(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 537 312**

(51) Int. Cl.:

A61K 38/48 (2006.01)
A61K 47/30 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.07.2005 E 05757842 (9)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.02.2015 EP 1817051**

(54) Título: **Composiciones farmacéuticas que comprenden la neurotoxina botulínica, un tensioactivo no iónico, cloruro de sodio y sacarosa**

(30) Prioridad:

12.07.2004 GB 0415491

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.06.2015

(73) Titular/es:

IPSEN BIOPHARM LIMITED (100.0%)
ASH ROAD, WREXHAM INDUSTRIAL ESTATE
WREXHAM LL13 9UF, GB

(72) Inventor/es:

WEBB, PAUL;
WHITE, MARY y
PARTINGTON, JULIE

(74) Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 537 312 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

Composiciones farmacéuticas que comprenden la neurotoxina botulínica, un tensioactivo no iónico, cloruro de sodio y sacarosa

La invención se refiere a una composición farmacéutica que contiene la neurotoxina botulínica.

La neurotoxina botulínica actualmente más utilizada es la neurotoxina botulínica tipo A. Esta neurotoxina se produce durante la fermentación en presencia de cepas de Clostridium botulinum. Los complejos de neurotoxina botulínica tipo A (que incluyen la neurotoxina botulínica tipo A y por lo menos otra proteína no tóxica) son principios activos ampliamente utilizados en la medicina moderna. Un ejemplo de una composición farmacéutica basada en dicho complejo es el producto Dysport® actualmente comercializado por la compañía de los solicitantes. Entre las indicaciones médicas más comunes para las que podría usarse un complejo de neurotoxina botulínica tipo A, podría mencionarse el tratamiento de un número de trastornos musculares (por ejemplo, el blefaroespasmo, espasmo hemifacial, tortícolis, la espasticidad, cefalea tensional, dolor de espalda o arrugas), así como otros trastornos tales como la migraña. Alternativamente, la toxina botulínica de gran pureza (es decir, la neurotoxina botulínica libre de sus proteínas no tóxicas complejantes) puede reemplazar el correspondiente complejo de toxina botulínica como se describe en las solicitudes PCT de los documento de patente internacional WO 96/11699 o WO 97/35604.

Actualmente, las composiciones de neurotoxina botulínica comercializadas contienen albúmina de suero humano. Sin embargo, se han expresado preocupaciones acerca de la albúmina (véase, por ejemplo, la solicitud PCT del documento de patente internacional WO 01/58472). Por esta razón, la industria farmacéutica está ahora considerando la posibilidad de encontrar agentes estabilizantes alternativos a la albúmina con otros agentes estabilizantes de las composiciones farmacéuticas.

Una posible solución se da a conocer en la solicitud PCT del documento de patente internacional WO 01/58472. En este documento, la albúmina se sustituye por un polisacárido, es decir, un polímero de más de dos monómeros de molécula de sacárido, que desempeña el papel de estabilizador de la composición de neurotoxina botulínica.

Una solución alternativa es la que se describe en la solicitud PCT del documento de patente internacional WO 97/35604 o los documentos de patentes de Estados Unidos números 5.512.547 y 5.756.468. En estos documentos, se describe que la neurotoxina botulínica pura (es decir, la neurotoxina botulínica libre de sus proteínas no tóxicas complejantes) puede ser estabilizada por la trehalosa.

El solicitante ha descubierto de forma inesperada que un agente tensioactivo posee efectos estabilizadores suficientes para reemplazar a la albúmina, al polisacárido de la solicitud PCT del documento de patente internacional WO 01/58472 o a la trehalosa de la solicitud PCT del documento de patente internacional WO 97/35604 en las composiciones de neurotoxinas botulínicas.

Por consiguiente, la invención se refiere al uso de un agente tensioactivo para estabilizar una composición farmacéutica sólida o líquida que contiene como principio activo una toxina botulínica y que no comprende albúmina.

Por toxina botulínica debe entenderse una toxina botulínica de origen natural o cualquier toxina botulínica producida de forma recombinante.

Por toxina botulínica de origen natural debe entenderse ya sea una neurotoxina botulínica de gran pureza derivada de especies de Clostridium o un complejo de neurotoxina botulínica derivado de especies de Clostridium.

Por neurotoxina botulínica de gran pureza (de tipo A, B, C, D, E, F o G) se entiende, en la presente solicitud, la neurotoxina botulínica (de tipo A, B, C, D, E, F o G) sin ningún complejo que incluya al menos otra proteína. En otras palabras, una neurotoxina botulínica de gran pureza (de tipo A, B, C, D, E, F o G) no contiene cantidades significativas de ninguna otra proteína derivada de especies de Clostridium diferente de la neurotoxina botulínica (de tipo A, B, C, D, E, F o G).

Preferiblemente, según la presente invención, los complejos de neurotoxina botulínica y las neurotoxinas botulínicas de gran pureza se seleccionarán del grupo que consiste en el complejo de neurotoxina botulínica y la neurotoxina botulínica de gran pureza de tipo A, el complejo de neurotoxina botulínica y la neurotoxina botulínica de gran pureza de tipo B, y el complejo de neurotoxina botulínica y la neurotoxina botulínica de gran pureza de tipo F. Más preferiblemente, los complejos de neurotoxina botulínica y las neurotoxinas botulínicas de gran pureza se seleccionarán del grupo que consiste en el complejo de neurotoxina botulínica y la neurotoxina botulínica de gran pureza de tipo A, y el complejo de neurotoxina botulínica y la neurotoxina botulínica de gran pureza de tipo F. En particular, los complejos de neurotoxina botulínica y las neurotoxinas botulínicas de gran pureza serán los complejos de neurotoxina botulínica y la neurotoxina botulínica de gran pureza de tipo A.

Por neurotoxina botulínica de tipo A debe entenderse cualquier toxina botulínica de tipo A, y en particular las neurotoxinas botulínicas de tipo A1, A2 o A3. Lo mismo se aplica mutatis mutandis a los demás serotipos de toxinas.

La neurotoxina botulínica de gran pureza (de tipo A, B, C, D, E, F o G) utilizada según la invención o contenida en las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente se pueden obtener fácilmente a partir del correspondiente complejo de neurotoxina botulínica, por ejemplo como se explica en Current Topics in Microbiology and Inmunology (1995), 195, páginas 151-154. Toxina botulínica de gran pureza de Clostridium botulinum (de tipo A, B, C, D, E, F o G) se obtiene, por ejemplo, por purificación de un medio de fermentación adecuado (por ejemplo, un medio de caldo de carne enriquecido que contiene Clostridium botulinum y que se deja fermentar - este caldo puede ser, por ejemplo, el descrito en Current Topics in Microbioloy and Inmunology (1995), 195, página 150 y DasGupta, "Microbial food toxicants. Clostridium botulinum toxins. CRC Handbook of food borne diseases of biological origin", CRC Boca Raton, páginas 25-56). Cuando se incluye neurotoxina botulínica de gran pureza en una composición según la presente invención, el grado de pureza de la toxina debería ser preferiblemente mayor que el 80%, más preferiblemente mayor que el 90 o 95% y de una manera más particularmente preferida mayor que el 98% o 99%. Puede evaluarse, por ejemplo, usando el ensayo de pureza que se describe en la presente solicitud.

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica sólida o líquida que comprende:

a) un complejo de neurotoxina botulínica (de tipo A, B, C, D, E, F o G) o de neurotoxina botulínica de gran pureza (de tipo A, B, C, D, E, F, o G),

b) un agente tensioactivo no iónico como agente estabilizante,

c) cloruro de sodio y

d) un tampón para mantener el pH de 5,5 a 7,5,

en donde dicha composición farmacéutica sólida o líquida no comprende albúmina.

Según una variante específica de la invención, la composición farmacéutica será una composición farmacéutica sólida y consistirá esencialmente de:

a) un complejo de neurotoxina botulínica (de tipo A, B, C, D, E, F o G) o de neurotoxina botulínica de gran pureza (de tipo A, B, C, D, E, F, o G),

b) un tensioactivo como agente estabilizante,

c) cloruro de sodio, y

d) un tampón para mantener el pH de 5,5 a 7,5,

Según otra variante específica de la invención, la composición farmacéutica será una composición farmacéutica líquida y consistirá esencialmente de:

a) un complejo de neurotoxina botulínica (de tipo A, B, C, D, E, F o G) o de neurotoxina botulínica de gran pureza (de tipo A, B, C, D, E, F, o G),

b) un tensioactivo como agente estabilizante,

c) cloruro de sodio,

d) un tampón para mantener el pH de 5,5 a 7,5, y

e) agua.

En las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente, el tensioactivo será tal que estabiliza la toxina botulínica.

Preferiblemente el tensioactivo será un tensioactivo no iónico. Tensioactivos no iónicos incluyen en particular los polisorbatos y copolímeros de bloque como los poloxámeros (por ejemplo, copolímeros de polietileno y propilenglicol). Según una variante preferida de la invención, el tensioactivo será un polisorbato. Más preferiblemente, un polisorbato incluido en una composición según la presente invención tendrá un grado medio de polimerización de 20 a 100 unidades de monómero (preferiblemente aproximadamente 80), y puede ser por ejemplo polisorbato 80. También preferiblemente, el polisorbato debería ser de origen vegetal.

Según la invención, la composición farmacéutica sólida o líquida también contendrá un agente cristalino que es el cloruro de sodio.

Por agente cristalino se quiere decir un agente que, entre otras cosas, mantendría una estructura de torta mecánicamente fuerte para el complejo de neurotoxina botulínica liofilizado (de tipo A, B, C, D, E, F o G) o neurotoxina botulínica de gran pureza (de tipo A, B, C, D, E, F o G). Cuando se incluyen en las formulaciones sólidas, los agentes cristalinos también tienen un efecto de aumento de volumen. Agentes cristalinos incluyen principalmente el cloruro de sodio. Contrariamente a lo que se enseña en la técnica anterior (véase, por ejemplo

Goodnough, M.C. y Johnson, E.A., Applied and Environmental Microbiology (1992), 58 (10), 3426-3428), el uso de cloruro de sodio para este tipo de composiciones mejora aún más la estabilidad de la composición de toxina botulínica.

Según la invención, la composición farmacéutica sólida o líquida también contendrá un tampón para mantener el pH de 5,5 a 7,5. El tampón puede ser cualquier tampón capaz de mantener el pH adecuado. Preferentemente, el tampón para composiciones según la invención se seleccionará de entre el grupo que consiste en succinato 5 y un aminoácido como la histidina. En particular, el tampón será la histidina. Preferiblemente, el pH será al menos igual a 5,5 o 5,8, y lo más preferible al menos igual a 6,0 o 6,5. Preferiblemente también, el pH será igual o menor que 7,5 o 7,0, más preferiblemente igual a o menor que 6,8.

Preferiblemente la composición farmacéutica sólida o líquida de la invención también contiene un disacárido.

El disacárido utilizado en las composiciones según la invención se elegirá preferiblemente del grupo que consiste en sacarosa, trehalosa, manitol y lactosa. El disacárido utilizado en las composiciones según la invención se elegirá más preferiblemente del grupo que consiste en sacarosa y trehalosa. En particular, el disacárido utilizado en las composiciones según la invención será la sacarosa. Preferiblemente, el disacárido estará presente en las composiciones farmacéuticas de la presente invención, particularmente cuando las composiciones están en una forma sólida.

Preferiblemente, se incluirá también un disacárido en las composiciones farmacéuticas según la presente invención, especialmente cuando están en forma sólida.

Según la invención, una composición farmacéutica sólida se puede conseguir por liofilización de una solución de agua estéril que contiene los componentes (a) a (e) como se ha mencionado anteriormente. Una composición farmacéutica líquida según la invención puede obtenerse mediante la mezcla de una mezcla sólida (por ejemplo liofilizada) de dichos componentes (a) a (e) con agua estéril.

Según la invención, las concentraciones de dichos componentes (a) a (d) en la solución que se va a liofilizar o la composición farmacéutica líquida preferiblemente serán como sigue:

• la solución contendrá de 50 a 10.000 unidades DL50 de complejo de neurotoxina botulínica (de tipo A, B, C, D, E, F o G) o de neurotoxina botulínica de gran pureza (de tipo A, B, C, D, E, F o G) por ml de solución, preferiblemente [la solución contendrá] de 50 a 3000 unidades DL50 de complejo de neurotoxina botulínica (de tipo A, B, C, D, E, F o G) o de neurotoxina botulínica de gran pureza (de tipo A, B, C, D, E, F o G) por ml de solución, más preferiblemente de 100 a 2500 unidades DL50 de complejo de neurotoxina botulínica (de tipo A, B, C, D, E, F o G) o de neurotoxina botulínica de gran pureza (de tipo A, B, C, D, E, F o G) por ml de solución y lo más preferiblemente de 100 a 2000 unidades DL50 de complejo de neurotoxina botulínica (de tipo A, B, C, D, E, F o G) o de neurotoxina botulínica de gran pureza (de tipo A, B, C, D, E, F o G) por ml de solución; la concentración de tensioactivo estará por encima de la concentración micelar crítica hasta una concentración de 1% v/v, y en particular de aproximadamente 0,005% a 0,02% v/v en el caso del polisorbato 80;

• la concentración de agente cristalino será de 0,1 a 0,5 M, más preferiblemente de 0,1 a 0,4 M, en particular aproximadamente de 0,15 a 0,3 M; y

• la concentración de tampón será de 1 a 50 mM, más preferiblemente de 5 a 20 mM, en particular aproximadamente 10 mM.

Como se mencionó anteriormente, la formulación farmacéutica sólida o líquida según la invención puede contener un disacárido. En ese caso, la concentración de disacárido en la solución que se va a liofilizar/composición farmacéutica líquida será por ejemplo de 5 a 50 mM, preferiblemente de 5 a 25 mM, más preferiblemente de 10 a 20 mM, y en particular aproximadamente 11,7 mM.

Según un modo de ejecución preferido de la invención, la mezcla de los diferentes componentes de la composición farmacéutica (es decir, el complejo de neurotoxina botulínica (de tipo A, B, C, D, E, F o G) o de neurotoxina botulínica de gran pureza (de tipo A, B, C, D, E, F o G), el agente tensioactivo, el agente cristalino, el tampón y los excipientes opcionales tales como el disacárido se liofilizan. Las composiciones sólidas así obtenidas, que son también parte de esta invención, deberían preferiblemente ser estables durante al menos 12 meses, más preferiblemente durante al menos 18 meses y de una manera más particularmente preferida durante al menos 24 o incluso 36 meses.

Una composición según la invención se considera estable durante un cierto período de tiempo si al menos el 70% de la toxicidad inicial, tal como se evaluó mediante la evaluación de la DL50 en ratones o por cualquier método validado con respecto al ensayo de DL50 en el ratón (es decir, un método que permita una conversión de sus resultados en unidades de DL50), se mantiene en dicho periodo de tiempo (véase. la parte titulada "mouse toxicity assay" en relación con el ensayo de DL50 en el ratón). Las composiciones farmacéuticas según la invención se pueden utilizar para la preparación de medicamentos destinados al tratamiento de una enfermedad/condición/síndrome elegido entre los siguientes:

• trastornos oftalmológicos seleccionados del grupo que consiste en blefaroespasmo, estrabismo (incluyendo estrabismo restrictivo o miogénico), ambliopía, oscilopsia, ptosis de protección, ptosis terapéutica para la protección de la córnea, nistagmo, estropía, diplopía, entropión, retracción del párpado, miopatía orbital, heteroforia, desalineación concomitante, desalineación no concomitante, esotropía o exotropía primaria o secundaria, oftalmoplejía internuclear, desviación oblicua, síndrome de Duane y retracción del párpado superior;

• trastornos del movimiento incluyendo el espasmo hemifacial, tortícolis, espasticidad del niño o del adulto (por ejemplo, en pacientes con parálisis cerebral, después del ictus cerebral, esclerosis múltiple, lesión cerebral traumática o con lesión de la médula espinal), distonías focales idiopáticas, rigidez muscular, calambre de escritor, distonía de la mano, parálisis del nervio VI, distonía oromandibular, temblor de la cabeza, discinesia tardía, distonía tardía, calambres ocupacionales (incluyendo calambres de los músicos), parálisis del nervio facial, espasmo de cerrar la mandíbula, espasmo facial, sincinesia, temblor, temblor primario de escribir, mioclonías, síndrome de persona con rigidez, distonía del pie, parálisis facial, síndrome de dolor de brazo y dolor de movimiento de los dedos, trastornos de tics, tics distónicos, síndrome de Tourette, neuromiotonía, barbilla que tiembla, parálisis lateral del recto, inversión del pie distónico, distonía de la mandíbula, síndrome del conejo, temblor cerebelar, parálisis del nervio III, mioclonías palatales, acastesia, calambres musculares, parálisis del nervio IV, congelación de la marcha, distonía troncal del extensor, sincinesis paralítica del nervio post-facial, distonía secundaria, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, epilepsia, distonía fuera de periodo, tétano cefálico, síndrome de mioquimia y síndrome de calambres benignos - fasciculaciones benignas;

• trastornos otorrinolaringológicos, que incluyen la disfonía espasmódica, hipersalivación, sialorrea, trastornos óticos, deterioro auditivo, clic del oído, tinitus, vértigo, enfermedad de Meniere, disfunción del nervio coclear, tartamudez, disfagia cricofaríngea, bruxismo, el cierre de la laringe en la aspiración crónica, granuloma de las cuerdas vocales, distonía ventricular, disfonía ventricular, disfonía mutacional, trismo, ronquidos, temblor de voz, aspiración, distonía de protrusión de la lengua, temblor palatino, mordisco profundo de la distonía de labio y laríngea;

• trastornos gastrointestinales que incluyen la acalasia, fisura anal, estreñimiento, disfunción de la articulación temperomandibular, disfunción del esfínter de Oddi, hipertensión sostenida del esfínter de Oddi, trastornos musculares intestinales, síndrome puborectal, anismus, espasmos del píloro, disfunción de la vesícula biliar, disfunción de la motilidad gastrointestinal o del esófafo, espasmos difusos del esófafo y gastroparesia;

• trastornos urogenitales que incluyen la disinergia del esfínter detrusor, hiperreflexia del detrusor, disfunción de la vejiga neurogénica (por ejemplo, en la enfermedad de Parkinson, lesiones de la médula espinal, apoplejía o pacientes con esclerosis múltiple), espasmos de la vejiga, incontinencia urinaria, retención urinaria, cuello de la vejiga hipertrofiado, disfunción miccional, cistitis intersticial, vaginismo, endometriosis, dolor pélvico, agrandamiento de la glándula de la próstata (hiperplasia prostática benigna), prostatodinia, cáncer de próstata y priapismo;

• trastornos dermatológicos incluyendo la hiperhidrosis (incluyendo la hiperhidrosis axilar, hiperhidrosis palmar y el síndrome de Frey), bromhidrosis, trastornos proliferativos de células cutáneas (incluyendo la psoriasis), heridas en la piel y el acné;

• trastornos de dolor, incluyendo el dolor de espalda (dolor de la parte superior de la espalda, dolor de la parte inferior de la espalda), dolor miofascial, cefalea tensional, fibromialgia, síndromes dolorosos, mialgia, migraña, latigazo cervical, dolor en las articulaciones, dolor postoperatorio, el dolor no asociado con un espasmo muscular y el dolor asociado con trastornos del músculo liso;

• trastornos inflamatorios que incluyen la pancreatitis, trastornos inflamatorios neurogénicos (incluyendo la gota, tendinitis, bursitis, dermatomiositis y espondilitis anquilosante);

• trastornos secretores tales como secreciones excesivas de glándulas, hipersecreción de moco e hipersecreción lagrimal, y la disfunción de la glándula holocrina;

• trastornos respiratorios incluyendo la rinitis (incluyendo la rinitis alérgica), EPOC, asma y tuberculosis;

• trastornos hipertróficos incluyendo la elongación muscular, hipertrofia del masetero, acromegalia e hipertrofia neurogénica de la tibial anterior con mialgia;

• trastornos articulares incluyendo el codo de tenista (o epicondilitis del codo), inflamación de las articulaciones, coxartrosis, osteoartritis de la cadera, patología de la cápsula del músculo rotador del hombro, artritis reumatoide y el síndrome del túnel carpiano;

• trastornos endocrinos como la diabetes de tipo 2, hiperglucagonismo, hiperinsulinismo, hipoinsulinismo, hipercalcemia, hipocalcemia, trastornos del tiroides (incluyendo la enfermedad de Grave, tiroiditis, tiroiditis de Hashimoto, hipertiroidismo e hipotiroidismo), trastornos del paratiroides (incluyendo el hiperparatiroidismo e hipoparatiroidismo), el síndrome de Cushing y la obesidad;

• enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico;

• enfermedades proliferativas incluyendo tumores de paraganglioma, cáncer de próstata y tumores de los huesos;

• lesiones traumáticas, incluyendo lesiones deportivas, lesiones musculares, heridas de los tendones y fracturas de huesos, y

• usos veterinarios (por ejemplo, la inmovilización de los mamíferos, cólico equino, acalasia animal o espasmos musculares de los animales).

Las composiciones farmacéuticas según la invención también se pueden utilizar para tratamientos cosméticos, incluyendo tratamientos cosméticos de los siguientes trastornos cosméticos:

• defectos de la piel;

• asimetría facial;

• arrugas incluyendo líneas de expresión del entrecejo y arrugas faciales;

• boca hacia abajo;

• pérdida de cabello, y

• olores corporales.

Preferiblemente, las composiciones farmacéuticas según la invención se utilizarán para la preparación de medicamentos destinados al tratamiento de una enfermedad / una condición / un síndrome elegido entre los siguientes:

• trastornos oftalmológicos seleccionados del grupo que consiste en blefaroespasmo y estrabismo (incluyendo estrabismo miogénico o restrictivo), ambliopía, ptosis protectora, ptosis terapéutica para la protección de la córnea y retracción del párpado superior;

• trastornos del movimiento seleccionados del grupo que consiste en el espasmo hemifacial, tortícolis, espasticidad de parálisis cerebral del niño, espasticidad del adulto después de un accidente cerebrovascular, esclerosis múltiple, lesión cerebral traumática o pacientes con lesión medular, distonías focales idiopáticas, rigidez muscular, calambre del escritor, distonía de la mano, parálisis del nervio VI, distonía oromandibular, temblor de cabeza, discinesia tardía, distonía tardía, calambres ocupacionales (que incluye calambre del músico), parálisis del nervio facial, espasmo de cierre de la mandibula, espasmo facial, sincinesia, temblor, temblor primario de la escritura, mioclonus, síndrome de la persona rigida, distonía del pie, parálisis facial, síndrome del movimiento doloroso del brazo y de los dedos que se mueven, trastornos de tipo tic, tics distónicos, síndrome de Tourette, neuromiotonía, temblor de la barbilla, parálisis del recto lateral, inversión distónica del pie, distonía de la mandíbula, síndrome de conejo, temblor cerebeloso, parálisis del nervio III, mioclonus palatal, acatisia, calambres musculares, parálisis del nervio IV, congelación del paso, distonía troncal del extensor, sincinesia paralizante del nervio postfacial, distonía secundaria, distonía fuera de período, tétano cefálico, mioquimia y síndrome de fasciculación del calambre benigno;

• trastornos otorrinolaringológicos seleccionados del grupo que consiste en la disfonía espasmódica, hipersalivación, sialorrea, tecleo del oído, tinnitus, vértigo, enfermedad de Meniere, disfunción del nervio coclear, tardamudeo, disfagia cricofaringea, bruxismo, cierre de la laringe en la aspiración crónica, granuloma vocal del doblez, distonía ventricular, disfonía ventricular, disfonía mutacional, trismo, ronquidos, temblor de voz, aspiración, distonía de protrusión de la lengua, temblor palatino y distonía laríngea;

• trastornos gastrointestinales seleccionados del grupo que consiste en la acalasia, fisura anal, estreñimiento, disfunción de la articulación temporomandibular, disfunción del esfínter de Oddi, hipertensión sostenida del esfínter de Oddi, trastornos de los músculos intestinales, síndrome puborectalis, anismus , espasmo pilórico, disfunción de la vejiga biliar, disfunción de la motilidad esofágica o gastrointestinal, espasmo esofágico difuso, diverticulosis esofágica y gastroparesia;

• trastornos urogenitales seleccionados del grupo que consiste en disinergia del esfínter detrusor, hiperreflexia del detrusor, disfunción de la vejiga neurogénica en la enfermedad de Parkinson, lesión de la médula espinal, pacientes de apoplejía o pacientes con esclerosis múltiple, espasmos de la vejiga, incontinencia urinaria, retención urinaria, cuello de la vejiga hipertrofiado, disfunción miccional, cistitis intersticial, vaginismo, endometriosis, dolor pélvico, agrandamiento de la glándula de la próstata (hiperplasia prostática benigna), prostatodinia, cáncer de próstata y priapismo;

• trastornos dermatológicos seleccionados del grupo que consiste en hiperhidrosis axilar, hiperhidrosis palmar, síndrome de Frey, bromhidrosis, psoriasis, heridas en la piel y acné;

• trastornos de dolor seleccionados del grupo que consiste en dolor en la parte superior de la espalda, dolor en la parte inferior de la espalda, dolor miofascial, cefalea tensional, fibromialgia, mialgia, migraña, latigazo cervical, dolor en las articulaciones, dolor postoperatorio y el dolor asociado con trastornos del músculo liso ;

• trastornos inflamatorios seleccionados del grupo que consiste en pancreatitis, gota, tendinitis, bursitis, dermatomiositis y espondilitis anquilosante.

• trastornos secretores seleccionados del grupo que consiste en secreciones glandulares excesivas, hipersecreción de mucus e hipersecreción lagrimal y disfunción de la glándula holocrina;

• trastornos respiratorios seleccionados del grupo que consiste en rinitis no alérgica, rinitis alérgica, EPOC y asma;

• trastornos hipertróficos seleccionados del grupo que consiste en alargamiento del músculo, hipertrofia del masetero, acromegalia e hipertrofia anterior de tibialis neurogénica con mialgia;

• trastornos articulares seleccionados del grupo que consiste en el codo de tenista (o epicondilitis del codo), inflamación de las articulaciones, coxartrosis, osteoartritis de cadera, patología de la cápsula del músculo rotador del hombro, artritis reumatoide y síndrome del túnel carpiano;

• trastornos endocrinos seleccionados del grupo que consiste en diabetes de tipo 2, hipercalcemia, hipocalcemia, alteraciones del tiroides, síndrome de Cushing y obesidad;

• cáncer de próstata; y

• lesiones traumáticas seleccionados del grupo que consiste en lesiones del deporte, lesiones musculares, heridas del tendón y fracturas óseas;

o para la realización de tratamientos cosméticos en donde el trastorno cosmético a ser tratado se selecciona del grupo que consiste en :

• defectos de la piel;

• asimetría facial;

• arrugas seleccionados de las líneas de expresión del entrecejo y las arrugas faciales;

• comisuras de la boca hacia abajo, y

• pérdida de cabello.

Más preferiblemente, las composiciones farmacéuticas según la invención se utilizarán para la preparación de medicamentos destinados al tratamiento de una enfermedad / una condición / un síndrome elegido entre los siguientes:

• trastornos oftalmológicos seleccionados del grupo que consiste en el blefaroespasmo y estrabismo;

• trastornos del movimiento seleccionados del grupo que consiste en el espasmo hemifacial, tortícolis, espasticidad de parálisis cerebral del niño, espasticidad del brazo o pierna del adulto después de un accidente cerebrovascular, esclerosis múltiple, lesión cerebral traumática o de pacientes con una lesión medular;

• trastornos otorrinolaringológicos seleccionados del grupo que consiste en disfonía espasmódica, hipersalivación, sialorrea, disfagia cricofaríngea, bruxismo, cierre de la laringe en la aspiración crónica, distonía ventricular, disfonía ventricular, disfonía mutacional, trismus, ronquido, temblor de voz, distonía de protrusión de la lengua, temblor palatino y distonía de la laringe;

• trastornos gastrointestinales seleccionados del grupo que consiste en la acalasia, fisura anal, estreñimiento, disfunción de la articulación temporomandibular, disfunción del esfínter de Oddi, hipertensión del esfínter de Oddi sostenida, trastornos de los músculos intestinales, anismus, espasmo pilórico, disfunción de la vesícula biliar, disfunción de la motilidad esofágica o gastrointestinal y gastroparesia;

• trastornos urogenitales seleccionados del grupo que consiste en disinergia del esfínter detrusor, hiperreflexia del detrusor, disfunción de la vejiga neurogénica en la enfermedad de Parkinson, lesión de la médula espinal, pacientes de apoplejía o pacientes de esclerosis múltiple, espasmos de la vejiga, incontinencia urinaria, retención urinaria, cuello de la vejiga hipertrofiada, disfunción miccional, cistitis intersticial, vaginismo, endometriosis, dolor pélvico, alargamiento de la glándula de la próstata (hiperplasia prostática benigna), prostatodinia, cáncer de próstata y priapismo;

• trastornos dermatológicos seleccionados del grupo que consiste en la hiperhidrosis axilar, hiperhidrosis palmar, síndrome de Frey, bromhidrosis, psoriasis, heridas de la piel y acné;

• trastornos de dolor seleccionados del grupo que consiste en dolor en la parte superior de la espalda, dolor en la parte inferior de la espalda, dolor miofascial, cefalea tensional, fibromialgia, mialgia, migraña, latigazo cervical, dolor en las articulaciones, dolor postoperatorio y dolor asociado con trastornos del músculo liso;

• trastornos inflamatorios seleccionados del grupo que consiste en pancreatitis y gota;

• hipersecreción lagrimal;

• trastornos respiratorios seleccionados del grupo que consiste en rinitis no alérgica, rinitis alérgica, EPOC y asma;

• hipertrofia del masetero;

• trastornos articulares seleccionados del grupo que consiste en el codo de tenista (o epicondilitis del codo), inflamación de las articulaciones, coxartrosis, osteoartritis de cadera, patología de la cápsula del músculo rotador del hombro, artritis reumatoide y síndrome del túnel carpiano;

• obesidad;

• lesiones traumáticas seleccionados del grupo que consiste en lesiones musculares, heridas del tendón y fracturas óseas ;

o para la realización de tratamientos cosméticos en donde el trastorno cosmético a tratar se selecciona de entre el grupo que consiste en:

• defectos de la piel;

• asimetría facial;

• arrugas seleccionadas de las líneas de expresión del entrecejo y arrugas faciales;

• comisuras de la boca hacia abajo, y

• pérdida de cabello.

En una forma particularmente preferida se utilizarán composiciones farmacéuticas según la invención para la preparación de medicamentos destinados al tratamiento de una enfermedad /una condición / un síndrome elegido entre los siguientes: blefaroespasmo, espasmo hemifacial, tortícolis, espasticidad de la parálisis cerebral del niño y espasticidad del brazo o la pierna del adulto después de un accidente cerebrovascular, esclerosis múltiple, pacientes con lesión cerebral traumática o de la médula espinal, hiperhidrosis axilar, hiperhidrosis palmar, síndrome de Frey, heridas de la piel, acné, dolor en la parte superior de la espalda, dolor en la parte inferior de la espalda, dolor miofascial, migraña, cefalea tensional, dolor en las articulaciones, codo del tenista (o epicondilitis del codo), inflamación de las articulaciones, coxartrosis, osteoartritis de cadera, patología de la cápsula del músculo rotador del hombro, lesiones musculares, heridas del tendón y fracturas óseas;

o para la realización de tratamientos cosméticos en donde el trastorno cosmético a tratar se selecciona de entre el grupo

que consiste en :

• defectos de la piel;

• asimetría facial, y

• arrugas seleccionadas de las líneas de expresión del entrecejo y arrugas faciales.

La dosis del complejo de neurotoxina botulínica (de tipo A, B, C, D, E, F o G) o neurotoxina botulínica de gran pureza (de tipo A, B, C, D, E, F o G) que se necesitará para el tratamiento de las enfermedades / trastornos anteriormente mencionados varía dependiendo de la enfermedad / trastorno a tratar, modo de administración, edad y peso corporal del paciente a tratar y el estado de salud de este último, y es el médico tratante o veterinario quien eventualmente toma la decisión. Tal cantidad determinada por el médico o veterinario que se encarga del tratamiento se llama aquí "cantidad terapéuticamente eficiente".

Para el complejo de neurotoxina botulínica (de tipo A, B, C, D, E, F o G) o neurotoxina botulínica de gran pureza (de tipo A, B, C, D, E, F o G), esta dosis terapéuticamente eficiente se expresa a menudo como una función de la correspondiente DL50. Por DL50 debe entenderse en la presente solicitud, la mediana de la dosis intraperitoneal en ratones inyectados con complejo de neurotoxina botulínica (de tipo A, B, C, D, E, F o G) o neurotoxina botulínica de gran pureza (de tipo A, B, C, D, E, F o G) que causa la muerte de la mitad de dichos ratones dentro de las 96 horas.

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

A menos que se definan de otra manera, todos los términos técnicos y científicos utilizados en esta solicitud tienen el mismo significado que entiende habitualmente un especialista ordinario en el campo al que pertenece esta invención.

Los siguientes ejemplos se presentan a modo de ilustración y no deberían en ningún caso considerarse que limiten el alcance de la invención.

Ejemplos

Ejemplo 1: se prepara una composición farmacéutica líquida que contiene los siguientes componentes:

Complejo de neurotoxina *Clostridium botulinum* tipo A1	2.000 unidades LD_{50}/ml
Sacarosa	11,7 mM
Histina	10 mM
Cloruro sódico 0,3M	0,3 M
Polisorbato 80	0,01% v/v
pH	6,5

La mezcla que contiene nominalmente 2000 unidades de DL50 de la toxina botulínica por ml se liofiliza en un vial esterilizado que después se sella. La composición sólida obtenida es estable durante al menos 18 meses cuando se almacena a una temperatura entre 2 y 8° C y durante al menos 6 meses de 23 a 27° C.

Ejemplo 2: se prepara una composición farmacéutica líquida que contiene los siguientes componentes:

Complejo de neurotoxina *Clostridium botulinum* tipo A1	500 unidades LD_{50}/ml
Sacarosa	11,7 mM
Histina	10 mM
Cloruro sódico 0,3M	0,3 M
Polisorbato 80	0,01% v/v
pH	6,5

La composición líquida así preparada se sella en un dispositivo de tipo jeringa sin interfaz líquida/gaseosa. Almacenada en estas condiciones, es estable durante al menos seis meses de 23 a 27° C y al menos doce meses de 2-8° C.

Ejemplo 3: Se prepara una composición farmacéutica líquida, que contiene los siguientes componentes:

Complejo de neurotoxina *Clostridium botulinum* tipo A1	500 unidades LD_{50}/ml
Sacarosa	11,7 mM
Histina	10 mM
Cloruro sódico 0,3M	0,15 M
Polisorbato 80	0,01% v/v
pH	6,5

La composición líquida así preparada se sella en un dispositivo de tipo jeringa sin interfaz líquida/gaseosa. Almacenada en estas condiciones, es estable durante al menos seis meses de 23 a 27° C y al menos doce meses de 2-8° C.

Métodos de análisis

Ensayo de toxicidad en el ratón

Se puede utilizar un ensayo de toxicidad en el ratón para medir la toxicidad del complejo de neurotoxina botulínica (de tipo A, B, C, D, E, F o G) o neurotoxina botulínica de gran pureza (de tipo A, B, C, D, E, F o G). En el ensayo, se usará un diluyente estándar para preparar una serie de diluciones en o aproximadamente el valor de la DL50 estimado. El intervalo y la escala de diluciones están dispuestos para establecer un valor de DL50 exacto. Los ratones se inyectan intraperitonealmente con un volumen conocido y estandarizado de la toxina diluida. Después de 96 horas, se registra el número de muertes y supervivientes en cada grupo de dilución. El valor DL50 es la mediana de la dosis que mata a la mitad de los animales inyectados dentro de las 96 horas.

Una composición según la invención se considera estable durante un cierto período de tiempo si por lo menos el 70% de la toxicidad inicial se mantiene durante dicho período de tiempo en relación con una preparación de referencia.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica sólida o líquida que comprende:

a) un complejo de neurotoxina botulínica (de tipo A, B, C, D, E, F o G) o de neurotoxina botulínica de gran pureza (de tipo A, B, C, D, E, F, o G),

b) un tensioactivo como un agente estabilizante,

c) cloruro de sodio, y

d) un tampón para mantener el pH emtre 5,5 y 7,5

en donde dicha composición farmacéutica sólida o líquida no comprende albúmina.

2. Una composición farmacéutica sólida o líquida según la reivindicación 1, en donde dicha composición consiste en:

a) un complejo de neurotoxina botulínica (de tipo A, B, C, D, E, F o G) o de neurotoxina botulínica de gran pureza (de tipo A, B, C, D, E, F, o G),

b) un tensioactivo,

c) cloruro de sodio,

d) un tampón para mantener el pH entre 5,5 y 7,5,

opcionalmente

e) agua, y

opcionalmente

f) un disacárido

3. Una composición farmacéutica sólida o líquida según la reivindicación 1 o 2, en donde el tampón está manteniendo un pH de 5,8 a 7,0.

4. Una composición farmacéutica sólida o líquida según la reivindicación 1, que comprende además un disacárido.

5. Una composición farmacéutica sólida o líquida según la reivindicación 4, en donde el disacárido se elige del grupo que consiste en sacarosa, trehalosa, lactosa y manitol.

6. Una composición farmacéutica sólida o líquida según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que contiene el complejo de neurotoxina botulínica de tipo A.

7. Una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que contiene neurotoxina botulínica de tipo A de gran pureza.

8. Una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que el tensioactivo es un tensioactivo no iónico.

9. Una composición farmacéutica según la reivindicación 8, en la que el tensioactivo no iónico es un polisorbato, por ejemplo polisorbato 80 o un polímero de bloque, en particular un poloxámero.

10. Una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde

dicho tensioactivo es el polisorbato 80,

dicho tampón es la histidina,

el pH se mantiene a aproximadamente 6,5,

en donde dicha composición comprende un disacárido, y

en donde dicho disacárido es la sacarosa.

11. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que es líquida y que está sellada en un dispositivo tipo jeringa sin interfaz líquida/gaseosa.

12. Una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para uso en el tratamiento de una enfermedad seleccionada de trastornos oftalmológicos, trastornos del movimiento, trastornos otorrinolaringológicos, trastornos gastrointestinales, trastornos urogenitales, trastornos dermatológicos, trastornos del dolor, trastornos inflamatorios, trastornos de la secreción, trastornos respiratorios, trastornos hipertróficos, trastornos articulares, trastornos endocrinos, enfermedades autoinmunes, enfermedades proliferativas y lesiones traumáticas.

13. El uso de una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en cosméticos.

14. El uso de un tensioactivo para estabilizar una composición farmacéutica sólida o líquida que contiene como principio activo una toxina botulínica y que no comprende albúmina.

15. El uso según la reivindicación 14, en donde dicho tensioactivo es un tensioactivo no iónico.

16. El uso según la reivindicación 15, en donde dicho tensioactivo no iónico es un polisorbato, por ejemplo el polisorbato 80, o un polímero de bloque, en particular un poloxámero.

17. Una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde dicha neurotoxina botulínica es la neurotoxina botulínica de tipo A1, A2 o A3.

18. Una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde dicha composición farmacéutica comprende de 50 a 10.000 unidades DL50/ml, preferiblemente de 50 a 3.000 unidades DL50/ml, de complejo de neurotoxina botulínica (tipo A, B, C, D, E, F o G) o neurotoxina botulínica de gran pureza (tipo A, B, C, D, E, F o G).

19. Una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde la concentración de tensioactivo será desde por encima de la concentración micelar crítica a una concentración de 1% v/v.

20. Una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde dicha composición farmacéutica es líquida, tiene un pH de 6,5, y comprende:

2.000 unidades DL50/ml de complejo de neurotoxina botulínica de Clostridium tipo A1

Sacarosa 11,7 mM

Histidina 10 mM

Cloruro de sodio 0,3 M

Polisorbato 80 0,01% v/v

21. Una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde dicha composición farmacéutica es líquida, tiene un pH de 6,5, y comprende:

500 unidades DL50/ml de complejo de neurotoxina botulínica de Clostridium tipo A1

Sacarosa 11,7 mM

Histidina 10 mM

Cloruro de sodio 0,3 M

Polisorbato 80 0,01% v/v

22. Una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde dicha composición farmacéutica es líquida, tiene un pH de 6,5, y comprende:

500 unidades DL50/ml de complejo de neurotoxina botulínica de Clostridium tipo A1

Sacarosa 11,7 mM

Histidina 10 mM

Cloruro de sodio 0,15 M

Polisorbato 80 0,01% v/v

23. Una composición farmacéutica según la reivindicación 12, para uso en el tratamiento de una enfermedad seleccionada del blefaroespasmo, espasmo hemifacial, tortícolis, espasticidad del niño o del adulto, hiperreflexia del detrusor, disfunción de la vejiga neurogénica, espasmos de la vejiga, incontinencia urinaria e hiperhidrosis.