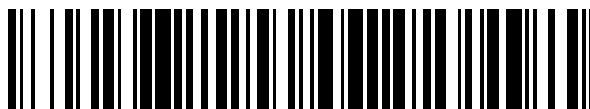


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 755 815**

51 Int. Cl.:

A61K 38/48 (2006.01)
A61K 47/10 (2007.01)
A61K 47/18 (2007.01)
A61K 47/20 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 47/34 (2007.01)
A61K 47/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.09.2017** **PCT/US2017/051394**
87 Fecha y número de publicación internacional: **22.03.2018** **WO18053021**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.09.2017** **E 17777119 (3)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.08.2019** **EP 3432916**

54 Título: **Composiciones de toxina de Clostridium no proteicas estabilizadas**

30 Prioridad:

13.09.2016 US 201662394009 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
23.04.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

ABIAD, MAURICE;
DANI, BHAS y
SHALAEV, EVGENYI

74 Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

ES 2 755 815 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 de toxina de *Clostridium* no proteicas estabilizadas

5 **Campo**

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas sólidas y líquidas que comprenden un principio activo de toxina de *Clostridium* y excipientes no proteicos tal como se definen en las reivindicaciones.

10 **Antecedentes**

Una composición farmacéutica es una formulación que contiene al menos un principio activo (tal como una toxina de *Clostridium*) así como, por ejemplo, uno o más excipientes, tampones, portadores, estabilizadores, conservantes y/o agentes de carga, y es adecuada para la administración a un paciente para lograr un resultado de diagnóstico o efecto terapéutico deseado. Las composiciones farmacéuticas divulgadas en el presente documento tienen utilidad de diagnóstico, terapéutica y/o de investigación.

Para la estabilidad de almacenamiento y comodidad de manipulación, una composición farmacéutica puede formularse como un polvo liofilizado (es decir secado por congelación) o secado a vacío que puede reconstituirse con un fluido adecuado, tal como solución salina o agua, antes de su administración a un paciente. Alternativamente, la composición farmacéutica puede formularse como una disolución o suspensión acuosa. Una composición farmacéutica puede contener un principio activo proteico. Desafortunadamente, un principio activo proteico puede resultar muy difícil de estabilizar (es decir mantenerlo en un estado en el que se minimice la pérdida de actividad biológica), dando como resultado así una pérdida de proteína y/o pérdida de actividad de proteína durante la formulación, la reconstitución (si se requiere) y el almacenamiento de la composición farmacéutica antes de su uso. Los problemas de estabilidad pueden surgir debido a la adsorción superficial de un principio activo proteico, inestabilidad física, tal como, por ejemplo, desnaturalización o agregación, o inestabilidad química, tal como, por ejemplo, reticulación, desamidación, isomerización, oxidación, formación de especies ácidas o básicas, reacción de Maillard y fragmentación. Para evitar tal inestabilidad, se han usado diversos excipientes basados en proteína, tales como albúmina y gelatina, para estabilizar un principio activo proteico presente en una composición farmacéutica.

Desafortunadamente, a pesar de sus efectos de estabilización conocidos, existen inconvenientes significativos para el uso de excipientes proteicos, tales como albúmina o gelatina, en una composición farmacéutica. Por ejemplo, la albúmina y la gelatina son costosas y cada vez más difíciles de obtener. Además, los productos sanguíneos o productos derivados de origen animal tales como albúmina y gelatina, cuando se administran a un paciente, pueden someter al paciente a un riesgo potencial de recibir agentes patógenos o infecciosos transmitidos por la sangre. Por tanto, se sabe que existe la posibilidad de que la presencia de un excipiente proteico de origen animal en una composición farmacéutica puede dar como resultado la incorporación accidental de elementos infecciosos en la composición farmacéutica. Por ejemplo, se ha informado que el uso de albúmina sérica humana puede transmitir priones a una composición farmacéutica. Por tanto, es deseable encontrar excipientes no proteicos adecuados, tales como, por ejemplo, estabilizadores, crioprotectores y lioprotectores, que puedan usarse para estabilizar el principio activo proteico presente en una composición farmacéutica.

Las características únicas de las toxinas de *Clostridium* limitan y dificultan además la selección de excipientes no proteicos adecuados para una composición farmacéutica que comprende un principio activo de toxina de *Clostridium*. Por ejemplo, las toxinas de *Clostridium* son proteínas grandes que tienen un peso molecular promedio de aproximadamente 150 kDa, y se complejan además con proteínas no asociadas a toxinas que aumentan el tamaño hasta aproximadamente 300-900 kDa. El tamaño de un complejo de toxina de *Clostridium* lo hace mucho más frágil y lábil que las proteínas menos complejas y más pequeñas, agravando así las dificultades de formulación y manipulación si se quiere mantener la estabilidad de la toxina de *Clostridium*. Por tanto, el uso de excipientes no proteicos, tales como, por ejemplo, estabilizadores, crioprotectores y lioprotectores debe ser capaz de interactuar con el principio activo de toxina de *Clostridium* de una manera que no desnaturalice, fragmente o inactive de otra manera a la toxina o provoque la disociación de las proteínas no asociadas a toxinas presentes en el complejo de toxina.

Otro problema asociado con un principio activo de toxina de *Clostridium*, es la seguridad, precisión y exactitud excepcional que es necesaria para todas las etapas del procedimiento de formulación. Por tanto, un excipiente no proteico, por sí solo, no debe ser tóxico o difícil de manipular para no exacerbar los requisitos ya extremadamente estrictos.

Aún otra dificultad relacionada con un principio activo de toxina de *Clostridium*, son las cantidades increíblemente bajas de toxina de *Clostridium* que se usa en una composición farmacéutica. Tal como ocurre con las enzimas generalmente, las actividades biológicas de las toxinas de *Clostridium* dependen, al menos en parte, de su conformación tridimensional. Por tanto, una toxina de *Clostridium* se desintoxica por calor, diversos productos químicos, alargamiento superficial y secado superficial. De manera adicional, se sabe que la dilución de un complejo de toxina de *Clostridium* obtenido mediante los métodos conocidos de cultivo, fermentación y purificación hasta la

concentración mucho más baja usada en una composición farmacéutica da como resultado la rápida inactivación de la toxina. La cantidad extremadamente baja de un principio activo de toxina de *Clostridium* que se usa en una composición farmacéutica, hace que este principio activo sea muy susceptible a la adsorción a, por ejemplo, las superficies de los artículos de vidrio de laboratorio, recipientes, al vial en el que se reconstituye la composición farmacéutica y a la superficie interior de una jeringa usada para inyectar la composición farmacéutica. Tal adsorción de un principio activo de toxina de *Clostridium* a las superficies puede conducir a una pérdida de principio activo y a la desnaturalización del principio activo de toxina de *Clostridium* restante, ambas reducen la actividad total del principio activo presente en la composición farmacéutica. Por tanto, el uso de excipientes no proteicos, tales como, por ejemplo, estabilizadores, crioprotectores y lioprotectores debe ser capaz de actuar como bloqueadores superficiales para evitar la adsorción de un principio activo de toxina de *Clostridium* a una superficie.

Aún otro problema relacionado con un principio activo de toxina de *Clostridium*, es que la sensibilidad al pH se asocia con la formación del complejo. Por ejemplo, se sabe que el complejo NTBo/A de 900 kDa es soluble en disoluciones acuosas diluidas a pH 3,5-6,8. Sin embargo, a un pH por encima de aproximadamente 7, las proteínas asociadas no tóxicas se disocian de la neurotoxina de 150 kDa, dando como resultado una pérdida de toxicidad, particularmente cuando el pH aumenta por encima de pH 8,0. Véase Edward J. Schantz *et al.*, págs. 44-45, *Preparation and characterization of botulinum toxin type A for human treatment*, en Jankovic, J., *et al.*, *Therapy with Botulinum Toxin* (Marcel Dekker, Inc., 1994). Ya que se cree que las proteínas asociadas no tóxicas conservan o ayudan a estabilizar las estructuras secundarias y terciarias de las que depende la toxicidad, la disociación de estas proteínas da como resultado un principio activo de toxina de *Clostridium* más inestable. Por tanto, los excipientes no proteicos útiles para formular una composición farmacéutica que comprende un principio activo de toxina de *Clostridium* deben ser capaces de funcionar dentro de los límites de un nivel de pH necesario para mantener la actividad de un principio activo de toxina de *Clostridium*.

El documento EP 2 692 350 divulga una preparación liofilizada de toxina botulínica sin un estabilizador de proteínas de origen animal que comprende polisorbato, metionina; y uno o más componentes seleccionados del grupo que consiste en azúcar, alcohol de azúcar y un compuesto iónico. El documento US 2016/0250302 divulga métodos para tratar la rinitis que comprenden la administración intranasal de una composición tópica que comprende una neurotoxina botulínica purificada, un portador y un modificador de la viscosidad para una o más superficies internas de la nariz. El documento WO 2007/041664 divulga composiciones farmacéuticas de toxina de *Clostridium* que comprenden una toxina de *Clostridium*, tal como una toxina botulínica, en las que la toxina de *Clostridium* presente en la composición farmacéutica se estabiliza mediante un excipiente no proteico tal como una polivinilpirrolidona, un disacárido, un trisacárido, un polisacárido, un alcohol, un metal, un aminoácido, un tensioactivo y/o un polietilenglicol.

Por tanto, lo que se necesita es una composición farmacéutica de toxina de *Clostridium* en la que se estabiliza un principio activo de toxina de *Clostridium* (tal como una toxina botulínica) mediante un excipiente no proteico. La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas de toxina de *Clostridium* sólidas o líquidas con excipientes no proteicos que funcionan para estabilizar al principio activo de toxina de *Clostridium* presente en la composición farmacéutica sólida o líquida tal como se define en las reivindicaciones.

Sumario

En un aspecto, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un principio activo de toxina de *Clostridium*, un agente de tonicidad, un tensioactivo y un antioxidante, en la que el antioxidante comprende una o más de metionina y N-acetil-cisteína, y en la que el antioxidante comprende además sal de sodio del ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) o un análogo de EDTA. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas comprenden una toxina botulínica. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende trehalosa. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende cloruro de sodio. En la invención, la composición comprende un poloxámero y/o un polisorbato. En algunas realizaciones, la composición comprende poloxámero 188 y/o polisorbato 20. En algunas realizaciones, el antioxidante comprende L-metionina, N-acetil-cisteína, y EDTA o un análogo de EDTA. En algunas realizaciones, la composición comprende además un agente de tamponamiento. En una realización, el agente de tamponamiento incluye tampón de histidina. En algunas realizaciones, la composición tiene un pH de desde 5 hasta 7. En algunas realizaciones, la composición es una formulación líquida. En algunas realizaciones, la composición es una formulación sólida.

En un aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica líquida que comprende un derivado de toxina de *Clostridium*, trehalosa, poloxámero 188 o polisorbato 20, y L-metionina o N-acetil-cisteína (NAC) junto con EDTA. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica líquida comprende una toxina botulínica. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica líquida comprende un tampón de histidina. En algunas realizaciones, el pH de la composición farmacéutica líquida oscila desde 5 hasta 7. En algunas realizaciones, la cantidad en peso relativa de L-metionina oscila desde aproximadamente el 0,1% hasta aproximadamente el 0,3%. En algunas realizaciones, la cantidad en peso relativa de NAC oscila desde aproximadamente el 0,1% hasta aproximadamente el 0,5%. En algunas realizaciones, la cantidad en peso relativa de EDTA oscila desde aproximadamente el 0,01% hasta aproximadamente el 0,05%. En algunas realizaciones, la cantidad en peso relativa de trehalosa oscila desde aproximadamente el 1,0 hasta aproximadamente el 10%. En algunas realizaciones, la

cantidad en peso relativa de poloxámero 188 oscila desde aproximadamente el 2% hasta aproximadamente el 5%. En algunas realizaciones, la cantidad en peso relativa de polisorbato 20 oscila desde aproximadamente el 0,02% hasta aproximadamente el 0,06%.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica sólida que comprende una toxina botulínica, trehalosa, poloxámero 188 o polisorbato 20, NAC y EDTA o un análogo de EDTA. En una realización alternativa, la composición farmacéutica sólida comprende una toxina botulínica, trehalosa, poloxámero 188, L-metionina y EDTA o un análogo de EDTA. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica sólida comprende además tampón de histidina. En algunas realizaciones, la cantidad en peso relativa de L-metionina oscila desde aproximadamente el 0,1% hasta aproximadamente el 0,3%. En algunas realizaciones, la cantidad en peso relativa de NAC oscila desde aproximadamente el 0,01% hasta aproximadamente el 0,05%. En algunas realizaciones, la cantidad en peso relativa de EDTA oscila desde aproximadamente el 0,01% hasta aproximadamente el 0,05%. En algunas realizaciones, la cantidad en peso relativa de trehalosa oscila desde aproximadamente el 1,0 hasta aproximadamente el 10%. En algunas realizaciones, la cantidad en peso relativa de poloxámero 188 oscila desde aproximadamente el 0,5% hasta aproximadamente el 5%. En algunas realizaciones, la cantidad en peso relativa de polisorbato 20 oscila desde aproximadamente el 0,02% hasta aproximadamente el 0,06%.

Descripción

Determinadas composiciones de la presente invención proporcionan una composición farmacéutica líquida o sólida estable que comprende un derivado de toxina de *Clostridium*, un disacárido, un tensioactivo y antioxidantes.

Determinadas realizaciones también proporcionan composiciones para su uso en métodos para el tratamiento de diversas enfermedades, trastornos y estados, que incluyen, por ejemplo, depresión, cefalea (tal como, por ejemplo, migraña, cefalea tensional, y similares), dolor, hiperhidrosis, espasticidad muscular, distonía cervical, blefaroespasmo, vejiga hiperactiva (hiperactividad neurógena del detrusor y vejiga hiperactiva idiopática), estados cutáneos que incluyen, por ejemplo, arrugas, irregularidades, depresiones, y similares que usan las composiciones proporcionadas según el aspecto de la presente invención. Las realizaciones pueden incluir diversas técnicas de administración, que incluyen, por ejemplo, inyección, tal como intramuscular, intracutánea, subcutánea, o similares, por instilación, intravenosa, transdérmica y tópica.

Definiciones

Tal como se usa en el presente documento, las palabras o los términos expuestos a continuación tienen las siguientes definiciones:

“Alrededor de” o “aproximadamente” tal como se usa en el presente documento significa dentro de un intervalo de error aceptable para el valor particular tal como determina un experto habitual en la técnica, que dependerá en parte de cómo se mida o determine el valor (es decir, las limitaciones del sistema de medición). Por ejemplo, “aproximadamente” puede significar dentro de 1 o más de 1 desviaciones estándar, por práctica en la técnica. Cuando se describen valores particulares en la solicitud y las reivindicaciones, a menos que se indique lo contrario, el término “aproximadamente” significa dentro de un intervalo de error aceptable para el valor particular.

“Administración”, o “administrar” significa la etapa de proporcionar (es decir, administración) una composición farmacéutica a un sujeto, o alternativamente un sujeto que recibe una composición farmacéutica. Las composiciones farmacéuticas divulgadas en el presente documento pueden administrarse de manera local mediante diversos métodos. Por ejemplo, la administración intramuscular, intradérmica, subcutánea, la administración intratecal, la administración intraperitoneal, tópica (transdérmica), la instilación y la implantación (por ejemplo, de un dispositivo de liberación lenta tal como un implante polimérico o una bomba miniosmótica) pueden ser todas vías de administración apropiadas.

“Alivio” significa una reducción en la aparición de un dolor, de una cefalea, o de cualquier síntoma o causa de un estado o trastorno. Por tanto, el alivio incluye alguna reducción, reducción significativa, reducción casi total y reducción total.

“Libre de proteína animal” significa la ausencia de productos o compuestos derivados de la sangre, agrupados con la sangre y otros de origen animal. “Animal” significa un mamífero (tal como un humano), pájaro, reptil, pez, insecto, araña u otra especie animal. “Animal” excluye los microorganismos, tales como bacterias. Por tanto, una composición farmacéutica libre de proteína animal puede incluir una neurotoxina botulínica. Por ejemplo, una composición farmacéutica “libre de proteína animal” significa una composición farmacéutica que está o bien sustancialmente libre o bien esencialmente libre o bien completamente libre de una albúmina derivada de suero, gelatina y otras proteínas de origen animal, tales como inmunoglobulinas. Un ejemplo de una composición farmacéutica libre de proteína animal es una composición farmacéutica que comprende o que consiste en una toxina botulínica (como principio activo) y un polisacárido adecuado como estabilizador o excipiente.

“Actividad biológica” describe los efectos beneficiosos o adversos de un fármaco sobre la materia viva. Cuando un fármaco es una mezcla química compleja, esta actividad se ejerce por el principio activo de la sustancia pero puede modificarse por los otros constituyentes. La actividad biológica puede evaluarse como potencia o como toxicidad mediante un ensayo de DL₅₀ o DE₅₀ *in vivo*, o a través de un ensayo *in vitro* tal como, por ejemplo, ensayos de potencia basados en células tal como se describe en los documentos U.S. 20100203559 y U.S. 20100233802.

“Toxina botulínica” significa una neurotoxina producida por *Clostridium botulinum*, así como una toxina botulínica (o la cadena ligera o la cadena pesada de la misma) producida de manera recombinante mediante una especie no de *Clostridium*. La expresión “toxina botulínica”, tal como se usa en el presente documento, abarca los serotipos de toxina botulínica A, B, C, D, E, F y G, y sus subtipos y cualquier otro tipo de subtipos de los mismos, o cualquier proteína rediseñada por ingeniería, análogos, derivados, homólogos, partes, subpartes, variantes o versiones, en cada caso, de cualquiera de los anteriores. “Toxina botulínica”, tal como se usa en el presente documento, también abarca una “toxina botulínica modificada”. Además, “toxina botulínica” tal como se usa en el presente documento también abarca un complejo de toxina botulínica, (por ejemplo, los complejos de 300, 600 y 900 kDa), así como el componente neurotóxico de la toxina botulínica (150 kDa) que no está asociado con las proteínas complejas.

“Toxina de *Clostridium*” se refiere a cualquier toxina producida por una cepa de toxina de *Clostridium* que puede ejecutar el mecanismo celular general mediante el cual una toxina de *Clostridium* intoxica una célula y abarca la unión de una toxina de *Clostridium* a un receptor de toxina de *Clostridium* de baja o alta afinidad, la internalización del complejo toxina/receptor, la translocación de la cadena ligera de la toxina de *Clostridium* en el citoplasma y la modificación enzimática de un sustrato de toxina de *Clostridium*. Los ejemplos no limitativos de toxinas de *Clostridium* incluyen una toxina botulínica como NTBo/A, un NTBo/B, un NTBo/C₁, un NTBo/D, un NTBo/E, un NTBo/F, un NTBo/G, una toxina *Tetanus* (NTTe), una toxina *Baratii* (NTBa) y una toxina *Butyricum* (NTBu). La citotoxina NTBo/C₂ y la citotoxina NTBo/C₃, que no son neurotoxinas, se excluyen del término “toxina de *Clostridium*”. Una toxina de *Clostridium* divulgada en el presente documento incluye, sin limitación, variantes de toxina de *Clostridium* que se producen de manera natural, tales como, por ejemplo, isoformas de toxina de *Clostridium* y subtipos de toxina de *Clostridium*; variantes de toxina de *Clostridium* que no se producen de manera natural, tales como, por ejemplo, variantes de toxina de *Clostridium* conservativas, variantes de toxina de *Clostridium* no conservativas, variantes quiméricas de toxina de *Clostridium* y fragmentos de toxina de *Clostridium* activos de los mismos, o cualquier combinación de los mismos. Una toxina de *Clostridium* divulgada en el presente documento también incluye un complejo de toxina de *Clostridium*. Tal como se usa en el presente documento, el término “complejo de toxina de *Clostridium*” se refiere a un complejo que comprende una toxina de *Clostridium* y proteínas no asociadas a toxinas (NAP), tal como, por ejemplo, un complejo de toxina botulínica, un complejo de toxina *Tetanus*, un complejo de toxina *Baratii* y un complejo de toxina *Butyricum*. Los ejemplos no limitativos de complejos de toxina de *Clostridium* incluyen los producidos por *Clostridium botulinum*, tal como, por ejemplo, un complejo de NTBo/A de 900 kDa, un complejo de NTBo/A de 500 kDa, un complejo de NTBo/A de 300 kDa, un complejo de NTBo/B de 500 kDa, un complejo de NTBo/C₁ de 500 kDa, un complejo de NTBo/D de 500 kDa, un complejo de NTBo/D de 300 kDa, un complejo de NTBo/E de 300 kDa y un complejo de NTBo/F de 300 kDa.

“Principio activo de toxina de *Clostridium*” se refiere a una molécula que contiene cualquier parte de una toxina de *Clostridium* que ejerce un efecto sobre o después de la administración a un sujeto o paciente. Tal como se usa en el presente documento, el término “principio activo de toxina de *Clostridium*” abarca un complejo de toxina de *Clostridium* que comprende la toxina de *Clostridium* de aproximadamente 150 kDa y otras proteínas denominadas de manera colectiva proteínas no asociadas a toxinas (NAP), la toxina de *Clostridium* de aproximadamente 150 kDa sola, o una toxina de *Clostridium* modificada, tal como, por ejemplo, una toxina de *Clostridium* redireccionada.

“Deformidad” significa una irregularidad, un defecto, una anomalía, una imperfección, una malformación, una depresión o una distorsión cosmética, física o funcional.

“Cantidad eficaz” tal como se aplica al principio biológicamente activo significa la cantidad del principio que es generalmente suficiente para producir un cambio deseado en el sujeto. Por ejemplo, cuando el efecto deseado es una reducción en un síntoma de trastorno autoinmunitario, una cantidad eficaz del principio es la cantidad que produce al menos una reducción sustancial del síntoma de trastorno autoinmunitario, y sin dar como resultado toxicidad significativa.

“Cantidad eficaz” cuando se usa en referencia a la cantidad de un excipiente o una combinación específica de excipientes añadidos a una composición de toxina de *Clostridium*, se refiere a la cantidad de cada excipiente que es necesaria para lograr la potencia recuperada inicial deseada de un principio activo de toxina de *Clostridium*. En aspectos de esta realización, una cantidad eficaz de un excipiente o una combinación de excipientes da como resultado una potencia recuperada inicial de, por ejemplo, al menos el 10%, al menos el 20%, al menos el 30%, al menos el 40%, al menos el 50%, al menos el 60%, al menos el 70%, al menos el 80%, al menos el 90% o al menos el 100%. En otros aspectos de esta realización, una concentración terapéuticamente eficaz de un principio activo de toxina de *Clostridium* reduce un síntoma asociado con la dolencia que se trata en, por ejemplo, como máximo el 10%, como máximo el 20%, como máximo el 30%, como máximo el 40%, como máximo el 50%, como máximo el 60%, como máximo el 70%, como máximo el 80%, como máximo el 90% o como máximo el 100%.

“Cadena pesada” significa la cadena pesada de una neurotoxina botulínica. Tiene un peso molecular de aproximadamente 100 kDa y puede referirse como la cadena H, o como H.

H_C significa un fragmento (aproximadamente de 50k Da) derivado de la cadena H de una neurotoxina botulínica que es aproximadamente equivalente al segmento del extremo carboxilo de la cadena H, o la porción que corresponde al fragmento en la cadena H intacta. Se cree que es inmunogénico y que contiene la porción de la neurotoxina botulínica natural o de tipo natural implicada en la unión presináptica de alta afinidad a las neuronas motoras.

H_N significa un fragmento (aproximadamente de 50 kDa) derivado de la cadena H de una neurotoxina botulínica que es aproximadamente equivalente al segmento del extremo amino de la cadena H, o la porción que corresponde al fragmento en la cadena H intacta. Se cree que contiene la porción de la neurotoxina botulínica natural o de tipo natural implicada en la translocación de la cadena L a través de una membrana endosómica intracelular.

“Cadena ligera” significa la cadena ligera de una neurotoxina de *Clostridium*. Tiene un peso molecular de aproximadamente 50 kDa, y puede denominarse cadena L, L, o dominio proteolítico (secuencia de aminoácidos) de una neurotoxina botulínica.

LH_N o L-H_N significa un fragmento derivado de una neurotoxina de *Clostridium* que contiene la cadena L, o un fragmento funcional de la misma, acoplada al dominio de H_N. Puede obtenerse a partir de la neurotoxina de *Clostridium* intacta mediante proteólisis, para eliminar o modificar el dominio de H_C.

“Implante” significa una composición de liberación controlada (por ejemplo, pulsátil o continua) o un sistema de administración de fármacos. El implante puede ser, por ejemplo, inyectado, insertado o implantado en un cuerpo humano.

“Administración local” significa la administración directa de un producto farmacéutico en o cerca de un sitio en o dentro de un cuerpo de animal, en cuyo sitio se desea un efecto biológico del producto farmacéutico, tal como a través de, por ejemplo, inyección intramuscular o intra o subdérmica o administración tópica. La administración local excluye las vías de administración sistémicas, tales como administración intravenosa u oral. La administración tópica es un tipo de administración local en la que el agente farmacéutico se aplica a la piel del paciente.

“Toxina botulínica modificada” significa una toxina botulínica a la que se le ha delecionado, modificado o reemplazado al menos uno de sus aminoácidos, en comparación con una toxina botulínica nativa. De manera adicional, la toxina botulínica modificada puede ser una neurotoxina producida de manera recombinante, o un derivado o fragmento de una neurotoxina producida de manera recombinante. Una toxina botulínica modificada retiene al menos una actividad biológica de la toxina botulínica nativa, tal como, la capacidad de unirse a un receptor de toxina botulínica, o la capacidad de inhibir la liberación de neurotransmisores de una neurona. Un ejemplo de una toxina botulínica modificada es una toxina botulínica que tiene una cadena ligera de un serotipo de toxina botulínica (tal como serotipo A), y una cadena pesada de un serotipo de toxina botulínica diferente (tal como serotipo B). Otro ejemplo de una toxina botulínica modificada es una toxina botulínica acoplada a un neurotransmisor, tal como la sustancia P.

“Mutación” significa una modificación estructural de una proteína o secuencia de ácidos nucleicos que se produce de manera natural. Por ejemplo, en el caso de mutaciones de ácido nucleico, una mutación puede ser una delección, adición o sustitución de uno o más nucleótidos en la secuencia de ADN. En el caso de una mutación de secuencia de proteína, la mutación puede ser una delección, adición o sustitución de uno o más aminoácidos en una secuencia de proteína. Por ejemplo, un aminoácido específico comprendido en una secuencia de proteína puede sustituirse por otro aminoácido, por ejemplo, un aminoácido seleccionado de un grupo que incluye los aminoácidos alanina, asparagina, cisteína, ácido aspártico, ácido glutámico, fenilalanina, glicina, histidina, isoleucina, lisina, leucina, metionina, prolina, glutamina, arginina, serina, treonina, valina, triptófano, tirosina o cualquier otro aminoácido que se produce de manera natural o no natural o aminoácidos químicamente modificados. Las mutaciones en una secuencia de proteína pueden ser el resultado de mutaciones en secuencias de ADN que cuando se transcriben, y el ARNm resultante se traduce, producen la secuencia de proteína mutada. Las mutaciones en una secuencia de proteína también pueden crearse fusionando una secuencia de péptido que contiene la mutación deseada en una secuencia de proteína deseada.

“Paciente” significa un sujeto humano o no humano que recibe cuidado médico o veterinario. Por consiguiente, las composiciones tal como se divulgan en el presente documento pueden usarse en el tratamiento de cualquier animal, tal como, por ejemplo, mamíferos, o similares.

“Administrar de manera periférica” o “administración periférica” significa administración subdérmica, intradérmica, transdérmica o subcutánea, pero excluye la administración intramuscular. “Periférico” significa en una ubicación subdérmica, y excluye sitios viscerales.

“Composición farmacéutica” significa una composición que comprende un principio activo farmacéutico, tal como, por ejemplo, un principio activo de toxina de *Clostridium* tal como una toxina botulínica, y al menos un principio

adicional, tal como, por ejemplo, un estabilizador o excipiente o similares. Por tanto, una composición farmacéutica es una formulación que es adecuada para la administración diagnóstica o terapéutica a un sujeto, tal como un paciente humano. La composición farmacéutica puede estar, por ejemplo, en una condición liofilizada o secada a vacío, una disolución formada después de la reconstitución de la composición farmacéutica liofilizada o secada a vacío, o como una disolución o un sólido que no requiere reconstitución.

“Excipiente farmacológicamente aceptable” es sinónimo de “excipiente farmacológico” o “excipiente” y se refiere a cualquier excipiente que sustancialmente no tiene ningún efecto perjudicial a largo plazo o permanente cuando se administra a un mamífero y abarca compuestos tales como, por ejemplo, un agente estabilizante, un agente de carga, un crioprotector, un lioprotector, un aditivo, un vehículo, un portador, un diluyente o un agente auxiliar. Un excipiente generalmente se mezcla con un principio activo, o se le permite diluir o encerrar al principio activo y puede ser un agente sólido, semisólido o líquido. También se prevé que una composición farmacéutica que comprende un principio activo de toxina de *Clostridium* puede incluir uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables que facilitan el procesamiento de un principio activo en composiciones farmacéuticamente aceptables. En la medida en que cualquier excipiente farmacológicamente aceptable no sea incompatible con el principio activo de toxina de *Clostridium*, se contempla su uso en composiciones farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos no limitativos de excipientes farmacológicamente aceptables pueden encontrarse en, por ejemplo, *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems* (Howard C. Ansel *et al.*, editores, Lippincott Williams & Wilkins Publishers, 7ª ed. 1999); *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (Alfonso R. Gennaro ed., Lippincott, Williams & Wilkins, 20ª ed. 2000); *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* (Joel G. Hardman *et al.*, eds., McGraw-Hill Professional, 10ª ed. 2001); y *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (Raymond C. Rowe *et al.*, APhA Publications, 4ª edición 2003).

Los componentes constituyentes de una composición farmacéutica pueden incluirse en una única composición (es decir, todos los componentes constituyentes, excepto cualquier fluido de reconstitución requerido, están presentes en el momento de la mezcla inicial de la composición farmacéutica) o como un sistema de dos componentes, por ejemplo una composición secada a vacío reconstituida con un vehículo de reconstitución que puede, por ejemplo, contener un componente que no está presente en la mezcla inicial de la composición farmacéutica. Un sistema de dos componentes puede proporcionar varios beneficios, incluido el de permitir la incorporación de componentes que no son suficientemente compatibles para el almacenamiento en anaquel a largo plazo con el primer componente del sistema de dos componentes. Por ejemplo, el vehículo de reconstitución puede incluir un conservante que proporciona suficiente protección contra el crecimiento microbiano durante el periodo de uso, por ejemplo una semana de almacenamiento refrigerado pero no está presente durante el periodo de almacenamiento de dos años en el congelador durante el que puede degradarse la toxina. Otros principios, que pueden no ser compatibles con una toxina botulínica u otros componentes durante largos periodos de tiempo, pueden incorporarse de esta manera; es decir, añadirse en un segundo vehículo (por ejemplo en el vehículo de reconstitución) en el momento aproximado de uso. Una composición farmacéutica también puede incluir agentes conservantes tales como alcohol bencílico, ácido benzoico, fenol, parabenos y ácido sórbico. Las composiciones farmacéuticas pueden incluir, por ejemplo, excipientes, tales como agentes tensioactivos; agentes de dispersión; diluyentes inertes; agentes de granulación y disgregantes; agentes de unión; agentes lubricantes; conservantes; composiciones fisiológicamente degradables tales como gelatina; vehículos y disolventes acuosos; vehículos y disolventes oleosos; agentes de suspensión; agentes de dispersión o humectantes; agentes emulsionantes, demulcentes; tampones; sales; agentes espesantes; cargas; antioxidantes; agentes estabilizantes; y materiales poliméricos o hidrófobos farmacéuticamente aceptables y otros componentes conocidos en la técnica y descritos, por ejemplo en Genaro, ed., 1985, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., Easton, Pa.

“Agente de tonicidad” significa un excipiente de bajo peso molecular que se incluye en una formulación para proporcionar isotonicidad. Un disacárido, tal como trehalosa o sacarosa, un polialcohol, tal como sorbitol o manitol, un monosacárido, tal como glucosa, y una sal, tal como cloruro de sodio, pueden servir como un agente de tonicidad.

“Polisacárido” significa un polímero de más de dos monómeros de molécula de sacárido. Los monómeros pueden ser iguales o diferentes.

“Agente estabilizante”, “agente de estabilización” o “estabilizador” significa una sustancia que actúa para estabilizar un principio activo de toxina de *Clostridium* de tal manera que la potencia de la composición farmacéutica se aumenta en relación con una composición no estabilizada.

“Estabilizadores” pueden incluir excipientes, y pueden incluir moléculas proteicas y no proteicas.

“Formulación terapéutica” significa una formulación que puede usarse para tratar y aliviar de ese modo un trastorno o una enfermedad, tal como, por ejemplo, un trastorno o una enfermedad caracterizada por hiperactividad (es decir espasticidad) de un músculo periférico.

“TEM” tal como se usa en el presente documento, es sinónimo de “modulador de exocitosis dirigida” o “endopeptidasa redirigida”. Generalmente, un TEM comprende un dominio enzimático de una cadena ligera de

toxina de *Clostridium*, un dominio de translocación de una cadena pesada de toxina de *Clostridium* y un dominio de direccionamiento. El dominio de direccionamiento de un TEM proporciona una capacidad de direccionamiento de células alteradas que dirige la molécula a un receptor distinto del receptor de toxina de *Clostridium* nativa utilizado por una toxina de *Clostridium* que se produce de manera natural. Esta capacidad de redireccionamiento se logra reemplazando el dominio de unión que se produce de manera natural de una toxina de *Clostridium* con un dominio de direccionamiento que tiene una actividad de unión para un receptor de toxina no de *Clostridium*. Aunque se une a un receptor de toxina no de *Clostridium*, un TEM experimenta todas las demás etapas del procedimiento de intoxicación incluyendo la internalización del complejo TEM/receptor en el citoplasma, la formación del poro en la membrana de la vesícula y la molécula de cadena doble, la translocación del dominio enzimático en el citoplasma, y el ejercicio de un efecto proteolítico sobre un componente del complejo SNARE de la célula diana.

“Administración tópica” excluye la administración sistémica de la neurotoxina. Dicho de otro modo, y a diferencia de los métodos transdérmicos terapéuticos convencionales, la administración tópica de toxina botulínica no da como resultado cantidades significativas, tales como la mayoría de las neurotoxinas que pasan al aparato circulatorio del paciente.

“Tratar” significa aliviar (o eliminar) al menos un síntoma de un estado o trastorno, tal como, por ejemplo, arrugas, espasticidad, depresión, dolor (tal como, por ejemplo, cefalea), hiperactividad de la vejiga, o similares, o bien de manera temporal o bien permanente.

“Variante” significa una neurotoxina de *Clostridium*, tal como el serotipo de toxina botulínica de tipo natural A, B, C, D, E, F o G, que se ha modificado mediante un reemplazo, una modificación, una adición o una delección de al menos un aminoácido en relación con la toxina botulínica de tipo natural, que se reconoce por una célula diana, se internalizada por la célula diana, y escinde de manera catalítica una proteína SNARE (receptor SNAP (proteína de fijación soluble de NSF)) en la célula diana.

Un ejemplo de un componente de neurotoxina variante puede comprender una cadena ligera variante de una toxina botulínica que tiene uno o más aminoácidos sustituidos, modificados, delecionados y/o añadidos. Esta cadena ligera variante puede tener la misma o mejor capacidad para prevenir la exocitosis, por ejemplo, la liberación de vesículas neurotransmisoras. De manera adicional, el efecto biológico de una variante puede disminuirse en comparación con la entidad química original. Por ejemplo, una cadena ligera variante de una toxina botulínica tipo A que tiene una secuencia de aminoácidos eliminada puede tener una persistencia biológica más corta que la de la cadena ligera de la toxina botulínica tipo A original (o nativa).

Composiciones farmacéuticas

Determinadas realizaciones de la presente invención incluyen una composición farmacéutica que comprende (o que consiste en, o que consiste esencialmente en) un principio activo de toxina de *Clostridium* tal como una toxina botulínica, un disacárido, un tensioactivo y antioxidantes tal como se define en las reivindicaciones.

Aspectos de las presentes composiciones farmacéuticas proporcionan, en parte, un principio activo de toxina de *Clostridium*. Tal como se usa en el presente documento, el término “principio activo de toxina de *Clostridium*” se refiere a una concentración terapéuticamente eficaz de un principio activo de toxina de *Clostridium*, tal como, por ejemplo, un complejo de toxina de *Clostridium*, una toxina de *Clostridium*, una toxina de *Clostridium* modificada o una toxina de *Clostridium* redirigida. Tal como se usa en el presente documento, el término “concentración terapéuticamente eficaz” es sinónimo de “cantidad terapéuticamente eficaz”, “cantidad eficaz”, “dosis eficaz”, y “dosis terapéuticamente eficaz” y se refiere a la dosis mínima de un principio activo de toxina de *Clostridium* necesaria para lograr el efecto terapéutico deseado e incluye una dosis suficiente para reducir un síntoma asociado con la dolencia que va a tratarse. En aspectos de esta realización, una concentración terapéuticamente eficaz de un principio activo de toxina de *Clostridium* reduce un síntoma asociado con la dolencia que va a tratarse en, por ejemplo, al menos el 10%, al menos el 20%, al menos el 30%, al menos el 40%, al menos el 50%, al menos el 60%, al menos el 70%, al menos el 80%, al menos el 90% o al menos el 100%. En otros aspectos de esta realización, una concentración terapéuticamente eficaz de un principio activo de toxina de *Clostridium* reduce un síntoma asociado con la dolencia que va a tratarse en, por ejemplo, como máximo el 10%, como máximo el 20%, como máximo el 30%, como máximo el 40%, como máximo el 50%, como máximo el 60%, como máximo el 70%, como máximo el 80%, como máximo el 90% o como máximo el 100%.

Se prevé que cualquier cantidad de principio activo de toxina de *Clostridium* puede añadirse en la formulación de una composición farmacéutica de toxina de *Clostridium* divulgada en la presente memoria descriptiva, con la condición de que sea recuperable una cantidad terapéuticamente eficaz de principio activo de toxina de *Clostridium*. En aspectos de esta realización, la cantidad de principio activo de toxina de *Clostridium* añadida a la formulación es al menos 0,1 U/ml, al menos 1,0 U/ml, al menos 10 U/ml, al menos 50 U/ml, al menos 100 U/ml, al menos 200 U/ml, o al menos 1000 U/ml. En otros aspectos de esta realización, la cantidad de principio activo de toxina de *Clostridium* añadida a la formulación es como máximo 0,1 U/ml, como máximo 1,0 U/ml, como máximo 10 U/ml, como máximo 50 U/ml, como máximo 100 U/ml, como máximo 200 U/ml, o como máximo 1000 U/ml. En aún otros aspectos de esta realización, la cantidad de principio activo de toxina de *Clostridium* añadida a la formulación es desde

aproximadamente 0,1 U/ml hasta aproximadamente 1000 U/ml, o de aproximadamente 1,0 U/ml a aproximadamente 1000 U/ml. En todavía otros aspectos de esta realización, la cantidad de principio activo de toxina de *Clostridium* añadida a la formulación es desde aproximadamente 0,001 U/ml hasta aproximadamente 100 U/ml, de aproximadamente 0,01 U/ml a aproximadamente 100 U/ml, de aproximadamente 0,1 U/ml a aproximadamente 100 U/ml, o de aproximadamente 1,0 U/ml a aproximadamente 100 U/ml. Tal como se usa en el presente documento, el término “unidad” o “U” se refiere la dosis DL₅₀, que se define como la cantidad de una toxina de *Clostridium*, de complejo de toxina de *Clostridium* o de toxina de *Clostridium* modificada que mata el 50% de los ratones inyectados con la toxina de *Clostridium*, el complejo de toxina de *Clostridium* o la toxina de *Clostridium* modificada. Tal como se usa en el presente documento, el término “aproximadamente” cuando califica un valor de un elemento, número, porcentaje o término indicado se refiere a un intervalo de más o menos el diez por ciento del valor del elemento, porcentaje, parámetro o término indicado.

En otros aspectos de esta realización, la cantidad de principio activo de toxina de *Clostridium* añadida a la formulación es al menos 1,0 pg, al menos 10 pg, al menos 100 pg, al menos 1,0 ng, al menos 10 ng, al menos 100 ng, al menos 1,0 µg, al menos 10 µg, al menos 100 µg, o al menos 1,0 mg. En todavía otros aspectos de esta realización, la cantidad de principio activo de toxina de *Clostridium* añadida a la formulación es como máximo 1,0 pg, como máximo 10 pg, como máximo 100 pg, como máximo 1,0 ng, como máximo 10 ng, como máximo 100 ng, como máximo 1,0 µg, como máximo 10 µg, como máximo 100 µg, o como máximo 1,0 mg. En todavía otros aspectos de esta realización, la cantidad de principio activo de toxina de *Clostridium* añadida a la formulación es de aproximadamente 1,0 pg a aproximadamente 10 µg, de aproximadamente 10 pg a aproximadamente 10 µg, de aproximadamente 100 pg a aproximadamente 10 µg, de aproximadamente 1,0 ng a aproximadamente 10 µg, de aproximadamente 10 ng a aproximadamente 10 µg, o de aproximadamente 100 ng a aproximadamente 10 µg. En todavía otros aspectos de esta realización, la cantidad de principio activo de toxina de *Clostridium* añadida a la formulación es de aproximadamente 1,0 pg a aproximadamente 1,0 µg, de aproximadamente 1,0 µg a aproximadamente 100 pg a aproximadamente 1,0 µg, de aproximadamente 1,0 ng a aproximadamente 1,0 µg, de aproximadamente 1,0 µg a aproximadamente 10 ng a aproximadamente 1,0 µg, o de aproximadamente 100 ng a aproximadamente 1,0 µg. En aspectos adicionales de esta realización, la cantidad de principio activo de toxina de *Clostridium* añadida a la formulación es de aproximadamente 1,0 pg a aproximadamente 5,0 µg, de aproximadamente 10 pg a aproximadamente 5,0 µg, de aproximadamente 100 pg a aproximadamente 5,0 µg, de aproximadamente 1,0 ng a aproximadamente 5,0 µg, de aproximadamente 10 ng a aproximadamente 5,0 µg, o de aproximadamente 100 ng a aproximadamente 5,0 µg. En aspectos adicionales de esta realización, la cantidad de principio activo de toxina de *Clostridium* añadida a la formulación es de aproximadamente 1,0 pg a aproximadamente 10 µg, de aproximadamente 10 pg a aproximadamente 10 µg, de aproximadamente 100 pg a aproximadamente 10 µg, de aproximadamente 1,0 ng a aproximadamente 10 µg, de aproximadamente 10 ng a aproximadamente 10 µg, o de aproximadamente 100 ng a aproximadamente 10 µg.

En aspectos de esta realización, una composición farmacéutica de toxina de *Clostridium* comprende un NTBo/A, un NTBo/B, un NTBo/C₁, un NTBo/D, un NTBo/E, un NTBo/F, un NTBo/G, un NTTe, un NTBa o un NTBu. En otra realización, una composición farmacéutica de toxina de *Clostridium* comprende una variante de toxina de *Clostridium* como principio activo de toxina de *Clostridium*. En aspectos de esta realización, una composición farmacéutica de toxina de *Clostridium* comprende una variante de toxina de *Clostridium* que se produce de manera natural o una variante de toxina de *Clostridium* que no se produce de manera natural. En otros aspectos de esta realización, una composición farmacéutica de toxina de *Clostridium* comprende una variante de NTBo/A, una variante de NTBo/B, una variante de NTBo/C₁, una variante de NTBo/D, una variante de NTBo/E, una variante de NTBo/F, una variante de NTBo/G, una variante de NTTe, una variante de NTBa o una variante de NTBu, en la que la variante es o bien una variante que se produce de manera natural o bien una variante que no se produce de manera natural.

Aspectos de las presente composiciones farmacéuticas proporcionan, en parte, un complejo de toxina de *Clostridium* como principio activo de toxina de *Clostridium*. Tal como se usa en el presente documento, el término “complejo de toxina de *Clostridium*” se refiere a un complejo que comprende una toxina de *Clostridium* y NAP asociados, tales como, por ejemplo, un complejo de toxina botulínica, un complejo de toxina *Tetanus*, un complejo de toxina *Baratii* y un complejo de toxina *Butyricum*. Los ejemplos no limitativos de complejos de toxina de *Clostridium* incluyen los producidos mediante *Clostridium botulinum*, tal como, por ejemplo, un complejo de NTBo/A de 900 kDa, un complejo de NTBo/A de 500 kDa, un complejo de NTBo/A de 300 kDa, un complejo de NTBo/B de 500 kDa, un complejo de NTBo/C₁ de 500 kDa, un complejo de NTBo/D de 500 kDa, un complejo de NTBo/D de 300 kDa, un complejo de NTBo/E de 300 kDa y un complejo de NTBo/F de 300 kDa. Los complejos de toxina de *Clostridium* pueden purificarse usando los métodos descritos en Schantz, citado anteriormente, (1992); Hui Xiang *et al.*, *Animal Product Free System and Process for Purifying a Botulinum Toxin*, la patente estadounidense 7.354.740. Los complejos de toxina de *Clostridium* pueden obtenerse de, por ejemplo, List Biological Laboratories, Inc. (Campbell, California), el Centre for Applied Microbiology and Research (Porton Down, Reino Unido), Wako (Osaka, Japón), y Sigma Chemicals (St Louis, Missouri).

Aspectos de las presentes composiciones farmacéuticas proporcionan, en parte, un excipiente no proteico. Tal como se usa en el presente documento, el término “excipiente no proteico” se refiere a cualquier excipiente que no es un polipéptido que comprende al menos quince aminoácidos. Se prevé que cualquier excipiente no proteico es útil en la

formulación de una composición farmacéutica de toxina de *Clostridium* divulgada en la presente memoria descriptiva, con la condición de que se recupere una cantidad terapéuticamente eficaz del principio activo de toxina de *Clostridium* usando este excipiente no proteico.

Aspectos de las presentes composiciones farmacéuticas proporcionan, en parte, un azúcar. Tal como se usa en el presente documento, el término "azúcar" se refiere a un compuesto que comprende de una a 10 unidades de monosacárido, por ejemplo, un monosacárido, un disacárido, un trisacárido y un oligosacárido que comprende de cuatro a diez unidades de monosacárido. Se prevé que cualquier azúcar es útil en la formulación de una composición farmacéutica de toxina de *Clostridium* divulgada en la presente memoria descriptiva, con la condición de que se recupere una cantidad terapéuticamente eficaz del principio activo de toxina de *Clostridium* usando este azúcar. Los monosacáridos son polihidroxialdehídos o polihidroxiketonas con tres o más átomos de carbono, que incluyen aldosas, dialdosas, aldocetosas, cetosas y dicetosas, así como formas cíclicas, desoxiazúcares y aminoazúcares, y sus derivados, siempre que el monosacárido original tenga un (posible) grupo carbonilo. Los monosacáridos incluyen triosas, como gliceraldehído y dihidroxiacetona; tetrasas, como eritrosa, eritrolulosa y treosa; pentosas, como arabinosa, lixosa, ribosa, ribulosa, xilosa, xilulosa; hexosas, como alosa, altrosa, fructosa, fucosa, galactosa, glucosa, gulosa, idosa, manosa, psicosa, ramnosa, sorbosa, tagatosa, talosa y trehalosa; heptosas, como sedoheptulosa y manoheptulosa; octosas, como octulosa y 2-ceto-3-desoxi-mano-octonato; nonosas como sialosa; y decosa. Los oligosacáridos son compuestos en los que al menos dos unidades de monosacárido están unidas mediante uniones glucosídicas. Según el número de unidades, se denominan disacáridos, trisacáridos, tetrasacáridos, pentasacáridos, hexasacáridos, heptasacáridos, octasacáridos, nonasacáridos, decasacáridos, etc. Un oligosacárido puede ser no ramificado, ramificado o cíclico. Los disacáridos comunes incluyen, sin limitación, sacarosa, lactosa, maltosa, trehalosa, celobiosa, gentiobiosa, kojibiosa, laminaribiosa, manobiosa, melibiosa, nigerosa, rutinosa y xilobiosa. Los trisacáridos comunes incluyen, sin limitación, rafinosa, acarbosa, maltotriosa y melecitosa. Otros ejemplos no limitativos de usos específicos de excipientes de azúcar pueden encontrarse en, por ejemplo, Ansel, citado anteriormente, (1999); Gennaro, citado anteriormente, (2000); Hardman, citado anteriormente, (2001); y Rowe, citado anteriormente, (2003).

En una realización, una composición farmacéutica de toxina de *Clostridium* comprende un azúcar. En aspectos de esta realización, una composición farmacéutica de toxina de *Clostridium* comprende un monosacárido. En otros aspectos de esta realización, una composición farmacéutica de toxina de *Clostridium* comprende un disacárido, un trisacárido, un tetrasacárido, un pentasacárido, un hexasacárido, un heptasacárido, un octasacárido, un nonasacárido o un decasacárido. En aún otros aspectos de esta realización, una composición farmacéutica de toxina de *Clostridium* comprende un oligosacárido que comprende de dos a diez unidades de monosacárido.

Se prevé que cualquier cantidad de azúcar es útil en la formulación de una composición farmacéutica de toxina de *Clostridium* divulgada en la presente memoria descriptiva, con la condición de que se recupere una cantidad terapéuticamente eficaz del principio activo de toxina de *Clostridium* usando esta cantidad de azúcar. En aspectos de esta realización, la cantidad de azúcar añadida a la formulación es aproximadamente el 0,1% (p/p), aproximadamente el 0,5% (p/p), aproximadamente el 1,0% (p/p), aproximadamente el 1,5% (p/p), aproximadamente el 2,0% (p/p), aproximadamente el 2,5% (p/p), aproximadamente el 3,0% (p/p), aproximadamente el 3,5% (p/p), aproximadamente el 4,0% (p/p), aproximadamente el 4,5% (p/p), aproximadamente el 5,0% (p/p), aproximadamente el 5,5% (p/p), aproximadamente el 6,0% (p/p), aproximadamente el 6,5% (p/p), aproximadamente el 7,0% (p/p), aproximadamente el 7,5% (p/p), aproximadamente el 8,0% (p/p), aproximadamente el 8,5% (p/p), aproximadamente el 9,0% (p/p), aproximadamente el 9,5% (p/p), aproximadamente el 10% (p/p), aproximadamente el 15% (p/p), aproximadamente el 20% (p/p), aproximadamente el 25% (p/p), aproximadamente el 30% (p/p), o aproximadamente el 35% (p/p). En otros aspectos de esta realización, la cantidad de azúcar añadida a la formulación es al menos el 0,1% (p/p), al menos el 0,5% (p/p), al menos el 1,0% (p/p), al menos el 1,5% (p/p), al menos el 2,0% (p/p), al menos el 2,5% (p/p), al menos el 3,0% (p/p), al menos el 3,5% (p/p), al menos el 4,0% (p/p), al menos el 4,5% (p/p), al menos el 5,0% (p/p), al menos el 5,5% (p/p), al menos el 6,0% (p/p), al menos el 6,5% (p/p), al menos el 7,0% (p/p), al menos el 7,5% (p/p), al menos el 8,0% (p/p), al menos el 8,5% (p/p), al menos el 9,0% (p/p), al menos el 9,5% (p/p), al menos el 10% (p/p), al menos el 15% (p/p), al menos el 20% (p/p), al menos el 25% (p/p), al menos el 30% (p/p), o al menos el 35% (p/p). En aún otros aspectos de esta realización, la cantidad de azúcar añadida a la formulación es como máximo el 0,1% (p/p), como máximo el 0,5% (p/p), como máximo el 1,0% (p/p), como máximo el 1,5% (p/p), como máximo el 2,0% (p/p), como máximo el 2,5% (p/p), como máximo el 3,0% (p/p), como máximo el 3,5% (p/p), como máximo el 4,0% (p/p), como máximo el 4,5% (p/p), como máximo el 5,0% (p/p), como máximo el 5,5% (p/p), como máximo el 6,0% (p/p), como máximo el 6,5% (p/p), como máximo el 7,0% (p/p), como máximo el 7,5% (p/p), como máximo el 8,0% (p/p), como máximo el 8,5% (p/p), como máximo el 9,0% (p/p), como máximo el 9,5% (p/p), como máximo el 10% (p/p), como máximo el 15% (p/p), como máximo el 20% (p/p), como máximo el 25% (p/p), como máximo el 30% (p/p), o como máximo el 35% (p/p).

En una realización, la presente composición farmacéutica de toxina de *Clostridium* comprende un disacárido. Los disacáridos comunes incluyen, sin limitación, sacarosa, lactosa, maltosa, trehalosa, celobiosa, gentiobiosa, kojibiosa, laminaribiosa, manobiosa, melibiosa, nigerosa, rutinosa y xilobiosa. En aspectos de esta realización, la composición farmacéutica de toxina de *Clostridium* comprende sacarosa. En una realización específica, la composición farmacéutica de toxina de *Clostridium* comprende trehalosa. En aspectos de esta realización, la cantidad de disacárido añadida a la formulación es aproximadamente el 0,1% (p/p), aproximadamente

el 0,5% (p/p), aproximadamente el 1,0% (p/p), aproximadamente el 1,5% (p/p), aproximadamente el 2,0% (p/p), aproximadamente el 2,5% (p/p), aproximadamente el 3,0% (p/p), aproximadamente el 3,5% (p/p), aproximadamente el 4,0% (p/p), aproximadamente el 4,5% (p/p), aproximadamente el 5,0% (p/p), aproximadamente el 5,5% (p/p), aproximadamente el 6,0% (p/p), aproximadamente el 6,5% (p/p), aproximadamente el 7,0% (p/p), aproximadamente el 7,5% (p/p), aproximadamente el 8,0% (p/p), aproximadamente el 8,5% (p/p), aproximadamente el 9,0% (p/p), aproximadamente el 9,5% (p/p), aproximadamente el 10% (p/p), aproximadamente el 15% (p/p), aproximadamente el 20% (p/p), aproximadamente el 25% (p/p), aproximadamente el 30% (p/p), o aproximadamente el 35% (p/p).

Aspectos de las presentes composiciones farmacéuticas proporcionan, en parte, un tensioactivo. Tal como se usa en el presente documento, el término "tensioactivo" se refiere a un compuesto anfifílico natural o sintético. Un tensioactivo puede ser no iónico, zwitteriónico o iónico. Se prevé que cualquier tensioactivo es útil en la formulación una composición farmacéutica de toxina de *Clostridium* divulgada en la presente memoria descriptiva, con la condición de que se recupere una cantidad terapéuticamente eficaz del principio activo de toxina de *Clostridium* usando esta cantidad de tensioactivo. Los tensioactivos usados en la invención son poloxámeros y/o polisorbatos. Los ejemplos no limitativos de tensioactivos incluyen polisorbatos como polisorbato 20 (TWEEN® 20), polisorbato 40 (TWEEN® 40), polisorbato 60 (TWEEN® 60), polisorbato 61 (TWEEN® 61), polisorbato 65 (TWEEN® 65), polisorbato 80 (TWEEN® 80) y polisorbato 81 (TWEEN® 81); poloxámeros (copolímeros de polietileno-polipropileno), como poloxámero 124 (PLURONIC® L44), poloxámero 181 (PLURONIC® L61), poloxámero 182 (PLURONIC® L62), poloxámero 184 (PLURONIC® L64), poloxámero 188 (PLURONIC® F68), poloxámero 237 (PLURONIC® F87), poloxámero 338 (PLURONIC® L108), poloxámero 407 (PLURONIC® F127), dodecil éteres de polioxietilenglicol, como BRIJ® 30 y BRIJ® 35; 2-dodecoxietanol (LUBROL®-PX); octil fenil éter de polioxietileno (TRITON® X-100); dodecilsulfato de sodio (SDS); solutol HS15; 3-[(3-colamidopropil)dimetilamonio]-1-propanosulfonato (CHAPS); 3-[(3-colamidopropil)dimetilamonio]-2-hidroxi-1-propanosulfonato (CHAPSO); monolaurato de sacarosa; y colato de sodio. Otros ejemplos no limitativos de excipientes de tensioactivo pueden encontrarse en, por ejemplo, Ansel, citado anteriormente, (1999); Gennaro, citado anteriormente, (2000); Hardman, citado anteriormente, (2001); y Rowe, citado anteriormente, (2003).

Por tanto, en la invención, una composición farmacéutica de toxina de *Clostridium* comprende un polisorbato y/o un poloxámero.

Se prevé que cualquier cantidad de tensioactivo es útil en la formulación de una composición farmacéutica de toxina de *Clostridium* divulgada en la presente memoria descriptiva, con la condición de que se recupere una cantidad terapéuticamente eficaz del principio activo de toxina de *Clostridium* usando esta cantidad de tensioactivo. En aspectos de esta realización, la cantidad de tensioactivo añadida a la formulación es aproximadamente del 0,01% (p/p), aproximadamente el 0,02% (p/p), aproximadamente el 0,03% (p/p), aproximadamente el 0,04% (p/p), aproximadamente el 0,05% (p/p), aproximadamente el 0,06% (p/p), aproximadamente el 0,07% (p/p), aproximadamente el 0,08% (p/p), aproximadamente el 0,09% (p/p), aproximadamente el 0,1% (p/p), aproximadamente el 0,5% (p/p), aproximadamente el 1,0% (p/p), aproximadamente el 1,5% (p/p), aproximadamente el 2,0% (p/p), aproximadamente el 2,5% (p/p), aproximadamente el 3,0% (p/p), aproximadamente el 3,5% (p/p), aproximadamente el 4,0% (p/p), aproximadamente el 4,5% (p/p), aproximadamente el 5,0% (p/p), aproximadamente el 5,5% (p/p), aproximadamente el 6,0% (p/p), aproximadamente el 6,5% (p/p), aproximadamente el 7,0% (p/p), aproximadamente el 7,5% (p/p), aproximadamente el 8,0% (p/p), aproximadamente el 8,5% (p/p), aproximadamente el 9,0% (p/p), aproximadamente el 9,5% (p/p), aproximadamente el 10% (p/p), aproximadamente el 15% (p/p), aproximadamente el 20% (p/p), aproximadamente el 25% (p/p), aproximadamente el 30% (p/p), o aproximadamente el 35% (p/p). En otros aspectos de esta realización, la cantidad de tensioactivo añadida a la formulación es de al menos el 0,01% (p/p), al menos el 0,02% (p/p), al menos el 0,03% (p/p), al menos el 0,04% (p/p), al menos el 0,05% (p/p), al menos el 0,06% (p/p), al menos el 0,07% (p/p), al menos el 0,08% (p/p), al menos el 0,09% (p/p), al menos el 0,1% (p/p), al menos el 0,5% (p/p), al menos el 1,0% (p/p), al menos el 1,5% (p/p), al menos el 2,0% (p/p), al menos el 2,5% (p/p), al menos el 3,0% (p/p), al menos el 3,5% (p/p), al menos el 4,0% (p/p), al menos el 4,5% (p/p), al menos el 5,0% (p/p), al menos el 5,5% (p/p), al menos el 6,0% (p/p), al menos el 6,5% (p/p), al menos el 7,0% (p/p), al menos el 7,5% (p/p), al menos el 8,0% (p/p), al menos el 8,5% (p/p), al menos el 9,0% (p/p), al menos el 9,5% (p/p), al menos el 10% (p/p), al menos el 15% (p/p), al menos el 20% (p/p), al menos el 25% (p/p), al menos el 30% (p/p), o al menos el 35% (p/p). En aún otros aspectos de esta realización, la cantidad de tensioactivo añadida a la formulación es como máximo del 0,01% (p/p), como máximo el 0,02% (p/p), como máximo el 0,03% (p/p), como máximo el 0,04% (p/p), como máximo el 0,05% (p/p), como máximo el 0,06% (p/p), como máximo el 0,07% (p/p), como máximo el 0,08% (p/p), como máximo el 0,09% (p/p), como máximo el 0,1% (p/p), como máximo el 0,5% (p/p), como máximo el 1,0% (p/p), como máximo el 1,5% (p/p), como máximo el 2,0% (p/p), como máximo el 2,5% (p/p), como máximo el 3,0% (p/p), como máximo el 3,5% (p/p), como máximo el 4,0% (p/p), como máximo el 4,5% (p/p), como máximo el 5,0% (p/p), como máximo el 5,5% (p/p), como máximo el 6,0% (p/p), como máximo el 6,5% (p/p), como máximo el 7,0% (p/p), como máximo el 7,5% (p/p), como máximo el 8,0% (p/p), como máximo el 8,5% (p/p), como máximo el 9,0% (p/p), como máximo el 9,5% (p/p), como máximo el 10% (p/p), como máximo el 15% (p/p), como máximo el 20% (p/p), como máximo el 25% (p/p), como máximo el 30% (p/p), o como máximo el 35% (p/p).

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica de toxina de *Clostridium* comprende un poloxámero. Los poloxámeros que pueden usarse con la presente composición farmacéutica incluyen poloxámero 124 (PLURONIC® L44), poloxámero 181 (PLURONIC® L61), poloxámero 182 (PLURONIC® L62), poloxámero 184 (PLURONIC® L64),

poloxámero 188 (PLURONIC® F68), poloxámero 237 (PLURONIC® F87), poloxámero 338 (PLURONIC® L108), poloxámero 407 (PLURONIC® F127). En algunas realizaciones, el poloxámero 188 puede ser más ventajoso.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica de toxina de *Clostridium* comprende un polisorbato. Los polisorbatos que pueden usarse con la presente composición farmacéutica incluyen polisorbato 20 (TWEEN® 20), polisorbato 40 (TWEEN® 40), polisorbato 60 (TWEEN® 60), polisorbato 61 (TWEEN® 61), polisorbato 65 (TWEEN® 65), polisorbato 80 (TWEEN® 80) y polisorbato 81 (TWEEN® 81). En algunas realizaciones, el polisorbato 20 puede ser más ventajoso que algunos otros polisorbatos.

Las presentes composiciones farmacéuticas incluyen antioxidantes: uno o más de metionina y N-acetilcisteína, además de sal de sodio del ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) o un análogo de EDTA. Los ejemplos de antioxidantes incluyen, sin limitación, metionina, cisteína, N-acetil-cisteína (NAC), metabisulfito de sodio, tiosulfato de sodio, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, vitamina E y análogos que incluyen Trolox C; quelantes tales como EDTA (sal de sodio del ácido etilendiaminotetraacético), DTPA (ácido dietilentriaminopentaacético) o DTPA-bisamida, DTPA de calcio y CaNaDTPA-bisamida; o combinaciones de los mismos. En aspectos de esta realización, la cantidad de antioxidante añadida a la formulación oscila desde aproximadamente el 0,01% (p/p) hasta aproximadamente el 0,10% (p/p).

Se prevé de manera adicional que una composición farmacéutica de toxina de *Clostridium* divulgada en la presente memoria descriptiva puede incluir opcionalmente, sin limitación, otros componentes farmacéuticamente aceptables (o componentes farmacéuticos), que incluyen, sin limitación, tampones, conservantes, agentes de ajuste de la tonicidad, sales, antioxidantes, agentes de ajuste de la osmolalidad, agentes emulsionantes, agentes edulcorantes o aromatizantes, y similares. Pueden usarse diversos tampones y medios para ajustar el pH para preparar una composición farmacéutica divulgada en la presente memoria descriptiva, siempre que la preparación resultante sea farmacéuticamente aceptable. Tales tampones incluyen, sin limitación, tampones de acetato, tampones de borato, tampones de citrato, tampones de fosfato, solución salina tamponada neutra y solución salina tamponada con fosfato. Se entiende que pueden usarse ácidos o bases para ajustar el pH de una composición farmacéutica cuando sea necesario. Se prevé que cualquier nivel de pH tamponado puede ser útil en la formulación una composición farmacéutica de toxina de *Clostridium*, con la condición de que se recupere una cantidad terapéuticamente eficaz del principio activo de toxina de *Clostridium* usando este nivel de pH eficaz. En un aspecto de esta realización, un nivel de pH eficaz es de al menos aproximadamente pH 5,0, al menos aproximadamente pH 5,5, al menos aproximadamente pH 6,0, al menos aproximadamente pH 6,5, al menos aproximadamente pH 7,0 o al menos aproximadamente pH 7,5. En otro aspecto de esta realización, un nivel de pH eficaz es de como máximo aproximadamente pH 5,0, como máximo aproximadamente pH 5,5, como máximo aproximadamente pH 6,0, como máximo aproximadamente pH 6,5, como máximo aproximadamente pH 7,0 o como máximo aproximadamente pH 7,5. En aún otro aspecto de esta realización, un nivel de pH eficaz es de aproximadamente pH 5,0 a aproximadamente pH 8,0, un nivel de pH eficaz es de aproximadamente pH 5,0 a aproximadamente pH 7,0, un nivel de pH eficaz es de aproximadamente pH 5,0 a aproximadamente pH 6,0, es de aproximadamente pH 5,5 a aproximadamente pH 8,0, un nivel de pH eficaz es de aproximadamente pH 5,5 a aproximadamente pH 7,0, un nivel de pH eficaz es de aproximadamente pH 5,5 a aproximadamente pH 5,0, es de aproximadamente pH 5,5 a aproximadamente pH 7,5, un nivel de pH eficaz es de aproximadamente pH 5,5 a aproximadamente pH 6,5.

Las composiciones farmacéuticas divulgadas en el presente documento pueden tener un pH de entre aproximadamente 5 y 8 cuando se reconstituyen o tras la inyección. En determinadas realizaciones la composición tendrá un pH por debajo de 8, tal como, por ejemplo, 7,9, ó 7,8, ó 7,7, ó 7,6, ó 7,5, ó 7,4, ó 7,3, ó 7,2, ó 7,1, ó 7,0, ó 6,9, ó 6,8, ó 6,7, ó 6,6, ó 6,5, ó 6,4, ó 6,3, ó 6,2, ó 6,1, ó 6,0, ó 5,9, ó 5,8, ó 5,7, ó 5,6, ó 5,5, ó 5,4, ó 5,3, ó 5,2, ó 5,1, o similares. En algunas realizaciones, el pH oscila desde 5 hasta 7.

Se prevé que cualquier concentración de un tampón puede ser útil en la formulación de una composición farmacéutica de toxina de *Clostridium*, con la condición de que se recupere una cantidad terapéuticamente eficaz del principio activo de toxina de *Clostridium* usando esta concentración eficaz de tampón. En aspectos de esta realización, una concentración eficaz de tampón es al menos 0,1 mM, al menos 0,2 mM, al menos 0,3 mM, al menos 0,4 mM, al menos 0,5 mM, al menos 0,6 mM, al menos 0,7 mM, al menos 0,8 mM, o al menos 0,9 mM. En otros aspectos de esta realización, una concentración eficaz de tampón es al menos 1,0 mM, al menos 2,0 mM, al menos 3,0 mM, al menos 4,0 mM, al menos 5,0 mM, al menos 6,0 mM, al menos 7,0 mM, al menos 8,0 mM, o al menos 9,0 mM. En aún otros aspectos de esta realización, una concentración eficaz de tampón es al menos 10 mM, al menos 20 mM, al menos 30 mM, al menos 40 mM, al menos 50 mM, al menos 60 mM, al menos 70 mM, al menos 80 mM, o al menos 90 mM. En todavía otros aspectos de esta realización, una concentración eficaz de tampón es al menos 100 mM, al menos 200 mM, al menos 300 mM, al menos 400 mM, al menos 500 mM, al menos 600 mM, al menos 700 mM, al menos 800 mM, o al menos 900 mM. En aspectos adicionales de esta realización, una concentración eficaz de tampón es como máximo 0,1 mM, como máximo 0,2 mM, como máximo 0,3 mM, como máximo 0,4 mM, como máximo 0,5 mM, como máximo 0,6 mM, como máximo 0,7 mM, como máximo 0,8 mM, o como máximo 0,9 mM. En todavía otros aspectos de esta realización, una concentración eficaz de tampón es como máximo 1,0 mM, como máximo 2,0 mM, como máximo 3,0 mM, como máximo 4,0 mM, como máximo 5,0 mM, como máximo 6,0 mM, como máximo 7,0 mM, como máximo 8,0 mM, o como máximo 9,0 mM. En todavía otros aspectos de esta realización, una concentración eficaz de tampón es como máximo 10 mM, como máximo 20 mM, como máximo 30

mM, como máximo 40 mM, como máximo 50 mM, como máximo 60 mM, como máximo 70 mM, como máximo 80 mM, o como máximo 90 mM. En todavía otros aspectos de esta realización, una concentración eficaz de tampón es como máximo 100 mM, como máximo 200 mM, como máximo 300 mM, como máximo 400 mM, como máximo 500 mM, como máximo 600 mM, como máximo 700 mM, como máximo 800 mM, o como máximo 900 mM. En todavía aspectos adicionales de esta realización, una concentración eficaz de tampón es de aproximadamente 0,1 mM a aproximadamente 900 mM, de 0,1 mM a aproximadamente 500 mM, de 0,1 mM a aproximadamente 100 mM, de 0,1 mM a aproximadamente 90 mM, de 0,1 mM a aproximadamente 50 mM, de 1,0 mM a aproximadamente 900 mM, de 1,0 mM a aproximadamente 500 mM, de 1,0 mM a aproximadamente 100 mM, de 1,0 mM a aproximadamente 90 mM, o de 1,0 mM a aproximadamente 50 mM.

Pueden practicarse realizaciones de la invención con una composición que comprende una pluralidad de serotipos de toxina botulínica, tales como los serotipos de toxina botulínica seleccionados del grupo que consiste en serotipos de toxina botulínica A, B, C₁, D, E, F y G. En determinadas realizaciones, pueden usarse toxinas botulínicas purificadas. En otras realizaciones, pueden usarse toxinas botulínicas modificadas.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica de toxina de *Clostridium* puede formularse como un polvo liofilizado (es decir secado por congelación) o secado a vacío que puede reconstituirse con un fluido adecuado, tal como solución salina o agua, antes de la administración a un paciente. En realizaciones alternativas, la composición farmacéutica puede formularse como una disolución o suspensión acuosa.

La composición farmacéutica sólida de toxina de *Clostridium* comprende una toxina botulínica, un agente de tonicidad, un poloxámero y/o un polisorbato y antioxidantes: el antioxidante comprende una o más de metionina y N-acetil-cisteína, y el antioxidante comprende además sal de sodio del ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) o un análogo de EDTA. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica de toxina de *Clostridium* comprende una toxina botulínica. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica de toxina de *Clostridium* comprende trehalosa. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica de toxina de *Clostridium* comprende poloxámero 188 o polisorbato 20. En la invención, la composición comprende EDTA o un análogo de EDTA. En la invención, la composición comprende metionina y/o NAC. En algunas realizaciones, la composición comprende además un agente de tamponamiento. En una realización, la composición comprende tampón de histidina. En algunas realizaciones, las cantidades en peso relativas de trehalosa, poloxámero y metionina están dentro de los siguientes intervalos respectivamente: del 1 al 10%; del 0,5 al 5% y del 0,1 al 0,3%. En algunas realizaciones, las cantidades en peso relativas de trehalosa, polisorbato y metionina están dentro de los siguientes intervalos respectivamente: del 1 al 10%; del 0,02% al 0,06%; y del 0,1 al 0,3%. En algunas realizaciones, la cantidad en peso relativa de EDTA o un análogo de EDTA es desde aproximadamente el 0,01 hasta el 0,10%. En algunas realizaciones, la cantidad en peso relativa de NAC oscila desde el 0,01 hasta el 0,5%.

En aspectos de estas realizaciones, la composición farmacéutica de toxina de *Clostridium* se formula como una composición sólida (es decir, liofilizada o secada a vacío). En alguna realización, la composición farmacéutica sólida comprende NAC en una cantidad en peso relativa del 0,01 al 0,05%. En la invención, la composición farmacéutica comprende además EDTA o un análogo de EDTA. En un aspecto de la invención, la composición farmacéutica sólida comprende metionina y EDTA o un análogo de EDTA.

En un aspecto alternativo de estas realizaciones, la composición farmacéutica de toxina de *Clostridium* se formula como un líquido. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica líquida comprende NAC en una cantidad en peso relativa del 0,1 al 0,5%. En la invención, la composición farmacéutica líquida también comprende EDTA o un análogo de EDTA. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica líquida comprende tampón de histidina. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica líquida tiene un pH desde 5 hasta 7.

Composiciones para su uso en métodos de tratamiento

En realizaciones, la invención proporciona composiciones para su uso en métodos de tratamiento de enfermedades, trastornos, estados, y similares, que comprenden la etapa de administrar una formulación farmacéutica de la invención a un sujeto que lo necesita en una cantidad suficiente para producir una función mejorada del paciente. En determinadas realizaciones, las enfermedades son de naturaleza neuromuscular, tales como, por ejemplo, aquellas enfermedades que afectan a los músculos y al control neural de los mismos, tal como, por ejemplo, vejiga hiperactiva, y similares. Determinadas realizaciones se refieren al tratamiento de dolor, tal como, por ejemplo, tratamiento de cefalea, o dolor de espalda, o dolor muscular, o similares. En determinadas realizaciones, las composiciones para su uso en métodos de la invención abarcan el tratamiento de trastornos psicológicos, incluyendo, por ejemplo, depresión, ansiedad, y similares.

Las composiciones y las composiciones para su uso en métodos de la invención pueden ser útiles para el tratamiento, la reducción de síntomas, y/o la prevención de, por ejemplo, acalasia, fisura anal, anismo, blefaroespasmo, parálisis cerebral, distonía cervical, cefalea cervicogénica, espasmo hemifacial, eccema dishidrótico, disfagia, disfonía, dismotilidad esofágica, anillo muscular esofágico, esotropía (infantil), levantamiento de ojos, mioquimia facial, alteraciones de la marcha (marcha de puntillas idiopática), distonía generalizada, espasmo hemifacial, líneas faciales hiperfuncionales (glabellares, frente, patas de gallo, ángulos girados hacia abajo de la

boca), hiperhidrosis, incontinencia (idiopática o neurológica), cefalea por uso excesivo de medicación, cefalea por migraña, mioclono, reducción de actividad o masa muscular, que implica, por ejemplo, el masetero o similar, síndrome de dolor miofascial, síntomas urinarios obstructivos, pancreatitis *Pancreas divisum*, enfermedad de Parkinson, síndrome puborrectal, reducción de tensión cicatricial quirúrgica, hipersecreción salival, sialoceles, parálisis del sexto nervio, espasticidad, trastornos de habla/voz, estrabismo, cirugía adjunta (oftálmica), discinesia tardía, trastornos de la articulación temporomandibular, cefalea tensional, síndrome de salida torácica, distonía torsional, tortícolis, síndrome de Tourette, temblor, dolor de cuello asociado con latigazo, dolor, picazón, inflamación, alergia, cáncer y tumores benignos, fiebre, obesidad, enfermedades infecciosas, virales y bacterianas, hipertensión, arritmias cardíacas, vasoespasma, aterosclerosis, hiperplasia endotelial, trombosis venosa, varices, estomatitis aftosa, hipersalivación, síndrome de la articulación temporomandibular, hiperhidrosis, bromhidrosis, acné, rosácea, hiperpigmentación, cicatrices hipertróficas, queloides, callosidades y callos, arrugas cutáneas, producción excesiva de sebo, psoriasis, dermatitis, rinitis alérgica, congestión nasal, goteo nasal posterior, estornudos, cera de oído, otitis serosa y supurativa media, hipertrofia de amígdalas y adenoides, acúfenos, mareos, vértigo, ronquera, tos, apnea del sueño, ronquidos, glaucoma, conjuntivitis, uveítis, estrabismo, enfermedad de Grave, crecimiento excesivo de cabello, pérdida de cabello, asma, bronquitis, enfisema, producción de moco, pleuritis, trastornos de la coagulación, trastornos mieloproliferativos, trastornos que implican eosinófilos, neutrófilos, macrófagos y linfocitos, tolerancia y trasplante inmunitario, trastornos autoinmunitarios, disfagia, reflujo de ácido, hernia de hiato, gastritis e hiperacidez, diarrea y estreñimiento, hemorroides, incontinencia urinaria, hipertrofia prostática, disfunción eréctil, priapismo y enfermedad de Peyronie, epididimitis, anticoncepción, calambres menstruales, prevención del parto prematuro, endometriosis y fibroides, artritis, osteoartritis, reumatismo, bursitis, tendinitis, tenosinovitis, fibromialgia, trastornos convulsivos, espasticidad, cefalea y neuralgias.

En determinadas realizaciones, los pacientes se limitan a un máximo de 360 U de toxina botulínica administrada a lo largo de cualquier periodo de 90 días.

Tratamiento de estados neurales/musculares

En una realización, la enfermedad neuromuscular es hiperhidrosis. Un sujeto que padece de hiperhidrosis, por ejemplo, recibe aproximadamente 59 U por axila, o aproximadamente 58 U por axila, o aproximadamente 57 U por axila, o aproximadamente 56 U por axila, o aproximadamente 55 U por axila, o aproximadamente 54 U por axila, o aproximadamente 53 U por axila, o aproximadamente 52 U por axila, o aproximadamente 51 U por axila, o aproximadamente 50 U por axila, o aproximadamente 49 U por axila, o aproximadamente 48 U por axila, o aproximadamente 47 U por axila, o aproximadamente 46 U por axila, o aproximadamente 45 U por axila, o aproximadamente 44 U por axila, o aproximadamente 43 U por axila, o aproximadamente 42 U por axila, o aproximadamente 41 U por axila, o aproximadamente 40 U por axila, o aproximadamente 39 U por axila, o aproximadamente 38 U por axila, o aproximadamente 37 U por axila, o aproximadamente 36 U por axila, o menos, por tratamiento de una formulación farmacéutica de la presente invención. En una realización, se inyectan un total de 50 U por vía intradérmica en 10-15 sitios espaciados aproximadamente 1-2 cm entre sí.

En una realización, la enfermedad neuromuscular es espasmo hemifacial. Un sujeto que padece de espasmo hemifacial, por ejemplo recibe entre aproximadamente 1,5 y 15U por tratamiento de una de las formulaciones farmacéuticas de la presente invención. En un ejemplo adicional, el sujeto recibe entre aproximadamente 1,5 y 3 U, de 1,5 a 5 U, de 1,5 a 7 U, de 1,5 a 10 U, de 1,5 a 12 U, de 1,5 a 15 U, de 5 a 10 U, de 5 a 15 U, o de 10 a 15 U por tratamiento se administran a un paciente con espasmo hemifacial. En todavía un ejemplo adicional, el sujeto recibe aproximadamente 1,5 U, aproximadamente 2 U, aproximadamente 2,5 U, aproximadamente 3 U, aproximadamente 3,5 U, aproximadamente 4 U, aproximadamente 4,5 U, aproximadamente 5 U, aproximadamente 5,5 U, aproximadamente 6 U, aproximadamente 6,5 U, aproximadamente 7 U, aproximadamente 7,5 U, aproximadamente 8 U, aproximadamente 8,5 U, aproximadamente 9 U, aproximadamente 9,5 U, aproximadamente 10 U, aproximadamente 10,5 U, aproximadamente 11 U, aproximadamente 11,5 U, aproximadamente 12 U, aproximadamente 12,5 U, aproximadamente 13 U, aproximadamente 13,5 U, aproximadamente 14 U, aproximadamente 14,5 U, o aproximadamente 15 U por tratamiento se administran a un paciente con espasmo hemifacial. Las dosificaciones mayores de 15 U por tratamiento también pueden administrarse a pacientes con espasmo hemifacial para lograr una respuesta terapéutica. Una sesión de tratamiento puede comprender múltiples tratamientos.

En una realización, la enfermedad neuromuscular es distonía cervical. Un sujeto que padece de distonía cervical, por ejemplo, recibe entre aproximadamente 15 y 300 U por tratamiento de una formulación farmacéutica de la presente invención. En un ejemplo adicional, el sujeto recibe entre aproximadamente 35 y 250U, se administran de 65 a 200 U, de 85 a 175 U, de 105 a 160 U, o de 125 a 145 U a un paciente con distonía cervical. En una realización, las dosificaciones para el músculo esternocleidomastoideo se limitan a 100 U o menos. Las dosificaciones mayores de 300 U por tratamiento también pueden administrarse a pacientes con distonía cervical para lograr una respuesta terapéutica. Una sesión de tratamiento puede comprender múltiples tratamientos.

En una realización, la enfermedad neuromuscular es blefaroespasma. Un sujeto que padece de blefaroespasma, por ejemplo, recibe entre aproximadamente 1,25 y 2,5 U de una formulación farmacéutica de la presente invención inyectada en el músculo orbicular medio y lateral de los párpados del párpado superior y en el músculo orbicular

pretarsal lateral de los párpados del párpado inferior. En un ejemplo adicional, el sujeto recibe aproximadamente 1,5 U, aproximadamente 1,6 U, aproximadamente 1,7 U, aproximadamente 1,8 U, aproximadamente 1,9 U, aproximadamente 2,0 U, aproximadamente 2,1 U, aproximadamente 2,2 U, aproximadamente 2,3 U, aproximadamente 2,4 U, aproximadamente 2,5 U, o más, por sitio de inyección. Una sesión de tratamiento puede comprender múltiples tratamientos.

En una realización, la enfermedad neuromuscular es estrabismo. Un sujeto que padece de estrabismo, por ejemplo, recibe entre aproximadamente 1,25 y 2,5 U por sitio de inyección de una formulación farmacéutica de la presente invención. En un ejemplo adicional, el sujeto recibe aproximadamente 1,5 U, aproximadamente 1,6 U, aproximadamente 1,7 U, aproximadamente 1,8 U, aproximadamente 1,9 U, aproximadamente 2,0 U, aproximadamente 2,1 U, aproximadamente 2,2 U, aproximadamente 2,3 U, aproximadamente 2,4 U, aproximadamente 2,5 U, o más, por sitio de inyección para lograr una respuesta terapéutica. En realizaciones, se usan dosificaciones menores para el tratamiento de pequeñas desviaciones. En realizaciones, los músculos verticales y el estrabismo horizontal de menos de 20 diámetros de prisma pueden tratarse con de 1,25 a 2,5 U por sitio de inyección. Una sesión de tratamiento puede comprender múltiples tratamientos.

En una realización, la enfermedad neuromuscular es espasticidad muscular. Un sujeto que padece de espasticidad muscular, por ejemplo, recibe entre aproximadamente 20 y 200 U por tratamiento de una formulación farmacéutica de la presente invención. En un ejemplo adicional, el sujeto recibe entre aproximadamente 20 y 30 U, de 20 a 40 U, de 20 a 60 U, de 20 a 80 U, de 20 a 100 U, de 20 a 125 U, de 20 a 150 U, o de 20 a 175 U por tratamiento se administran a un paciente con espasticidad muscular. En todavía un ejemplo adicional, el sujeto recibe aproximadamente 20 U, aproximadamente 25 U, aproximadamente 30 U, aproximadamente 35 U, aproximadamente 40 U, aproximadamente 45 U, aproximadamente 50 U, aproximadamente 55 U, aproximadamente 60 U, aproximadamente 65 U, aproximadamente 70 U, aproximadamente 75 U, aproximadamente 80 U, aproximadamente 85 U, aproximadamente 90 U, aproximadamente 95 U, aproximadamente 100 U, aproximadamente 105 U, aproximadamente 110 U, aproximadamente 115 U, aproximadamente 120 U, aproximadamente 125 U, aproximadamente 130 U, aproximadamente 135 U, aproximadamente 140 U, aproximadamente 145 U, aproximadamente 150 U, aproximadamente 155 U, aproximadamente 160 U, aproximadamente 165 U, aproximadamente 170 U, aproximadamente 175 U, aproximadamente 180 U, aproximadamente 185 U, aproximadamente 190 U, aproximadamente 195 U, o aproximadamente 200 U por tratamiento se administran a un paciente con espasticidad muscular. En una realización, puede inyectarse el bíceps braquial con entre 100 U y 200 U divididas en 4 sitios de inyección. En una realización, puede inyectarse el flexor radial del carpo con entre 12,5 U y 50 U en 1 sitio de inyección. En una realización, puede inyectarse el flexor cubital del carpo con entre 12,5 U y 50 U en 1 sitio de inyección. En una realización, puede inyectarse el flexor profundo de los dedos con entre 30 U y 50 U en un sitio de inyección. En una realización, puede inyectarse el flexor superficial de los dedos con entre 30 U y 50 U en un único sitio de inyección. Las dosificaciones mayores de 200 U por tratamiento también pueden administrarse a pacientes con espasticidad muscular para lograr una respuesta terapéutica. Una sesión de tratamiento puede comprender múltiples tratamientos.

Tratamiento de dolor

En otra realización, la presente invención proporciona composiciones para su uso en métodos para el tratamiento de dolor que comprenden la etapa de administrar una formulación farmacéutica de la presente invención a un sujeto que lo necesita en una cantidad suficiente para reducir el dolor. En otra realización, el paciente padece de dolor miofascial, cefalea por migraña, cefalea tensional, dolor neuropático, dolor facial, dolor de la zona lumbar, cefalea sinusal, dolor asociado con la enfermedad de la articulación temporomandibular, dolor asociado con espasticidad o distonía cervical, dolor de heridas posquirúrgicas o neuralgia. Una sesión de tratamiento puede comprender múltiples tratamientos.

En una realización, el paciente padece de dolor facial. Un sujeto que padece de dolor facial, por ejemplo, recibe entre aproximadamente 4 y 40 U por tratamiento de una formulación farmacéutica de la presente invención. En un ejemplo adicional, el sujeto recibe entre aproximadamente 4 y 10 U, de 4 a 15 U, de 4 a 20 U, de 4 a 25 U, de 4 a 30 U, de 4 a 35 U, de 7 a 15 U, de 7 a 20 U, de 7 a 25 U, de 7 a 30 U, de 7 a 35 U, o de 7 a 40 U por tratamiento se administran a un paciente que padece de dolor facial. En todavía un ejemplo adicional, el sujeto recibe aproximadamente 4 U, aproximadamente 5 U, aproximadamente 7,5 U, aproximadamente 10 U, aproximadamente 12,5 U, aproximadamente 15 U, aproximadamente 17,5 U, aproximadamente 20,0 U, aproximadamente 22,5 U, aproximadamente 25,0 U, aproximadamente 27,5 U, aproximadamente 30,0 U, aproximadamente 32,5 U, aproximadamente 35 U, aproximadamente 37,5 U, o aproximadamente 40 U por tratamiento se administran a un paciente con dolor facial. Las dosificaciones mayores de 40 U por tratamiento también pueden administrarse a pacientes con dolor facial para lograr una respuesta terapéutica. Una sesión de tratamiento puede comprender múltiples tratamientos.

En una realización, el paciente padece de dolor miofascial. Un sujeto que padece de dolor miofascial, por ejemplo, recibe entre aproximadamente 5 y 100 U por tratamiento de una formulación farmacéutica de la presente invención. En un ejemplo adicional, el sujeto recibe entre aproximadamente 5 y 10 U, de 5 a 20 U, de 5 a 30 U, de 5 a 40 unidades, de 5 a 50 unidades, de 5 a 60 unidades, de 5 a 70 unidades, de 5 a 80 unidades, de 5 a 90 U, de 10 a

20 U, de 10 a 30 U, de 10 a 50 U, o de 10 a 60 U, o de 10 a 70 U, o de 10 a 80 U, de 10 a 90 U, o de 10 a 100 U por tratamiento se administran a un paciente que padece de dolor miofascial. En un ejemplo adicional, el sujeto recibe aproximadamente 5 U, aproximadamente 10 U, aproximadamente 15 U, aproximadamente 20 U, aproximadamente 25 U, aproximadamente 30 U, aproximadamente 35 U, aproximadamente 40 U, aproximadamente 45 U, aproximadamente 50 U, aproximadamente 55 U, aproximadamente 60 U, aproximadamente 65 U, aproximadamente 70 U, aproximadamente 75 U, aproximadamente 80 U, aproximadamente 85 U, aproximadamente 90 U, aproximadamente 95 U, o aproximadamente 100 U por tratamiento se administran a un paciente con dolor miofascial. Las dosificaciones mayores de 100 U por tratamiento también pueden administrarse a pacientes con dolor miofascial para lograr una respuesta terapéutica. Una sesión de tratamiento puede comprender múltiples tratamientos.

En una realización, el sujeto padece de dolor de la zona lumbar. Un sujeto que padece de dolor de la zona lumbar, por ejemplo, recibe entre aproximadamente 15 y 150 U por tratamiento de una formulación farmacéutica de la presente invención. En un ejemplo adicional, el sujeto recibe entre aproximadamente 15 y 30 U, de 15 a 50 U, de 15 a 75 U, de 15 a 100 U, de 15 a 125 U, de 15 a 150 U, de 20 a 100 U, de 20 a 150 U, o de 100 a 150 U por tratamiento se administran a un paciente con dolor de la zona lumbar. En todavía un ejemplo adicional, el sujeto recibe aproximadamente 15 U, aproximadamente 20 U, aproximadamente 25 U, aproximadamente 30 U, aproximadamente 35 U, aproximadamente 40 U, aproximadamente 45 U, aproximadamente 50 U, aproximadamente 55 U, aproximadamente 60 U, aproximadamente 65 U, aproximadamente 70 U, aproximadamente 75 U, aproximadamente 80 U, aproximadamente 85 U, aproximadamente 90 U, aproximadamente 95 U, aproximadamente 100 U, aproximadamente 105 U, aproximadamente 110 U, aproximadamente 115 U, aproximadamente 120 U, aproximadamente 125 U, aproximadamente 130 U, aproximadamente 135 U, aproximadamente 140 U, aproximadamente 145 U, o aproximadamente 150 U por tratamiento se administran a un paciente con dolor de la zona lumbar. Las dosificaciones mayores de 150 U por tratamiento también pueden administrarse a pacientes con dolor de la zona lumbar para lograr una respuesta terapéutica. Una sesión de tratamiento puede comprender múltiples tratamientos.

En una realización, el paciente padece de cefalea por migraña, incluyendo en las que el paciente padece de cefaleas por migraña de 4 horas o más, 15 o más días por mes. Un sujeto que padece de cefalea por migraña, por ejemplo, recibe entre aproximadamente 0,5 y 200 U por tratamiento de una formulación farmacéutica de la presente invención. En un ejemplo adicional, el sujeto recibe entre aproximadamente 5 y 190 U, de 15 a 180 U, de 25 a 170 U, de 35 a 160 U, de 45 a 150 U, de 55 a 140 U, de 65 a 130 U, de 75 a 120 U, de 85 a 110 U, o de 95 a 105 U por tratamiento se administran a un paciente que padece de cefalea por migraña. Una sesión de tratamiento puede comprender múltiples tratamientos.

Por ejemplo, aproximadamente 0,5 U, aproximadamente 1,0 U, aproximadamente 1,5 U, aproximadamente 2,0 U, aproximadamente 2,5 U, aproximadamente 3,0 U, aproximadamente 3,5 U, aproximadamente 4,0 U, aproximadamente 4,5 U, aproximadamente 5,0 U, aproximadamente 5,5 U, aproximadamente 6,0 U, aproximadamente 6,5 U, aproximadamente 7,0 U, aproximadamente 7,5 U, aproximadamente 8,0 U, aproximadamente 8,5 U, aproximadamente 9,0 U, aproximadamente 9,5 U, aproximadamente 10,0 U, aproximadamente 12 U, aproximadamente 15 U, aproximadamente 17 U, aproximadamente 20 U, aproximadamente 22 U, aproximadamente 25 U, aproximadamente 27 U, aproximadamente 30 U, aproximadamente 32 U, aproximadamente 35 U, aproximadamente 37 U, aproximadamente 40 U, aproximadamente 42 U, aproximadamente 45 U, aproximadamente 47 U, o aproximadamente 50 U por sitio de tratamiento se administran a un paciente con cefalea por migraña. Un paciente puede tratarse en múltiples sitios, tales como, por ejemplo, 2 sitios, 3 sitios, 4 sitios, 5 sitios, 6 sitios, 7 sitios, 8 sitios, 9 sitios, 10 sitios, 11 sitios, 12 sitios, 13 sitios, 14 sitios, 15 sitios, 16 sitios, 17 sitios, 18 sitios, 19 sitios, 20 sitios, 21 sitios, 22 sitios, 23 sitios, 24 sitios, 25 sitios, 26 sitios, 27 sitios, 28 sitios, 29 sitios, 30 sitios, 31 sitios, 32 sitios, o más, o similares. En una realización, a un paciente que padece de migraña se le inyecta 31 veces con 5 U por 0,1 ml de inyección, a través de los músculos corrugador (2 inyecciones de 5 U cada una), prócer (1 inyección de 5 U), frontal (4 inyecciones de 5 U cada una), temporal (8 inyecciones de 5 U cada una), occipital (6 inyecciones de 5 U cada una), paraespinal cervical (4 inyecciones de 5 U cada una) y trapecio (6 inyecciones de 5 U cada una). Con la excepción del músculo prócer que puede inyectarse en la línea media, todos los músculos pueden, en determinadas realizaciones, inyectarse de manera bilateral con la mitad de los sitios de inyección en el lado izquierdo y la mitad en el lado derecho de la cabeza y el cuello. Las dosificaciones mayores de 200 U por tratamiento también pueden administrarse a pacientes con cefalea por migraña para lograr una respuesta terapéutica. Una sesión de tratamiento puede comprender múltiples tratamientos.

En una realización, el paciente padece de cefalea sinusal. Un sujeto que padece de cefalea sinusal, por ejemplo, recibe entre aproximadamente 4 y 40 U por tratamiento de una formulación farmacéutica de la presente invención. En un ejemplo adicional, el sujeto recibe entre aproximadamente 4 y 10 U, de 4 a 15 U, de 4 a 20 U, de 4 a 25 U, de 4 a 30 U, de 4 a 35 U, de 7 a 15 U, de 7 a 20 U, de 7 a 25 U, de 7 a 30 U, de 7 a 35 U, o de 7 a 40 U por tratamiento se administran a un paciente que padece de cefalea sinusal. En todavía un ejemplo adicional, el sujeto recibe aproximadamente 4 U, aproximadamente 5 U, aproximadamente 7,5 U, aproximadamente 10 U, aproximadamente 12,5 U, aproximadamente 15 U, aproximadamente 17,5 U, aproximadamente 20,0 U, aproximadamente 22,5 U, aproximadamente 25,0 U, aproximadamente 27,5 U, aproximadamente 30,0 U, aproximadamente 32,5 U, aproximadamente 35 U, aproximadamente 37,5 U, o aproximadamente 40 U por tratamiento se administran a un

paciente con cefalea sinusal. Las dosificaciones mayores de 40 U por tratamiento también pueden administrarse a pacientes con cefalea sinusal para lograr una respuesta terapéutica. Una sesión de tratamiento puede comprender múltiples tratamientos.

5 En una realización, el paciente padece de cefalea tensional. Un sujeto que padece de cefalea tensional, por ejemplo, recibe entre aproximadamente 5 y 50 U por tratamiento de una formulación farmacéutica de la presente invención. En un ejemplo adicional, el sujeto recibe entre aproximadamente 5 y 10 U, de 5 a 15 U, de 5 a 20 U, de 5 a 25 U, de 5 a 30 U, de 5 a 35 U, de 5 a 40 U, de 5 a 45 U, de 10 a 20 U, de 10 a 25 U, de 10 a 30 U, de 10 a 35 U, de 10 a 40 U, o de 10 a 45 U por tratamiento se administran a un paciente con cefalea tensional. En todavía un ejemplo
10 adicional, el sujeto recibe aproximadamente 5 U, aproximadamente 10 U, aproximadamente 20 U, aproximadamente 25 U, aproximadamente 30 U, aproximadamente 35 U, aproximadamente 40 U, aproximadamente 45 U, o aproximadamente 50 U por tratamiento se administran a un paciente con cefalea tensional. En una realización, a un paciente que padece de cefalea tensional se le inyecta 31 veces con 5 U por 0,1 ml de inyección, a través de los
15 músculos corrugador (2 inyecciones de 5 U cada una), prócer (1 inyección de 5 U), frontal (4 inyecciones de 5 U cada una), temporal (8 inyecciones de 5 U cada una), occipital (6 inyecciones de 5 U cada una), paraespinal cervical (4 inyecciones de 5 U cada una) y trapecio (6 inyecciones de 5 U cada una). Con la excepción del músculo prócer que puede inyectarse en la línea media, todos los músculos pueden, en determinadas realizaciones, inyectarse de manera bilateral con la mitad de los sitios de inyección en el lado izquierdo y la mitad en el lado derecho de la cabeza y el cuello. Las dosificaciones mayores de 200 U por tratamiento también pueden administrarse a pacientes
20 con cefalea tensional para lograr una respuesta terapéutica. Una sesión de tratamiento puede comprender múltiples tratamientos.

En una realización, el paciente padece de cefalea sinusal o dolor facial asociado con sinusitis crónica aguda o recurrente. Por ejemplo, puede administrarse una formulación farmacéutica de la presente invención a la mucosa
25 nasal o a las estructuras subcutáneas que recubren los senos paranasales, en la que la administración de la formulación reduce la cefalea y/o el dolor facial asociado con sinusitis crónica aguda o recurrente. En realizaciones adicionales, puede administrarse cualquiera de las formulaciones farmacéuticas de la presente invención a la mucosa nasal o a las estructuras subcutáneas que recubren los senos paranasales, tales como sobre uno o más de los senos paranasales seleccionados del grupo que consiste en: etmoides; maxilar; mastoideo; frontal; y esfenoidal.
30 En otra realización, las estructuras subcutáneas que recubren los senos paranasales se encuentran dentro de una o más de las áreas seleccionadas del grupo que consiste en: frente; mejilla; temporal; auricular posterior; y labio. En realizaciones, se administran múltiples inyecciones de 5 U cada una para tratar la cefalea sinusal o el dolor facial asociado con sinusitis crónica aguda o recurrente.

35 En otra realización, a un paciente que padece de cefalea sinusal o dolor facial asociado con sinusitis crónica aguda o recurrente se le trata mediante la administración de cualquiera de las formulaciones farmacéuticas de la presente invención a un área afectada del paciente. En una realización adicional, las formulaciones farmacéuticas divulgadas en el presente documento se administran a las proyecciones de un nervio trigémino que inerva un seno.

40 Los pacientes que padecen de cefalea sinusal o dolor facial asociado con sinusitis crónica aguda o recurrente a menudo muestran síntomas que incluyen rinitis, hipersecreción sinusal y/o descarga nasal purulenta. En una realización, los pacientes tratados con las formulaciones farmacéuticas de la presente invención muestran síntomas de hipersecreción sinusal y descarga nasal purulenta.

45 Las realizaciones de la presente invención también proporcionan composiciones para su uso en métodos para el tratamiento de un paciente que padece de cefalea sinusal o dolor facial asociado con sinusitis crónica aguda o recurrente, en los que el sujeto padece de neuralgia. En determinadas realizaciones, la neuralgia es neuralgia del trigémino. En otra realización, la neuralgia está: asociada con fuerzas compresivas sobre un nervio sensorial; asociada con daño nervioso intrínseco, enfermedad desmielinizante o un trastorno genético; asociada con un
50 trastorno metabólico; asociada con enfermedad vascular neurológica central; o asociada con traumatismo. En otra realización de la presente invención, el dolor está asociado con extracción o reconstrucción dental.

Tratamiento de trastornos urológicos

55 En una realización, la invención también proporciona composiciones para su uso en métodos para el tratamiento de un paciente que padece de vejiga hiperactiva (OAB), tal como, por ejemplo, la debida a un estado neural (NOAB), o idiopático OAB (IOAB). Por ejemplo, pueden administrarse formulaciones farmacéuticas de la presente invención en la vejiga o su proximidad, por ejemplo, el detrusor, en el que la administración de la formulación reduce la necesidad imperiosa de orinar asociada con vejiga hiperactiva. En determinadas realizaciones, la dosificación puede ser, por
60 ejemplo, de 200 U, o más, o menos, o similares. Por ejemplo, la dosificación puede ser de aproximadamente 15 U, aproximadamente 20 U, aproximadamente 25 U, aproximadamente 30 U, aproximadamente 35 U, aproximadamente 40 U, aproximadamente 45 U, aproximadamente 50 U, aproximadamente 55 U, aproximadamente 60 U, aproximadamente 65 U, aproximadamente 70 U, aproximadamente 75 U, aproximadamente 80 U, aproximadamente 85 U, aproximadamente 90 U, aproximadamente 95 U, aproximadamente 100 U, aproximadamente 105 U,
65 aproximadamente 110 U, aproximadamente 115 U, aproximadamente 120 U, aproximadamente 125 U, aproximadamente 130 U, aproximadamente 135 U, aproximadamente 140 U, aproximadamente 145 U,

aproximadamente 150 U, aproximadamente 160 U, aproximadamente 170 U, aproximadamente 180 U, aproximadamente 190 U, aproximadamente 200 U, aproximadamente 210 U, aproximadamente 220, aproximadamente 230 U, aproximadamente 240 U, o más, o similares, por tratamiento. A un paciente se le puede inyectar en múltiples sitios, tales como, por ejemplo, 2 sitios, 3 sitios, 4 sitios, 5 sitios, 6 sitios, 7 sitios, 8 sitios, 9 sitios, 10 sitios, 11 sitios, 12 sitios, 13 sitios, 14 sitios, 15 sitios, 16 sitios, 17 sitios, 18 sitios, 19 sitios, 20 sitios, 21 sitios, 22 sitios, 23 sitios, 24 sitios, 25 sitios, 26 sitios, 27 sitios, 28 sitios, 29 sitios, 30 sitios, 31 sitios, 32 sitios, 33 sitios, 34 sitios, 35 sitios, 36 sitios, 37 sitios, 38 sitios, o más, o similares. En una realización, los pacientes que padecen de OAB se tratan con 30 inyecciones de 1 ml de aproximadamente 6,7 U por inyección en el músculo detrusor.

En una realización, la invención también proporciona composiciones para su uso en métodos para el tratamiento de un paciente que padece de hiperactividad neurógena del detrusor (NDO), tal como la debida a un estado neurológico. Por ejemplo, pueden administrarse formulaciones farmacéuticas de la presente invención en la vejiga o su proximidad, por ejemplo, el detrusor, en el que la administración de la formulación reduce la necesidad imperiosa de orinar asociada con vejiga hiperactiva. En determinadas realizaciones, la dosificación puede ser, por ejemplo, de 200 U, o más, o menos, o similares. Por ejemplo, la dosificación puede ser de aproximadamente 15 U, aproximadamente 20 U, aproximadamente 25 U, aproximadamente 30 U, aproximadamente 35 U, aproximadamente 40 U, aproximadamente 45 U, aproximadamente 50 U, aproximadamente 55 U, aproximadamente 60 U, aproximadamente 65 U, aproximadamente 70 U, aproximadamente 75 U, aproximadamente 80 U, aproximadamente 85 U, aproximadamente 90 U, aproximadamente 95 U, aproximadamente 100 U, aproximadamente 105 U, aproximadamente 110 U, aproximadamente 115 U, aproximadamente 120 U, aproximadamente 125 U, aproximadamente 130 U, aproximadamente 135 U, aproximadamente 140 U, aproximadamente 145 U, aproximadamente 150 U, aproximadamente 160 U, aproximadamente 170 U, aproximadamente 180 U, aproximadamente 190 U, aproximadamente 200 U, aproximadamente 210 U, aproximadamente 220, aproximadamente 230 U, aproximadamente 240 U, o más, o similares, por tratamiento. A un paciente se le puede inyectar en múltiples sitios, tales como, por ejemplo, 2 sitios, 3 sitios, 4 sitios, 5 sitios, 6 sitios, 7 sitios, 8 sitios, 9 sitios, 10 sitios, 11 sitios, 12 sitios, 13 sitios, 14 sitios, 15 sitios, 16 sitios, 17 sitios, 18 sitios, 19 sitios, 20 sitios, 21 sitios, 22 sitios, 23 sitios, 24 sitios, 25 sitios, 26 sitios, 27 sitios, 28 sitios, 29 sitios, 30 sitios, 31 sitios, 32 sitios, o más, o similares. En una realización, los pacientes que padecen de NDO se tratan con 30 inyecciones de 1 ml de aproximadamente 6,7 U por inyección en el músculo detrusor.

Tratamiento de características cosméticas

En otra realización, la presente invención proporciona métodos para modificar de manera cosmética características de los tejidos blandos que comprenden la etapa de administrar al menos una formulación farmacéutica de la presente invención a un sujeto que lo necesita en una cantidad suficiente para modificar dichas características. En una realización adicional, la formulación farmacéutica se administra a través de inyección transcutánea o transmucosa o bien en un único foco o bien en múltiples focos.

En realizaciones, las formulaciones farmacéuticas de la presente invención se administran en la cara o el cuello del sujeto. En una realización adicional, las formulaciones farmacéuticas de la presente invención se administran al sujeto en una cantidad suficiente para reducir ritidos. Por ejemplo, la formulación puede administrarse entre las cejas del sujeto en una cantidad suficiente para reducir las líneas verticales entre las cejas y en el puente de la nariz. Las formulaciones farmacéuticas también pueden administrarse cerca o bien de uno o bien de ambos ojos del sujeto en una cantidad suficiente para reducir las líneas en las comisuras palpebrales. En una realización, las composiciones de la invención pueden inyectarse de manera local para suavizar la piel. En otra realización, las formulaciones farmacéuticas de la presente invención también pueden administrarse a la frente del sujeto en una cantidad suficiente para reducir las líneas horizontales en dicha frente. En aún otra realización de la presente invención, la formulación farmacéutica se administra al cuello del sujeto en una cantidad suficiente para reducir las cintas musculares en el cuello. En una realización, una composición farmacéutica se aplica al músculo masetero para relajar el músculo y/o disminuir la masa del masetero.

En una realización adicional, el paciente padece de arrugas faciales. Un sujeto que padece de arrugas faciales, por ejemplo, puede recibir entre aproximadamente 1 y 100 U por tratamiento de una formulación farmacéutica de la presente invención. En un ejemplo adicional, el sujeto recibe entre aproximadamente 1 y 10 U, de 1 a 20 U, de 1 a 30 U, de 1 a 40 U, de 1 a 50 U, de 1 a 60 U, de 1 a 70 U, de 1 a 80 U, de 1 a 90 U, de 5 a 20 U, de 5 a 30 U, de 5 a 40 U, de 5 a 50 U, de 5 a 60 U, de 5 a 70 U, de 5 a 80 U, de 5 a 90 U, o de 5 a 100 U por tratamiento se administran a un paciente con un trastorno inflamatorio. En todavía un ejemplo adicional, el sujeto recibe aproximadamente 1 U, aproximadamente 10 U, aproximadamente 20 U, aproximadamente 30 U, aproximadamente 40 U, aproximadamente 50 U, aproximadamente 60 U, aproximadamente 70 U, aproximadamente 80 U, aproximadamente 90 U, o aproximadamente 100 U por tratamiento se administran a un paciente. Las dosificaciones mayores de 100 U por tratamiento también pueden administrarse a pacientes que padecen de inflamación o un trastorno inflamatorio para lograr una respuesta terapéutica.

Tratamiento de inflamación

En otra realización, la presente invención proporciona composiciones para su uso en métodos para el tratamiento de inflamación que comprenden la etapa de administrar una formulación farmacéutica de la presente invención a un sujeto que lo necesita en una cantidad suficiente para reducir la inflamación. En determinadas realizaciones, las formulaciones farmacéuticas de la presente invención se administran a un paciente sin producir debilidad muscular. En una realización, las formulaciones farmacéuticas de la presente invención se administran a pacientes con un estado inflamatorio. En determinadas realizaciones, el estado inflamatorio es inflamación neurógena. En otra realización, el sujeto padece de artritis reumatoide o una enfermedad inflamatoria gastrointestinal.

En una realización adicional, el paciente padece de un trastorno inflamatorio. Un sujeto que padece de un trastorno inflamatorio, por ejemplo, recibe entre aproximadamente 1 y 100 U por tratamiento de una formulación farmacéutica de la presente invención. En un ejemplo adicional, el sujeto recibe entre aproximadamente 1 y 10 U, de 1 a 20 U, de 1 a 30 U, de 1 a 40 U, de 1 a 50 U, de 1 a 60 U, de 1 a 70 U, de 1 a 80 U, de 1 a 90 U, de 5 a 20 U, de 5 a 30 U, de 5 a 40 U, de 5 a 50 U, de 5 a 60 U, de 5 a 70 U, de 5 a 80 U, de 5 a 90 U, o de 5 a 100 U por tratamiento se administran a un paciente con un trastorno inflamatorio. En todavía un ejemplo adicional, el sujeto recibe aproximadamente 1 U, aproximadamente 10 U, aproximadamente 20 U, aproximadamente 30 U, aproximadamente 40 U, aproximadamente 50 U, aproximadamente 60 U, aproximadamente 70 U, aproximadamente 80 U, aproximadamente 90 U, o aproximadamente 100 U por tratamiento se administran a un paciente. Las dosificaciones mayores de 100 U por tratamiento también pueden administrarse a pacientes que padecen de inflamación o un trastorno inflamatorio para lograr una respuesta terapéutica.

Tratamiento de estados cutáneos

Una composición para su uso en un método dentro del alcance de la presente invención para el tratamiento de un estado cutáneo puede tener la etapa de administración local de una neurotoxina botulínica a una ubicación de un estado cutáneo de un paciente, tal como a la cara, la mano o el pie de un paciente. La neurotoxina puede administrarse de manera local en una cantidad de entre aproximadamente 10^{-3} unidades/kg de peso del paciente y aproximadamente 35 unidades/kg de peso del paciente. Por ejemplo, la neurotoxina se administra de manera local en una cantidad de entre aproximadamente 10^{-2} U/kg y aproximadamente 25 U/kg de peso del paciente. En un ejemplo adicional, la neurotoxina se administra en una cantidad de entre aproximadamente 10^{-1} U/kg y aproximadamente 15 U/kg. En una composición para su uso en un método dentro del alcance de la presente invención, la neurotoxina se administra de manera local en una cantidad de entre aproximadamente 1 U/kg y aproximadamente 10 U/kg. En una práctica clínica puede ser ventajoso administrar desde 1 U hasta 3000 U de una neurotoxina, tal como toxina botulínica tipo A o B, a una ubicación de trastorno cutáneo mediante aplicación tópica o mediante administración subdérmica, para tratar eficazmente el trastorno de la piel.

La administración de toxina botulínica puede llevarse a cabo en múltiples sitios en la piel, en la que los sitios de inyecciones adyacentes están separados por de aproximadamente 0,1 a 10 cm, o de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5 cm, por ejemplo, por de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 3 cm. Las toxinas pueden ser cualquiera de las toxinas botulínicas A, B, C, D, E, F o G. Las cantidades administradas pueden variar entre 0,1 y 1000 U, o de aproximadamente 1 a aproximadamente 40, o desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 10 U, dependiendo de las especificaciones del fabricante, la clase de la toxina y el modo de administración. El intervalo de tiempo repetido para estas administraciones para el mantenimiento del cambio deseado varía sustancialmente según la ubicación de la inyección, el estado que va a ajustarse y el estado del paciente. Por tanto, el tiempo repetido puede variar desde aproximadamente 1 semana hasta aproximadamente 50 semanas, sin embargo un intervalo común es de aproximadamente 4 a aproximadamente 25 semanas, o incluso de aproximadamente 12 semanas a aproximadamente 16 semanas.

Las distancias entre administraciones, por ejemplo, inyecciones, puede variar desde aproximadamente 1 mm hasta aproximadamente 10 cm, adecuadamente desde aproximadamente 5 mm hasta aproximadamente 5 cm, y más habitualmente desde aproximadamente 1 cm hasta aproximadamente 3 cm. Por tanto, por ejemplo, puede administrarse de manera adecuada la toxina botulínica A mediante inyección intradérmica entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 10 U a una separación de desde aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 10 cm.

En otra realización, la presente invención proporciona composiciones para su uso en métodos para el tratamiento de trastornos cutáneos que comprenden la etapa de administrar una formulación farmacéutica de la presente invención a un sujeto que lo necesita en una cantidad suficiente para reducir una secreción sebácea o mucosa. En realizaciones adicionales, las formulaciones farmacéuticas de la presente invención se administran a un paciente sin producir debilidad muscular. En determinadas realizaciones, las formulaciones farmacéuticas de la presente invención se inyectan en uno o más sitios de un párpado o una conjuntiva. En otra realización, las formulaciones de la presente invención se administran a una superficie corporal.

En otra realización, las formulaciones farmacéuticas se administran en una cantidad suficiente para reducir el crecimiento cutáneo bacteriano o fúngico, incluyendo pero sin limitarse a, *Staphylococcus*; *Streptococcus* y *Moraxella*. Por ejemplo, las formulaciones farmacéuticas de la presente invención se administran a un área

seleccionada del grupo que consiste en: párpado; cuero cabelludo; pies; ingle; y axila para reducir la infección cutánea.

Ejemplos

Ejemplo 1: actividades y estabilidades de composiciones farmacéuticas de *Clostridium* sólidas a modo de ejemplo con relación a las formulaciones de la técnica anterior

Se prepararon las disoluciones de toxina botulínica a granel mezclando una alícuota apropiada de una toxina botulínica tipo A con varias disoluciones de vehículo tal como se describe en las siguientes tablas 1-3. Se cargaron las disoluciones en viales de vidrio y se liofilizaron usando condiciones de liofilización convencionales. Se sometió a prueba la potencia de las formulaciones liofilizadas mediante el ensayo de potencia basado en células (CBPA) después de la reconstitución de los liófilos con solución salina. Los resultados de recuperación de potencia después de la liofilización y después del almacenamiento a temperaturas indicadas se proporcionan en las tablas y se normalizan con respecto a la potencia diana (cantidad conocida de toxinas que se añadieron a las formulaciones). Las potencias de las composiciones sólidas preparadas según aspectos de la presente invención se compararon con las formulaciones de la técnica anterior tal como se muestra en las tablas 1-3.

Tabla 1: (la formulación 1 no forma parte de la invención y se proporciona sólo a título informativo)

Formulación	Excipiente, % p/p							Tampón	Potencia normalizada, almacenamiento a 25°C				Potencia normalizada, almacenamiento a 40°C	
	Trehalosa	Sacarina	Tween -20	P-188	NaCl	L-Met	N-acetil-L-cisteína		potencia, T0	potencia, 3 meses	potencia, 6 meses	potencia, 1 mes	potencia, 3 meses	potencia, 6 meses
Técnica anterior 1	3		0,04		0,9	0,2		Agua	80,60%	86,40%	80,80%	74,80%	70,30%	24,00%
Técnica anterior 2	2			4				Histidina 20 mM, pH 5,5	81,50%	68,60%	68,00%	64,80%	57,80%	46,80%
Formulación 1	2			4			0,03	Histidina 20 mM, pH 5,5	98,60%	91,90%	86,90%	86,50%	77,90%	62,30%

Tabla 2: (las formulaciones 2 y 3 no forman parte de la invención y se proporcionan sólo a título informativo)

Formu- lación	Excipiente, % p/p							Tampón	Potencia normalizada		
	Treha- losa	Saca- rosa	Tween -20	P- 188	NaCl	L- Met	N-acetil- L-cisteína		poten- cia, T0	poten- cia, 1 mes, -20°C	poten- cia, 1 mes, 40°C
Técnica anterior 2	2			4				Histi- dina 20 mM, pH 5,5	87,15%	88,95%	76,32%
Técnica anterior 3		3	0,04		0,9	0,2		Agua	84,06%	85,18%	72,86%
Formu- lación 2	2			4		0,2		Histi- dina 20 mM, pH 6,0	98,60%	120,85%	92,17%
Formu- lación 3	8		0,04				0,03	Histi- dina 20 mM, pH 6,0	105,20%	110,05%	96,89%

Tabla 3: (las formulaciones 2 y 4 no forman parte de la invención y se proporcionan sólo a título informativo)

Formu- lación	Excipiente, % p/p							Tampón	Potencia normalizada, almacenamiento a 25°C		
	Treha- losa	Saca- rosa	Tween -20	P- 188	NaCl	L- Met	N-acetil- L- cisteína		potencia, T0	potencia, 3 meses	potencia, 7,5 meses
Técnica anterior 2	2			4				Histi- dina 20 mM, pH 5,5	87,15%	78,00%	78,00%
Formu- lación 2	2			4		0,2		Histi- dina 20 mM, pH 6,0	98,60%	97,00%	98,00%
Formu- lación 4	8			0,6		0,2		Histi- dina 20 mM, pH 6,0	86,48%	83,00%	84,00%

Ejemplo 2: Actividades de composiciones farmacéuticas de *Clostridium* líquidas en presencia o ausencia de antioxidantes

Se prepararon disoluciones de productos farmacológicos a granel mezclando una alícuota apropiada del principio activo NTBo/A (DS) con tres disoluciones diferentes de vehículo tal como se muestra en la tabla 4. Las tres formulaciones contenían el 8% p/p de trehalosa, el 4% p/p de P188 y tampón de histidina 20 mM a pH 6,0. La formulación 10 no contenía antioxidante. Las formulaciones 11 y 12 contenían NAC y metionina, respectivamente. Se cargaron las disoluciones a granel en viales de vidrio de 2 ml (carga de 1,25 ml), y se sellaron con tapón de goma y carcasa de aluminio. Se sometió a prueba la potencia de las formulaciones mediante el ensayo de potencia basado en células (CBPA) después del llenado (tiempo cero, t0) y almacenamiento durante un mes a cuatro temperaturas (-70, 5, 25 y 40°C). Los resultados de la prueba de potencia se proporcionan en la tabla 4. De manera breve, la formulación que contiene metionina (n.º 12) retuvo su potencia después de un mes de almacenamiento a las cuatro temperaturas, incluyendo 40°C, mientras que la formulación sin antioxidante perdió aproximadamente el

15% de potencia a 25°C y perdió esencialmente toda la actividad (es decir, inactivación completa) a 40°C. Un segundo antioxidante sometido a prueba, N-acetil-L-cisteína, aceleró la pérdida de potencia en comparación con la formulación sin antioxidante, demostrando que la N-acetil-L-cisteína actuó como prooxidante en esta formulación.

5 Tabla 4: (las formulaciones 10 a 12 no forman parte de la invención y se proporcionan sólo a título informativo)

Formulación	Antioxidante	Potencia, U/ml				
		T0	1 mes, -70°C	1 mes, 5°C	1 mes, 25°C	1 mes, 40°C
Formulación 10	Sin antioxidante	128	135	135	106	0,225
Formulación 11	N-acetil-L-cisteína, 0,2% p/p	128	133	129	61	0,2
Formulación 12	L-metionina, 0,2% p/p	133	146	146	145	138

Ejemplo 3: impacto de antioxidantes a modo de ejemplo sobre la estabilidad de formulaciones líquidas a modo de ejemplo

10 Se prepararon disoluciones de productos farmacológicos a granel mezclando una alícuota apropiada del principio activo NTBo/A (DS) con diferentes antioxidantes tal como se muestra en la tabla 5. Todas las formulaciones contenían el 8% p/p de trehalosa, el 4% p/p de P188, tampón de histidina 20 mM a pH 6,0 y uno o más antioxidantes tal como se enumeran. La potencia diana fue de 100 U/ml. Se cargaron las disoluciones a granel en viales de vidrio de 2 ml (carga de 1,25 ml), y se sellaron con tapón de caucho y carcasa de aluminio. Se sometió a prueba la potencia de las formulaciones mediante el ensayo de potencia basado en células (CBPA) después del llenado (tiempo cero, t0) y almacenamiento durante dos semanas y 1 mes a 40°C. Los resultados de la prueba de potencia se proporcionan en la tabla 5.

20 Tabla 5: (las formulaciones 20-25 y 28 no forman parte de la invención y se proporcionan sólo a título informativo)

Formulación	Toxina U/ml	% de Tre	% de P188	Tampón	% de NAC	% de Met	% de TRP	% de GSH	% de NaSul	% de PrpGal	% de EDTA	Ti, U/ml	2 sem./ 40°C U/ml	1 mes/ 40°C U/ml
Formulación 20	100	8	4	His 20 mM, pH 6,0		0,2						126	129	130
Formulación 21	100	8	4	His 20 mM, pH 6,0			0,2					127	13,71	NT
Formulación 22	100	8	4	His 20 mM, pH 6,0				0,2				123	3,76	NT
Formulación 23	100	8	4	His 20 mM, pH 6,0					0,2			23,7	0,161	NT
Formulación 24	100	8	4	His 20 mM, pH 6,0						0,2		0,164	0,150	NT
Formulación 25	100	8	4	His 20 mM, pH 6,0	0,2		0,2					133	0,253	NT
Formulación 26	100	8	4	His 20 mM, pH 6,0	0,2						0,03	129	127	127

ES 2 755 815 T3

For- mu- la- ción 27	100	8	4	His 20 mM, pH 6,0	0,2		0,2				0,03	129	125	122
For- mu- la- ción 28	100	8	4	His 20 mM, pH 6,0			0,2	0,2				126	2,45	NT

Tre = trehalosa.

P188 = poloxámero 188.

NAC = N-acetil-L-cisteína.

5 Met = metionina.

TRP = L-triptófano.

GSH = L-glutatión.

NaSul = sulfito de sodio.

PrpGal = galato de propilo.

10 EDTA = ácido etilendiaminotetraacético, sal de sodio.

His = L-histidina.

Ti: tiempo cero, actividad residual expresada en U/ml

2 sem./40°C: 2 semanas a 40°C, actividad residual expresada en U/ml

1 mes/40°C: 1 mes a 40°C, actividad residual expresada en U/ml

15 Pueden realizarse muchas alteraciones y modificaciones por los expertos habituales en la técnica, sin apartarse del alcance de la divulgación.

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica, que comprende:
 - (i) un principio activo de toxina de *Clostridium*;
 - (ii) un agente de tonicidad;
 - (iii) un poloxámero y/o un polisorbato; y
 - (iv) un antioxidante, en la que

el antioxidante comprende uno o más de metionina y N-acetil-cisteína, y en la que el antioxidante comprende además sal de sodio del ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) o un análogo de EDTA.
2. Composición según la reivindicación 1, que comprende toxina botulínica, y/o que comprende trehalosa.
3. Composición según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, que comprende poloxámero 188 y/o polisorbato 20.
4. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende toxina botulínica, trehalosa, uno de poloxámero 188 o polisorbato 20, y una de metionina o N-acetil-cisteína.
5. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende toxina botulínica, trehalosa, poloxámero 188 y metionina,

en la que las cantidades en peso relativas (% p/p) de trehalosa, poloxámero 188 y metionina están opcionalmente dentro de los siguientes intervalos:

trehalosa	de 1 a 10
poloxámero 188	de 0,5 a 5
metionina	de 0,1 a 0,3.
6. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende toxina botulínica, trehalosa, polisorbato 20 y metionina,

en la que las cantidades en peso relativas (% p/p) de trehalosa, polisorbato 20 y metionina están opcionalmente dentro de los siguientes intervalos:

trehalosa	de 1 a 10
polisorbato 20	de 0,02 a 0,06
metionina	de 0,1 a 0,3.
7. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende toxina botulínica, trehalosa, poloxámero 188 y N-acetil-cisteína.
8. Composición según la reivindicación 7, en la que las cantidades en peso relativas (% p/p) de trehalosa, poloxámero 188 y N-acetil-cisteína están dentro de los siguientes intervalos:

trehalosa	de 1 a 10
poloxámero 188	de 0,5 a 5
N-acetil-cisteína	de 0,01 a 0,5.
9. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende toxina botulínica, trehalosa, polisorbato 20 y N-acetil-cisteína.
10. Composición según la reivindicación 9, en la que las cantidades en peso relativas (% p/p) de trehalosa, polisorbato 20 y N-acetil-cisteína están dentro de los siguientes intervalos:

trehalosa	de 1 a 10
-----------	-----------

		polisorbato 20	de 0,02 a 0,06
		N-acetil-cisteína	de 0,01 a 0,5
5	11.	Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que comprende histidina, y/o que no comprende ninguna proteína de origen animal.	
10	12.	Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en la que la cantidad en peso relativa (% p/p) de EDTA oscila desde aproximadamente 0,01 hasta 0,10.	
	13.	Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en la que la composición es una formulación sólida, o	
15		en la que la composición es una formulación líquida y tiene un pH de desde 5 hasta 7.	
	14.	Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 8, 10, y 12, en la que la composición es una formulación sólida y la cantidad en peso relativa (% p/p) de N-acetil-cisteína es de 0,01 a 0,05.	
20	15.	Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10 y 12, en la que la composición es una formulación líquida y tiene un pH de desde 5 hasta 7, en la que la cantidad en peso relativa de N-acetil-cisteína es de 0,1 a 0,5.	
25	16.	Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para su uso en métodos para el tratamiento de enfermedades, trastornos y estados que comprenden la etapa de administrar la composición a un sujeto que lo necesita.	
30	17.	Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 16, en la que las enfermedades, los trastornos y estados se seleccionan de enfermedades neuromusculares, dolor, trastornos psicológicos, trastornos urológicos, inflamación y trastornos de la piel.	
	18.	Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 16, en la que el trastorno es depresión.	
35	19.	Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 16, en la que el estado es arritmia cardíaca.	
40	20.	Método cosmético para modificar de manera cosmética características de los tejidos blandos, que comprende la etapa de administrar al menos una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 a un sujeto que lo necesita.	