

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 564 677**

51 Int. Cl.:

A61K 39/08 (2006.01)

A61P 15/10 (2006.01)

A61P 15/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.08.2010 E 13188887 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.12.2015 EP 2708239**

54 Título: **Toxinas clostridiales para uso en el tratamiento de la eyaculación precoz**

30 Prioridad:

26.08.2009 US 548073

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

28.03.2016

73 Titular/es:

**ALLERGAN, INC. (100.0%)
2525 Dupont Drive
Irvine, CA 92612, US**

72 Inventor/es:

**GAXIOLA, GUSTAVO M.;
AGUILAR, IVAN E. y
PAZ, GILBERTO P.**

74 Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

ES 2 564 677 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

Toxinas clostridiales para uso en el tratamiento de la eyaculación precoz

Se presentan métodos para tratar la eyaculación precoz. Más particularmente, y en un aspecto, se proporcionan métodos para tratar la eyaculación precoz mediante la administración de una neurotoxina, tal como una neurotoxina botulínica, a un paciente.

La eyaculación precoz (EP) es una disfunción sexual común en los hombres, particularmente en aquellos con edad en el intervalo de aproximadamente 18 a aproximadamente 40 años. En general, la eyaculación precoz puede ser definida como la existencia de eyaculación antes o más pronto de lo esperado por uno o ambos miembros de una pareja sexual [véase, por ejemplo, "The Merck Manual", 16ª edición, página 1576, publicado por Merck Research Laboratories, 1992]. Como un ejemplo, la eyaculación precoz puede ser experimentada como una eyaculación antes de, tras o poco después de, la penetración peniana de un miembro de la pareja sexual. Si los casos de eyaculación precoz son pocos y muy espaciados, puede que entonces tales sucesos no sean un motivo de preocupación. Sin embargo, si se presentan casos de eyaculación precoz casi cada vez que se intenta la relación sexual, o incluso si se presenta eyaculación precoz en más de aproximadamente el 10% o aproximadamente el 20% de las veces que se intenta la relación sexual, es probable que esté entonces justificado el tratamiento del estado.

La eyaculación precoz puede ser clasificada como primaria o secundaria de acuerdo con el "Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders", cuarta edición (DSM-IV), que clasifica los trastornos sexuales en 4 categorías particulares: (1) primarios, (2) relacionados con el estado médico general, (3) inducidos por sustancias, y (4) no distintamente especificados. La primaria se aplica a los individuos que han tenido el estado desde que fueron capaces de actuar sexualmente (es decir, después de la pubertad). La secundaria indica que el estado se manifiesta en un individuo que había tenido previamente un nivel aceptable de control eyaculatorio y más tarde comenzó a experimentar la eyaculación precoz. En la eyaculación precoz secundaria, el problema no tiene que ver con un trastorno médico general y no está normalmente relacionado con el estímulo de sustancias; sin embargo, una hiperexcitabilidad podría estar relacionada en casos concretos con el uso de fármacos psicotrópicos y se resuelve cuando se retira el fármaco.

Se estima que el índice de incidencia de eyaculación precoz en los varones americanos está en el intervalo de 30-70%. El National Health and Social Life Survey (NHLS) indica una incidencia del 30%, que es bastante constante en todas las categorías de la edad adulta. La eyaculación precoz puede aparecer a casi cualquier edad en la vida de un hombre adulto. Como un estado declarado, es más común en los hombres jóvenes (de 18-30 años de edad) pero también puede aparecer junto con impotencia secundaria en hombres de 45-65 años de edad.

Se conocen composiciones que se pueden utilizar para tratar la eyaculación precoz. Por ejemplo, se conoce y reivindica el uso de inhibidores selectivos de la reabsorción de serotonina (SSRI; del inglés, selective serotonin reuptake inhibitors) para tratar la eyaculación precoz, tal como, por ejemplo, en la Patente de EE.UU. nº 7.105.516, que se dirige a nuevos SSRI eficaces para el tratamiento de la eyaculación precoz, así como en la Patente de EE.UU. nº 6.777.437. En la Patente de EE.UU. nº 6.974.839, que enseña la administración de una cantidad eficaz de un material de tramadol (un inhibidor de la absorción de monoaminas) a un varón antes de una relación sexual, y en la Patente de EE.UU. nº 6.495.154, que reivindica el retraso del inicio de la eyaculación en un varón al administrar sistémicamente al individuo una formulación farmacéutica de liberación rápida que contiene clomipramina y sales farmacéuticamente aceptables de la misma por adición de ácido, se pueden hallar métodos adicionales para tratar la eyaculación precoz. La Patente de EE.UU. nº 7.018.648 se dirige a un dispositivo transdérmico para administrar testosterona y/o al menos un derivado de la misma, para tratar la eyaculación precoz; la Patente de EE.UU. nº 6.593.335 se dirige a un método para tratar la eyaculación precoz mediante la administración de un agente abridor del canal de potasio; en la Patente de EE.UU. nº 6.727.283 se describe la ingestión oral de un concentrado líquido y esencialmente no acuoso de hidrocloreto de sertralina. En ciertos ejemplos, también se prescribe fluoxetina o paroxetina (20 mg y 40 mg, respectivamente, y tomados diariamente) con objeto de tratar la eyaculación precoz. Otros planteamientos que se conocen incluyen la aplicación de anestésicos tópicos, tal como, por ejemplo, una crema de lidocaína al 5%, en el pene antes de la relación sexual. Los inconvenientes asociados con el uso de dichos anestésicos incluyen una reducción indeseada de sensibilidad y/o la incapacidad a corto plazo del paciente para alcanzar una erección.

La bacteria Gram positiva anaeróbica *Clostridium botulinum* produce una potente neurotoxina polipeptídica, la neurotoxina botulínica, que causa en seres humanos y animales una enfermedad neuromuscular a la que se hace referencia como botulismo; sin embargo, esta neurotoxina ha sido ahora utilizada durante decenios para tratar en seres humanos diversos estados. Una unidad (U) de toxina botulínica se define como la DL₅₀ tras una inyección intraperitoneal a hembras de ratón Swiss Webster que pesan 18-20 gramos. En otras palabras, una unidad de toxina botulínica es la cantidad de toxina botulínica que mata el 50% de un grupo de hembras de ratón Swiss Webster. Se han caracterizado siete neurotoxinas botulínicas generalmente distintas desde el punto de vista inmunológico, siendo éstas, respectivamente, los serotipos de neurotoxina botulínica A, B, C₁, D, E, F y G, cada uno de los cuales se distingue por la neutralización con anticuerpos específicos del tipo. Los diferentes serotipos de toxina botulínica varían en las especies animales a las que afectan y en la gravedad y la duración de la parálisis que provocan. Por ejemplo, se ha determinado que la toxina botulínica de tipo A es 500 veces más potente, según se mide por el índice

de parálisis producido en la rata, que la toxina botulínica de tipo B. Además, se ha determinado que la toxina botulínica de tipo B es atóxica en primates en una dosis de 480 U/kg, que es aproximadamente 12 veces la DL₅₀ de la toxina botulínica de tipo A en primates. Las toxinas botulínicas se unen aparentemente con elevada afinidad a neuronas motoras colinérgicas, se translocan en la neurona y bloquean la liberación presináptica de acetilcolina.

5 Se han empleado toxinas botulínicas en ámbitos clínicos para el tratamiento de trastornos neuromusculares caracterizados por músculos esqueléticos hiperactivos. La toxina botulínica de tipo A fue aprobada por la U.S. Food and Drug Administration en 1989 para el tratamiento del blefaroespasma esencial, el estrabismo y el espasmo hemifacial en pacientes con más de doce años de edad. En el año 2000, la FDA aprobó preparaciones comerciales de serotipos de toxina botulínica del tipo A y el tipo B para el tratamiento de la distonía cervical, y, en el año 2002, la
10 FDA aprobó una toxina botulínica del tipo A para el tratamiento cosmético de ciertas arrugas faciales hiperdinámicas (glabellares). Los efectos clínicos de la toxina botulínica intramuscular periférica de tipo A se ven normalmente en una semana después de la inyección y a veces en unas pocas horas. La duración típica de la parálisis muscular flácida de una sola inyección intramuscular de toxina botulínica de tipo A puede ser aproximadamente tres meses, aunque se ha comunicado que, en algunos casos, los efectos de una denervación de una glándula, tal como una
15 glándula salival, provocada por toxina botulínica duran varios años.

A todos los serotipos de toxinas botulínicas inhiben la liberación del neurotransmisor acetilcolina en la juntura neuromuscular, lo hacen afectando a diferentes proteínas neurosecretoras y/o escindiendo estas proteínas por diferentes sitios. La toxina botulínica A es una endopeptidasa de zinc que puede hidrolizar específicamente un
20 enlace peptídico de la proteína intracelular SNAP-25, asociada a vesículas. La toxina botulínica de tipo E también escinde la proteína asociada a sinaptosomas (SNAP-25), de 25 kilodáltones (kDa), pero se dirige a diferentes secuencias de aminoácidos de esta proteína en comparación con la toxina botulínica de tipo A. Las toxinas botulínicas de los tipos B, D, F y G actúan sobre la proteína asociada a vesículas (VAMP, también llamada sinaptobrevina), escindiendo cada serotipo la proteína por un sitio diferente. Finalmente, se ha mostrado que la toxina botulínica de tipo C₁ escinde tanto la sintaxina como la proteína SNAP-25.

25 Al margen del serotipo, parece que los mecanismos moleculares de la intoxicación por toxina son similares e implican al menos tres pasos o etapas. En el primer paso del proceso, la toxina se une a la membrana presináptica de la neurona diana por medio de una interacción específica entre la cadena pesada (cadena H) y un receptor de la superficie celular; se cree que el receptor es diferente para cada serotipo de toxina botulínica y para la toxina tetánica. Parece que el segmento terminal carboxílico de la cadena H, H_C, es importante para el direccionamiento de
30 la toxina a la superficie celular. En el segundo paso, la toxina atraviesa la membrana plasmática de la célula envenenada. La toxina es primero engullida por la célula a través de una endocitosis mediada por receptor, y se forma un endosoma que contiene la toxina. La toxina sale luego del endosoma al citoplasma de la célula. Se cree que este último paso es mediado por el segmento terminal aminico de la cadena H, H_N, que desencadena un cambio conformacional de la toxina en respuesta a un pH de aproximadamente 5,5 o inferior. Se sabe que los endosomas poseen una bomba de protones que disminuye el pH intraendosómico. El cambio conformacional expone restos hidrófobos en la toxina, lo que permite que la toxina se incruste en la membrana endosómica. La toxina se transloca luego al citosol a través de la membrana endosómica. Parece que el último paso del mecanismo de la actividad de la toxina botulínica implica la reducción del enlace disulfuro que une las cadenas H y L. La actividad tóxica completa de
35 las toxinas botulínica y tetánica está contenida en la cadena L de la holotoxina; la cadena L es una endopeptidasa de zinc (Zn⁺⁺) que escinde selectivamente proteínas esenciales para el reconocimiento de vesículas que contienen neurotransmisores y el acoplamiento de éstas con la superficie citoplasmática de la membrana plasmática, y para la fusión de las vesículas con la membrana plasmática. La neurotoxina tetánica y las toxinas botulínicas B, D, F y G causan la degradación de la sinaptobrevina [también llamada proteína de membrana asociada a vesículas (VAMP; del inglés, vesicle-associated membrane protein)], una proteína de membrana sinaptosómica. La mayor parte de la VAMP presente en la superficie citosólica de la vesícula sináptica es eliminada como resultado de cualquiera de
40 estos procesos de escisión. Cada toxina escinde específicamente un enlace diferente.

El peso molecular de la molécula proteica de toxina botulínica, para los siete serotipos de toxina botulínica conocidos, es aproximadamente 150 kDa. Resulta interesante que las toxinas botulínicas son liberadas por la bacteria clostridial como complejos que comprenden la molécula proteica de toxina botulínica de 150 kDa junto con
50 proteínas no tóxicas asociadas. De esta manera, el complejo de la toxina botulínica de tipo A puede ser producido por la bacteria clostridial como formas de 900 kDa, 500 kDa y 300 kDa. Los tipos B y C₁ de la toxina botulínica son aparentemente producidos sólo como un complejo de 500 kDa. La toxina botulínica de tipo D es producida como complejos tanto de 300 kDa como de 500 kDa. Finalmente, los tipos E y F de la toxina botulínica son producidos sólo como complejos de aproximadamente 300 kDa. Se cree que los complejos (es decir, de peso molecular superior a aproximadamente 150 kDa) contienen una proteína hemaglutinina no tóxica y una proteína no hemaglutinina no tóxica y no tóxica. Estas dos proteínas no tóxicas (que junto con la molécula de toxina botulínica pueden comprender el complejo neurotóxico relevante) pueden actuar para proporcionar estabilidad frente a la desnaturalización a la molécula de toxina botulínica y protección contra los ácidos digestivos cuando se
55 ingiere la toxina. Además, es posible que los complejos de toxina botulínica más grandes (de peso molecular superior a aproximadamente 150 kDa) puedan dar lugar a una velocidad de difusión más lenta de la toxina botulínica desde el sitio de la inyección intramuscular de un complejo de toxina botulínica. Los complejos tóxicos se pueden disociar en proteína tóxica y proteínas hemaglutininas al tratar el complejo con glóbulos rojos en un pH de 7,3. La

proteína tóxica presenta una notable inestabilidad tras la separación de la proteína hemaglutinina.

5 Todos los serotipos de toxina botulínica son producidos por bacterias *Clostridium botulinum* como proteínas inactivas de cadena única que deben ser escindidas o cortadas por proteasas para que lleguen a ser neuroactivas. Las cepas bacterianas que producen los serotipos A y G de toxina botulínica poseen proteasas endógenas, y, por lo tanto, los serotipos A y G pueden ser recuperados de cultivos bacterianos predominantemente en su forma activa. Por el contrario, los serotipos C₁, D y E de toxina botulínica son sintetizados por cepas no proteolíticas y, por lo tanto, están típicamente inactivados cuando se recuperan del cultivo. Los serotipos B y F son producidos por cepas tanto proteolíticas como no proteolíticas y, por lo tanto, pueden ser recuperados en forma activa o inactiva. Sin embargo, incluso las cepas proteolíticas que producen, por ejemplo, el serotipo de toxina botulínica de tipo B sólo escinden una porción de la toxina producida. La proporción exacta de moléculas cortadas a no cortadas depende del tiempo de incubación y de la temperatura del cultivo. Por lo tanto, es probable que cierto porcentaje de cualquier preparación de, por ejemplo, la toxina botulínica de tipo B sea inactivo, lo que probablemente explique la menor potencia de la toxina botulínica de tipo B en comparación con la toxina botulínica de tipo A. La presencia de moléculas inactivas de toxina botulínica en una preparación clínica contribuirá a la carga proteica global de la preparación, que ha sido vinculada a una antigenicidad aumentada, sin contribuir a su eficacia clínica.

Estudios *in vitro* han indicado que la toxina botulínica inhibe la liberación, inducida por potasio catiónico, tanto de acetilcolina como de norepinefrina a partir de cultivos celulares primarios de tejido del tronco encefálico. Además, se ha comunicado que la toxina botulínica inhibe la liberación provocada tanto de glicocola como de glutamato en cultivos primarios de neuronas de médula espinal y que, en preparaciones de sinaptosomas cerebrales, la toxina botulínica inhibe la liberación de cada uno de los neurotransmisores acetilcolina, dopamina, norepinefrina, CGRP y glutamato.

Se puede producir toxina botulínica cristalina de tipo A de alta calidad a partir de la cepa Hall A de *Clostridium botulinum*, con características de $\geq 3 \times 10^7$ U/mg, una relación A_{260}/A_{278} inferior a 0,60 y un definido patrón de formación de bandas en electroforesis en gel. Se puede emplear el conocido procedimiento de Shantz para obtener toxina botulínica cristalina de tipo A, como se expone en E. J. Shantz et al., "Properties and use of Botulinum toxin and Other Microbial Neurotoxins in Medicine", Microbiol. Rev. 56: 80-99 (1992). Generalmente, el complejo de toxina botulínica de tipo A puede ser aislado y purificado a partir de una fermentación anaeróbica al cultivar *Clostridium botulinum* de tipo A en un medio adecuado. La toxina bruta puede ser recolectada por precipitación con ácido sulfúrico y ser concentrada mediante ultrafiltración. La purificación puede ser llevada a cabo disolviendo el precipitado ácido en cloruro cálcico. La toxina puede ser luego precipitada con etanol frío. Se puede disolver el precipitado en tampón de fosfato sódico y centrifugar la disolución. Tras un secado, se puede obtener luego el complejo cristalino de toxina botulínica de tipo A de aproximadamente 900 kDa con una potencia específica de 3×10^7 U/mg de DL₅₀ o superior. Este conocido procedimiento puede ser también utilizado, tras la separación de las proteínas no tóxicas, para obtener toxinas botulínicas puras, tales como, por ejemplo: toxina botulínica purificada de tipo A con un peso molecular de aproximadamente 150 kDa y una potencia específica de $1-2 \times 10^8$ U/mg de DL₅₀ o superior; toxina botulínica purificada de tipo B con un peso molecular de aproximadamente 156 kDa y una potencia específica de $1-2 \times 10^8$ U/mg de DL₅₀ o superior; y toxina botulínica purificada de tipo F con un peso molecular de aproximadamente 155 kDa y una potencia específica de $1-2 \times 10^7$ U/mg de DL₅₀ o superior.

De List Biological Laboratories, Inc., Campbell, California, EE.UU.; Centre for Applied Microbiology and Research, Porton Down, U.K.; y Wako (Osaka, Japón); así como de Sigma Chemicals de St. Louis, Missouri, EE.UU., se pueden obtener toxinas botulínicas y complejos tóxicos ya preparados y purificados, adecuados para preparar formulaciones farmacéuticas.

Se ha comunicado que se ha utilizado una toxina botulínica en ámbitos clínicos como los siguientes:

- 45 (1) aproximadamente 75-125 unidades de BOTOX® por inyección intramuscular (múltiples músculos) para tratar la distonía cervical;
- (2) 5-10 unidades de BOTOX® por inyección intramuscular para tratar líneas glabellares (arrugas de la frente) (5 unidades inyectadas intramuscularmente en el músculo prócer y 10 unidades inyectadas intramuscularmente en cada músculo superciliar corrugador);
- 50 (3) aproximadamente 30-80 unidades de BOTOX® para tratar el estreñimiento por inyección intraesfínter en el músculo puborrectal;
- (4) aproximadamente 1-5 unidades por músculo de BOTOX® intramuscularmente inyectado para tratar el blefaroespasma, por inyección en el músculo orbicular pretarsal lateral del párpado superior y el músculo orbicular pretarsal lateral del párpado inferior;
- 55 (5) para tratar el estrabismo, se han inyectado intramuscularmente aproximadamente 1-5 unidades de BOTOX® en músculos extraoculares, variando la cantidad inyectada según el tamaño del músculo en que se realiza la inyección y el grado de parálisis muscular deseado (es decir, la cantidad de corrección de dioptrías deseada);
- (6) para tratar la espasticidad de extremidades superiores después de un accidente cerebrovascular, mediante

inyecciones intramusculares de BOTOX® en cinco músculos flexores diferentes de la extremidad superior, del modo siguiente:

(a) flexor profundo de los dedos: de 7,5 U a 30 U;

(b) flexor superficial de los dedos: de 7,5 U a 30 U;

5 (c) flexor cubital del carpo: de 10 U a 40 U;

(d) flexor radial del carpo: de 15 U a 60 U;

(e) bíceps braquial: de 50 U a 200 U. En la misma sesión de tratamiento se han realizado inyecciones en cada uno de los cinco músculos indicados, de modo que el paciente recibe de 90 U a 360 U de BOTOX® en músculos flexores de la extremidad superior por inyección intramuscular en cada sesión de tratamiento.

10 (7) para tratar la migraña, la inyección pericraneal (realizada simétricamente en músculos glabellares, frontales y temporales) de 25 U de BOTOX® ha mostrado un significativo beneficio como tratamiento profiláctico de la migraña en comparación con el vehículo, según se ha medido mediante valores disminuidos de la frecuencia de migrañas, la gravedad máxima, los vómitos asociados y el uso de medicación aguda durante el periodo de tres meses después de la inyección de 25 U.

15 Además, se ha utilizado la toxina botulínica por vía intramuscular en el tratamiento de temblores en pacientes con la enfermedad de Parkinson, aunque se ha comunicado que los resultados no han sido impactantes (J. Marjama-Jyons et al., Tremor - Predominant Parkinson's Disease, *Drugs & Aging* 16 (4); 273-278: 2000).

20 Se conoce el tratamiento de ciertos trastornos gastrointestinales y del músculo liso con una toxina botulínica. Véanse, por ejemplo, las Patentes de EE.UU. números 5.427.291 y 5.674.205 (Pasricha). Además, se conoce la inyección transuretral de una toxina botulínica en el esfínter de la vejiga para tratar un trastorno urinario (véase, por ejemplo, D. D. Dykstra et al., Treatment of detrusor - sphincter dyssynergia with botulinum A toxin: A double - blind study, *Arch. Phys. Med. Rehabil.*, enero de 1990; 71: 24-6), así como la inyección de una toxina botulínica en la próstata para tratar la hiperplasia prostática. Véase, por ejemplo, la Patente de EE.UU. nº 6.365.164 (Schmidt).

25 En la Patente de EE.UU. nº 5.766.605 (Sanders) se propone el tratamiento de diversos trastornos autónomos, tales como la hipersalivación y la rinitis, con una toxina botulínica.

30 Además, en el Documento WO 95/17904 (PCT/US94/14717) (Aoki) se discuten diversas afecciones, tales como la hiperhidrosis y la cefalea, tratables con una toxina botulínica. En el Documento EP 0605501 B1 (Graham) se discute el tratamiento de la parálisis cerebral con una toxina botulínica, y en la Patente de EE.UU. nº 6.063.768 (First) se discute el tratamiento de la inflamación neurogénica con una toxina botulínica. Se ha informado de la disfunción eréctil como un síntoma de botulismo [G. Jenzer et al., *Autonomic dysfunction in botulism B: a clinical report*, *Neurology* 1975, 25: 150-153; M. Naumann et al., *Pure autonomic dysfunction in botulism type B*, *Naunyn Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, junio de 2002 (suplemento 2); 365 (resumen 89 en R31)]. Este puede ser un resultado de la toxina botulínica circulante presente en un paciente con botulismo, que actúa bloqueando la liberación de acetilcolina de las terminaciones nerviosas parasimpáticas colinérgicas en los cuerpos cavernosos del pene. Esto causaría una inhibición de la relajación del músculo liso peniano y, por lo tanto, un flujo reducido de sangre en las estructuras penianas y, por consiguiente, un pene flácido. Por el contrario, se ha especulado con que se puede usar una toxina botulínica para causar una erección del pene (Jones D. High performance, *Nature* 1989; 3: 348).

40 Se sabe que la toxina botulínica de tipo A puede presentar eficacia durante hasta 12 meses [*European J. Neurology* 6 (suplemento 4): S111-S1150: 1999] y, en algunas circunstancias, durante tanto como 27 meses (*The Laryngoscope* 109: 1344-1346, 1999). Sin embargo, la duración habitual de una inyección intramuscular de Botox® es típicamente de aproximadamente 3 a 4 meses. El éxito de la toxina botulínica de tipo A para tratar una diversidad de estados clínicos ha conducido al interés por otros serotipos de toxina botulínica. Además, se ha usado toxina botulínica pura para tratar a seres humanos. Véase, por ejemplo, A. Kohl et al., *Comparison of the effect of botulinum toxin A (Botox(R)) with the highly-purified neurotoxin (NT 201) in the extensor digitorum brevis muscle test*, *Mov. Disord.* 2000; 15 (supl 3): 165. Por lo tanto, se puede preparar una composición farmacéutica usando una toxina botulínica pura.

50 La molécula de toxina botulínica (de aproximadamente 150 kDa) así como los complejos de toxina botulínica (de aproximadamente 300-900 kDa), tal como el complejo de toxina de tipo A, son también muy susceptibles a la desnaturalización debida a la desnaturalización superficial, el calor y las condiciones alcalinas. La toxina inactivada forma proteínas toxoides que pueden ser inmunogénicas. Los anticuerpos resultantes pueden hacer que un paciente se vuelva refractario a la inyección de toxina. Una composición farmacéutica comercialmente disponible que contiene toxina botulínica se vende bajo la marca comercial BOTOX® (asequible de Allergan, Inc., de Irvine, California, EE.UU.). El BOTOX® consiste en un complejo purificado de toxina botulínica de tipo A, albúmina y cloruro

55 sódico envasados en forma estéril y secada bajo vacío. La toxina botulínica de tipo A se prepara a partir de un cultivo de la cepa Hall de *Clostridium botulinum* cultivada en un medio que contiene amina N-Z y extracto de

levadura. El complejo de toxina botulínica de tipo A se purifica a partir de la disolución de cultivo mediante una serie de precipitaciones con ácido hasta un complejo cristalino que consiste en la proteína tóxica activa de alto peso molecular y una proteína hemaglutinina asociada. El complejo cristalino se redissuelve en una disolución que contiene disolución salina y albúmina y se esteriliza por filtración (0,2 micrómetros) antes del secado bajo vacío. El BOTOX® se puede reconstituir con disolución salina estéril sin conservantes antes de la inyección intramuscular. Cada vial de BOTOX® contiene aproximadamente 100 unidades (U) de complejo de toxina de tipo A de *Clostridium botulinum*, 0,5 miligramos de albúmina sérica humana y 0,9 miligramos de cloruro sódico en una forma secada bajo vacío y estéril sin un conservante.

Para reconstituir el BOTOX® secado bajo vacío en disolución salina normal estéril sin un conservante, se usa cloruro sódico al 0,9% para inyección extrayendo la cantidad apropiada de diluyente con una jeringa de tamaño apropiado. Puesto que el BOTOX® se desnaturaliza por burbujeo o una agitación violenta similar, el diluyente se inyecta lentamente en el vial. El BOTOX® se debería administrar en las cuatro horas después de la reconstitución. Durante este periodo de tiempo, el BOTOX® reconstituido se conserva en una nevera (de 2 °C a 8 °C). El BOTOX® reconstituido es claro e incoloro y está exento de materia corpuscular. El producto secado bajo vacío se conserva en una nevera a, o por debajo de, -5 °C. El BOTOX® se administra en un plazo de cuatro horas después de la extracción del vial de la nevera y la reconstitución. Durante estas cuatro horas, el BOTOX® reconstituido se puede conservar en una nevera (de 20°C a 8 °C).

Otras composiciones farmacéuticas comercialmente asequibles que contienen toxina botulínica incluyen Dysport® (complejo de hemaglutinina y toxina de tipo A de *Clostridium botulinum* con albúmina y lactosa en la formulación, asequible de Ipsen Limited, Berkshire, Reino Unido, como un polvo que se ha de reconstituir con cloruro sódico al 0,9% antes de su uso), y MyoBloc™ (una solución inyectable que comprende toxina botulínica de tipo B, albúmina sérica humana, succinato sódico y cloruro sódico en un pH de aproximadamente 5,6, asequible de Solstice Neurosciences, Inc.).

Por lo tanto, lo que se necesita es un método sencillo para el tratamiento de la eyaculación precoz y/o la prolongación del tiempo de clímax. En particular, se desea un método no sistémico y de larga duración para el tratamiento de la eyaculación precoz y/o la prolongación del tiempo de clímax, que no acarree la ingestión oral ni repetida de un compuesto farmacéutico antes de entablar una actividad sexual.

Sumario

La presente invención es definida por las reivindicaciones.

La presente invención satisface esta necesidad y proporciona una neurotoxina clostridial para uso, como es definido por las reivindicaciones, en un método eficaz y de larga duración para el tratamiento de la eyaculación precoz y/o la prolongación del tiempo de clímax en un paciente que lo necesita. En un ejemplo, se proporciona una neurotoxina clostridial para uso en un método para tratar la eyaculación precoz en un paciente que lo necesita, método que comprende la operación de administrar localmente una neurotoxina clostridial al paciente para tratar de este modo la eyaculación precoz del paciente, en donde la administración local es administración al pene del paciente. Como un ejemplo, la administración local de una cantidad terapéutica de neurotoxina clostridial, de acuerdo con el tratamiento descrito en esta memoria, se lleva a cabo mediante administración transdérmica, intramuscular, subcutánea, subdérmica, intradérmica o por implante al pene del paciente. En una realización, la administración local de una cantidad terapéutica de neurotoxina clostridial es por inyección en el pene del paciente. Una neurotoxina clostridial preferible para uso en los métodos descritos en esta memoria es una neurotoxina botulínica, que puede ser seleccionada del grupo que consiste en las neurotoxinas botulínicas de los tipos A, B, C, D, E, F y G y es preferiblemente una neurotoxina botulínica de tipo A. De acuerdo con las enseñanzas de la presente descripción, se pueden administrar terapéuticamente diversos intervalos/cantidades de neurotoxina botulínica; por ejemplo, la toxina botulínica se puede administrar en una cantidad de aproximadamente 1 unidad a 20.000 unidades, dependiendo, por supuesto, de la potencia del tipo de toxina botulínica utilizado y de su método de administración (por ejemplo, la cantidad de toxina botulínica contenida en un implante de liberación lenta o un implante pulsátil puede ser muchas veces mayor que la cantidad de toxina botulínica que se administra directamente y de una vez en lugar de ser lentamente liberada desde un implante). Las cantidades útiles ejemplares para una neurotoxina botulínica de tipo A o tipo B pueden ser de aproximadamente 1 unidad a 2500 unidades o de aproximadamente 100 a aproximadamente 15.000 unidades, respectivamente, o una cantidad o intervalo intermedio.

En una realización particular, la administración local de la cantidad terapéutica de la neurotoxina clostridial al paciente se lleva a cabo por inyección de la neurotoxina clostridial en una o más zonas del pene del paciente.

Definiciones

Como se usan en esta memoria, las palabras o expresiones expuestas más adelante tienen las definiciones siguientes. "Aproximadamente" significa cerca de o casi y, en el contexto de un valor o intervalo numérico expuesto en esta memoria, significa \pm el 10% del valor o intervalo numérico citado o reivindicado.

"Cantidad terapéuticamente eficaz", como se emplea en esta memoria, significa una cantidad de una neurotoxina

clostridial, por ejemplo, una toxina botulínica del tipo A, B, C, D, E, F o G, que mejora o elimina uno o más síntomas de una enfermedad o estado concreto o previene o retrasa el inicio de uno o más síntomas de una enfermedad o estado concreto.

5 "Administración local" significa administración directa por una vía no sistémica en, o en los alrededores de, el sitio de una afección o trastorno. De este modo, la administración local de un producto farmacéutico que comprende una neurotoxina clostridial, tal como una neurotoxina botulínica, excluye la administración intravenosa u oral pero incluye, por ejemplo, la inyección intramuscular, transdérmica o subcutánea o la colocación de un implante para la administración de la neurotoxina.

10 "Tratar" significa aliviar (o eliminar) al menos un síntoma, sea temporalmente o sea permanentemente. En esta memoria, esto incluye aumentar el tiempo (es decir, la prolongación del tiempo de clímax) que tarda un paciente en alcanzar el clímax después de una excitación sexual. En un ejemplo particular, el tiempo de clímax es el tiempo entre el inicio de la relación sexual y el momento en que se alcanza el clímax. La toxina clostridial es preferiblemente una toxina botulínica [sea como un complejo o sea como una toxina pura (es decir, la molécula de aproximadamente 150 kDa, el componente neurotóxico de la toxina botulínica, exenta de proteínas complejantes)], tal como una toxina botulínica A, B, C, D, E, F o G. La administración de la toxina clostridial puede ser por una vía transdérmica (por ejemplo, por aplicación de una toxina clostridial en un vehículo de crema, parche o loción), una vía subdérmica (es decir, por inyección subcutánea o intramuscular) o una vía intradérmica de administración. "Neurotoxina" incluye neurotoxinas clostridiales, tanto en forma de toxinas puras como complejadas con de una a más proteínas tóxicas o no tóxicas asociadas, creadas por la bacteria clostridial nativa o por medios recombinantes en una especie no clostridial. "Neurotoxina botulínica" significa una neurotoxina botulínica no complejada (es decir, una molécula de neurotoxina botulínica pura que tiene un peso molecular de aproximadamente 150 kDa) o en forma de complejo (es decir, un complejo que tiene un peso molecular de aproximadamente 300 a aproximadamente 900 kDa, que comprende una molécula de neurotoxina y una o más moléculas atóxicas asociadas), y excluye toxinas botulínicas que no son neurotoxinas, tales como las toxinas botulínicas citotóxicas C₂ y C₃, pero puede incluir toxinas botulínicas recombinantemente preparadas, híbridas, modificadas y quiméricas.

"Paciente" significa un sujeto humano que recibe atención médica.

"Tiempo de línea de base del clímax" es el tiempo de clímax de un paciente antes del tratamiento, es decir, el tiempo o tiempo medio que tarda un paciente en alcanzar el clímax después de llegar a estar sexualmente excitado.

30 "Prolongación del tiempo de clímax" significa un aumento del tiempo (aumento del tiempo de línea de base del clímax) que va desde el momento en que un paciente llega a estar sexualmente excitado hasta el momento del clímax sexual (es decir, el orgasmo). En un aspecto, "tratar la eyaculación precoz" significa aumentar el tiempo entre el comienzo de la excitación sexual de un paciente y la eyaculación del paciente, y, en casos particulares, puede significar aumentar el tiempo desde que comienza la relación sexual hasta el momento de la eyaculación.

35 La presente invención abarca una neurotoxina clostridial para uso en un método para tratar la eyaculación precoz mediante la administración local de una toxina clostridial al pene de un mamífero, tal como un paciente humano. Preferiblemente, la toxina botulínica es una toxina botulínica de tipo A. La toxina botulínica se puede administrar en una cantidad de entre aproximadamente 1 unidad y aproximadamente 10.000 unidades, y la eyaculación precoz y/o la prolongación del tiempo de clímax se pueden aliviar durante un periodo de entre aproximadamente 2 semanas y aproximadamente 6 meses. En ejemplos particulares, la eyaculación precoz y/o la prolongación del tiempo de clímax se pueden aliviar durante un periodo de aproximadamente 2 meses a aproximadamente 6 meses, o de aproximadamente 4 a aproximadamente 6 meses, por ejemplo. La operación de administración local se lleva a cabo mediante la administración directa de la toxina clostridial, tal como una neurotoxina botulínica, en al menos una zona del pene del paciente.

45 En otra realización, se proporciona el tratamiento de la eyaculación precoz en un paciente que lo necesita, donde el tratamiento comprende una operación de administrar localmente, por inyección, una neurotoxina botulínica en el pene del paciente, tratándose de este modo la eyaculación precoz del paciente. En realizaciones particulares, la neurotoxina botulínica se inyecta en al menos dos zonas penianas, y, en algunos ejemplos, en al menos tres zonas penianas. En ejemplos específicos, la administración local de neurotoxina botulínica es en el frenillo del pene, siendo las cantidades ejemplares de 1 a aproximadamente 2500 unidades de una toxina botulínica de tipo A. Cuando, por ejemplo, se utiliza una toxina botulínica de tipo B, la cantidad administrada puede ser de entre aproximadamente 1 unidad y aproximadamente 25.000 unidades, o de aproximadamente 100 unidades a aproximadamente 20.000 unidades, o de aproximadamente 500 unidades a aproximadamente 15.000 unidades, o cualquier cantidad intermedia.

55 Como otro ejemplo, se proporciona en esta memoria el tratamiento de la eyaculación precoz en un paciente que lo necesita, en donde se administra localmente neurotoxina botulínica de tipo A en al menos una zona del pene del paciente, en donde la zona es el frenillo y/o el glande del pene, para tratar de este modo la eyaculación precoz del paciente, en donde las cantidades útiles ejemplares incluyen la administración de aproximadamente 1 unidad a aproximadamente 2500 unidades de neurotoxina botulínica en la al menos una zona. En realizaciones particulares, se puede llevar a cabo una administración adicional de neurotoxina botulínica en el pene del paciente, por ejemplo,

de al menos aproximadamente 2 meses a aproximadamente 3 meses o más después de una administración inicial de neurotoxina botulínica en el pene. En realizaciones particulares, la administración local de la neurotoxina botulínica de tipo A es de aproximadamente 1 unidad a aproximadamente 500 unidades por sitio de inyección y por visita del paciente. La administración ejemplar de neurotoxina botulínica puede ser en una sola zona del pene (por ejemplo, el frenillo) o se puede distribuir sobre dos o más porciones anatómicamente distintas del pene (por ejemplo, el frenillo peniano, el prepucio peniano, el glande del pene y la abertura uretral).

Además, se proporciona la prolongación del tiempo de clímax en un paciente que la necesita, en donde el tratamiento comprende la operación de administrar localmente una neurotoxina botulínica en el pene del paciente para prolongar por ello el tiempo de clímax del paciente. La administración de la neurotoxina botulínica puede ser por medio de administración transdérmica, intramuscular, subcutánea, subdérmica, intradérmica o por implante, y puede ser en el frenillo o el prepucio, por ejemplo. En realizaciones particulares, la neurotoxina botulínica se administra por inyección y la neurotoxina botulínica es neurotoxina botulínica de tipo A o tipo B.

El intervalo de edades de los pacientes en los que se puede llevar a la práctica el tratamiento descrito en esta memoria puede ser de aproximadamente 18 años de edad a aproximadamente 60 años de edad, más particularmente de aproximadamente 18 años de edad a aproximadamente 40 años de edad, y aún más particularmente de aproximadamente 18 años de edad a aproximadamente 30 años de edad. En casos particulares, el paciente ha probado varios tratamientos previos que no han sido considerados satisfactorios en cuanto al tratamiento de su eyaculación precoz.

Los pacientes que pueden ser tratados de acuerdo con las reivindicaciones pueden haber tomado previamente parte en regímenes para tratar su eyaculación precoz o para la prolongación de su tiempo de clímax. Los regímenes ejemplares pueden incluir tomar un inhibidor selectivo de la reabsorción de serotonina, tal como fluoxetina o paroxetina, por ejemplo. Otros planteamientos que se pueden haber intentado incluyen la aplicación de anestésicos tópicos, tal como una crema de lidocaína al 5%, aplicados en el pene antes de la relación sexual. Si se desea, dichos planteamientos se pueden combinar con los tratamientos descritos en esta memoria con objeto de tratar la eyaculación precoz o para la prolongación del tiempo de clímax.

En realizaciones particulares, la neurotoxina botulínica se administra basándose en el concepto de "según se necesita". La dosis será determinada para, y será particular para, el paciente/la presentación particular de eyaculación precoz, con las cantidades ejemplares no restrictivas proporcionadas en esta memoria. La duración del efecto después de la administración de toxina botulínica puede ser, por ejemplo, de hasta aproximadamente 4 meses después de la administración. En casos particulares, la duración del efecto después de la administración de toxina botulínica puede ser de aproximadamente 2 días a aproximadamente 3 meses después de la administración de la toxina botulínica. Una duración más corta de los efectos se puede asociar con una toxina botulínica que tiene un perfil de acción/una duración del efecto cortos, tal como una toxina botulínica de tipo E, con respecto a otra toxina botulínica, tal como una toxina botulínica de tipo A, por ejemplo.

Descripción

Se proporciona en esta memoria una neurotoxina clostridial para uso en un método para tratar la eyaculación precoz, método que comprende la operación de administrar localmente una toxina clostridial, preferiblemente una toxina botulínica seleccionada del grupo que consiste en las toxinas botulínicas de los tipos A, B, C, D, E, F y G, más preferiblemente una toxina botulínica de tipo A o B, lo más preferiblemente una toxina botulínica de tipo A, en el pene de un paciente que la necesita. La neurotoxina clostridial para uso en un método descrito en esta memoria proporciona a los pacientes la capacidad para prolongar el tiempo de clímax y/o tratar la eyaculación precoz por medio de un método de tratamiento seguro, sencillo y de larga duración que puede producir el efecto deseado con una duración de hasta aproximadamente 6 meses.

Hay varias maneras útiles mediante las cuales se puede administrar localmente la toxina clostridial. Por ejemplo, en la técnica se conocen métodos transdérmicos para administrar una toxina botulínica utilizando diversas formulaciones botulínicas. Dichas formulaciones se pueden basar en agua; como formas comerciales actualmente disponibles de toxina botulínica se diluyen con, o se suministran en, disolución salina. Sin embargo, también se contemplan otros vehículos de distribución acuosos o no acuosos, tales como cremas, lociones, geles, ungüentos o emulsiones (para la administración transdérmica de toxinas botulínicas véase, por ejemplo, la siguiente lista no exhaustiva: Solicitud de Patente de EE.UU. nº 20040009180, presentada el 11 de julio de 2002, titulada "Transdermal botulinum toxin compositions"; Solicitud de Patente de EE.UU. nº 20090087457, presentada el 3 de marzo de 2006, titulada "Compositions and Methods for Topical Application and Transdermal Delivery of Botulinum Toxins"; Solicitud de Patente de EE.UU. nº 20070116724, presentada el 16 de noviembre de 2006, titulada "Compositions and Methods of Topical Application and Transdermal Delivery of Botulinum Toxins without Reduced Non-Toxin Proteins"; Solicitud de Patente de EE.UU. nº 20030113349, presentada el 18 de diciembre de 2002, titulada "Topically applied Clostridium botulinum toxin compositions and treatment methods"; Solicitud de Patente de EE.UU. nº 20080220021, presentada el 23 de mayo de 2008, titulada "Topical Botulinum Toxin Compositions for the Treatment of Hyperhidrosis"; Publicación WIPO nº WO/2008/070538, presentada el 30 de noviembre de 2007, titulada "Micellar Nanoparticles Comprising Botulinum Toxin"; y Patente de EE.UU. nº 7445783, titulada "Topical and transdermal treatments using urea formulations").

La presente invención incluye dentro de su alcance: (a) un complejo de neurotoxina botulínica así como una neurotoxina botulínica pura, obtenidos o procesados mediante cultivo bacteriano, extracción de toxinas, concentración, conservación, liofilización y/o reconstitución; y (b) una neurotoxina botulínica modificada o recombinante, que es una neurotoxina botulínica que ha tenido uno o más aminoácidos o secuencias de aminoácidos deliberadamente suprimidos, modificados o sustituidos mediante procedimientos químicos/bioquímicos conocidos para modificación de aminoácidos o mediante el uso de tecnologías recombinantes conocidas de célula huésped/vector recombinante, así como derivados o fragmentos de las neurotoxinas botulínicas así preparadas, e incluye neurotoxinas botulínicas con uno o más componentes de direccionamiento fijados no nativos para un receptor de la superficie celular presente en una célula.

Preferiblemente, a causa de su historia clínica para tratar exitosamente diversas indicaciones, la neurotoxina clostridial para uso en un método dentro del alcance de la presente invención incluye la administración local de una toxina botulínica de tipo A o una toxina botulínica de tipo B en el pene del paciente, aunque la toxina botulínica de tipo B se utiliza con una mayor carga proteica que la toxina de tipo A. Una toxina botulínica de tipo A para uso en un método dentro del alcance de la presente invención puede ser un complejo de toxina y proteínas no tóxicas, que comprenden conjuntamente un peso molecular total de hasta aproximadamente 900 kDa. Los intervalos y cantidades de administración, como los de cualquier producto farmacéutico, se basan en el tamaño, la edad y la salud del paciente, así como en la particular preparación comercial de la toxina botulínica empleada. Como se sabe en la técnica, el uso terapéutico de toxinas botulínicas se adapta al paciente concreto que se presenta para el tratamiento, por ejemplo, para tratar una eyaculación precoz. Una toxina botulínica de tipo B para uso en un método dentro del alcance de la presente invención puede ser una toxina pura o un complejo de toxina y proteínas no tóxicas, que se emplea en una dosis de entre aproximadamente 50 y aproximadamente 20.000 unidades. Se pueden usar otros serotipos de toxina botulínica en proporción con las dosis y concentraciones ejemplificadas en esta memoria, de acuerdo con sus respectivos niveles de actividad biológica. Por ejemplo, la mayoría de las unidades enumeradas en la presente descripción son de BOTOX®, pero se pueden utilizar diferentes serotipos o cepas de una toxina botulínica y se pueden administrar diferentes cantidades. Por ejemplo, se puede utilizar una cantidad de DYSPORT® (un complejo de toxina botulínica de tipo A, asequible de Ipsen Inc.) igual a aproximadamente 3-4 veces la cantidad de BOTOX®; se puede utilizar una cantidad de NEUROBLOC®/MYOBLOC® (una toxina botulínica de tipo B, asequible de Solstice Neurosciences) igual a aproximadamente 40-50 veces la cantidad de BOTOX®; y se pueden utilizar cantidades aproximadamente equivalentes, en unidades, de XEOMIN® (una toxina botulínica de tipo A pura, de Merz Pharma) con respecto a las unidades de BOTOX®, para alcanzar el deseado efecto terapéutico, respectivamente. La presente invención también abarca una neurotoxina clostridial para uso en un método para la administración concurrente o sucesiva de una mezcla de dos o más de las neurotoxinas anteriores para tratar eficazmente a un paciente con eyaculación precoz.

Además de métodos transdérmicos para administrar una toxina botulínica, se puede utilizar la inyección de una toxina botulínica para tratar la eyaculación precoz y/o para la prolongación del tiempo de clímax. Cuando se utilizan inyecciones, se puede utilizar una aguja apropiada para la inyección de la toxina botulínica, tal como, pero sin limitarse a, una aguja de calibre 30 o más pequeño, preferiblemente de calibre aproximadamente 23 a calibre aproximadamente 25, y la zona es preferiblemente limpiada, tal como con alcohol, antes de la inyección. Se puede utilizar una crema anestésica local, anestesia general, sedación o cualquier anestésico conocido por ser útil, y puede ser necesario, dependiendo del paciente concreto (algunos pacientes son más sensibles que otros), llevar el tratamiento a cabo de acuerdo con los métodos presentes. En ejemplos particulares, antes de la administración de la toxina botulínica por medio de una aguja, se puede aplicar tópicamente una crema anestésica, tal como, por ejemplo, de benzocaína, butambén, dibucaína, lidocaína, oxibuprocaína, pramoxina, proparacaína, proximetacaína y tetracaína. Además, los métodos de administración sin aguja para el suministro de toxinas botulínicas son bien conocidos en la técnica (véanse, por ejemplo, las Patentes de EE.UU. números 7.479.281 y 7.479.134), y dicha administración/aparato se puede utilizar como un medio de distribución para la administración de toxina botulínica de acuerdo con los métodos de tratamiento descritos en esta memoria.

En ejemplos particulares, se utiliza una crema anestésica tópica de lidocaína y se aplica a la zona donde se va a realizar la inyección. Se pueden usar otros métodos anestésicos, tal como el bloqueo de las ramas penianas del nervio pudiendo utilizando, por ejemplo, una inyección de lidocaína al 2% (un total de aproximadamente 5 cm³ a aproximadamente 10 cm³ de una preparación de lidocaína al 2%) administrada en la base del pene [en las partes anterior (ventral) y posterior (dorsal) de la base del pene]; y/o a veces se puede utilizar el enfriamiento de la zona donde se va a realizar la inyección, tal como mediante la aplicación de hielo o aire frío (se puede aplicar aire frío utilizando, por ejemplo, un aparato "Zimmer Cryo 5" de Zimmer Medizin Systems, Irvine, California, EE.UU.).

La cantidad de la neurotoxina, tal como una toxina botulínica, administrada puede variar ampliamente de acuerdo con el paciente/caso concreto que se trata, su gravedad y otras diversas variables del paciente que incluyen su tamaño, su peso, su edad y su sensibilidad a la terapia. En general, la dosis de neurotoxina botulínica que se va a administrar variará con la edad, el tamaño y el estado manifiesto del paciente que se va a tratar. Cuando se utilizan terapéuticamente toxinas botulínicas, la potencia de la neurotoxina que se va a administrar es también una consideración (la adaptación de una dosis particular de toxina botulínica a un paciente/caso particular es bien conocida en las técnicas de neurotoxinas botulínicas).

En algunos casos, la dosis de neurotoxina botulínica administrada puede ser aumentada hasta que se alcance el efecto deseado (por ejemplo, hasta que el paciente esté satisfecho con el resultante retraso de la eyaculación). En una realización particular, una primera dosis puede ser de aproximadamente 10 unidades a aproximadamente 75 unidades de una toxina botulínica, o de aproximadamente 25 unidades a aproximadamente 50 unidades de una toxina botulínica, tal como BOTOX®. Si se observan resultados insatisfactorios, se puede aumentar la dosis del tratamiento, según viene determinada por la evaluación del facultativo médico del caso concreto en curso, aumentándose la dosis, por ejemplo, hasta aproximadamente 100 unidades de una toxina botulínica. En tales casos, el tiempo entre administraciones de dosis crecientes de toxina botulínica puede ser aproximadamente 3 semanas, preferiblemente aproximadamente 1 mes y lo más preferiblemente aproximadamente 2 meses.

La presente neurotoxina clostridial para uso en un método para tratar la eyaculación precoz y/o la prolongación del tiempo de clímax puede ser aplicada, por ejemplo, a un paciente de aproximadamente 18 años de edad a aproximadamente 60 años de edad, más particularmente de aproximadamente 18 años de edad a aproximadamente 40 años de edad, y aún más particularmente de aproximadamente 18 años de edad a aproximadamente 30 años de edad. En tal paciente, el problema de eyaculación precoz se puede presentar cuando el paciente no es capaz de evitar la eyaculación durante un tiempo suficiente, como él desea. Por ejemplo, un paciente puede experimentar un "tiempo básico de clímax", es decir, el tiempo o tiempo medio que tarda el paciente en alcanzar el clímax después de llegar a estar sexualmente excitado, de aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 10 minutos. En casos particulares, puede que esto no permita siquiera que el paciente comience/consiga la relación sexual si el paciente eyacula precozmente antes incluso de que comience la relación sexual (por ejemplo, antes de la penetración peniana de la pareja) o se produce la eyaculación instantáneamente después de la penetración peniana o incluso al intentar la penetración. Evidentemente, un paciente que sufre dicho apuro resultaría bien ayudado por el tratamiento descrito en esta memoria.

En ciertos casos, se puede experimentar eyaculación precoz incluso después del comienzo de la relación sexual; es decir, incluso si un paciente es capaz de penetrar a su pareja (es decir, no eyacula antes de la penetración), se produce precozmente la eyaculación. En tales casos, es el periodo de tiempo entre la penetración y la eyaculación lo que se considera demasiado corto y, en consecuencia, se desea la prolongación del tiempo de clímax, el aumento del tiempo desde que comienza la relación sexual hasta el momento de la eyaculación. En ejemplos particulares no restrictivos, se puede considerar que un paciente padece eyaculación precoz si se produce la eyaculación después de un periodo de aproximadamente 10 segundos a aproximadamente 15 minutos después de la penetración, de aproximadamente 15 segundos a aproximadamente 10 minutos después de la penetración o de aproximadamente 30 segundos a aproximadamente 5 minutos después de la penetración. En casos particulares, se puede considerar que un paciente padece eyaculación precoz si se produce la eyaculación después de un periodo de aproximadamente 10 segundos a aproximadamente 3 minutos después de la penetración, de aproximadamente 25 segundos a aproximadamente 2 minutos después de la penetración o de aproximadamente 30 segundos a aproximadamente 1 minuto después de la penetración.

Los pacientes que sufren de eyaculación precoz pueden haber hallado que los métodos de tratamiento previos, tal como la ingestión de SSRI (por ejemplo, fluoxetina o paroxetina, 20 mg y 40 mg, respectivamente, y tomadas diariamente), no trataron suficientemente su eyaculación precoz, y, por lo tanto, hallarán que el presente tratamiento es útil, ya sea en lugar de su régimen con inhibidores selectivos de la reabsorción de serotonina o ya sea junto con dicho régimen. Los planteamientos previamente emprendidos que puede que no hayan proporcionado resultados satisfactorios pueden también incluir el uso de una terapia con anestésicos tópicos, tal como la aplicación de una crema de lidocaína al 5% en el pene, por ejemplo, antes (por ejemplo, aproximadamente 10 minutos antes) de la relación sexual. El paciente que utiliza una terapia con anestésicos tópicos puede hallar que el presente tratamiento es útil, ya sea en lugar de su régimen de terapia con anestésicos tópicos o ya sea junto con un régimen de terapia con anestésicos tópicos.

Se administra la neurotoxina clostridial, tal como una toxina botulínica de tipo A o B, en el pene. En particular, zonas tales como el glande, la superficie balanoprepucial y el frenillo, solas o en cualquier combinación, por ejemplo, pueden ser dianas para la administración de una neurotoxina botulínica con objeto de tratar la eyaculación precoz.

En realizaciones ejemplares, el área que va a recibir la neurotoxina botulínica se limpia utilizando alcohol, tal como, por ejemplo, usando una gasa embebida en alcohol. Si se desea, se aplica luego un anestésico local (como el descrito en esta memoria) a la zona limpiada, después de lo cual se administra la neurotoxina botulínica. Después del procedimiento, se instruye al paciente para que no se implique en una actividad sexual durante las 48 horas siguientes, y, si se observa edema y/o inflamación, se puede aplicar una compresa fría o una bolsa de hielo. Típicamente, los pacientes observan efectos (por ejemplo, el retraso de la eyaculación previamente precoz) en un periodo de aproximadamente 48 a aproximadamente 72 horas, observándose normalmente los resultados completos (retraso máximo) después de aproximadamente 3 semanas. Los ejemplos siguientes son ejemplos donde se tratan pacientes que sufren de eyaculación precoz.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

Tratamiento de la eyaculación precoz

5 Un varón de 24 años de edad se presenta en la consulta de su médico quejándose de que alcanza el clímax aproximadamente a los 2 minutos después de la penetración de su pareja (para este paciente, su tiempo de línea de base del clímax es 2 minutos). Esto es objeto de gran consternación para el paciente así como para su pareja. El médico trata al paciente limpiando con alcohol isopropílico el área donde se va a realizar la inyección y administrando aproximadamente 50 unidades de una toxina botulínica de tipo A (BOTOX®) en el pene del paciente, empleando una aguja de calibre 30. La inyección es en el glande del pene y a aproximadamente 1 cm de la abertura uretral, y se instruye al paciente para que no tenga sexo durante 48 horas. En una visita posterior, el paciente comunica que experimentó en el sitio de la inyección un ligero dolor que desapareció a las 24 horas de la inyección pero que, por lo demás, no ha advertido ninguna disfunción eréctil ni pérdida de sensibilidad. El paciente comunica que su tiempo de línea de base del clímax se ha duplicado (de aproximadamente 2 minutos a aproximadamente 4 minutos) y que, frecuentemente, es incluso capaz de disfrutar de una relación sexual durante más de 4 minutos (más del doble de su tiempo de línea de base del clímax). Estos resultados, es decir, la prolongación del tiempo que tarda este paciente en eyacular después del inicio de la relación sexual, se observan durante aproximadamente 4 meses después de la administración inicial de la neurotoxina botulínica, después de los cuales el paciente vuelve para una nueva inyección de la misma cantidad de toxina botulínica en la misma zona.

20 Se advierte que, en este caso, el médico, si hubiera querido, podría haber escogido administrar otra preparación/serotipo de toxina botulínica, tal como, por ejemplo, aproximadamente 200 unidades de DYSPORT o aproximadamente 50 unidades de XEOMIN (preparaciones de toxina botulínica de tipo A) o aproximadamente 2500 unidades de MYOBLOC (preparación de toxina botulínica de tipo B).

Ejemplo 2

Tratamiento de la eyaculación precoz

25 Un varón de 32 años de edad se presenta en la consulta de su médico quejándose de que, cada vez que se implica en una relación sexual, alcanza el clímax aproximadamente en los 10 segundos después de la penetración de su pareja (su tiempo de línea de base del clímax es aproximadamente 10 segundos), una situación de la que tanto el paciente como su pareja están cada vez más cansados. En consecuencia, y después de obtener una historia sexual detallada del paciente, el médico determina que el paciente sufre de eyaculación precoz y decide administrar una neurotoxina botulínica al paciente. En consecuencia, el médico limpia el frenillo peniano del paciente por la región anterior del glande con alcohol isopropílico y aplica posteriormente una crema anestésica tópica de lidocaína para anestesiar la zona, después de lo cual inyecta 25 unidades de una neurotoxina botulínica (BOTOX®) utilizando una aguja de calibre 25. Después del procedimiento, el paciente es instruido para que no tenga sexo durante las 48 horas siguientes. Si se advierte edema y/o inflamación, se recomienda la apropiada aplicación de una bolsa de hielo a la zona (aplicada durante no más de aproximadamente 15 minutos cada vez).

40 En una sesión posterior 2 semanas más tarde, el paciente comunica que todavía es incapaz de retener la eyaculación durante más de aproximadamente 10 segundos. En consecuencia, el médico prepara como antes al paciente para la inyección, administrando esta vez 50 unidades de una neurotoxina botulínica (BOTOX®), y manda al paciente las mismas instrucciones para después del procedimiento. En una sesión posterior 3 semanas más tarde, el paciente comunica que su tiempo de línea de base del clímax se ha duplicado, durando de aproximadamente 10 a 15 minutos en algunas ocasiones, y que tanto él como su pareja están muy satisfechos con el resultado del tratamiento.

Ejemplo 3

Tratamiento de la eyaculación precoz primaria

45 Después de padecer durante decenios, un varón de 42 años de edad visita a su médico en la consulta para comunicarle que su padecimiento de eyaculación precoz evita que tenga relaciones sexuales ya que, una vez sexualmente excitado, eyacula precozmente incluso antes de comenzar la relación sexual. Informa al médico que esto ha sido siempre así desde que alcanzó la madurez sexual. Su médico decide prescribirle 20 mg de fluoxetina, tomados diariamente, para ver si esto ayuda a mitigar su eyaculación precoz primaria. Después de 2 meses de tomar la fluoxetina, el paciente comunica que no ha habido cambio alguno en su eyaculación precoz antes de comenzar una relación sexual. Además de la fluoxetina diaria, se prescribe una terapia tópica; en particular, se instruye al paciente para que se aplique tópicamente una crema de lidocaína al 5% aproximadamente 10 minutos antes de la relación sexual. Tres semanas más tarde, el paciente sigue sin comunicar cambio alguno en su situación.

55 El médico decide administrar una neurotoxina botulínica en el pene del paciente. En consecuencia, se limpian el área de la región posterior del glande en la superficie balanoprepucial y el frenillo con alcohol y se realiza un bloqueo

del nervio pudiendo utilizando una inyección de lidocaína al 2% en las porciones dorsal y ventral de la base del pene (siendo la administración bloqueante de anestésico, por ejemplo, como la utilizada en/similar a la de, la administración para la circuncisión de un varón). Se inyectan aproximadamente 50 unidades de toxina botulínica de tipo A (BOTOX) en la región posterior del glande en el área balanoprepucial y se administran otras 25 unidades en el frenillo. Después del procedimiento, se instruye al paciente para que no tenga sexo durante las 48 horas siguientes. Si se advierte edema y/o inflamación, se recomienda la apropiada aplicación de una bolsa de hielo a la zona (durante no más de aproximadamente 15 minutos cada vez), y se manda al paciente que continúe con la fluoxetina. El paciente comunica 2 semanas más tarde que ahora es capaz de penetrar a su pareja y tener con ella relaciones sexuales durante hasta aproximadamente 15 minutos sin eyacular precozmente, y estos resultados positivos se observan durante aproximadamente 3 meses.

Ejemplo 4

Tratamiento de la eyaculación precoz secundaria

Un hombre de 52 años de edad se presenta en la consulta de su médico quejándose de que sufre de eyaculación precoz. El paciente informa al médico de que no ha padecido previamente esta situación pero que, sin embargo, desde que se ha comprometido sexualmente con su última pareja, no ha sido capaz de evitar episodios de eyaculación precoz. El médico decide tratar al paciente administrando 2500 unidades de toxina botulínica de tipo B (MYOBLOC®) en el frenillo del paciente. Después de la inyección, se instruye al paciente para que no tenga sexo durante las 48 horas siguientes. El paciente comunica 2,5 semanas más tarde que ahora es capaz de penetrar a su pareja y tener con ella relaciones sexuales durante hasta aproximadamente 15 minutos sin eyacular precozmente, y estos resultados positivos se observan durante aproximadamente 4 meses, después de los cuales el paciente vuelve para otra administración de toxina botulínica. Esta vez, el médico administra la toxina botulínica en el frenillo del paciente utilizando una formulación transdérmica de toxina botulínica de tipo B. Se comunican unos resultados positivos, siendo el paciente capaz de aguantar la relación sexual durante un mínimo de aproximadamente 9 minutos antes de que se produzca la eyaculación.

Los tratamientos de acuerdo con los métodos descritos en esta memoria tienen muchas ventajas, incluyendo:

1. Alivio eficaz de la eyaculación precoz, incluyendo típicamente al menos la duplicación del tiempo de línea de base del clímax de un paciente, al utilizar un inicio relativamente rápido del efecto, advertido típicamente por vez primera en un periodo de aproximadamente 48 a aproximadamente 72 horas después de la administración de la neurotoxina botulínica;
2. Se puede alcanzar un alivio de larga duración de la eyaculación precoz, con una duración observada del efecto que se extiende de aproximadamente 3 meses a aproximadamente 6 meses después de la administración de la neurotoxina botulínica;
3. No hay efectos secundarios o estos son mínimos con la práctica de la invención descrita, y el tratamiento es localizado y no acarrea la ingestión ni la circulación sistémica de productos farmacéuticos que se han utilizado hasta ahora en el tratamiento de la eyaculación precoz;
4. El uso de las neurotoxinas de acuerdo con el tratamiento descrito en esta memoria no da lugar a ninguna disfunción eréctil ni a pérdida de sensibilidad, a diferencia de los métodos previamente utilizados para tratar la eyaculación precoz.

De acuerdo con la presente descripción, además de una toxina botulínica, se describen otras neurotoxinas que pueden producir el mismo resultado deseado (el tratamiento de la eyaculación precoz por administración local de la toxina). De este modo, pueden mostrar eficacia una toxina tetánica así como toxinas clostridiales recombinantes, quiméricas y modificadas, incluyendo toxinas botulínicas recombinantes, quiméricas y modificadas. Además, en la presente descripción se incluye un tratamiento de la eyaculación precoz mediante la administración local de dos o más neurotoxinas, tales como dos o más toxinas botulínicas, que se administran concurrente o consecutivamente. Por ejemplo, se puede administrar una toxina botulínica de tipo A hasta que se desarrolle una pérdida de respuesta clínica o se desarrollen anticuerpos neutralizantes, lo que va seguido de la administración de toxina botulínica de tipo B o E. Alternativamente, se puede administrar localmente una combinación de dos cualesquiera o más de los serotipos botulínicos A-G para controlar el inicio y la duración del deseado resultado terapéutico. Además, se pueden administrar compuestos no neurotóxicos antes de, concurrentemente con o después de, la administración de la neurotoxina para un efecto adjunto demostrado, tal como una denervación potenciada o un inicio más rápido de la denervación antes de que la neurotoxina, tal como una toxina botulínica, comience a ejercer su efecto terapéutico. Finalmente, el uso de una toxina botulínica de acción relativamente corta, tal como una toxina botulínica de tipo E, donde se indica el uso de una toxina de acción corta, puede ser también llevado a cabo del modo descrito en esta memoria para tratar la eyaculación precoz, por ejemplo.

Se ha de considerar que los términos "un", "una", "unos", "unas", "el", "la", "los", "las" y similares referentes usados en el contexto de la descripción de la invención (especialmente en el contexto de las reivindicaciones siguientes) abarcan tanto el singular como el plural a menos que se indique otra cosa en esta memoria o el contexto lo

5 contradiga claramente. La enumeración de intervalos de valores en esta memoria está meramente destinada a servir como un método taquigráfico para referirse individualmente a cada diferente valor que cae dentro del intervalo. A menos que se indique otra cosa en esta memoria, cada valor individual se incorpora a la memoria descriptiva como si fuera individualmente citado en esta memoria. Todos los métodos descritos en esta memoria pueden ser llevados a cabo en cualquier orden adecuado a menos que se indique otra cosa en esta memoria o el contexto lo contradiga claramente. El uso de cualquier ejemplo y todos los ejemplos, o del lenguaje ejemplar proporcionado en esta memoria (por ejemplo, "tal como"), está meramente destinado a ilustrar mejor la invención y no plantea una limitación al alcance de la invención por lo demás reivindicada. Ningún lenguaje de la memoria descriptiva debería ser considerado como indicativo de un elemento no reivindicado esencial para la práctica de la invención.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una neurotoxina clostridial para uso en un método para tratar la eyaculación precoz de un paciente que lo necesita, método que comprende la operación de administrar localmente la neurotoxina clostridial al paciente, tratándose por ello la eyaculación precoz del paciente, en donde la administración local es la administración en el pene del paciente.
2. La neurotoxina clostridial para uso según la reivindicación 1, en donde la administración local de la cantidad terapéutica de neurotoxina clostridial se lleva a cabo mediante administración transdérmica, intramuscular, subcutánea, subdérmica, intradérmica o por implante.
- 10 3. La neurotoxina clostridial para uso según la reivindicación 1, en donde la neurotoxina clostridial es una neurotoxina botulínica, preferiblemente una neurotoxina botulínica seleccionada del grupo que consiste en neurotoxinas botulínicas de los tipos A, B, C, D, E, F y G, más preferiblemente neurotoxina botulínica de tipo A.
4. La neurotoxina clostridial para uso según la reivindicación 1, en donde la neurotoxina clostridial es una neurotoxina botulínica y se administra en una cantidad de aproximadamente 1 unidad a 20.000 unidades.
- 15 5. La neurotoxina clostridial para uso según la Reivindicación 1, en donde la neurotoxina clostridial es una neurotoxina botulínica de tipo A o B y se administra en una cantidad de aproximadamente 1 unidad a 2.500 unidades o de aproximadamente 100 a aproximadamente 10.000 unidades, respectivamente.
6. La neurotoxina clostridial para uso según la Reivindicación 1, en donde la neurotoxina clostridial es una neurotoxina botulínica, y en donde la neurotoxina botulínica es neurotoxina botulínica de tipo A.
- 20 7. La neurotoxina clostridial para uso según la Reivindicación 1, en donde la neurotoxina clostridial es una neurotoxina botulínica, y en donde dicha administración local es en el frenillo del pene.
8. Una neurotoxina clostridial para uso según la Reivindicación 1 o la Reivindicación 2, en donde la neurotoxina clostridial es una neurotoxina botulínica de tipo A que se administra en al menos una zona del pene del paciente.
- 25 9. La neurotoxina clostridial para uso según la Reivindicación 8, en donde la cantidad de neurotoxina botulínica de tipo A administrada es de aproximadamente 1 unidad a aproximadamente 2500 unidades.
10. La neurotoxina clostridial para uso según la Reivindicación 8 o la Reivindicación 9, en donde la neurotoxina botulínica de tipo A se administra en el frenillo o el glande del pene o en el prepucio del pene.
- 30 11. La neurotoxina clostridial para uso según la Reivindicación 8, que comprende además la administración adicional de neurotoxina botulínica al paciente al menos aproximadamente 2 meses después de la administración inicial de neurotoxina botulínica.
12. Una neurotoxina botulínica para uso en un método terapéutico para la prolongación del tiempo de clímax en un paciente que la necesita, método que comprende la operación de administrar localmente la neurotoxina botulínica al paciente, prolongando por ello el tiempo de clímax del paciente, en donde la administración local es una administración directa por una vía no sistémica en el sitio de la afección o el trastorno.