próstata es una glándula parcialmente glandular y parcialmente fibromuscular del sistema reproductor masculino. Durante el envejecimiento, la próstata tiende a agrandarse (hipertrofia). Este agrandamiento prostático puede dar lugar a la obstrucción uretral y disfunción en la micción.

- 20 El agrandamiento prostático es un hecho común en los hombres mayores. Lytton et al. (Lytton, B., Emery, J.M. y Harvard, B.M. [1973] 99: 639-645) estimaron que un hombre de 45 años de edad tenía un riesgo del 10% de cirugía de la próstata sobre la edad de 70. El Informe del Censo de los EEUU estima que actualmente hay 30 millones de personas por encima de los 65 años de edad. Se prevé que este segmento de la población se eleve hasta 50 millones en los próximos 30 años. Por lo tanto, el número de hombres con agrandamiento de prostático también se incrementará. Según informes provisionales del National Kidney and Urologic Disease Advisory Board, se realizaron 25 425.000 prostatectomías en los Estados Unidos en 1989.

Tomando como base las estimaciones del crecimiento de la población, el número de prostatectomías realizadas anualmente se elevará hasta 800.000/año sobre el año 2020.

- 30 La uretra pasa a través de la próstata (uretra prostática) al avanzar hacia el orificio uretral externo. La próstata tiene cinco lóbulos distintos que son aparentes a las 12 semanas en el feto humano (Lowsley, O.S. Am. J. Anat. [1912] 13: 299-349). Aunque la ramificación lobular encontrada en el feto no es visible en la próstata prepubescente, los lóbulos lateral medio anterior y posterior se usan para describir la próstata agrandada.

- 35 Un punto de vista más reciente es que la próstata también está comprendida por varias zonas morfológicamente distintas (McNeal, J. Urol. Clin. North Am. [1990] 17(3): 477-486). La mayor parte del volumen glandular está compuesto por la zona periférica (~70-75%). El resto del volumen glandular está dividido en la zona central (~20-25%), la zona de transición (~5-10%) y la zona glandular periuretral (~1%).

- 40 McNeal (1990) indicó que BPH se desarrolla en la zona de transición y la zona glandular periuretral. Los nódulos de BPH se desarrollan bien en o inmediatamente adyacentes a la zona esfinteriana preprostática. La zona de transición es una región pequeña cercana a la uretra íntimamente relacionada con el esfínter uretral proximal. El estroma de la zona de transición es denso y compacto, y es excepcionalmente susceptible a alteraciones inducidas neurológicamente del control del crecimiento. Sus glándulas penetran en el esfínter, mientras las fibras musculares del esfínter penetran en el estroma de transición. La zona glandular periuretral tiene un origen de seno urogénico similar a la zona de transición.

BPH puede estar asociada con cantidades crecientes de estroma respecto a epitelio (Bartsch, G., Muller, H.R., Oberholzer, M., Rohr, H., P., J. Urol. [1979] 122: 487-491).

- 45 Una parte significativa del estroma es músculo liso (McNeal, 1990) que está bajo control nervioso simpático. Las propiedades contráctiles de este músculo liso podrían ser responsables del componente dinámico de la obstrucción en BPH (Bruschini, H. et al. [1978] Invest. Urol. 15(4): 288-90; Lepor, H. [1990] Urol. Clin. North Am. 17(3): 651-658).

- 50 Además del control simpático del estroma prostático, la próstata está altamente enervada. Las fibras nerviosas de la próstata entran en la próstata desde el aspecto lateral posterior, con una concentración de ganglios cerca de la unión entre la próstata y las vesículas seminales (Maggi, C.A., ed. [1993] Nervous Control of the Urogenital System, Harwood Academic Publishers; Higgins, J.R.A. y Gosling, J.A. [1989] Prostate Supl. 2: 5-16).

En esta glándula se han descrito acetilcolina (ACH), neuropéptido Y (NPY), péptido intestinal vasoactivo (VIP) y fibras de noradrenalina. Un plexo rico en cuerpos celulares nerviosos positivos para ACH está asociado con acinos secretores en todas las partes de la glándula. Algunas de las fibras de ACH también contienen neuronas NPY. Las

neuronas que contienen VIP se han encontrado asociadas con cuerpos celulares nerviosos que contienen ACH. Se han encontrado neuronas ocasionales entre las fibras nerviosas que se tiñen para ACH, lo que sugiere que tanto las neuronas NPY como noradrenérgicas suministran músculo liso (Higgins, J.R.A. y Gosling, J.A. [1989] *Prostate Supl.* 2: 5-16).

- 5 Los nervios autónomos están distribuidos uniformemente entre las zonas central y periférica de la próstata (Higgins, J.R.A. y Gosling, J.A. [1989] *Prostate Supl.* 2: 5-16). El control neuronal periférico es similar. Además, no hay diferencia en el tipo de fibras nerviosas encontradas asociadas con elementos epiteliales o estromales de la glándula.

- 10 Los estudios anatómicos de los tipos de fibras nerviosas en la próstata, acoplados con otros estudios de enervación del estroma prostático (Brushing, H., Schmidt, R.A., Tanagho, E.A., [1978] *Invest. Urol.* 15(4): 288-290; Watanabe, H., Shima, M., Kojima, M., Ohe, H.L. [1989] *Pharmacol. Res.* 21(Supl 2): 85-94) sugieren que la enervación colinérgica influye en el comportamiento epitelial, mientras que la enervación adrenérgica influye en el tono estromal (excitabilidad).

- 15 Estas observaciones han proporcionado una base racional para el uso, por ejemplo, de bloqueantes alfa en el tratamiento de BPH. Los efectos de los bloqueantes alfa (Downie, J.W. y Bialik, G.J. [1988] *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 246(1): 352-358) también pueden ser responsables de las mejoras en los síntomas de BPH como resultado de la disminución del comportamiento disfuncional del esfínter estriado por los bloqueantes alfa.

- 20 Los estudios también han mostrado que hay varias taquiquininas (por ejemplo, sustancia P [SP], péptido relacionado con el gen de calcitonina [CGRP], neuroquinina A, bradiquinina y factor de crecimiento nervioso [NGF] que pueden influir en el tono del músculo liso (Hakanson, et al., [1987] *Neuroscience* 21(3): 943-950). Los receptores de neurotransmisores se han cuantificado a lo largo de la próstata (por ejemplo, NPY, VIP, SP, leu-enkefalina (L-enk), met-enkefalina, 5-HT, somatostatina, fibras positivas para acetilcolinesterasa (AChE) y dopamina beta-hidroxilasa (DBH) (Crowe, R., Chapple, C.R., Burnstock, G. *The Human Prostate Gland: A Histochemical and Immunohistochemical Study of Neuropeptides, Serotonins, Dopamine beta-Hydroxylase and Acetylcholinesterase in Autonomic Nerves and Ganglia*). Existe alguna variación en la densidad de los receptores en diferentes sitios prostáticos en la hiperplasia prostática benigna. Se han mostrado cambios en el comportamiento celular registrado electro-fisiológicamente y en la concentración de neuropeptidos en la médula espinal como una consecuencia secundaria de pellizco mecánico en los músculos de la cola de una rata, estimulación con catéter de la uretra posterior y electroestimulación de un nervio periférico. La disinergia entre el esfínter detrusor y el uretral es un descubrimiento significativo en pacientes con prostatodinia. Se ha mostrado que la denervación de la próstata produce cambios dramáticos en el epitelio prostático. Así, hay evidencia de que pueden producirse alteraciones inducidas experimentalmente en influencias neurológicas en el sacro, médula espinal, vejiga o uretra mediante métodos mecánicos, eléctricos, químicos o térmicos (microondas, láser) para cambiar el comportamiento irritativo. Sin embargo, no ha habido intentos conocidos para usar neurotoxinas para aplicaciones terapéuticas.

- 35 Existe una correlación baja entre el grado de agrandamiento prostático y la gravedad de los síntomas. Aunque el 80% de los hombres con una edad de 70 muestran BPH en escaneos de ultrasonidos transrectales, sólo el 20% precisan cirugía (Coffey, D.S. y Walsh, P.C. [1990] *Urol. Clin. North Am.* 17(3): 461-475), el tratamiento preferente para BPH (Fowler, F.J. Jr., Wennberg, J.E., Timothy, R.P.

- 40 [1988] *J. Amer. Med. Assoc.*, 259(20): 3022-3028). Los síntomas de la irritación pueden exceder de largo los síntomas esperados tomando como base el tamaño de la próstata. Los síntomas pueden mejorar después del tratamiento quirúrgico de BPH por procedimientos tales como resección transuretral de la próstata (TURP) (Christensen, Aagaard, M.M. J., Madsen, P.O. [1990] *Urol. Clin. North Am.* 17(3): 621-629), dilatación con balón (Dowd, J.B. y Smith, J.J. III [1990] *Urol. Clin. North Am.* 17(3): 671-677) o hipertermia prostática (Baert, L., Ameye, F., Willemen, P., et al., [1990] *J. Urol.* 144: 1383-1386). Sin embargo, los síntomas persisten en tantos como el 15% de todos los pacientes con BPH (Baert, L., Ameye, F., Willemen, P., et al., [1990] *J. Urol.* 144: 1383-1386; Wennberg, J.E., Mully, A.G., Hanley, D., Timothy, R.P., Fowler, F.J., Roos, R.P., Barmy, M.J. et al., [1988] *J. Amer. Assoc.* 259: 3027-3030). Hasta el 25% de los pacientes con BPH tienen procedimientos secundarios en estudios de seguimiento a largo plazo, lo que sugiere que las estrategias quirúrgicas no abordan los mecanismos fundamentales que producen BPH, es decir, la influencia neurológica defectuosa (mecanismo de control) sobre la integridad del tracto urinario inferior.

- 55 La necesidad de cirugías repetidas, la morbilidad y mortalidad asociadas con TURP y el coste de la cirugía han dado lugar al desarrollo de algunas estrategias no quirúrgicas tales como ablación de andrógenos (McConnell, J.D., [1990] *Urol. Clin. North Am.* 17(3): 661-670) y el uso de bloqueantes alfa discutido anteriormente, pero hasta la fecha pocos tratamientos médicos o quirúrgicos han producido una restauración del comportamiento de micción al estado normal (caudal de aproximadamente 25cc/seg y volumen de micción de aproximadamente 400cc).

La presente invención usa la toxina botulínica para tratar una disfunción urológica que es una disfunción de tipo urgente, como se recita en las reivindicaciones adjuntas.

Objetos y resumen de la presente invención

Es un objeto de la presente invención proporcionar métodos seguros, económicos, ambulatorios para la prevención y tratamiento de una disfunción urológica que es una disfunción de tipo urgente.

- 5 Es un objeto adicional de la presente invención proporcionar composiciones para este objetivo terapéutico. Es un objeto adicional más de la presente invención proporcionar dosificaciones y métodos de administración para composiciones útiles para dicho uso.

Otros objetos de la presente invención serán evidentes fácilmente para los expertos en la técnica.

La presente invención proporciona una neurotoxina botulínica para uso en un método de tratamiento de una disfunción urológica que es una disfunción de tipo urgente en un paciente.

- 10 Se prefiere que la toxina botulínica inhiba la función sináptica. Dicha inhibición produce la denervación selectiva y, por ejemplo, atrofia de la próstata y reversión de los síntomas irritativos asociados con el agrandamiento de la próstata. En una realización de la presente invención, la neurotoxina botulínica induce disfunción del terminal neuronal presináptico por la unión y bloqueo específicos de la liberación de acetilcolina en las uniones mioneurales. Dicha neurotoxina botulínica puede ser, por ejemplo, toxina botulínica de tipo A (Botox, Allergen).

- 15 Preferiblemente, la neurotoxina botulínica es segura, altamente selectiva y fácil de administrar, incluyendo cuando se combina con otras terapias. La administración de la neurotoxina botulínica es por inyección en la pared lateral de la vejiga.

- 20 Una cantidad terapéuticamente eficaz de la neurotoxina botulínica es la dosificación suficiente para inhibir la actividad neuronal durante al menos una semana, más preferiblemente un mes, lo más preferiblemente durante aproximadamente 6 a 8 meses o más. La dosificación puede ser una dosificación única o acumulativa (dosificación seriada) y puede determinarla fácilmente un experto en la técnica. La neurotoxina puede administrarse de forma seriada (es decir, una vez al mes, una vez cada seis meses) de manera que pueda optimizarse el efecto terapéutico. Dicho esquema de dosificación lo determina fácilmente un experto en la técnica tomando como base, por ejemplo, el tamaño del paciente y la afección que se va a tratar, y dependerá de muchos factores, incluyendo la neurotoxina seleccionada, la afección que se va a tratar, el grado de irritación y otras variables.

- 25 Los métodos de tratamiento mencionados anteriormente deben ser particularmente útiles para el control a largo plazo de disfunción de tipo urgente, sin la necesidad de intervención quirúrgica. Además, la presente invención proporciona el control de un trastorno urológico que es una disfunción de tipo urgente de una manera altamente selectiva, sin los efectos secundarios potenciales y fracasos del tratamiento asociados con las modalidades de tratamiento actuales.

Descripción detallada de la realización preferida

- 35 Sin estar vinculado a teoría, la base para el tratamiento de una disfunción urológica que es una disfunción de tipo urgente es la eliminación o modulación de la base neural para la regulación disfuncional del tejido afectado. Se prefiere que la neurotoxina cause inhibición duradera de la función sináptica, preferiblemente mayor de una semana, más preferiblemente mayor de un mes, lo más preferiblemente de seis a ocho meses o más. La toxina botulínica es la neurotoxina según la presente invención, se prefiere la toxina botulínica A y la más preferida es Botox (Allergen).

- 40 La toxina puede formularse en cualquier formulación farmacéuticamente aceptable en cualquier forma farmacéuticamente aceptable. Dichas formas y formulaciones incluyen líquidos, emulsiones, suspensiones, disoluciones y semejantes. La toxina también puede usarse en cualquier forma farmacéuticamente aceptable suministrada por cualquier fabricante.

- 45 En una realización preferida según el método de la presente invención, la neurotoxina botulínica es la toxina botulínica de tipo A. Las cantidades terapéuticamente eficaces de la toxina botulínica pueden ser cualesquiera cantidades o dosis que son menores que una dosis tóxica, por ejemplo, menores de aproximadamente 3.000 UI/70 kg para hombres, preferiblemente entre 100 UI/70 kg para hombres a 1.200 UI/70 kg. Las dosificaciones pueden proporcionarse como una dosis única, o como dosis divididas, por ejemplo, divididas durante el curso de cuatro semanas.

Las neurotoxinas botulínicas para uso en la presente invención se administran por inyección. Dicha inyección se administra en la pared lateral de la vejiga. Preferiblemente, la neurotoxina se inyecta cada tres días hasta que se consiga un efecto terapéutico o hasta aproximadamente 2.500 unidades.

- 50 Los ejemplos siguientes se proporcionan para describir realizaciones específicas sin pretender limitar el alcance de la invención de ninguna manera.

Ejemplo 1

Efecto de la inyección de neurotoxina en disfunciones urológicas: datos humanos

- 5 El paciente 1 era una mujer de 55 años de edad paraparética T12 secundaria a lesión traumática hacía 14 años. La paciente se presentó con incontinencia urgente y había estado con auto cateterización cada 2 horas durante el día y dos veces por la noche. La paciente recibió inyecciones en la pared lateral de la vejiga en inyecciones bisemanales de 200 UI cada una para un total de 400 UI de toxina botulínica. Los datos diarios de micción de la paciente revelaron capacidades pre-inyección de entre 150-200 cc. Después de la inyección, los datos diarios indicaron que la capacidad de la vejiga se incrementó hasta 300-400 cc. Además, la paciente ya no tenía disfunción tipo urgente constante molesta, durmió toda la noche y fue continente en auto-cateterización cada 4 horas.

REIVINDICACIONES

1. Neurotoxina botulínica para uso en un método para tratar una disfunción urológica que es una disfunción de tipo urgente en un paciente, en el que la neurotoxina botulínica se administra en una pared lateral de la vejiga por inyección.
- 5 2. Neurotoxina botulínica para uso según la reivindicación 1, en el que la toxina botulínica es toxina botulínica de tipo A.
3. Neurotoxina botulínica para uso según la reivindicación 2, en el que la toxina botulínica de tipo A es 400 UI de toxina botulínica de tipo A.
- 10 4. Una formulación farmacéuticamente aceptable que comprende toxina botulínica para uso en un método para tratar una disfunción urológica que es una disfunción de tipo urgente en un paciente, en el que la formulación se administra en una pared lateral de la vejiga por inyección.