(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 759 372**

(51) Int. CI.:

A61K 38/48 (2006.01) ***A61K 47/69*** (2007.01)
A61K 9/06 (2006.01)
A61K 47/34 (2007.01)
A61K 8/64 (2006.01)
A61Q 19/08 (2006.01)
A61K 8/90 (2006.01)
A61K 41/00 (2006.01)
A61K 8/04 (2006.01)
A61K 47/60 (2007.01)
A61K 47/64 (2007.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.02.2009 PCT/US2009/033752**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **27.08.2009 WO09105369**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.02.2009 E 09712268 (3)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.09.2019 EP 2257304**

(54) Título: **Composiciones farmacéuticas que contienen poloxámero de liberación sostenida**

(30) Prioridad:

22.02.2008 US 36139

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.05.2020

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

HUNT, TERRENCE, J.

(74) Agente/Representante:

MARTÍN BADAJOZ, Irene

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composiciones farmacéuticas que contienen poloxámero de liberación sostenida

Antecedentes

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas termosensibles, termorreversibles, y en particular a composiciones farmacéuticas de toxina botulínica de liberación sostenida, gelificables (termosensibles) formuladas con un poloxámero, para su uso en un método de tratamiento de una afección y a métodos de tratamiento de un estado cosmético, tal como se especifica adicionalmente por las reivindicaciones.

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

Para la estabilidad en almacenamiento y la 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 la administración a un paciente. Alternativamente, la composición farmacéutica puede formularse como una disolución o suspensión acuosa lista para usar. Una composición farmacéutica puede contener un principio activo proteínico. Desafortunadamente, un principio activo proteico puede ser muy difícil de estabilizar (es decir, mantenido en un estado en el que se minimiza la pérdida de actividad biológica), dando como resultado de ese modo una pérdida de proteína y/o pérdida de actividad de proteínas durante la formulación, la reconstitución (si se requiere) y durante el periodo de almacenamiento antes del uso de una composición farmacéutica que contiene proteínas. Los problemas de estabilidad pueden ocurrir debido a la desnaturalización, degradación, dimerización y/o polimerización de proteínas. Se han usado diversos excipientes, tales como albúmina y gelatina con diferentes grados de éxito para tratar y estabilizar un principio activo proteico presente en una composición farmacéutica. De manera adicional, se han usado crioprotectores tales como alcoholes para reducir la desnaturalización de proteínas en las condiciones de congelación de la liofilización.

Se conocen composiciones farmacéuticas termosensibles, que forman geles *in-situ*. Véase, por ejemplo, la patente estadounidense 5.278.201. Los poloxámeros son copolímeros de bloque no tóxicos de poli(óxido de etileno), poli(óxido de propileno) y poli(óxido de etileno) (PEO-PPO-PEO). Determinados poloxámeros muestran gelificación térmica reversible. Por tanto, una disolución de una proteína y un poloxámero preparada a bajas temperaturas e inyectada formará un gel a medida que se calienta hasta la temperatura corporal. Posteriormente, la proteína se libera lentamente desde el gel. Se ha preparado una formulación gelificable, termorreversible, que comprende poloxámero 407 a una concentración del 22% en peso con los fármacos de proteína modelo α-quimotripsina y lactato deshidrogenasa. Stratton L., *et al.*, Drug delivery matrix containing native protein precipitates suspended in a poloxamer gel, J Pharm Sci 86(9); 1006-1010, septiembre de 1996. Se han elaborado formulaciones de determinadas proteínas adhesivas y poloxámero 127. Huang K., *et al.*, Synthesis and characterization of self assembling block copolymers containing adhesive moieties, Polymer Preprints 2001, 42(2), 147-148. De manera adicional, se han usado poloxámero 188 y poloxámero 407 como excipientes en composiciones farmacéuticas de fármacos de proteínas. Jeong B., *et al.*, Thermosensitive sol-gel reversible hydrogels, Adv Drug Del Rev, 54(1); 37-51, 17 de enero de 2002. La solicitud de patente publicada WO 2007/041664 divulga el uso de una composición farmacéutica que comprende una toxina botulínica y un poloxámero 188.

Se han usado toxinas botulínicas para diversos propósitos terapéuticos y cosméticos que incluyen el tratamiento de distonía cervical, blefaroespasmo, estrabismo, espasticidad, cefalea, hiperhidrosis, vejiga hiperactiva, rinitis, bruxismo, hipertrofia prostática benigna, acalasia, anismo, disfunción del esfínter de Oddi, acné, temblores, parálisis cerebral juvenil y arrugas faciales.

El documento WO 2004/084839 A2 describe un método de tratamiento de un trastorno relacionado con neuronas sensitivas, que comprende la etapa de aplicar por vía transdérmica una cantidad farmacéuticamente eficaz de toxina botulínica de tipo A un área afectada de un humano que muestra síntomas del trastorno relacionado con neuronas sensitivas, así como una crema tópica y un parche transdérmico que contiene toxina botulínica de tipo A como principio activo.

Stratton, L. P. *et al.* (Journal Of Pharmaceutical Science, 1997, vol. 86, n.º 9, págs. 1006-1010) describe la preparación de una matriz de poloxámero 407 que contiene las proteínas modelo α-quimotripsina y lactato deshidrogenasa. Las composiciones farmacéuticas que contienen toxina botulínica comercialmente disponibles incluyen BOTOX® (complejo de neurotoxina de toxina botulínica de tipo A con albúmina sérica humana y cloruro de sodio) disponible de Allergan, Inc., de Irvine, California, en viales de 100 unidades como un polvo liofilizado que va a reconstituirse con cloruro de sodio al 0,9% antes de su uso), DYSPORT® (complejo de hemaglutinina de toxina *Clostridium botulinum* de tipo A con albúmina sérica humana y lactosa en la formulación), disponible de Ipsen Limited, Berkshire, Reino Unido, como un polvo que va a reconstituirse con cloruro de sodio al 0,9% antes de su

uso) y MYOBLOC ™ (una disolución inyectable que comprende toxina botulínica de tipo B, albúmina sérica humana, succinato de sodio y cloruro de sodio a aproximadamente pH 5,6, disponible de Solstice Neurosciences, Inc., South San Francisco, California).

La toxina botulínica es una proteína grande para su incorporación en una formulación farmacéutica (el peso molecular del complejo de toxina botulínica de tipo A es 900 kD) y es frágil y lábil de manera inherente. El tamaño del complejo de toxina la hace mucho más desmenuzable y lábil que proteínas más pequeñas y menos complejas, combinando de ese modo las dificultades de formulación y manipulación si se desea mantener la estabilidad de la toxina botulínica. Por tanto, un estabilizador de toxina botulínica debe ser capaz de interaccionar con la toxina de una manera que no desnaturalice, fragmente o desintoxique de otro modo la molécula de toxina o provoque la disociación de las proteínas no toxínicas presentes en el complejo de toxina.

Como el producto biológico conocido más letal, se requieren una seguridad, precisión y exactitud excepcionales para todas las etapas de la formulación de una composición farmacéutica que contiene toxina botulínica. Por tanto, un estabilizador de toxina botulínica no debe ser en sí mismo tóxico o difícil de manipular de manera que no exacerbe los requisitos de formulación de la composición farmacéutica que contiene toxina botulínica que ya son extremadamente estrictos.

Dado que la toxina botulínica fue la primera toxina microbiana que se aprobó (por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos en 1989) para inyección para el tratamiento de enfermedades humanas, tuvieron que desarrollarse y aprobarse protocolos específicos para el cultivo, la producción en masa, la formulación en un producto farmacéutico y el uso de toxina botulínica. La pureza de la toxina y la dosis para inyección son consideraciones importantes. La producción por cultivo y la purificación deben llevarse a cabo de manera que la toxina no esté expuesta a ninguna sustancia que pueda contaminar el producto final incluso en cantidades traza y provocar reacciones excesivas en el paciente. Estas restricciones requieren el cultivo en medio simplificado sin el uso de productos cárnicos de animales y la purificación mediante procedimientos que no implican disolventes o resinas sintéticos. La preparación de enzimas que usan toxinas, diversos intercambiadores, tales como los presentes en columnas de cromatografía, y disolventes sintéticos, puede introducir contaminantes y, por tanto, se excluyen de las etapas de formulación preferidas. Además, la toxina botulínica de tipo A se desnaturaliza fácilmente a temperaturas por encima de 40ºC, pierde toxicidad cuando se forman burbujas en la interfase aire/líquido y se desnaturaliza en presencia de nitrógeno o dióxido de carbono.

Existen dificultades particulares para estabilizar la toxina botulínica de tipo A, porque el tipo A consiste en una molécula de toxina de aproximadamente 150 kD en asociación no covalente con proteínas no toxínicas que pesan aproximadamente 750 kD. Se cree que las proteínas no toxínicas conservan o ayudar a estabilizar las estructuras secundarias y terciarias de las que depende la toxicidad. Los procedimientos o protocolos aplicables a la estabilización de no proteínas o para proteínas relativamente más pequeñas no son aplicables a los problemas inherentes con la estabilización de los complejos de toxina botulínica, tales como el complejo de toxina botulínica de tipo A de 900 kD. Así, mientras que desde un pH de 3,5 a 6,8 las proteínas toxínicas de tipo A y no toxínicas se unen entre sí de manera no covalente, en condiciones ligeramente alcalinas (pH > 7,1) el complejo neurotóxico de aproximadamente 150 kD muy lábil de una toxina botulínica se libera del complejo de toxina botulínica. Xeomin™ es el nombre comercial de una composición farmacéutica de toxina botulínica de tipo A de componente neurotóxico disponible de Merz Pharmaceuticals (Frankfurt, Alemania).

En algunos casos, se sabe que las toxinas botulínicas, cuando se usan como fármacos terapéuticos, migran desde el sitio de inyección a diversas velocidades y distancias, dando como resultado a veces una pérdida de efecto en el músculo deseado.

Se conocen implantes sólidos de toxina botulínica. Véase, por ejemplo, las patentes estadounidenses 6.306.423; 6.312.708, para una descripción de implantes sólidos y aplicaciones a modo de ejemplo. De manera adicional, se conoce la formulación de una toxina botulínica en un portador viscoso tal como un ácido hialurónico; solicitudes estadounidenses con números de serie 11/954.629, y 11/954.602, presentadas el 12 de diciembre de 2007.

Lo que se necesita es una composición farmacéutica biocompatible, gelificable (termoplástica), que comprenda una toxina botulínica estabilizada de manera que la composición pueda administrarse como un líquido y aun así forme un gel de liberación sostenida tras la administración; localizándose de ese modo el efecto y controlando la liberación de la toxina para potenciar el efecto por dosis.

Sumario

La presente invención satisface esta necesidad y proporciona una composición farmacéutica de toxina botulínica y material termoplástico termorreversible y gelificable para su uso en un método de tratamiento de una afección que puede administrarse como un líquido y formar un gel a partir del cual la toxina botulínica muestra una liberación sostenida tras la administración de la composición farmacéutica así como un método de tratamiento de un estado cosmético, tal como se especifica adicionalmente por las reivindicaciones. De manera adicional, la presente invención proporciona la ventaja adicional de que el compuesto que proporciona la característica termorreversible a

la composición también puede estabilizar la toxina botulínica presente en la composición farmacéutica.

En una realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica de toxina botulínica y material termoplástico termorreversible, formulada con un poloxámero para su uso en un método de tratamiento de una afección, así como un método de tratamiento de un estado cosmético, tal como se especifica adicionalmente por las reivindicaciones. De manera importante, además de proporcionar las características de material termoplástico termorreversible de la composición farmacéutica, el poloxámero también puede actuar para estabilizar la toxina botulínica.

Definiciones

Tal como se usa en el presente documento, las palabras o los términos expuestos a continuación tienen el siguiente significado.

"Aproximadamente" significa que el elemento, parámetro o término así calificado abarca un intervalo de más o menos el diez por ciento por encima y por debajo del valor del elemento, parámetro o término indicado.

"Administración" o "administrar" significa la etapa de dar (es decir, administrar) una composición farmacéutica a un sujeto. Las composiciones farmacéuticas divulgadas en el presente documento se "administran localmente" mediante, por ejemplo, vías de administración intramuscular (i.m.), intradérmica, administración subcutánea, administración intratecal, administración intraperitoneal (i.p.), tópica (transdérmica) e implantación (es decir, de un dispositivo de liberación lenta).

"Toxina botulínica" significa: (1) una neurotoxina producida por *Clostridium botulinum*, así como una toxina botulínica (o la cadena ligera o la cadena pesada de la misma) elaborada de manera recombinante por una especie de no *Clostridium*; (2) los serotipos de toxina botulínica A, B, C, D, E, F y G; (3) un complejo de toxina botulínica (es decir, los complejos de 300, 600 y 900 kDa) así como el componente neurotóxico de una toxina botulínica purificada (es decir, aproximadamente 150 kDa), o; (4) una toxina botulínica modificada, una toxina botulínica pegilada (con un PEG), quimérica, recombinante, híbrida, de tipo natural, constructos de toxina botulínica, endopeptidasas, toxinas botulínicas químicamente modificadas (toxina botulínica pegilada) y toxina botulínica redirigida, que retiene la capacidad intracelular para inhibir la liberación de acetilcolina desde una célula.

"Completamente libre" (es decir, terminología "que consiste en") significa que dentro del intervalo de detección del instrumento o procedimiento que va a usarse, la sustancia no puede detectarse o su presencia no puede confirmarse.

"Esencialmente libre" (o "que consiste esencialmente en") significa que sólo pueden detectarse cantidades traza de la sustancia.

"Toxina botulínica modificada" significa una toxina botulínica a la que se le ha eliminado, 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 elaborada de manera recombinante. Una toxina botulínica modificada retiene al menos una actividad biológica de la toxina botulínica nativa, tal como, la capacidad para unirse a un receptor de toxina botulínica, o la capacidad para inhibir la liberación de neurotransmisores desde 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.

"Composición farmacéutica" significa una formulación en la que un principio activo puede ser una neurotoxina de *Clostridium*, tal como una toxina botulínica. La palabra "formulación" significa que hay al menos un componente adicional en la composición farmacéutica además de un principio activo de neurotoxina de *Clostridium*. Una composición farmacéutica es, por tanto, una formulación que es adecuada para uso terapéutico o cosmético (es decir, mediante inyección intramuscular o subcutánea o mediante inserción de un depósito o implante) a un sujeto, tal como un paciente humano. La composición farmacéutica puede estar en una condición liofilizada o secada a vacío; una disolución formada después de la reconstitución de la composición farmacéutica liofilizada o secada a vacío con solución salina o agua, o; como una disolución que no requiere reconstitución. Tal como se indicó, una composición farmacéutica puede ser líquida o sólida, por ejemplo, secada a vacío. Los componentes constituyentes de una composición farmacéutica pueden incluirse en un composición individual (es decir, todos los componentes constituyentes, excepto cualquier fluido de reconstitución requerido, están presentes en el momento de la elaboración inicial de la composición farmacéutica) o como un sistema de dos componentes, por ejemplo una composición secada a vacío reconstituida con un diluyente tal como solución salina, diluyente que contiene un componente que no está presente en la elaboración inicial de la composición farmacéutica. Un sistema de dos componentes proporciona el beneficio de permitir la incorporación de componentes que no son suficientemente compatibles para almacenamiento en anaquel a largo plazo con el primer componente del sistema de dos

componentes. Por ejemplo, el vehículo o diluyente de reconstitución puede incluir un conservante que proporciona protección suficiente contra el crecimiento microbiano para el periodo de uso, por ejemplo, almacenamiento refrigerado de una semana, pero no está presente durante el periodo de almacenamiento en el congelador de dos años, tiempo durante el cual puede degradar la toxina. Otros componentes, que pueden no ser compatibles con una toxina de *Clostridium* u otros componentes durante periodos largos de tiempo, pueden incorporarse de esta manera; es decir, añadirse en un segundo vehículo (es decir, en el fluido de reconstitución) en el momento aproximado de uso.

"Liberación sostenida" significa que el agente terapéutico (es decir, una toxina botulínica) contenida por una composición farmacéutica (tal como una composición farmacéutica que comprende un poloxámero) se libera desde la composición farmacéutica a lo largo de un periodo de tiempo de entre aproximadamente 5 días y aproximadamente 1 año.

"Estabilizador" (o "estabilizador primario") es un compuesto que ayuda a conservar o mantener la estructura biológica (es decir, la conformación tridimensional) y/o la actividad biológica de una proteína (tal como una toxina botulínica). Puede incluirse más de un estabilizador en una composición farmacéutica. Los ejemplos de estabilizadores son tensioactivos, polímeros, polioles, un poloxámero, albúmina, gelatina, trehalosa, proteínas, azúcares, polivinilpirrolidona, N-acetil-triptófano ("NAT"), caprilato (es decir, caprilato de sodio), un polisorbato (es decir, P80), aminoácidos y cationes metálicos divalentes tales como zinc. Una composición farmacéutica también puede incluir un conservante tal como un alcohol bencílico, cresoles, ácido benzoico, fenol, parabenos y ácido sórbico.

"Estabilizante", "estabiliza", o "estabilización" significa que un principio activo farmacéutico ("API") retiene al menos el 20% y hasta el 100% de su actividad biológica (que puede evaluarse como potencia o como toxicidad mediante una medición de DL_{50} o DE_{50} *in vivo*) en presencia de un compuesto que es estabilizante, estabiliza o que proporciona estabilización al API. Por ejemplo, tras (1) la preparación de diluciones en serie a partir de una disolución a granel o madre, o (2) tras la reconstitución con solución salina o agua de una composición farmacéutica liofilizada o secada a vacío que contiene toxina botulínica que se ha almacenado a o por debajo de aproximadamente -2ºC durante entre seis meses y cuatro años, o (3) para una composición farmacéutica que contiene toxina botulínica en disolución acuosa que se ha almacenado a entre aproximadamente 2ºC y aproximadamente 8ºC durante desde seis meses hasta cuatro años, la toxina botulínica presente en la composición farmacéutica reconstituida o en disolución acuosa tiene (en presencia de un compuesto que es estabilizante, estabiliza o que proporciona estabilización al API) más de aproximadamente el 20% y hasta aproximadamente el 100% de la potencia o toxicidad que la toxina botulínica biológicamente activa tenía antes de incorporarse en la composición farmacéutica.

"Sustancialmente libre" significa presente a un nivel de menos del uno por ciento en peso de la composición farmacéutica.

"Agente terapéutico" significa un principio activo farmacéutico (API) que puede tener un uso o beneficio terapéutico, cosmético y/o de investigación cuando se administra a un paciente. El agente terapéutico puede ser, por ejemplo, un esteroide, un antibiótico o una proteína.

"Termoplástico" es sinónimo de "termosensible" y significa un compuesto o una composición que es un líquido o una disolución de baja viscosidad (es decir, viscosidad de menos de 500 cp a 25ºC a una velocidad de cizalladura de aproximadamente 0,1/segundo) a una baja temperatura (de entre aproximadamente 0ºC y aproximadamente 10ºC), pero que es un gel de mayor viscosidad (es decir, viscosidad de menos de 10.000 cp a 25ºC a una velocidad de cizalladura de aproximadamente 0,1/segundo) a una temperatura mayor (de entre aproximadamente 30ºC y aproximadamente 40ºC, tal como a aproximadamente 37ºC).

En realizaciones particulares, se divulga que una composición farmacéutica de material termoplástico termorreversible comprende una toxina botulínica biológicamente activa y un poloxámero termoplástico, en la que poloxámero estabiliza la toxina botulínica de manera que la toxina botulínica retiene la actividad biológica tras la liberación de la toxina botulínica desde la composición farmacéutica *in vivo.* La toxina botulínica se selecciona del grupo que consiste en las toxinas botulínicas de tipo A, B, C_1, D, E, F y G, y es preferiblemente una toxina botulínica de tipo A, conocida por su efecto de larga duración. Un poloxámero termorreversible a modo de ejemplo es un poloxámero 407, un ejemplo que puede obtenerse de BASF Corporation, Parsippany, N.J., con el nombre F-127.

En algunas realizaciones, el poloxámero puede estar presente a una concentración de desde aproximadamente el 15% en peso hasta aproximadamente el 25% en peso de la composición farmacéutica.

En una realización específica, la composición farmacéutica de material termoplástico termorreversible comprende una toxina botulínica biológicamente activa de tipo A y un poloxámero termoplástico 407 presente a una concentración de aproximadamente el 15% en peso a aproximadamente el 25% en peso de la composición farmacéutica, que estabiliza la toxina botulínica de manera que la toxina botulínica retiene la actividad biológica tras la liberación de la toxina botulínica de la composición farmacéutica *in vivo.*

Además, se divulga en el presente documento un método para el tratamiento de una afección o estado cosmético, comprendiendo el método la etapa de administrar a un paciente una composición farmacéutica de material termoplástico termorreversible, que comprende una toxina botulínica biológicamente activa y un poloxámero termoplástico, termorreversible, tal que el poloxámero estabiliza la toxina botulínica de manera que la toxina botulínica retiene la actividad biológica tras la liberación de la toxina botulínica desde la composición farmacéutica *in vivo*, y la composición farmacéutica se administra como un líquido y se convierte en un gel después de la administración, para proporcionar cantidades terapéuticas de la toxina botulínica liberada desde la composición *in vivo* durante al menos 1 semana después de la administración. El material termoplástico termorreversible es un poloxámero 407 y está presente a una concentración de aproximadamente el 15% en peso a aproximadamente el 25% en peso de la composición farmacéutica. En algunos métodos, una etapa de colocar un elemento de enfriamiento o calentamiento (tal como, por ejemplo, una almohadilla caliente o fría, un frasco, un paquete de hielo o agua caliente y similares) se coloca sobre un área de administración, antes o después de la etapa de administración, con el fin de calentar o enfriar el área para disminuir o aumentar la viscosidad de la composición farmacéutica de material termoplástico termorreversible, administrada *in situ* y después de su administración al paciente.

En realizaciones particulares, la toxina botulínica de tipo A está presente en la composición farmacéutica de material termoplástico termorreversible en una cantidad de desde aproximadamente 5 unidades hasta aproximadamente 2750 unidades. El profesional médico responsable determina la cantidad total (unidades) de una toxina botulínica que va a administrarse a un paciente.

Además, se divulga en el presente documento un procedimiento para fabricar una composición farmacéutica de material termoplástico termorreversible y gelificable, que comprende las etapas de disolver un poloxámero termoplástico en un disolvente a una temperatura por debajo de aproximadamente 37ºC, añadir y mezclar una toxina botulínica al poloxámero termoplástico en el disolvente para dispersar completamente la toxina botulínica en el mismo. El poloxámero puede estar presente en realizaciones particulares a una concentración de desde aproximadamente el 15% en peso hasta aproximadamente el 25% en peso de la composición farmacéutica, fabricándose de ese modo la composición farmacéutica de material termoplástico y gelificable.

En un procedimiento particular para fabricar la composición farmacéutica de material termoplástico termorreversible y gelificable, se utiliza una toxina botulínica de tipo A o B. Una cantidad a modo de ejemplo añadida puede ser de desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 2000 unidades de la toxina botulínica de tipo A o desde aproximadamente 50 hasta aproximadamente 25.000 unidades de una toxina botulínica de tipo B, que va a administrarse a un paciente que lo necesita. El procedimiento también puede incluir la adición de un aditivo, con propósitos conservantes o estabilizantes, por ejemplo, para formar la composición farmacéutica de material termoplástico y gelificable, final. En ejemplos específicos, el disolvente utilizado en el método de fabricación de la composición farmacéutica de material termoplástico y gelificable, es agua o una solución salina, y el procedimiento de fabricación de la composición farmacéutica de material termoplástico y gelificable, se lleva a cabo dentro de una habitación fría que tiene una temperatura de por debajo de aproximadamente 37ºC, o de entre aproximadamente 0 y aproximadamente 8ºC, por ejemplo.

Además, se divulgan métodos para el tratamiento de una afección o estado cosmético, que comprenden las etapas de administrar a un paciente una composición farmacéutica de material termoplástico termorreversible que incluye una toxina botulínica biológicamente activa y un poloxámero termoplástico termorreversible, en los que el poloxámero estabiliza la toxina botulínica y es un gel a temperatura ambiente (por ejemplo, la temperatura de un espacio cerrado a la que los seres humanos están acostumbrados habitualmente, por ejemplo desde aproximadamente 17ºC hasta aproximadamente 25ºC. Antes de la administración, la composición farmacéutica se enfría por debajo de temperatura ambiente para reducir su viscosidad (licuar) la composición farmacéutica y después de eso se extrae en una jeringa y se inyecta en el paciente, donde la composición farmacéutica de material termoplástico gelifica para administrar cantidades terapéuticas de la toxina botulínica que se liberan desde la composición *in vivo* durante al menos 1 semana después de la administración. En realizaciones particulares, el poloxámero termoplástico es un poloxámero 407 y está presente a una concentración de aproximadamente el 15% en peso a aproximadamente el 25% en peso de la composición farmacéutica.

La composición farmacéutica de material termoplástico es termorreversible, es decir, su viscosidad puede aumentarse y/o disminuirse basándose en la temperatura, y es reversible. Por ejemplo, el poloxámero termoplástico termorreversible, tal como poloxámero 407 a aproximadamente el 20% en peso (y por tanto la composición farmacéutica de material termoplástico) puede tener una primera viscosidad a una primera temperatura (por ejemplo, desde aproximadamente 0 centipoise (cP) a de aproximadamente 0 a aproximadamente 16ºC), tener su temperatura elevada para aumentar su viscosidad hasta una segunda viscosidad que es mayor en relación con la primera viscosidad (por ejemplo, desde aproximadamente 50 cP hasta aproximadamente 6000 cP a de aproximadamente 18 a aproximadamente 22ºC), y entonces es reversible, por ejemplo reduciendo su temperatura, disminuyendo su viscosidad en relación con la segunda viscosidad, por ejemplo. Un cambio en el % en peso de poloxámero 407 en una composición alterará su perfil de viscosidad/temperatura.

Descripción

Se han descubierto nuevas composiciones farmacéuticas (formulaciones) de depósito termorreversibles para una toxina botulínica. La presente invención se basa en el descubrimiento de que determinados poloxámeros termorreversibles muestran una compatibilidad notable con toxinas botulínicas. Estos sistemas de depósito pueden manipularse térmicamente (antes y después de la inyección) para controlar la migración y la distribución de la toxina botulínica. No se conocen combinaciones de toxinas botulínicas y poloxámero 407.

Una formulación dentro del alcance de la presente invención se administra como un líquido y el polímero gelifica (se cura) *in situ* en el sitio de administración local.

Una realización de la presente invención puede comprender compuestos de copolímero tribloque PEO-PPO-PEO, también conocido como Pluronic o poloxámeros, que a determinadas concentraciones pueden formar geles termorreversibles que pueden administrarse (tal como mediante inyección) como un líquido de baja viscosidad que aumenta rápidamente su viscosidad después de la inyección. La matriz de alta viscosidad resultante es adhesiva, biodegradable y biocompatible, y tras la administración forma un depósito a partir desde el que puede liberarse la toxina botulínica, proporcionándose de ese modo un sistema de administración de fármacos de liberación sostenida o prolongada. De esta manera, puede usarse una dosis más baja de la toxina botulínica. Una composición farmacéutica de este tipo puede administrarse premezclada o como un vehículo de reconstitución simple o sus varios compartimentos combinados en el momento de la administración, tal como mediante el uso de una jeringa de doble cámara.

Se ha encontrado que las neurotoxinas botulínicas son muy estables en poloxámeros, tales como poloxámero 407, por ejemplo. Esto es sorprendente debido a la naturaleza estructural del complejo de estas toxinas. Por ejemplo, tres dominios de proteína separados (unión, translocación, enzimático) deben conservarse con el fin de mantener la actividad biológica de la toxina desnuda de 150 kD. Los tensioactivos son caotrópicos y, por tanto, generalmente interrumpen las conformaciones de proteínas. Por tanto, es sorprendente encontrar compatibilidad entre estas moléculas y los tensioactivos. Las toxinas de 900 kD son complejos de proteínas con proteínas asociadas a la neurotoxina (NAP) que estabilizan la parte de 150 kD. Se espera que los tensioactivos interrumpan el complejo de proteínas, desestabilizando de ese modo el complejo y/o desnaturalizando la parte toxínica de 150 kD.

El poloxámero termorreversible usado en la presente invención puede otorgar aparentemente estabilidad a un principio activo neurotoxínico, tal como una toxina botulínica, presente en la composición farmacéutica mediante: (1) la reducción de la adhesión (denominada comúnmente “pegajosidad”) de la toxina botulínica a superficies, incluyendo las superficies de material de vidrio de laboratorio, recipientes, el vial en el que se reconstituye la composición farmacéutica y la superficie interior de la jeringa usada para inyectar la composición farmacéutica. La adhesión de la toxina botulínica a superficies puede conducir a la pérdida de toxina botulínica y a la desnaturalización de la toxina botulínica retenida, reduciendo ambas la toxicidad de la toxina botulínica presente en la composición farmacéutica; (2) la reducción de la desnaturalización de la toxina botulínica y/o la disociación de la toxina botulínica de otras proteínas no toxínicas presentes en el complejo de toxina botulínica, cuyas actividades de desnaturalización y/o disociación pueden producirse debido a la baja dilución de la toxina botulínica presente en la composición farmacéutica (es decir, antes de la liofilización o el secado a vacío) y en la composición farmacéutica reconstituida; (3) la reducción de la pérdida de toxina botulínica (es decir, debido a la desnaturalización o disociación de proteínas no toxínicas en el complejo) durante los cambios considerables de pH y concentración que tienen lugar durante la preparación, el procesado y la reconstitución de la composición farmacéutica; (4) la inmovilización de la toxina en un vehículo de alta viscosidad; y (5) la protección de la toxina de efectos nocivos de temperatura fisiológica elevada (aproximadamente 37ºC) y pH proporcionando un microentorno beneficioso.

Los cinco tipos de estabilizaciones de toxina botulínica proporcionados por los poloxámeros divulgados en el presente documento mantienen y conservan la toxina botulínica y con su toxicidad nativa de la toxina presente en la composición farmacéutica.

La presente invención también abarca la adición de un conservante, o bien en el diluyente o bien en la propia formulación, para permitir un almacenamiento prolongado. Un conservante preferido es solución salina conservada que contiene alcohol bencílico.

Las composiciones farmacéuticas termorreversibles de la invención pueden administrarse por vía intradérmica, intramuscular o subcutánea al paciente. Además, las composiciones de la invención pueden administrarse con uno o más agentes analgésicos o anestésicos.

El modo de administración y la pauta de dosificación más eficaces para las composiciones de esta invención depende del tipo, la gravedad y el desarrollo del estado que va a tratarse, la salud del paciente y la respuesta al tratamiento, y el juicio del médico encargado. Por consiguiente, los métodos y las dosificaciones de las composiciones pueden adaptarse para cada paciente.

Las composiciones que contienen otros serotipos de toxina botulínica pueden contener diferentes dosis (cantidades unitarias) de la toxina botulínica. Por ejemplo, la toxina botulínica de tipo B puede proporcionarse en una composición a una dosis mayor (aproximadamente 50X) que una composición que contiene toxina botulínica de tipo

A. En una realización de la invención, la toxina botulínica de tipo B puede administrarse en una cantidad de entre aproximadamente 1 U/kg y 150 U/kg. La toxina botulínica de tipo B también puede administrarse en cantidades de hasta 20.000 U (unidades de ratón, tal como se describió anteriormente). En otra realización de la invención, la toxina botulínica de tipo E o F puede administrarse a concentraciones de entre aproximadamente 0,1 U/kg y 150 U/kg. Además, en composiciones que contienen más de un tipo de toxina botulínica, cada tipo de toxina botulínica puede proporcionarse en una dosis relativamente más pequeña que la dosis usada normalmente para un serotipo de toxina botulínica individual.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos exponen realizaciones específicas de la presente invención y no se pretende que limiten el alcance de la invención.

En los ejemplos a continuación, el conocido ensayo de dosis $letal_{50}$ de ratón (el "ensayo MLD50") se usó para determinar la potencia de la toxina botulínica liberada desde las formulaciones de poloxámero elaboradas. Dependiendo de las circunstancias, "potencia" puede significar la potencia recuperada de la toxina botulínica o la potencia de la toxina botulínica antes de la liofilización. La potencia recuperada es sinónimo de potencia de reconstitución, potencia de recuperación y potencia tras la reconstitución. El ensayo MLD50 proporciona una determinación de la potencia de una toxina botulínica en cuanto a su dosis letal del 50% de ratón o "DL50". Por tanto, una unidad (U) de una toxina botulínica se define como la cantidad de toxina botulínica que tras la inyección intraperitoneal mata el 50% (es decir, una DL_{50}) de un grupo de ratones Swiss Weber hembra que pesan 17-22 gramos cada uno al inicio del ensayo. El ensayo MLD50 es un método validado para medir la potencia de una toxina botulínica reconstituida o de una formulación de toxina botulínica reconstituida. Cada ratón se mantiene en decúbito supino con su cabeza inclinada hacia abajo y se le inyecta por vía intraperitoneal en la parte inferior derecha del abdomen en un ángulo de aproximadamente 30 grados usando una aguja de 3/8" a 5/8" de calibre de 25 a 27 con una de varias diluciones en serie de la toxina botulínica en solución salina normal. Se registran las tasas de mortalidad durante las 72 horas siguientes para cada dilución. Se prepara un mínimo de seis diluciones a intervalos de dosis de 1,33 y se usan normalmente diez animales en cada grupo de dosificación (por tanto, 60 ratones empleados). Se llevan a cabo dos ensayos convencionales de referencia simultáneamente (60 ratones adicionales empleados). Las diluciones se preparan de manera que la dilución más concentrada produce una tasa de mortalidad de al menos el 80% de los ratones inyectados, y la dilución menos concentrada produce una tasa de mortalidad no mayor del 20% de los ratones inyectados. Debe haber un mínimo de cuatro diluciones que se encuentren dentro del intervalo de disminución monótona de las tasas de mortalidad. El intervalo de disminución monótona comienza con una tasa de mortalidad de no menos del 80%. Dentro de las cuatro o más tasas de disminución monótona, las dos tasas más grandes y las dos más pequeñas deben ser decrecientes (es decir, no equivalentes). La dilución a la que muere el 50% de los ratones dentro del periodo de observación de tres días después de la inyección se define como una dilución que comprende una unidad (1 U) de la toxina botulínica. Se ha desarrollado un ensayo MLD50 refinado que usa menos diluciones (cinco en lugar de seis) a intervalos de dosis de 1,15 y menos ratones (seis en lugar de diez) por dilución sometida a prueba.

Ejemplo 1

Formulaciones de toxina botulínica-poloxámero 407

Se llevaron a cabo experimentos en los que se elaboraron y evaluaron varias formulaciones de toxina botulínica-poloxámero. La toxina botulínica usada en cada una de las formulaciones elaboradas era BOTOX® liofilizado. La cantidad de la toxina botulínica usada en cada una de las formulaciones elaboradas en 100 unidades de toxina botulínica de tipo A (BOTOX®).

El poloxámero usado en este ejemplo fue poloxámero 407 obtenido de BASF (Lutrol F-127). En cada formulación, el poloxámero 407 se usó en una cantidad que constituía el 20 por ciento en peso (% en peso) de la formulación final. Se suministró poloxámero 407 como polvo seco y es un tensioactivo no iónico hidrófilo y un copolímero tribloque que consiste en dos bloques hidrófilos (polietilenglicol) separados por un bloque hidrófobo (polipropilenglicol). Las longitudes de los dos bloques de PEG es de aproximadamente 101 unidades de repetición, mientras que la longitud del bloque de propilenglicol es de aproximadamente 56 unidades de repetición. Las disoluciones de poloxámero 407, a concentraciones apropiadas, son líquidas en refrigeración, pero gel a temperatura ambiente y por encima (por ejemplo, es un gel a aproximadamente 37ºC). Por tanto, el poloxámero 407 puede reconstituirse o almacenarse como un líquido de baja viscosidad para facilitar el paso a través de una aguja, pero luego gelifica en un depósito después de la inyección en un mamífero ya que está sujeto a temperaturas crecientes. Se eligió poloxámero 407 para las formulaciones elaboradas en este ejemplo debido a sus propiedades físicas deseables combinadas con una compatibilidad con toxinas inusual.

Cada formulación se elaboró mediante un procedimiento que combina los sólidos (recuérdese que el poloxámero 407 se suministra como un polvo seco) en grandes tubos de centrífuga con agua o solución salina (dentro de una habitación fría a de aproximadamente 2 a aproximadamente 8ºC) y se mezcla con una barra de agitación magnética hasta que se disuelve completamente.

Las disoluciones se almacenan a desde aproximadamente 4 hasta aproximadamente 15ºC hasta que se inyectan/usan. A continuación, las disoluciones se usan para reconstituir una toxina botulínica de tipo A (BOTOX®) en viales que contienen 100 unidades (U), introduciendo la disolución fría en los viales con una jeringa.

Después, las muestras se calentaron hasta 37ºC hasta que gelificaron para simular la inyección en un cuerpo caliente.

De manera significativa, se determinó que las formulaciones termorreversibles pueden elaborarse con desde el 15-25% en peso de poloxámero 407 (disponible de BASF como Lutrol F-127) sin atenuación significativa de las características de formulación deseadas de (1) termoplasticidad y (2) liberación sostenida de toxina botulínica biológicamente activa de las formulaciones elaboradas.

Tal como se expone a continuación, se elaboraron 26 formulaciones de poloxámero termorreversible diferentes. Cada una de las 26 formulaciones elaboradas incluía el 20% en peso de poloxámero 407 y 100 unidades de toxina botulínica de tipo A (BOTOX®):

1. el 20% de poloxámero 407 en SWFI (agua para inyección estéril)
2. el 20% de poloxámero 407 en cloruro de sodio al 0,9%
3. el 20% de poloxámero 407 en cloruro de sodio al 0,9% conservado (alcohol bencílico)
4. el 20% de poloxámero 407 con el 5% de poloxámero 188
5. el 20% de poloxámero 407 con Tween al 3%
6. el 20% de poloxámero 407 con sacarosa al 5%
7. el 20% de poloxámero 407 con dextrano al 5%
8. el 20% de poloxámero 407 en histidina 10 mM a pH 7
9. el 20% de poloxámero 407 en tampón de citrato 20 mM a pH 6
10. el 20% de poloxámero 407 en solución salina tamponada con fosfato a pH 7
11. el 20% de poloxámero 407 con propilenglicol al 20%
12. el 20% de poloxámero 407 con polietilenglicol al 10%
13. el 20% de poloxámero 407 con tampón de Tris 20 mM a pH 7
14. el 20% de poloxámero 407 con miristato de isopropilo al 3%
15. el 20% de poloxámero 407 con povidona al 5%
16. el 20% de poloxámero 407 con lactosa al 3%
17. el 20% de poloxámero 407 con trehalosa al 3%
18. el 20% de poloxámero 407 con albúmina sérica humana al 0,5%
19. el 20% de poloxámero 407 con albúmina sérica humana al 0,5%, 900 ug de NaCl
20. el 20% de poloxámero 407 con albúmina sérica humana recombinante al 0,5%
21. el 20% de poloxámero 407 con gelatina al 0,5%
22. el 20% de poloxámero 407 con gelatina recombinante al 0,5%
23. el 20% de poloxámero 407 con ácido hialurónico al 0,5%
24. el 20% de poloxámero 407 con colágeno al 0,5%
25. el 20% de poloxámero 407 con hidroxipropilmetilcelulosa al 2%

26. el 20% de poloxámero 407 con lecitina al 2%

Para determinar que la toxina botulínica activa se liberó desde cada una de las 26 formulaciones de poloxámero termorreversibles, se midió la actividad de cadena ligera usando un sustrato SNAP-25 fluorescente acoplado con HPLC. Las muestras incubadas con el sustrato producen un producto de escisión que se separa mediante RP-HPLC y se detecta por medio de fluorescencia. La cantidad de producto de escisión es proporcional a la actividad enzimática.

El poloxámero 407 puede manipularse adicionalmente antes y/o después de la inyección aplicando paquetes de calor o frío a áreas deseadas (inyectados y/o no inyectados) para lograr el efecto deseado. Pueden añadirse componentes adicionales a la formulación para modificar los atributos (provocando aumentos/disminuciones en las temperaturas de gelificación, por ejemplo). Se pueden añadir componentes para alterar la osmolaridad y el pH (tampones). La administración puede ser tópica en lugar de inyectable; por ejemplo, en un esquema de administración transdérmica, la formulación puede contener potenciadores de la permeación, y puede combinarse con un dispositivo tal como un parche que tiene atributos de permeación adicionales, tales como abrasivos o microagujas, por ejemplo. También pueden incluirse conservantes en la formulación. Pueden incluirse colorantes, tales como tintes farmacéuticamente aceptables, para visualizar mejor el material antes y después de la aplicación.

Ejemplo 2

Uso de una composición farmacéutica de poloxámero-toxina botulínica

A un hombre de 48 años de edad se le diagnostica con un estado muscular espástico, tal como distonía cervical. Entre aproximadamente 50 y aproximadamente 500 unidades de toxina botulínica de tipo A (tal como BOTOX®) se combinaron con la formulación 2 (el 20% de poloxámero 407 en cloruro de sodio al 0,9%) en el ejemplo 1, y se administró mediante inyección intramuscular. La formulación libera cantidades terapéuticas de la toxina botulínica a lo largo de un periodo de un 1 mes. En un plazo de 1-7 días, los síntomas del estado muscular espástico se mejoran y la mejora de los síntomas persiste durante al menos aproximadamente 6 meses.

Ejemplo 3

Uso de una composición farmacéutica de poloxámero-toxina botulínica

Una mujer de 22 años de edad ve a su médico para informar y tratar su sudoración de axila excesiva e incontrolable o tal como se conoce en la técnica médica, sudoración axilar. Después de la medición gravimétrica de su producción de sudor, se le diagnostica que padece hiperhidrosis.

Aproximadamente 100 unidades de toxina botulínica de tipo A (tal como BOTOX®) se combinan con la formulación 12 (el 20% de poloxámero 407 con polietilenglicol al 10%) en el ejemplo 1, y se administra mediante inyección intradérmica en el área hiperhidrótica axilar (tal como se determina mediante la prueba de almidón-yodo de Minor). Después de la inyección, se coloca un paquete de hielo sobre el área inyectada, enfriando el área y haciendo la composición farmacéutica de poloxámero termorreversible -toxina botulínica inyectada menos viscosa, permitiendo al médico responsable masajear el área inyectada, permitiendo una distribución aún más uniforme de la composición inyectada. En un plazo de 7 días, la sudoración axilar excesiva se reduce y se observa una mejora durante aproximadamente 8 meses.

Ejemplo 4

Uso de una composición farmacéutica de poloxámero-toxina botulínica

Una mujer de 38 años de edad informa a su dermatólogo que no puede soportar la vista de sus arrugas glabelares (arrugas dinámicas entre las cejas provocadas por la contracción de los músculos corrugador y/o prócer) y que se han convertido en una fuente de gran consternación. El dermatólogo determina tratarla con una composición farmacéutica de poloxámero-toxina botulínica.

Aproximadamente 500 unidades de una toxina botulínica de tipo B se combinan con la formulación 25 (el 20% de poloxámero 407 con hidroxipropilmetilcelulosa al 2%) en el ejemplo 1, y se administra mediante inyección intramuscular directamente en los músculos corrugador y prócer. Las áreas fuera del área de tratamiento deseada se calientan previamente (utilizando una almohadilla de calentamiento para calentar de manera gradual las áreas no inyectadas, por ejemplo, desde aproximadamente 37 hasta aproximadamente 43ºC, para elevar la temperatura en relación con las áreas de inyección) para prevenir la migración del fármaco en esas zonas. En un plazo de aproximadamente 7 días, el paciente informa que las arrugas glabelares se han reducido y la piel entre sus cejas es más lisa. La mejora de las arrugas dura durante aproximadamente 4 meses.

De manera similar, una toxina botulínica de tipo A (BOTOX®) a aproximadamente 2 unidades por 0,1 ml de

formulación añadida puede inyectarse a cada uno de los aproximadamente 5 sitios de inyección en los músculos corrugador y prócer para una dosis total de aproximadamente 10 unidades por 0,5 ml de composición farmacéutica de poloxámero termorreversible -toxina botulínica. Como una etapa adicional, después o antes de la inyección en los músculos, puede colocarse una almohadilla caliente sobre el sitio de inyección para calentar el área. Por tanto, si se coloca así una almohadilla caliente, la composición farmacéutica de poloxámero-toxina botulínica inyectada puede gelificar más rápido que si se inyecta justo a la temperatura corporal. La almohadilla puede estar entre aproximadamente 37ºC y aproximadamente 43ºC, por ejemplo. La almohadilla puede colocarse sobre el área inyectada o que va a inyectarse y calentarse hasta entre aproximadamente 37ºC y aproximadamente 43ºC, por ejemplo.

Ejemplo 5

Uso de una composición farmacéutica de poloxámero-toxina botulínica

Un hombre de 78 años de edad acude a su urólogo, quejándose de una incapacidad para retener su orina durante un periodo de tiempo significativo. El urólogo determina que el paciente es incontinente y tiene una vejiga hiperactiva (OAB) y que su músculo detrusor debe inyectarse con una composición farmacéutica de poloxámero-toxina botulínica.

Aproximadamente 250 unidades de una toxina botulínica de tipo A (BOTOX) se combinan con la formulación 2 (el 20% de poloxámero 407 en cloruro de sodio al 0,9%) del ejemplo 1 (aproximadamente 250 unidades de toxina en aproximadamente 10 ml de formulación 2). Utilizando un citoscopio flexible y un equipo convencional de inyección de la pared de la vejiga (anestesia local, lubricantes, etc.…), el urólogo procede a inyectar la pared de la vejiga del paciente en 10 sitios (25 unidades/sitio) a lo largo de las paredes laterales, dejado el trígono y el domo. En un plazo de aproximadamente 7 días, el paciente informa que es capaz mantener su orina durante muchas horas seguidas, y que su volumen de micción por visita al urinario ha aumentado más del doble. El paciente informa un alivio de su incontinencia durante aproximadamente 7 meses.

Una pared de la vejiga también puede inyectarse con una cualquiera de las formulaciones (1-26) en el ejemplo 1 que contienen otros tipos de toxina botulínica, tales como desde aproximadamente 50 hasta aproximadamente 15.000 unidades de una toxina botulínica de tipo B, utilizando desde aproximadamente 5 ml hasta aproximadamente 30 ml de las formulaciones en el ejemplo 1. La composición farmacéutica de poloxámero termorreversible -toxina botulínica se inyecta en la pared de la vejiga en de aproximadamente 5 a aproximadamente 50 sitios de inyección, tal como lo determina un médico responsable, y puede incluir o excluir el trígono, si se desea.

Ejemplo 6

Uso de una composición farmacéutica de poloxámero-toxina botulínica

Un hombre de 67 años de edad padece retención urinaria crónica debido a la hipertrofia de su próstata. Tras la presentación a su médico, se determina que el paciente se someta a administración de composición farmacéutica de poloxámero-toxina botulínica a la próstata con el fin de mejorar su retención urinaria y tratar la hiperplasia prostática benigna. Aproximadamente 200 unidades de toxina botulínica de tipo A (BOTOX) se combinan con 4 ml de la formulación 2 (el 20% de poloxámero 407 en cloruro de sodio al 0,9%) en el ejemplo 1 para inyección transperineal en los lóbulos bilaterales de la próstata (100 unidades por lóbulo).

Después de aproximadamente 7 días, el paciente informa una mejora en la micción de orina. Su médico nota que después de su tratamiento el paciente tiene una disminución en el volumen residual después de la micción y la presión de la vejiga. Estos efectos beneficiosos duran durante aproximadamente 6 meses y el médico nota que la próstata del paciente ha disminuido en tamaño y no informa de ningún efecto adverso. También puede utilizarse una toxina botulínica de tipo B (tal como MYOBLOC), por ejemplo, desde aproximadamente 250 unidades hasta aproximadamente 1000 unidades por sitio de inyección.

Una composición farmacéutica según la invención divulgada en el presente documento tiene muchas ventajas, incluyendo las siguientes:

1. la composición farmacéutica puede prepararse sin ningún hemoderivado, tal como albúmina, y por tanto sin ningún elemento infeccioso de hemoderivado tal como un prion.

2. la composición farmacéutica tiene estabilidad y alto % de recuperación de potencia de toxina comparable a o superior a los logrados con las composiciones farmacéuticas actualmente disponibles.

3. toxicidad reducida, tal como se evalúa mediante administración o bien intramuscular o bien intravenosa.

4. antigenicidad reducida.

REIVINDICACIONES

1. Composición para su uso en un método de tratamiento de un estado médico, comprendiendo el método la etapa de administrar a un paciente una composición farmacéutica de material termoplástico termorreversible que comprende una toxina botulínica biológicamente activa y un poloxámero termoplástico termorreversible, mediante inyección intramuscular o subcutánea o mediante inserción de un depósito o implante, en la que

la composición farmacéutica se administra como un líquido que tiene una primera viscosidad en un intervalo de temperatura de entre 0 y 10ºC y se convierte en un gel que tiene una segunda viscosidad a entre 30 y 40ºC después de la administración, mediante lo cual la segunda viscosidad es mayor que la primera viscosidad, y;

se liberan cantidades terapéuticas de la toxina botulínica desde la composición *in vivo* durante al menos 1 semana después de la administración.

2. Método de tratamiento de un estado cosmético, comprendiendo el método la etapa de administrar una composición farmacéutica de material termoplástico termorreversible que comprende una toxina botulínica biológicamente activa y un poloxámero termoplástico termorreversible, mediante inyección intramuscular o subcutánea o mediante inserción de un depósito o implante, en el que

la composición farmacéutica se administra como un líquido que tiene una primera viscosidad en un intervalo de temperatura de entre 0 y 10ºC y se convierte en un gel que tiene una segunda viscosidad a entre 30 y 40ºC después de la administración, mediante lo cual la segunda viscosidad es mayor que la primera viscosidad, y;

se liberan cantidades eficaces de la toxina botulínica desde la composición *in vivo* durante al menos 1 semana después de la administración;

siempre que el método no sea un método para el tratamiento del cuerpo humano o animal mediante cirugía o terapia.

3. Composición para su uso según la reivindicación 1, en la que el material termoplástico termorreversible, es un poloxámero 407 y está presente a una concentración del 15% en peso al 25% en peso de la composición farmacéutica.

4. Composición para su uso según la reivindicación 3, en la que el tratamiento del estado incluye tratar al menos uno de vejiga hiperactiva, hiperhidrosis, hiperplasia prostática benigna y una distonía.

5. Composición para su uso según la reivindicación 3, en la que la toxina botulínica se selecciona del grupo que consiste en las toxinas botulínicas de los tipos A, B, C1, D, E, F y G.

6. Composición para su uso según la reivindicación 3, en la que la toxina botulínica es toxina botulínica de tipo A.

7. Composición para su uso según la reivindicación 3, en la que la toxina botulínica es una toxina botulínica de tipo A y está presente en la composición farmacéutica de material termoplástico termorreversible en una cantidad de desde 5 unidades hasta 2750 unidades.

8. Composición para su uso según la reivindicación 1, que comprende además la etapa de colocar un elemento de enfriamiento o calentamiento sobre un área de administración antes o después de la etapa de administración para calentar o enfriar el área con el fin de disminuir o aumentar la viscosidad de la composición farmacéutica de material termoplástico termorreversible administrada, *in situ*, en el paciente.

9. Método cosmético según la reivindicación 2, en el que el material termoplástico termorreversible es un poloxámero 407 y está presente a una concentración del 15% en peso al 25% en peso de la composición farmacéutica.

10. Método cosmético según la reivindicación 9, en el que el tratamiento del estado incluye tratar al menos uno de arrugas glabelares, pliegues nasolabiales, patas de gallo, líneas de expresión y arrugas horizontales de la frente.

11. Método cosmético según la reivindicación 9, en el que la toxina botulínica se selecciona del grupo que consiste en las toxinas botulínicas de los tipos A, B, C1, D, E, F y G.

12. Método cosmético según la reivindicación 9, en el que la toxina botulínica es toxina botulínica de tipo A.

13. Método cosmético según la reivindicación 9, en el que la toxina botulínica es una toxina botulínica de tipo A y está presente en la composición farmacéutica de material termoplástico termorreversible en una cantidad de desde 5 unidades hasta 2750 unidades.

14. Método cosmético según la reivindicación 2, que comprende además la etapa de colocar un elemento de enfriamiento o calentamiento sobre un área de administración antes o después de la etapa de administración para calentar o enfriar el área con el fin de disminuir o aumentar la viscosidad de la composición farmacéutica de material termoplástico termorreversible administrada, *in situ*, en el paciente.