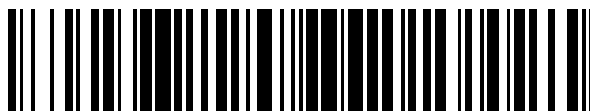


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 788 999**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)
A61K 38/48 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61Q 19/08 (2006.01)
A61M 5/31 (2006.01)
A61M 5/315 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.12.2015 PCT/EP2015/002602**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **30.06.2016 WO16102068**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.12.2015 E 15823134 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.04.2020 EP 3236939**

54 Título: **Envase prellenado de toxina botulínica**

30 Prioridad:

23.12.2014 EP 14004394

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.10.2020

73 Titular/es:

**MERZ PHARMA GMBH & CO. KGAA (100.0%)
Eckenheimer Landstrasse 100
60318 Frankfurt am Main, DE**

72 Inventor/es:

VOGT, MARKUS

74 Agente/Representante:

SÁNCHEZ SILVA, Jesús Eladio

ES 2 788 999 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

Envase prellenado de toxina botulínica

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a una jeringa de vidrio prellenada que comprende una formulación acuosa de toxina botulínica. La formulación acuosa de toxina botulínica en la jeringa de vidrio prellenada es estable a baja temperatura y hasta temperatura ambiente durante un período de tiempo prolongado. Además, la presente invención se refiere a un kit que comprende la jeringa de vidrio prellenada de toxina botulínica, y al uso de la jeringa de vidrio prellenada de toxina botulínica en aplicaciones cosméticas.

Antecedentes de la invención

15 La estabilidad de los productos farmacéuticos es de suma importancia para garantizar un uso seguro y eficaz durante un período de tiempo suficientemente largo. Desafortunadamente, el rendimiento (seguridad, confiabilidad, y eficacia) de la mayoría de los productos farmacéuticos se deteriora con el tiempo. Las causas del deterioro del fármaco incluyen la degradación química (por ejemplo, hidrólisis, oxidación, reducción y racemización), contaminación microbiana, y otros mecanismos (por ejemplo, precipitación).

20 Los ingredientes activos proteicos a menudo son de una naturaleza lábil e inherentemente inestables. Esto conduce a la pérdida de actividad biológica durante la producción, reconstitución y/o almacenamiento de composiciones farmacéuticas que contienen proteínas. Estos problemas observados con las proteínas pueden deberse a la inestabilidad química, lo que resulta en la formación o escisión de enlaces (por ejemplo, hidrólisis, oxidación, racemización, eliminación β e intercambio de disulfuro), y/o debido a la inestabilidad física de la estructura de segundo orden o superior de proteínas sin modificación de ruptura de enlaces covalentes (por ejemplo, desnaturalización, adsorción a superficies, y autoagregación no covalente).

30 Dado que las reacciones de degradación son generalmente más rápidas en soluciones acuosas y más lentas en formas de dosificación sólidas, los ingredientes activos de proteínas a menudo se formulan como productos liofilizados (es decir, secados por congelación). Sin embargo, los productos liofilizados generalmente tienen que reconstituirse con un líquido aceptable farmacéuticamente (por ejemplo, solución salina) antes de usar. Por lo tanto, los productos farmacéuticos liofilizados se consideran menos convenientes que otras formas de dosificación. Además, los productos liofilizados usualmente son más caros y requieren más tiempo de fabricación. Además, durante el proceso de reconstitución puede ocurrir un manejo inapropiado, lo que resulta en una dosificación imprecisa o en problemas de esterilidad. Todas estas desventajas pueden superarse mediante el uso de jeringas prellenadas. Por lo tanto, las jeringas prellenadas se han vuelto cada vez más populares como dispositivos de suministro de medicamentos.

40 Sin embargo, si se usan proteínas como ingredientes activos, la estabilidad limitada de las proteínas a menudo hace imposible, para los científicos de formulación, usar un formato de jeringa prellenada. Esto se aplica especialmente a soluciones acuosas muy diluidas de toxina botulínica (neurotoxina botulínica, BoNT). Tales soluciones de BoNT se usan en el tratamiento de una amplia gama de enfermedades neuromusculares debilitantes (por ejemplo, distonía cervical, blefaroespasma, espasticidad, e hiperhidrosis) y en medicina estética (por ejemplo, en el tratamiento de arrugas faciales). Hay siete serotipos homólogos (A-G) de toxina botulínica, que se producen por diferentes *Clostridium* spp., en particular 45 *C. botulinum*, en la forma de un complejo que consiste en un polipéptido neurotóxico y otras proteínas clostridiales (no tóxicas) (es decir, diferentes hemaglutininas y una proteína no tóxica, no hemaglutinante). El polipéptido neurotóxico tiene un peso molecular de aproximadamente 150 kDa y se activa mediante escisión proteolítica selectiva para producir la forma activa de dos cadenas que consiste en una cadena pesada (HC; incluye el dominio de translocación y el dominio de unión al receptor) y una cadena ligera (LC; incluye el dominio catalítico) unidos por un enlace disulfuro e interacciones 50 no covalentes.

Las toxinas botulínicas son inherentemente inestables y, en particular, se conoce que son altamente inestables a pH alcalino, y termolábiles. Además, se conoce que la dilución del complejo de toxina aislado desde cantidades en miligramos hasta las concentraciones de toxina mucho más bajas usadas en las soluciones para inyección (en el intervalo de 55 nanogramos por mililitro) presenta dificultades significativas debido a la rápida pérdida de la actividad específica en una dilución tan grande.

Por lo tanto, las preparaciones comerciales de toxina botulínica a menudo vienen como material liofilizado o secado al vacío. Los ejemplos incluyen, por ejemplo, Botox® (onabotulinumtoxinA; Allergan, Inc.) y Dysport® (abobotulinumtoxinA; Ipsen Ltd.), que ambos contienen el complejo de tipo A de la toxina de *C. botulinum*. Otro ejemplo es Xeomin® (incobotulinumtoxin; Merz Pharma GmbH & Co. KGaA), que contiene el componente neurotóxico puro del serotipo A (es decir, el polipéptido neurotóxico de un peso molecular de aproximadamente 150 kDa) y está desprovisto de cualquier otra proteína del complejo de toxina de *Clostridium botulinum* (es decir, las diferentes hemaglutininas y la proteína no tóxica, no hemaglutinante).

65

Sin embargo, los productos de toxina liofilizada tienen una serie de inconvenientes, que incluye la necesidad de reconstitución antes de usar y problemas de esterilidad concomitantes. Además, la solución de toxina reconstituida a menudo no se usa por completo en la práctica clínica porque no todos los pacientes e indicaciones requieren la misma dosificación. La cantidad no utilizada de la solución de toxina reconstituida puede almacenarse a temperaturas más bajas, pero solo durante un corto período de tiempo. Por ejemplo, después de la dilución con solución salina normal antes de usar, se recomienda usar Botox® y Dysport® dentro de las 6 y 4 horas, respectivamente. Del mismo modo, el prospecto de Xeomin® especifica que después de almacenar durante más de 24 horas, la solución de Xeomin® reconstituida ya no se utilizará durante 24 horas y después se desechará.

En la técnica, para aumentar la estabilidad de la toxina, a menudo se adicionan proteínas estabilizadoras tales como la albúmina sérica humana (HSA). Otras estrategias de estabilización implican el uso de agentes estabilizantes no proteicos, por ejemplo, tensioactivos, polivinilpirrolidona (PVP), disacáridos, polioles y similares. Además, en el documento WO 00/15245 se describe que una formulación líquida de toxina botulínica tipo B altamente concentrada (aproximadamente 2500 U/mL) es estable durante hasta 30 meses cuando se almacena en viales de vidrio a 5 °C. Sin embargo, esta estabilidad prolongada requiere tamponar el pH de la formulación hasta un pH ácido de entre 5 y 6, lo que causa dolor en el momento de la inyección. Otros enfoques conocidos para aumentar la estabilidad de la toxina se basan en la adición de diversos excipientes no proteicos que, sin embargo, son inadecuados o indeseables para el uso humano (ver, por ejemplo, los documentos WO 01/58472, WO 2006/005910, y WO 2007/041664).

Por lo tanto, todavía no hay una presentación inyectable de toxina botulínica disponible que no solo sea estable durante un período prolongado para proporcionar una vida útil suficientemente larga, sino que además sea conveniente y fácil de usar, reduzca los errores de medicación, y minimice el riesgo de contaminación.

Objetivo de la invención

En vista de lo anterior, el objetivo de la presente invención es proporcionar una forma de dosificación médica para la administración de toxina botulínica, que tenga una larga vida útil y sea conveniente, segura, y fácil de usar.

Resumen de la invención

El objeto anterior se resuelve mediante la provisión de una jeringa prellenada de toxina botulínica que se caracteriza por una estabilidad superior de larga duración de la formulación líquida de toxina botulínica.

En un primer aspecto, la presente invención proporciona una jeringa de vidrio prellenada que comprende una formulación acuosa de toxina botulínica, en donde la actividad de la toxina no se reduce en más del 25 %, preferentemente en no más del 20 %, en relación con la actividad de la toxina inicial, durante el almacenamiento de la jeringa prellenada durante (a) 12 meses a 5 °C o (b) 12 meses a 25 °C.

La estabilidad de la formulación acuosa de toxina botulínica de la jeringa prellenada en términos del recuento de partículas subvisibles igual o superior a 10 µm es, además, excelente y generalmente inferior a 1000/mL durante el almacenamiento por espacio de 6 a 24 meses (por ejemplo, 6, 9, 12, 15, 18 o 24 meses) a 2-30 °C (por ejemplo, a 5 °C, 25 °C o 30 °C). Además, la formulación acuosa de toxina botulínica exhibe una excelente estabilidad del pH como lo indica un valor de pH que generalmente no aumenta o disminuye en más del 10 %, en relación con el valor de pH inicial, durante el almacenamiento de la jeringa prellenada por espacio de 6 a 24 meses (por ejemplo, 6, 9, 12, 15, 18 o 24 meses) a 2-30 °C (por ejemplo, a 5 °C, 25 °C o 30 °C).

En otro aspecto, la presente invención proporciona un kit que comprende una jeringa de vidrio prellenada de acuerdo con el primer aspecto de la invención y, opcionalmente, instrucciones para usar dicha jeringa de vidrio prellenada.

Aún en otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de la jeringa de vidrio prellenada de acuerdo con el primer aspecto de la invención para usar en tratamientos cosméticos, tales como para tratar arrugas de la piel y asimetrías faciales, por ejemplo, línea de entrecejo glabellares, patas de gallo, ritides faciales superiores y bandas del platismo.

Aún en otro aspecto adicional, la presente invención se refiere a un método para el tratamiento cosmético de la piel, tal como para tratar arrugas de la piel y asimetrías faciales, el método comprende administrar localmente una cantidad eficaz de toxina botulínica a un paciente mediante inyección por la vía intradérmica, subdérmica o subcutánea mediante el uso de la jeringa de vidrio prellenada de acuerdo con el primer aspecto de la presente invención.

Las modalidades adicionales de la presente invención se exponen en las reivindicaciones dependientes adjuntas. La presente invención puede entenderse más completamente haciendo referencia a la siguiente descripción detallada de la invención, los ejemplos y los dibujos adjuntos.

Breve descripción de los dibujos

Figura 1 muestra la estabilidad de una formulación líquida de toxina botulínica en configuraciones de jeringas prellenadas A, B, G, y H a 5 °C en función del tiempo. Configuración A: (●), configuración B (■), configuración H: (□), configuración G: (○).

5 **Figura 2** muestra la estabilidad de una formulación líquida de toxina botulínica en configuraciones de jeringas prellenadas A, B, G, y H a 25 °C en función del tiempo. Configuración A: (●), configuración B (■), configuración H: (□), configuración G: (○).

10 **Figura 3** muestra la estabilidad de una formulación líquida de toxina botulínica en configuraciones de jeringas prellenadas A, B, G, y H a 30 °C en función del tiempo. Configuración A: (●), configuración B (■), configuración H: (□), configuración G: (○).

Descripción detallada de la invención

15 La presente invención se basa en el hallazgo sorprendente de que una formulación líquida de toxina botulínica en una jeringa de vidrio es estable después del almacenamiento durante un período prolongado de tiempo a temperatura reducida (por ejemplo, 2-8 °C) e incluso a temperatura ambiente (por ejemplo, 20-30 °C, en particular 25 °C). Por lo tanto, la jeringa prellenada de toxina botulínica de la presente invención exhibe ventajosamente una vida útil prolongada.

20 Además, la alta estabilidad a largo plazo proporciona tolerancia contra las interrupciones de la cadena de frío y puede facilitar el procedimiento de aprobación y/o la comercialización en todas las zonas climáticas, que incluyen los países con climas cálidos. Además, la jeringa de vidrio prellenada presenta numerosas ventajas adicionales en comparación con otras formas de administración, tales como uso fácil y conveniente, riesgo reducido de errores de medicación, alta precisión de dosificación, bajo riesgo de contaminación, garantía de esterilidad mejorada, y/o alta seguridad en la administración.

Las jeringas prellenadas tienen dos aberturas que están selladas para evitar fugas del contenido (por ejemplo, formulaciones acuosas). En el caso de una jeringa prellenada, el extremo proximal se sella con un tapón del émbolo y el extremo distal se sella con un dispositivo de tapa, como se explica en detalle en la presente descripción, más abajo.

30 En un primer aspecto, la presente invención se refiere a una jeringa de vidrio prellenada que comprende toxina botulínica en una formulación acuosa, en donde la actividad de la toxina no se reduce en más del 25 %, en relación con la actividad inicial de la toxina, tras el almacenamiento de la jeringa prellenada para (a) 12 meses a temperaturas estándar del refrigerador (es decir, 2-8 °C, tal como 5 °C), o (b) 12 meses a 25 °C. Preferentemente, la actividad de la toxina no se reduce en más del 20 % o 15 %, en relación con la actividad inicial de la toxina, tras el almacenamiento de la jeringa prellenada durante (a) 12 meses a 2-8 °C (por ejemplo, 5 °C), o (b) 12 meses a 25 °C. Con mayor preferencia, la actividad de la toxina no se reduce en más del 20 % o 15 %, en relación con la actividad inicial de la toxina, tras el almacenamiento de la jeringa prellenada durante (a) 6 meses a 2-8 °C (por ejemplo, 5 °C), (b) 6 meses a 25 °C. Preferentemente, de manera particular, la actividad de la toxina no se reduce en más del 10 %, en relación con la actividad inicial de la toxina, tras el almacenamiento de la jeringa prellenada durante (a) 3 a 6 meses a 2-8 °C (por ejemplo, 5 °C) o (b) 3 a 6 meses a 25 °C. Preferentemente, de manera especial, la actividad de la toxina no se reduce en más del 5 %, en relación con la actividad inicial de la toxina, tras el almacenamiento de la jeringa prellenada durante (a) 3 a 6 meses a 2-8 °C (por ejemplo, 5 °C) o (b) 3 a 6 meses a 25 °C.

45 Sorprendentemente, la formulación acuosa de toxina botulínica en la jeringa prellenada es estable, además, incluso para tiempos de almacenamiento más largos de hasta 24 meses o incluso más largos. Por ejemplo, tras un almacenamiento de hasta 24 meses (por ejemplo, 15, 18 o 24 meses) a 2-8 °C (por ejemplo, 5 °C) o 25 °C, la actividad de la toxina, preferentemente, no se reduce en más del 30 % o 25 %, con mayor preferencia no más del 20 %, en particular no más del 15 %, preferentemente, de manera particular no más del 10 %, y con la máxima preferencia no más del 5 %, en relación con la actividad inicial de la toxina.

50 En particular, la actividad de la toxina preferentemente no se reduce en más del 25 %, 20 %, 15 %, 10 % o 5 %, en relación con la actividad inicial de la toxina, tras el almacenamiento de la jeringa prellenada durante 24 meses a 2-8 °. Tras el almacenamiento de la jeringa prellenada a 2-8 ° durante 18 meses, la actividad de la toxina, preferentemente, no se reduce en más del 25 %, 20 %, 15 %, 10 % o 5 %, en relación con la actividad inicial de la toxina. Además, la actividad de la toxina, preferentemente, no se reduce en más del 35 %, 30 %, 25 %, 20 % o 15 %, en relación con la actividad inicial de la toxina, tras el almacenamiento de la jeringa prellenada durante 24 meses a 25 °C. Tras el almacenamiento de la jeringa prellenada a 25 °C durante 18 meses, la actividad de la toxina, preferentemente, no se reduce en más del 30 %, 25 %, 20 %, 15 % o 10 %, en relación con la actividad inicial de la toxina.

60 Dentro de la presente invención, el término "actividad de la toxina" pretende referirse a la actividad biológica de la toxina botulínica. La "actividad biológica" puede referirse a (a) unión al receptor, (b) internalización, (c) translocación a través de la membrana endosómica hacia el citosol, y/o (d) escisión endoproteolítica de proteínas involucradas en la fusión de la membrana vesicular sináptica. Por ejemplo, cualquier dominio LC (cadena ligera), que muestra una actividad proteolítica de más del 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % y hasta el 100 % del dominio LC de tipo silvestre correspondiente en un ensayo SNAP-25 puede considerarse "biológicamente activo" o "exhibir actividad proteolítica"

dentro del alcance de esta invención. Además, cualquier dominio de HC (cadena pesada) que sea capaz de unirse a un receptor celular del dominio de HC, en particular a su dominio de receptor de HC nativo, y sea capaz de translocar un dominio de LC unido a él, se considera "biológicamente activo".

5 La actividad biológica se expresa en Unidades de Ratón (MU). Como se usa en la presente descripción, 1 MU es la cantidad del componente neurotóxico, que mata al 50 % de una población específica de ratones después de la inyección intraperitoneal, es decir, la LD₅₀ ip de ratón medido de acuerdo con el método de Schantz y Kauter (Schantz and Kauter, J. Assoc. Off. Anal. Chem. 1978, 61:96-99). Los términos "MU" y "Unidad" o "U" se usan indistintamente en la presente descripción.

10 Los ensayos adecuados para evaluar la actividad biológica incluyen el ensayo de hemidiafragma de ratón (MHA) descrito por Pearce y otros, (Toxicol. Appl. Pharmacol. 128:69-77, 1994), el ensayo de hemidiafragma (HDA) de acuerdo con Goschel y otros, (Experimental Neurology 147:96-102, 1997), el ensayo de diafragma de ratón (MDA) de acuerdo con Dressler y otros, (Mov. Disord. 20:1617-1619, 2005), el ensayo de proteasa SNAP-25 (por ejemplo, el "ensayo de liberación de fluorescencia GFP-SNAP25" descrito en el documento WO 2006/020748 o el "inmunoensayo de endopeptidasa SNAP25 mejorado" descrito en Jones y otros, 2008, J. Immunol. Methods 329:92-101), el ELISA tipo sándwich de electroquimioluminiscencia (ECL) descrito en el documento WO 2009/114748, y ensayos basados en células como los descritos en los documentos WO 2009/114748, WO 2004/029576, WO 2013/049508 y, en particular, en el documento WO 2014/207109.

20 Como se usa en la presente descripción, el término "actividad inicial de la toxina" o "potencia inicial" generalmente se refiere a la actividad de la toxina botulínica al comienzo del período de almacenamiento, es decir, después de la fabricación de la jeringa prellenada de toxina botulínica esterilizada final, en particular directamente después de la fabricación o dentro de uno o dos días después de la fabricación. Además, el término "durante el almacenamiento", como se usa en la presente descripción, significa después del almacenamiento durante un determinado período de tiempo. Además, el término "durante el almacenamiento" generalmente significa en el transcurso de todo el período de almacenamiento.

30 Además, la formulación acuosa de toxina botulínica es altamente estable en términos del recuento de partículas subvisibles. Una "partícula subvisible" en el sentido de la presente invención es, típicamente, una partícula con un diámetro inferior a 100 µm. Específicamente, el recuento (o número) de partículas iguales o superiores a 10 µm en la formulación acuosa de toxina botulínica es, típicamente, inferior a 1000/mL, preferentemente inferior a 600/mL y con mayor preferencia inferior a 200/mL durante el almacenamiento por espacio de 6 a 24 meses (por ejemplo, 6, 9, 12, 15, 18 o 24 meses) a 2-30 °C (por ejemplo, a 5 °C, 25 °C o 30 °C).

35 Las mediciones de partículas pueden realizarse mediante diferentes métodos, tales como Imágenes de Micro Flujo (MFI), Medición de Masa Resonante (RMM) y Análisis de Trazabilidad de Nanopartículas (NTA). Las mediciones de partículas generalmente siguen USP <788>. Dentro del contexto de la presente invención, se usa preferentemente la medición de Imágenes de Micro Flujo. Este método de medición puede realizarse, por ejemplo, mediante el uso de un sistema analizador de partículas DPA-5200 (ProteinSimple, Santa Clara, CA, EE.UU.) equipado con una celda de flujo de 100 µm de alta resolución recubierta con silano. Generalmente, las muestras se analizan sin diluir.

40 Alternativamente, las Mediciones de Masa Resonante (RMM) pueden emplearse para determinar el número de partículas mediante el uso de, por ejemplo, el Sistema de Metrología de Partículas ARCHIMEDES (Affinity Biosensors, Santa Barbara, CA, EE.UU.) equipado con un microsensar (intervalo de tamaño 0,3-4 µm) calibrado con patrones de poliestireno de 1 µm. Típicamente, todas las muestras se analizan sin dilución. Los resultados pueden analizarse mediante el uso del programa informático *ParticleLab* (v1.8.570) con un paso de tamaño de bin de 10 nm. Como otra alternativa para determinar el recuento de partículas, puede usarse el Análisis de Trazabilidad de Nanopartículas (NTA), por ejemplo, mediante el uso de un sistema NanoSight LM20 (NanoSight, Amesbury, Reino Unido). Típicamente, las muestras se analizan sin dilución. Los movimientos de las partículas en las muestras pueden registrarse como videos durante 60 segundos a temperatura ambiente y analizarse mediante el uso de un programa informático adecuado (por ejemplo, el programa informático NTA 2.3).

55 Además, la formulación acuosa de toxina botulínica muestra una alta estabilidad del pH ya que el valor del pH es esencialmente estable durante el almacenamiento de la jeringa prellenada. Preferentemente, el valor de pH no aumenta o disminuye en más del 10 %, 8 % o 6 %, en relación con el valor inicial de pH, después del almacenamiento de la jeringa prellenada durante 6 a 24 meses (por ejemplo, 6, 9, 12, 15, 18 o 24 meses) a 2-30 °C (por ejemplo, a 5 °C, 25 °C o 30 °C), por ejemplo durante 18 meses a 25 °C o durante 24 meses a 25 °C. El pH puede medirse de acuerdo con el método de prueba estandarizado USP <791> de la Farmacopea de EE.UU., que describe las mediciones de pH para una multitud de productos farmacéuticos. Puede usarse cualquier medidor de pH adecuado, por ejemplo, el medidor de pH Lab 870 de Schott Instruments.

60 Como se usa en la presente descripción, el término "jeringa prellenada" se refiere a una jeringa que se llena con una composición de fármaco (es decir, la formulación acuosa de toxina botulínica) antes de la distribución al usuario final que administrará el fármaco al paciente. Una jeringa prellenada generalmente incluye un envase de contención del fármaco que forma parte del cuerpo de una jeringa (es decir, un cilindro de jeringa), un émbolo para sellar la abertura proximal de la jeringa y para expulsar el fármaco, y un dispositivo de sellado (por ejemplo, una tapa de punta o un protector de aguja)

en el extremo de salida de la jeringa (por ejemplo, el extremo abierto de la punta de la jeringa o de una aguja premontada (cánula)) para sellar la abertura de salida distal. El término "jeringa de vidrio prellenada", como se usa en la presente descripción, se refiere a una jeringa prellenada, de la cual al menos el cilindro está hecho de vidrio.

5 Dentro de la presente invención, la jeringa prellenada es, preferentemente, una jeringa con conexión tipo Luer Slip o Luer lock equipada con una tapa de punta (si no hay una aguja premontada) o con un protector de aguja (si la aguja está premontada). Dentro del significado de la presente invención, una "jeringa con conexión de tipo Luer Slip" es una jeringa que permite deslizar una aguja hasta el extremo de la punta, mientras que una "jeringa con conexión de tipo Luer-Lock" es una jeringa que permite torcer una aguja en la punta y después bloquearla en su lugar. Esto proporciona una conexión
10 segura y evita la extracción accidental de las agujas de la inyección de fluidos.

La jeringa prellenada de acuerdo con la presente invención generalmente es esterilizada y, por lo tanto, lista para usar. Además, la jeringa prellenada descrita en la presente descripción generalmente está destinada a un solo uso y está destinada a ser desechable. Antes de la esterilización, la jeringa, más específicamente la superficie interna del cilindro de vidrio de la jeringa, se recubre, típicamente, con un lubricante para facilitar el deslizamiento del tapón del émbolo y la
15 extrusión del contenido de la jeringa. Los métodos adecuados para la esterilización incluyen, pero no se limitan a, radiación gamma, tratamiento con óxido de etileno (ETO) y calor húmedo (por ejemplo, esterilización en autoclave).

De acuerdo con la presente invención, la formulación acuosa de toxina botulínica en la jeringa prellenada contiene la toxina botulínica a una concentración de, por ejemplo, 1 U/mL a 3000 U/mL, 10 U/mL a 1000 U/mL. Preferentemente, la toxina botulínica está presente en una concentración de aproximadamente 10 U/mL a 400 U/mL, con mayor preferencia de aproximadamente 25 U/mL a 200 U/mL, y con la máxima preferencia de aproximadamente 40 U/mL a 150 U/mL (por
20 ejemplo, 50 U/mL, 75 U/mL o 100 U/mL).

El término "toxina botulínica", como se usa en la presente descripción, se refiere ampliamente a cualquier forma y tipo de toxina botulínica. En particular, la toxina botulínica puede seleccionarse de los tipos de toxina botulínica A, B, C1, D, E, F, G, o mezclas de estos. Dentro del contexto de la presente invención, la toxina botulínica es preferentemente del serotipo A, B o C1, en particular el serotipo A.

Además, el término "toxina botulínica", como se usa en la presente descripción, pretende incluir tanto el complejo de toxina botulínica (el "complejo de toxina") como el "componente neurotóxico" de un complejo de toxina botulínica. Como se usa en la presente descripción, el término "complejo de toxina botulínica" o "complejo de toxina" se refiere a un complejo de alto peso molecular que comprende el componente neurotóxico de aproximadamente 150 kDa y, además, proteínas no tóxicas de *Clostridium botulinum*, que incluyen proteínas hemaglutinina y no hemaglutinina. El complejo de serotipo A de toxina botulínica está disponible comercialmente, por ejemplo, como Botox® (Allergan, Inc.) o como Dysport® (Ipsen, Ltd.).

El término "componente neurotóxico", como se usa en la presente descripción, se refiere al polipéptido neurotóxico del complejo de toxina (el polipéptido "150 kDa") sin ninguna proteína no tóxica asociada. El componente neurotóxico puro está, por ejemplo, disponible comercialmente bajo los nombres comerciales Xeomin® y Bocouture® (Merz
40 Pharmaceuticals GmbH). Dentro de la presente invención, la toxina botulínica es preferentemente el componente neurotóxico de un complejo de toxina botulínica de, por ejemplo, los serotipos A, B, C1, en particular de un complejo de toxina botulínica del serotipo A. En otras palabras, la formulación acuosa de toxina botulínica contenida en la jeringa de vidrio prellenada contiene preferentemente (solamente) dicho componente neurotóxico y carece de cualquier otra proteína del complejo de toxina de *Clostridium botulinum*.

Además, se contempla que la presente invención abarque isoformas, homólogos, ortólogos y parálogos de la toxina botulínica que muestren al menos 50 %, al menos 60 %, al menos 70 %, al menos 80 %, al menos 90 % y hasta 60 %, hasta 70 %, hasta 80 %, hasta 90 %, hasta 100% de identidad de secuencia con la toxina botulínica de tipo silvestre, por
50 ejemplo, la toxina botulínica A de tipo silvestre o el componente neurotóxico de la toxina botulínica del serotipo A1 depositado en la base de datos GenBank con el número de acceso AAA23262. La identidad de secuencia puede calcularse mediante cualquier algoritmo adecuado para producir resultados confiables, por ejemplo, mediante el uso del algoritmo FASTA (W.R. Pearson & D.J. Lipman PNAS (1988) 85:2444-2448). La identidad de secuencia puede calcularse mediante la comparación de dos polipéptidos o dos dominios tales como dos dominios LC o fragmentos de estos.

Las toxinas botulínicas modificadas y recombinantes, además, están dentro del alcance de la presente invención. Con respecto a los mutantes adecuados, se hace referencia a los documentos WO 2006/027207, WO 2009/015840, WO 2006/114308, WO 2007/104567, WO 2010/022979, WO 2011/000929 y WO 2013/068476. Además, la presente invención se refiere, además, a toxinas botulínicas, que se modifican químicamente, por ejemplo, mediante pegilación, glicosilación, sulfatación, fosforilación o cualquier otra modificación, en particular de uno o más aminoácidos de superficie o expuestos a disolvente. Las isoformas, homólogos, ortólogos, parálogos y mutantes recombinantes modificados adecuados para
60 usar en la presente invención son biológicamente activos, es decir, capaces de translocarse dentro de las neuronas y escindir proteínas del complejo SNARE (por ejemplo, VAMP/sintaxina, sinaptobrevina y SNAP- 25) para ejercer sus efectos inhibidores de la acetilcolina, por ejemplo, sus efectos paralizantes musculares.

65

5 Dentro del contexto de la presente invención, la formulación acuosa de toxina botulínica puede comprender varias otras sustancias aceptables farmacéuticamente, por ejemplo, sales (por ejemplo, cloruro de sodio), proteínas estabilizantes (por ejemplo, albúmina, gelatina), azúcares (por ejemplo, glucosa, fructosa, galactosa, trehalosa, sacarosa y maltosa), polímeros de carbohidratos (por ejemplo, ácido hialurónico y polivinilpirrolidona (PVP)), polioles (por ejemplo, glicerol y

10 alcohóles de azúcar como manitol, inositol, lactilol, isomalt, xilitol, eritritol, sorbitol), aminoácidos, vitaminas (por ejemplo, vitamina C), zinc, magnesio, agentes anestésicos (por ejemplo, agentes anestésicos locales como la lidocaína), tensioactivos, modificadores de la tonicidad, y similares. El término "aceptable farmacéuticamente", como se usa en la presente descripción, se refiere a aquellos compuestos o sustancias que son adecuados para el contacto con los tejidos de mamíferos, especialmente humanos.

15 El término "comprende", como se usa en la presente descripción, pretende abarcar tanto el término abierto "incluye" como el término cerrado "consiste (en)". El término "hecho de", como se usa en la presente descripción, pretende referirse ampliamente a "producido de/a partir de", en particular principalmente producido a partir de, y generalmente significa "que comprende" (lo que indica que pueden incluirse otras sustancias o materiales en algunas cantidades). Puede significar, además, "que consiste en".

20 El pH de la formulación acuosa de toxina botulínica en la jeringa prellenada está entre 6,1 a 7,3, preferentemente entre 6,2 a 7,2, 6,3 a 7,1 y 6,5 a 7,0, durante el almacenamiento. Un pH dentro del intervalo de 6,1 a 7,3 es ventajoso porque las inyecciones de tales soluciones neutras o ligeramente ácidas son mucho menos dolorosas en el momento de la inyección que las soluciones ácidas.

25 El término "formulación acuosa" o "formulación acuosa de toxina botulínica", como se usa en la presente descripción, no está particularmente limitado y puede referirse a una suspensión acuosa, dispersión acuosa, emulsión acuosa y es, preferentemente, una solución acuosa.

30 Preferentemente, la formulación acuosa de toxina botulínica no contiene una sustancia tampón como un tampón fosfato, un tampón fosfato-citrato, un tampón lactato, un tampón acetato y similares. El término "tampón" como se usa en la presente descripción denota un excipiente aceptable farmacéuticamente, que estabiliza el pH de una preparación farmacéutica. Además, la formulación acuosa de toxina botulínica puede estar libre de aminoácidos (por ejemplo, metionina) y/o tensioactivos (por ejemplo, polisorbatos tales como el polisorbato 80).

35 Una formulación acuosa de toxina botulínica preferida para usar en la presente descripción comprende agua, toxina botulínica (por ejemplo, el componente neurotóxico de la toxina botulínica, preferentemente del tipo A) a una concentración tal como 10 a 150 U/mL, una sal (por ejemplo, cloruro de sodio) en una concentración tal como 0,5 % a 1,5 % p/v, un azúcar (por ejemplo, un mono o disacárido, tal como glucosa, fructosa, galactosa, trehalosa, sacarosa y maltosa) a una concentración tal como 0,1 % a 2 % p/v, y una proteína estabilizadora (por ejemplo, albúmina) a una concentración tal como 0,01 % a 4 % p/v, 0,1 % a 3 % p/v, o 0,1 % a 1 % p/v.

40 Otra formulación acuosa de botulina preferida para usar en la presente descripción consiste esencialmente en agua, toxina botulínica (por ejemplo, el componente neurotóxico de la toxina botulínica tipo A), cloruro de sodio, sacarosa, y albúmina (por ejemplo, albúmina de suero humano; HSA). La concentración de los componentes mencionados puede estar en los siguientes intervalos: 10 a 200 U/mL o 30 a 125 U/mL (toxina botulínica), 0,5 % a 1,5 % p/v o 0,7 % a 1,1 % p/v (cloruro de sodio), 0,1 % a 2 % p/v o 0,2 % a 1 % p/v (sacarosa), 0,01 % a 1 % p/v, 0,05 % a 0,5 % p/v, 0,1 % a 3 % p/v o 0,5 % a 1,5 % p/v (HSA). Una formulación preferida adicional de toxina botulínica para usar en la presente descripción es una solución de Xeomin®, por ejemplo, reconstituida con solución salina fisiológica (cloruro de sodio al 0,9 %), que incluye 20 a 150 U/mL del componente neurotóxico de la toxina botulínica tipo A.

45 El término "consiste esencialmente en", como se usa en la presente descripción, significa que las sustancias distintas de las indicadas solo están contenidas en cantidades traza, por ejemplo, impurezas inevitables contenidas en los componentes usados para formular la formulación acuosa de toxina botulínica, y se incluyen pequeñas cantidades de impurezas en la toxina botulínica aislada (por ejemplo, el componente neurotóxico de la toxina botulínica tipo A) como resultado del procedimiento de purificación (por ejemplo, cantidades residuales muy bajas de tampones, agentes quelantes y similares).

50 De acuerdo con la presente invención, la configuración de la jeringa prellenada no está particularmente limitada y comúnmente comprende un cilindro receptor de fluido que, después del llenado, se tapa de manera removible mediante un dispositivo de tapa para cerrar herméticamente el extremo distal de la jeringa (por ejemplo, mediante una "tapa" (o "tapa de punta") que se retira y se sustituye por una aguja antes de usar, o un medio de sellado como un protector de aguja en el caso de una jeringa con una aguja extraíble o permanente), y se cierra en el extremo proximal por su émbolo o cualquier otro medio que esté en contacto hermético con la pared interna del cilindro. Para usar la jeringa prellenada, se retira la tapa de la punta, el protector de la aguja u otro tipo de dispositivo de tapado, opcionalmente se coloca una aguja (si no está presente), y la punta del émbolo o el pistón se avanza en el cilindro para inyectar el contenido del cilindro en un paciente.

65 La jeringa de vidrio prellenada de acuerdo con la presente invención comprende:

(a) un cilindro de jeringa hecho de vidrio que incluye un extremo proximal y un extremo distal, y una pared generalmente cilíndrica que se extiende entre ellos y que define una luz del cilindro, el cilindro de la jeringa tiene una punta que se proyecta distalmente con un paso de fluido que se extiende a través del mismo y se comunica con la luz del cilindro, en donde la pared generalmente cilíndrica tiene una superficie interior recubierta con una capa barrera,

(b) un dispositivo de tapado que tiene una porción de acoplamiento de salida que se acopla y se cierra herméticamente y cierra el extremo de salida abierto distal de la jeringa, en donde la porción de acoplamiento de salida está hecha de un material elastomérico, y

(c) un conjunto de vástago de émbolo que se extiende hacia el extremo proximal del cilindro de la jeringa e incluye un tapón del émbolo en un acoplamiento deslizando hermético a los fluidos con la pared cilíndrica de la luz del cilindro, en donde el tapón del émbolo está hecho de un material elastomérico, que tiene un recubrimiento en al menos una porción del tapón del émbolo que entra en contacto con la formulación acuosa de toxina botulínica durante el almacenamiento y/o la inyección.

Generalmente, los sistemas de cierre de envases primarios, que incluyen componentes tales como cilindros de jeringas, dispositivos de sellado (por ejemplo, tapas de puntas o protectores de agujas) y émbolos, tienen el potencial de interactuar con la formulación del fármaco en la jeringa prellenada. Esto puede conducir a la liberación de extraíbles/lixiviables de los materiales de la jeringa que entran en contacto con la formulación acuosa de toxina botulínica. Los extraíbles/lixiviables tienen el potencial de contaminar la formulación acuosa de toxina botulínica y perjudicar la estabilidad o actividad de la toxina botulínica. Por lo tanto, los materiales de la jeringa prellenada generalmente se seleccionan para minimizar o limitar la cantidad de extraíbles y lixiviables.

Como se usa en la presente descripción, los términos "extraíble(s)" y "lixiviable(s)" se refieren a especies químicas que pueden liberarse a partir de un envase o componente de material de la jeringa prellenada y/o que migran desde los materiales de la jeringa a la formulación acuosa de toxina botulínica en condiciones normales de uso o almacenamiento. Los métodos para la identificación de extraíbles/lixiviables son conocidos en la técnica y se basan en las prácticas recomendadas de la industria y las pautas de la Conferencia Internacional para la Armonización (ICH) (ver la guía de la FDA, Sistemas de Cierre de Envases para el Embalaje de Fármacos y Productos Biológicos Humanos) e incluyen, por ejemplo, Cromatografía Líquida/Espectrofotometría de Masas (LC/MS), Espectroscopía de cromatografía de gases/Espectrofotometría de masas (GC/MS), Plasma acoplado inductivamente (ICP) e Infrarrojo (IR).

La superficie interior del cilindro de vidrio se recubre con una capa lubricante (en la presente descripción también referida, y usada indistintamente con el término "capa barrera" o "barrera de recubrimiento"). La capa lubricante no solo debe proporcionar una alta lubricidad, que permite que el émbolo se deslice fácilmente a través del cilindro, sino que además, debe ser compatible con la formulación acuosa de toxina botulínica y proteger su vida útil. Dentro del contexto de la presente invención, la capa lubricante es una capa lubricante de silicona.

Puede prepararse una capa lubricante de silicona adecuada para usar en la presente descripción mediante un método de siliconización seleccionado de, pero no limitado a, métodos basados en aceite de silicona (por ejemplo, siliconización por pulverización o siliconización por horneado) y métodos de deposición de vapor (por ejemplo, deposición química de vapor asistida por plasma (PECVD)). Preferentemente, la capa lubricante de silicona se forma por siliconización por pulverización o, más preferentemente, por siliconización por horneado.

En el método de siliconización por pulverización, se rocía un aceite de silicona (por ejemplo, DOW CORNING® 360 con una viscosidad de 1000 cSt) en la jeringa (es decir, el cilindro) mediante el uso de, por ejemplo, una boquilla de inmersión o estática para producir una capa delgada de aceite de silicona. Si bien el aceite de silicona es un excelente lubricante, el exceso de aceite de silicona puede conducir a la formación de partículas no deseadas de aceite de silicona visual y subvisual. Con los fármacos basados en proteínas, en particular, estas partículas de aceite de silicona pueden conducir a interacciones indeseables con los fármacos proteicos. Por ejemplo, se cree que las partículas de aceite de silicona subvisuales promueven la agregación de proteínas. Por lo tanto, dado que esto resulta en menos partículas sub-visuales y visuales de aceite de silicona, los procesos de siliconización por horneado son particularmente preferidos para usar en la presente descripción. Esto implica la aplicación de aceite de silicona como una emulsión (por ejemplo, la emulsión de siliconización DOW CORNING® 365), que después se hornea en la superficie del vidrio a una temperatura específica y durante un tiempo específico.

El diseño del cilindro de la jeringa no está particularmente limitado y, típicamente, tiene un diámetro interior ajustado para acomodar el volumen de llenado conveniente a, por ejemplo, 0,5 cm³, 1,0 cm³, 1,5 cm³ o 2,0 cm³. Por lo general, el cilindro de la jeringa tiene marcas graduadas que indican el volumen de líquido en la jeringa. Además, el cilindro de la jeringa puede incluir una interfaz de tipo brida. El diseño de la brida puede, por ejemplo, ser compatible con las ISO11040. La interfaz estilo brida puede ser, además, compatible con un asa presente opcionalmente. Además, en el caso de una jeringa con conexión de tipo Luer Lock, la jeringa puede estar equipada con un adaptador Luer Lock de, por ejemplo, policarbonato.

La punta de la jeringa generalmente se forma integralmente con el cilindro de la jeringa. La punta se forma con un paso integral que se extiende axialmente a través de la punta y está en comunicación con la cámara para dispensar el contenido

del cilindro de la jeringa. La punta puede tener una forma sustancialmente troncocónica que converge desde el extremo de salida distal del cilindro de la jeringa hacia el extremo de salida de la punta. Alternativamente, la punta puede caracterizarse como divergente (es decir, que se expande de un diámetro más pequeño a uno más grande). Además, la punta generalmente se ubica en el centro en relación con el cuerpo de la jeringa (punta de la jeringa concéntrica) pero también puede ubicarse desplazada hacia el borde del cuerpo (punta de la jeringa excéntrica).

El "dispositivo de tapado" en el sentido de la presente invención se refiere en general a cualquier medio para cerrar y sellar el extremo de salida abierto de una jeringa. Dentro de la presente invención, el término "extremo de salida abierto" se refiere a cualquier extremo abierto distal de una jeringa que está en comunicación fluida con la luz del cilindro. El dispositivo de tapa generalmente tiene un canal con un extremo cerrado y un extremo abierto que tiene una dimensión para recibir y sellar eficientemente el extremo de salida abierto de la jeringa para evitar fugas.

En el caso de jeringas prellenadas sin agujas premontadas, el dispositivo de tapado es un medio de tapado comúnmente conocido como "tapa de la punta". La tapa de la punta forma un sello hermético con la punta de la jeringa para cerrar eficientemente el cilindro de la jeringa y evitar fugas del contenido del cilindro de la jeringa. La tapa de la punta generalmente se extrae acoplada a la punta de la jeringa o al cuello de tipo Luer. El cuello de tipo Luer rodea la parte superior del cilindro de la jeringa (por ejemplo, la punta de la jeringa). Preferentemente, el cuello de tipo Luer tiene roscas internas y la tapa de la punta tiene roscas externas que complementan dichos hilos internos de dicho cuello de tipo Luer para acoplar la tapa de la punta al cilindro de la jeringa. El cuello de tipo Luer es típicamente un cuello de tipo Luer moldeado por separado que se monta directamente en la punta del cilindro de la jeringa, por ejemplo, mediante un ajuste a presión o por interferencia. Antes de usar, la punta puede quitarse y una cánula de aguja (o aguja/conjunto de aguja) puede acoplarse de manera segura a la punta de la jeringa.

Si la jeringa prellenada incluye una cánula extraíble o no extraíble (permanente) (también conocida como "aguja" o "conjunto de aguja") que se extiende desde la punta de la jeringa para suministrar la formulación acuosa de toxina botulínica desde dicha jeringa, el dispositivo de cierre puede ser referido como "protector de aguja". Dicho protector de aguja generalmente tiene un canal con un extremo cerrado y un extremo abierto que tiene una dimensión para recibir y acoplarse con la cánula (aguja) montada en la punta de la jeringa. Típicamente, el extremo (afilado) de la cánula penetra el extremo cerrado del canal en el protector de la aguja para sellar el extremo abierto de la cánula.

El dispositivo de tapado (por ejemplo, tapa de la punta o protector de aguja) puede ser un miembro unitario y generalmente se hace de un material polimérico flexible y/o elástico (por ejemplo, un elastómero), al menos una porción de la cual contacta y sella la abertura distal de la jeringa (denominada "porción de acoplamiento de salida"). Alternativamente, el dispositivo de tapado puede tener una tapa externa hecha de un material plástico rígido que se acopla a una tapa interna flexible y/o elástica hecha de un material polimérico flexible y elástico (por ejemplo, un elastómero), en donde al menos una porción de la tapa interna contacta y sella la abertura distal de la jeringa (denominada "porción de acoplamiento de salida").

En vista del hecho de que la porción de acoplamiento de salida entra en contacto con la formulación acuosa de toxina botulínica durante el almacenamiento y/o uso, preferentemente se hace de un material que tiene un potencial minimizado para extraíbles/lixiviables no deseados. Para este fin, la porción de acoplamiento de salida puede tener un recubrimiento sobre la misma para aumentar la compatibilidad con la formulación acuosa de toxina botulínica.

Los materiales flexibles y/o elásticos adecuados del dispositivo de tapado, en particular de la porción de acoplamiento de salida, incluyen elastómeros que no interfieren con la formulación acuosa de toxina botulínica y permiten el almacenamiento a largo plazo. En particular, la parte del dispositivo de sellado que entra en contacto con la formulación acuosa de toxina botulínica, es decir, la porción de acoplamiento de salida debe exhibir bajos niveles extraíbles/lixiviables durante el almacenamiento prolongado de la formulación acuosa de toxina botulínica. Como se usa en la presente descripción, el término "elastomérico" o "material elastomérico" se refiere principalmente a polímeros de caucho termoestable reticulados que son más fácilmente deformables que los plásticos pero que están aprobados para usar con fluidos de grado farmacéutico y no son fácilmente susceptibles de lixiviación o migración de gases.

El material elastomérico se selecciona de caucho de estireno-butadieno libre de 2-mercaptobenzotiazol (MBT) y una mezcla de caucho de isopreno (IS) y caucho de bromobutilo. El material elastomérico puede reforzarse, además, con un mineral inerte. Además, puede curarse (por ejemplo, con peróxido orgánico, resinas fenólicas, etcétera).

Los recubrimientos adecuados que pueden estar presentes opcionalmente en el material elastomérico se hacen de un material que no interfiere indeseablemente con la formulación acuosa de toxina botulínica y exhibe bajos niveles de extraíbles/lixiviables. Un ejemplo preferido de tal recubrimiento es un recubrimiento hecho de un fluoropolímero, es decir, un recubrimiento de fluorocarbono. Otros revestimientos adecuados para usar en la presente descripción incluyen, por ejemplo, polipropileno, polietileno, parileno (por ejemplo, parileno N, parileno C y parileno HT) y silicona reticulada (por ejemplo, el recubrimiento B2 (Daikyo Seiko) o XSi™ (Becton Dickinson)).

Los recubrimientos de fluoropolímero incluyen, pero no se limitan a, copolímeros de etileno-propileno fluorados (por ejemplo, copolímero de tetrafluoroetileno-hexafluoropropileno (FEP)), copolímeros de etileno-etileno fluorados (por ejemplo, copolímero de etileno tetrafluoroetileno (ETFE), tal como FluroTec®), PVA (un copolímero de tetrafluoroetileno

(TFE) y perfluoropropilviniléter (PPVE)), copolímeros de tetrafluoroetileno-perfluoroetileno, fluoruro de polivinilideno (PVDF), fluoruro de polivinilo (PVF), politetrafluoroetileno (PTFE), y mezclas de estos. Preferentemente, el recubrimiento se hace de ETFE y, particularmente, es un recubrimiento FluroTec®.

5 De acuerdo con la presente invención, la jeringa prellenada incluye comúnmente un conjunto de vástago de émbolo, que se extiende hacia el extremo proximal del cilindro de la jeringa. El conjunto de vástago del émbolo puede incluir un vástago (también conocido como vástago de empuje) con un tapón del émbolo en su punta (también conocido como "émbolo") en un acoplamiento deslizando hermético a los fluidos con la pared cilíndrica de la luz del cilindro. El émbolo forma el sellado proximal y el sello dinámico que permite la extrusión de la formulación líquida de toxina botulínica. El tapón del émbolo entra en contacto con la formulación acuosa de toxina botulínica durante el almacenamiento y/o administración. Por lo tanto, el tapón del émbolo debe ser compatible con la formulación acuosa de toxina botulínica y no afectar su estabilidad a largo plazo. En particular, el tapón del émbolo debe diseñarse preferentemente para minimizar la cantidad de extraíbles/lixiviables tras un almacenamiento prolongado.

15 Dentro de la presente invención, el tapón del émbolo se hace, preferentemente, de un material elastomérico, que tiene un recubrimiento en al menos una porción del tapón del émbolo que contacta con la formulación acuosa de toxina botulínica durante el almacenamiento y/o uso. Un material elastomérico del tapón del émbolo adecuado para usar en la presente descripción es un caucho de bromobutilo. El material elastomérico puede reforzarse, además, con un mineral inerte. Además, puede curarse (por ejemplo, con peróxido orgánico, resinas fenólicas, etcétera).

20 El tapón del émbolo comprende un recubrimiento que actúa como una película barrera. El recubrimiento se aplica generalmente al menos a las superficies de sellado, que incluye la porción de superficie del tapón del émbolo que mira hacia la luz del cilindro y que contacta con la formulación acuosa de toxina botulínica durante el almacenamiento y/o uso. El recubrimiento sirve con el propósito de minimizar la interacción entre el émbolo y la formulación líquida de toxina botulínica y para proporcionar una buena lubricidad.

Los recubrimientos adecuados del tapón del émbolo generalmente se hacen de un material que no interfiere indeseablemente con la formulación acuosa de toxina botulínica y exhibe bajos niveles de extraíbles/lixiviables.

30 Dentro de la presente invención, el recubrimiento del tapón del émbolo es un copolímero de etileno-etileno fluorado (por ejemplo, copolímero de etileno tetrafluoroetileno (ETFE), tal como FluroTec®). Preferentemente, el recubrimiento es un recubrimiento de FluroTec®.

35 El diseño del tapón del émbolo no se limita particularmente y puede ser un tapón anidado o embolsado. Además, la interfaz con el vástago puede ser enroscada para permitir la instalación del vástago después de la esterilización. Alternativamente, la interfaz con el vástago puede diseñarse con un diseño a presión. El vástago, como el tapón del émbolo, generalmente se diseña para resistir la esterilización, pero no se limita de cualquier otra manera en particular. Típicamente, el vástago se hace de un material plástico tal como un copolímero de etileno acetato de vinilo (EVA) o un polipropileno.

40 El tapón de caucho del carpule de la presente invención puede hacerse de los mismos materiales elastoméricos que los descritos anteriormente en relación con el tapón del émbolo de la jeringa de vidrio. Además, el tapón de caucho del carpule puede tener el mismo recubrimiento opcional como se definió anteriormente con respecto al recubrimiento del tapón del émbolo. Además, el recubrimiento puede estar sobre al menos una porción del tapón de caucho que contacta con la formulación acuosa de toxina botulínica durante el almacenamiento y/o uso.

50 La jeringa prellenada de la presente invención cumple con el estándar de la industria con respecto a los extraíbles, tal como se define por la prueba de espuma, la prueba de pH, la prueba de sustancias reductoras de permanganato de potasio, la prueba del espectro UV y la prueba de residuos en la evaporación de acuerdo con la Farmacopea Japonesa, Núm. 61, Métodos de Prueba para Envases de Plástico (2001). Además, la jeringa prellenada y el componente respectivo antes y después de la esterilización satisfacen los estándares de la Farmacopea Japonesa, 14ª edición, Núm. 59, Prueba de Cierre de Caucho para Infusiones Acuosa.

55 En otro aspecto, la presente invención se refiere a un kit que comprende una jeringa de vidrio prellenada de acuerdo con la presente invención y, opcionalmente, las instrucciones para el uso de dicha jeringa de vidrio prellenada.

60 Además, en la presente descripción se describe una jeringa de vidrio prellenada de acuerdo con la presente invención, que puede usarse en el tratamiento de una enfermedad o afección causada por, o asociada con la inervación colinérgica hiperactiva de músculos o glándulas exocrinas en un paciente. Sin embargo, debe señalarse que el uso de la jeringa de vidrio prellenada para usos terapéuticos o en un método terapéutico no está de acuerdo con la presente invención.

65 El término "inervación colinérgica hiperactiva", como se usa en la presente descripción, se refiere a una sinapsis, que se caracteriza por una cantidad inusualmente alta de liberación de acetilcolina en la hendidura sináptica. "Inusualmente alto" se refiere a un aumento de, por ejemplo, hasta un 25 %, hasta un 50 % o más con respecto a una actividad de referencia que puede obtenerse, por ejemplo, mediante la comparación de la liberación con la liberación en una sinapsis del mismo tipo pero que no está en un estado hiperactivo, en donde la distonía muscular puede ser indicativa del estado hiperactivo.

"Hasta 25 %" significa, por ejemplo, aproximadamente 1 % a aproximadamente 25 %. Los métodos para realizar las mediciones requeridas se conocen en la técnica.

5 Las enfermedades o afecciones causadas por, o asociadas con la inervación colinérgica hiperactiva de los músculos incluyen, pero no se limitan a, distonías (por ejemplo, blefaroespasmos, tortícolis espasmódica, distonía de las extremidades, y distonías de una tarea específica, tal como calambres de escritor), espasticidades (por ejemplo, la espasticidad posterior al accidente cerebrovascular, espasticidad causada por parálisis cerebral), paratonía, disquinesias (por ejemplo, disquinesia tardía) espasmos focales (por ejemplo, espasmo hemifacial), parálisis cerebral (juvenil) (por ejemplo, parálisis cerebral espástica, disquinética o atáxica), estrabismo, dolor (por ejemplo, dolor neuropático), cicatrización de heridas, temblores, tics, y migraña.

15 Aún en otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de la jeringa de vidrio prellenada de la presente invención para aplicaciones cosméticas, tales como para tratar asimetrías faciales y arrugas y líneas de la piel (por ejemplo, líneas faciales y arrugas faciales), tales como ritides faciales superiores, bandas del platismo, líneas de entrecejo glabellares, pliegues nasolabiales, pliegues del mentón, líneas de marionetas, comisuras bucales, arrugas periorales, patas de gallo, y líneas de la mandíbula. Preferentemente, la jeringa prellenada de toxina botulínica de la presente invención se usa para la inyección en líneas de entrecejo glabellares, líneas horizontales de la frente, patas de gallo, pliegues periorales, cese mental, contracción del mentón y/o bandas platismales.

20 Las cantidades de toxina botulínica administradas para aplicación cosmética generalmente están en el intervalo de 1 a 5 U, 5 a 10 U, 10 a 20 U o 20 a 50 U. Tales cantidades totales pueden administrarse el mismo día o en un día posterior del tratamiento. Por ejemplo, durante una primera sesión de tratamiento, puede administrarse una primera fracción de la dosis. Esta primera fracción es preferentemente una fracción subóptima, es decir, una fracción, que no elimina completamente las arrugas o las líneas de la piel. Durante una o más sesiones de tratamiento, puede administrarse la fracción restante de la dosis total.

30 Además, en la presente descripción se describe un método para el tratamiento cosmético de la piel, tal como para tratar las arrugas de la piel y las asimetrías faciales, el método comprende administrar localmente una cantidad eficaz de toxina botulínica a un paciente a través de una inyección intradérmica, subdérmica o subcutánea mediante el uso de la jeringa de vidrio prellenada de acuerdo con el primer aspecto de la presente invención.

La presente invención ahora se ilustrará adicionalmente mediante los siguientes ejemplos no limitantes.

Ejemplos

35 Los siguientes ejemplos demuestran la estabilidad superior a largo plazo de una formulación acuosa de toxina botulínica en diferentes sistemas de jeringas prellenadas (en lo sucesivo denominadas "configuraciones") de acuerdo con la presente invención.

40 Los resultados que se obtienen para las diferentes configuraciones de jeringas muestran sorprendentemente que, contrariamente a lo esperado y a la creencia común en la técnica, una formulación acuosa de toxina botulínica almacenada en un sistema de jeringa prellenada es estable durante un período de tiempo prolongado (por ejemplo, hasta 18 meses) a la temperatura estándar del refrigerador (2-8 °C) e incluso es estable cuando se almacena durante aproximadamente 9 meses a una temperatura elevada de 25 °C. Además, la extrapolación de los datos de estabilidad medidos indica que la jeringa de toxina botulínica prellenada permite proporcionar una vida útil a 2-8 °C de aproximadamente 24 meses e incluso más.

50 En general, los resultados obtenidos muestran que la toxina botulínica puede usarse convenientemente mediante jeringas prellenadas. Esta es una contribución importante al manejo de una amplia diversidad de indicaciones terapéuticas y cosméticas tratadas con toxina botulínica, ya que las jeringas prellenadas con toxina botulínica son más seguras y más convenientes de usar para médicos y pacientes en comparación con los productos convencionales de toxina botulínica liofilizada, y ofrecen flexibilidad y excelente durabilidad.

Materiales & métodos

55 La formulación líquida de toxina botulínica usada en los siguientes ejemplos se preparó mediante la disolución de 1,0 mg de albúmina humana, 4,7 mg de sacarosa e incobotulinumtoxina A en solución salina al 0,9 % a una concentración de 50 U/mL.

60 La solución de toxina botulínica se introdujo después en un cilindro de vidrio de jeringa premontado con un cierre de tipo Luer Lock que comprende un adaptador Luer Lock y una tapa de punta que, cuando está instalada, entra en contacto con la abertura de la punta de la jeringa distal para sellar el cilindro de la jeringa. Se insertó un tapón del émbolo en la porción extrema proximal del cilindro para cerrar la abertura proximal. La jeringa prellenada resultante se almacenó después a una temperatura de aproximadamente 5 °C, 25 °C, y 30 °C.

65

ES 2 788 999 T3

La estabilidad de la solución de toxina botulínica se determinó inicialmente y después de un tiempo de almacenamiento de un mes, tres meses, seis meses y nueve meses mediante la medición de la potencia remanente de la toxina, el valor de pH, y el nivel de partículas subvisibles.

5 La potencia se determinó mediante el uso de un ensayo de hemidiafragma. El ensayo se realizó mediante el uso de una preparación de nervio de músculo murino que se mantiene en un baño de órganos que contiene 4 mL de medio. El músculo se une a un transductor de fuerza y se estimula eléctricamente a través del nervio frénico, lo que resulta en una fuerza de contracción isométrica que permanece constante durante más de 180 minutos si no se añade toxina. Al introducir la toxina en el baño de órganos, la amplitud de la contracción del músculo estimulado por los nervios disminuye gradualmente. La amplitud de contracción del diafragma se controla durante el tiempo. Como lectura, el tiempo en el que se alcanza la mitad de la fuerza de contracción inicial se determina y se refiere como tiempo de parálisis. El tiempo de parálisis es proporcional a la cantidad de toxina activa que se añade a la preparación.

10
15 Las mediciones de pH se realizaron de acuerdo con el método de prueba estandarizado de la Farmacopea de EE.UU., USP <791>, que describe las mediciones de pH para una multitud de productos farmacéuticos, mediante el uso de un medidor de pH (Lab 870, Schott Instruments).

20 Las mediciones de partículas se realizaron mediante el uso de un Micro-Flow Imaging. Las mediciones de Micro-Flow Imaging se realizaron mediante el uso de un sistema analizador de partículas DPA-5200 (ProteinSimple, Santa Clara, CA, EE.UU.) equipado con una celda de flujo de 100 µm de alta resolución recubierta con silano. Las muestras se analizaron sin diluir. Se usó el programa informático MFI View System (MVSS) versión 2-R2-6.1.20.1915 para realizar las mediciones, y el programa informático MFI View Analysis Suite (MVAS) versión 1.3.0.1007 se usó para analizar las muestras.

25 Se examinaron cuatro sistemas diferentes de jeringas prellenadas (o "configuraciones de jeringas"), que difieren entre sí por el cilindro de la jeringa, la tapa de la punta y/o el tapón del émbolo, y se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1. Configuraciones de jeringas A, B, G, y H estudiadas

CONF.	COMP.	CILINDRO DE JERINGA		PUNTA DE LA TAPA		TAPÓN DEL ÉMBOLO	
		Nombre del producto	Material	Nombre del producto	Material	nombre del producto	Material
A	GH ¹	Jeringa Luer Lock RTF® de 1,0 mL de largo con TELC ⁴	Vidrio de borosilicato de tipo I; la superficie interna del cilindro de vidrio está silicónada por "Siliconización por Homeado" ³ ; esterilizado por EtO	Helvoet® FM 27 Grey ¹	Compuesto de caucho de estireno-butadieno (libre de MBT(2-mercaptobenzotiazol))	West® 4023/50 Gray con recubrimiento de Fluro Tec®	Elastómero de bromobutilo reforzado con un mineral inerte y recubierto con una película de Fluro Tec®
B	GH ¹	Jeringa Luer Lock RTF® de 1,0 mL de largo con TELC ⁴	Ver Config. A	Helvoet® FM 27 grey ¹	Ver Config. A	West® 4023/50G Nova Pure®	Formulación de elastómero recubierta con película barrera Fluro Tec®
G	BD ²	BD Hypak SCF™ 1 mL PRTC ⁵	Vidrio de borosilicato tipo I; la superficie interna del cilindro de vidrio está silicónada mediante el uso de un aceite de silicona; esterilizado por EtO (óxido de etileno)	PRTC FM 27 Grey ⁵	Compuesto de caucho de estireno-butadieno (libre de MBT)	BD Hypak™ BSCF 4023/50 grey Fluro Tec® (West®) ⁷	Elastómero de bromobutilo reforzado con un mineral inerte y recubierto con una película de Fluro Tec®
H	BD ²	BD Hypak SCF™ 1 mL PRTC ⁵	Ver Config. G	PRTC 7025/65 grey (West®) ⁵	Mezcla sintética de isopreno-bromobutilo reforzada con un mineral inerte	BD Hypak™ BSCF 4023/50 grey Fluro Tec® (West®) ⁷	Ver Config. G

1 = Gerresheimer
 2 = TELC (cierre de Luerock a prueba de manipulación)
 3 = Uso de Dow Corning® 365, emulsión Dimeticona NF
 4 = Becton, Dickinson and Company
 5 = SCF (estéril, limpio y flistos para llenar)
 6 = PRTC (tapa de punta rígida de plástico)
 7 = BSCF (en bolsas estériles, limpias y listas para llenar; utiliza tapones en bolsas (BSCF))

Resultados

Los resultados de las mediciones de estabilidad para las configuraciones A, B, G, y H se muestran en la Tabla 2 más abajo

Tabla 2. Estabilidad en términos de potencia.

CONFIG.	ESTABILIDAD (potencia de la toxina en %, en relación con la actividad inicial de la toxina)							
	Temperatura	Tiempo (meses)						
		t = 0 (inicial)*	1	3	6	9	12	18
A	2-8 °C	100	102	102	100	107	109	88
B		100	109	96	102	102	96	109
G		100	100	100	96	91	102	96
H		100	100	114	102	112	100	108
A	25 °C	100	98	102	107	93	89	73
B		100	102	100	107	94	107	87
G		100	93	104	96	98	98	75
H		100	108	116	100	90	80	73
A	30 °C	100	84	91	80	--	--	--
B		100	106	93	87	--	--	--
G		100	88	93	84	--	--	--
H		100	92	114	94	--	--	--

* = La actividad inicial de la toxina absoluta en unidades varía de 51 U a 56 U.

Los datos de estabilidad anteriores son, junto con una extrapolación a un tiempo de almacenamiento de 24 meses, mostrados gráficamente en la Figura 1 (estabilidad a 2-8 °C), la Figura 2 (estabilidad a 25 °C), y la Figura 3 (estabilidad a 30 °C). Como puede verse en la Tabla 2 y en las Figuras 1-3, la pérdida máxima medida de la actividad biológica es solo del 12 %, 20 % y 20 % para las condiciones de temperatura 2-8 °C (hasta 18 meses), 25 °C (hasta 12 meses) y 30 °C (hasta 6 meses), respectivamente. Las extrapolaciones indican que la pérdida de actividad biológica después de un tiempo de almacenamiento de 24 meses es menos del 5 % a 2-8 °C para todas las configuraciones A, B, G, y H, y menos del 10 % a 25 °C para la configuración B.

Además, las mediciones de pH revelaron que el pH permaneció excepcionalmente estable durante un período de hasta 18 meses. No se observó ninguna tendencia hacia valores más altos o más bajos y todos los valores de pH medidos se mantuvieron dentro de ±0,5 del pH inicial (ver Tabla 3).

Tabla 3. Estabilidad en términos de pH

CONFIG.	ESTABILIDAD (pH)							
	Temperatura	Tiempo (meses)						
		t = 0 (inicial)	1	3	6	9	12	18
A	2-8 °C	6,8	6,8	7,0	7,1	6,5	n.d.*	6,8
B		7,0	6,7	6,9	6,9	6,6	n.d.	6,7
G		6,8	6,7	6,7	6,8	6,6	n.d.	6,7
H		6,4	6,2	6,6	6,4	6,9	6,6	n.d.
A	25 °C	6,8	6,8	7,0	7,0	6,6	6,9	6,5
B		7,0	6,7	6,9	7,0	6,7	7,0	6,7
G		6,8	6,7	6,7	6,8	6,7	6,8	7,0
H		6,4	6,3	6,8	6,6	6,7	6,6	n.d.
A	30 °C	6,8	6,8	7,0	7,0	--	--	--
B		7,0	6,8	6,9	7,1	--	--	--
G		6,8	6,8	6,7	6,9	--	--	--
H		6,4	6,4	6,8	6,6	--	--	--

*n.d. = no determinado

Además, las mediciones del tamaño de partícula por Micro-Flow Imaging no mostraron un aumento significativo en el recuento de partículas (ver Tabla 4).

Tabla 4. Estabilidad en términos del recuento de partículas subvisibles.

CONFIG.	ESTABILIDAD (recuento de partículas subvisibles (igual o mayor a 10 µm))							
	Temperatura	Tiempo (meses)						
		t = 0 (inicial)	1	3	6	9	12	18
A	2-8 °C	27	63	14	27	69	64	162
B		69	80	26	9	64	27	58
G		18	101	48	125	133	83	351
H		545	139	59	163	223	n.d.	n.d.
A	25 °C	27	74	25	43	5	53	127
B		69	22	11	15	129	146	143
G		18	176	110	67	105	81	378
H		545	345	227	86	756	327	n.d.
A	30 °C	27	27	15	53	--	--	--
B		69	42	30	89	--	--	--
G		18	78	89	90	--	--	--
H		545	475	150	396	--	--	--

5

10

15

20

25

30

35

Como puede verse en la Tabla 4, los recuentos de partículas permanecen muy por debajo de 1000/mL y en la mayoría de los casos incluso por debajo de 200/mL. De igual forma, las mediciones de partículas por medio del método de medición de masa resonante (mediante el uso del sistema de metodología de partículas ARCHIMEDES; Affinity Biosensors, Santa Bárbara, CA, EE.UU.) y el análisis de seguimiento de nanopartículas (mediante el uso de un sistema NanoSight LM20; NanoSight, Amesbury, Reino Unido) no revelaron recuentos de partículas relevantes.

En conclusión, los resultados presentados anteriormente muestran que las formulaciones líquidas de toxina botulínica en jeringas prellenadas son estables durante un periodo prolongado a temperaturas de 2-8 °C e incluso a temperatura ambiente (por ejemplo, 25 °C a 30 °C). En vista del hecho de que las toxinas botulínicas son inherentemente inestables, en particular a bajas concentraciones de toxinas, este hallazgo fue inesperado. En particular, se conoce que las toxinas botulínicas son altamente inestables al calor y altamente inestables a pH alcalino. Por lo tanto, dada la naturaleza lábil de las toxinas botulínicas, el hallazgo de que la toxina botulínica en solución acuosa es altamente estable, cuando se almacena en jeringas prellenadas, fue muy sorprendente.

La jeringa prellenada de toxina botulínica de acuerdo con la presente invención, por lo tanto, ofrece ventajas significativas sobre otras formas de suministro de toxina botulínica, que incluye la mejora de la conveniencia y la facilidad de manipulación, la reducción de errores de medicación, la mejora en la precisión de la dosificación, la minimización del riesgo de contaminación, la mejora de la garantía de esterilidad, y el aumento de la seguridad en la administración.

REIVINDICACIONES

1. Una jeringa de vidrio prellenada que comprende una formulación acuosa de toxina botulínica, la jeringa de vidrio comprende
- 5
- (a) un cilindro de jeringa hecho de vidrio que incluye un extremo proximal y un extremo distal, y una pared generalmente cilíndrica que se extiende entre ellos y que define una luz del cilindro, el cilindro de la jeringa tiene una punta que se proyecta distalmente con un paso de fluido que se extiende a través del mismo y se comunica con la luz del cilindro, en donde la pared generalmente cilíndrica tiene una superficie interior recubierta con una capa barrera,
- 10
- (b) un dispositivo de tapado que tiene una porción de acoplamiento de salida que se acopla y se cierra herméticamente y cierra el extremo de salida abierto distal de la jeringa, en donde la porción de acoplamiento de salida está hecha de un material elastomérico, y
- 15
- (c) un conjunto de vástago de émbolo que se extiende hacia el extremo proximal del cilindro de la jeringa e incluye un tapón del émbolo en acoplamiento hermético deslizante con la pared cilíndrica de la luz del cilindro, en donde el tapón del émbolo está hecho de un material elastomérico, que tiene un recubrimiento en al menos una porción del tapón del émbolo que entra en contacto con la formulación acuosa de toxina botulínica durante el almacenamiento y/o inyección,
- 20
- en donde la capa barrera del cilindro de la jeringa es una capa de silicona,
- en donde el material elastomérico de la porción de acoplamiento de salida se selecciona de caucho de estireno-butadieno libre de 2-mercaptobenzotiazol (MBT) y una mezcla de caucho de isopreno (IS) y caucho de bromo butilo,
- 25
- en donde el material elastomérico del tapón del émbolo es un caucho de bromo butilo,
- en donde el recubrimiento sobre el tapón del émbolo es un recubrimiento de copolímero de etileno-etileno fluorado,
- en donde la actividad biológica de la toxina botulínica expresada en Unidades de Ratón (MU) no se reduce en más del 25 %, en relación con la actividad inicial de la toxina, tras el almacenamiento de la jeringa prellenada durante
- 30
- 12 meses a 5 °C o 12 meses a 25 °C, y
- en donde el pH de la formulación acuosa de toxina botulínica está entre 6,1 y 7,3 durante el almacenamiento, y
- en donde la formulación acuosa de toxina botulínica comprende albúmina humana y cloruro de sodio.
2. La jeringa de vidrio prellenada de conformidad con la reivindicación 1, en donde el número de partículas subvisibles de igual o mayor que 10 µm es inferior a 1000/mL durante el almacenamiento en un espacio de 6 a 24 meses a una temperatura de 2 °C a 30 °C.
- 35
3. La jeringa de vidrio prellenada de conformidad con la reivindicación 1 o 2, en donde el valor de pH no aumenta o disminuye en más del 10 %, en relación con el valor de pH inicial, tras el almacenamiento de la jeringa prellenada durante 6 a 12 meses a 5 °C o 25 °C o 30 °C.
- 40
4. La jeringa de vidrio prellenada de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la toxina botulínica está presente en la formulación acuosa a una concentración de 10 U/mL a 1000 U/mL.
- 45
5. La jeringa de vidrio prellenada de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la formulación acuosa de toxina botulínica en la jeringa prellenada no contiene un tampón.
6. Un kit que comprende una jeringa de vidrio prellenada de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y, opcionalmente, instrucciones para el uso de dicha jeringa de vidrio prellenada.
- 50
7. El uso de la jeringa de vidrio prellenada de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para usar en aplicaciones cosméticas.
8. El uso de conformidad con la reivindicación 7, en donde la jeringa de vidrio prellenada de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 se usa para tratar arrugas de la piel y asimetrías faciales.
- 55

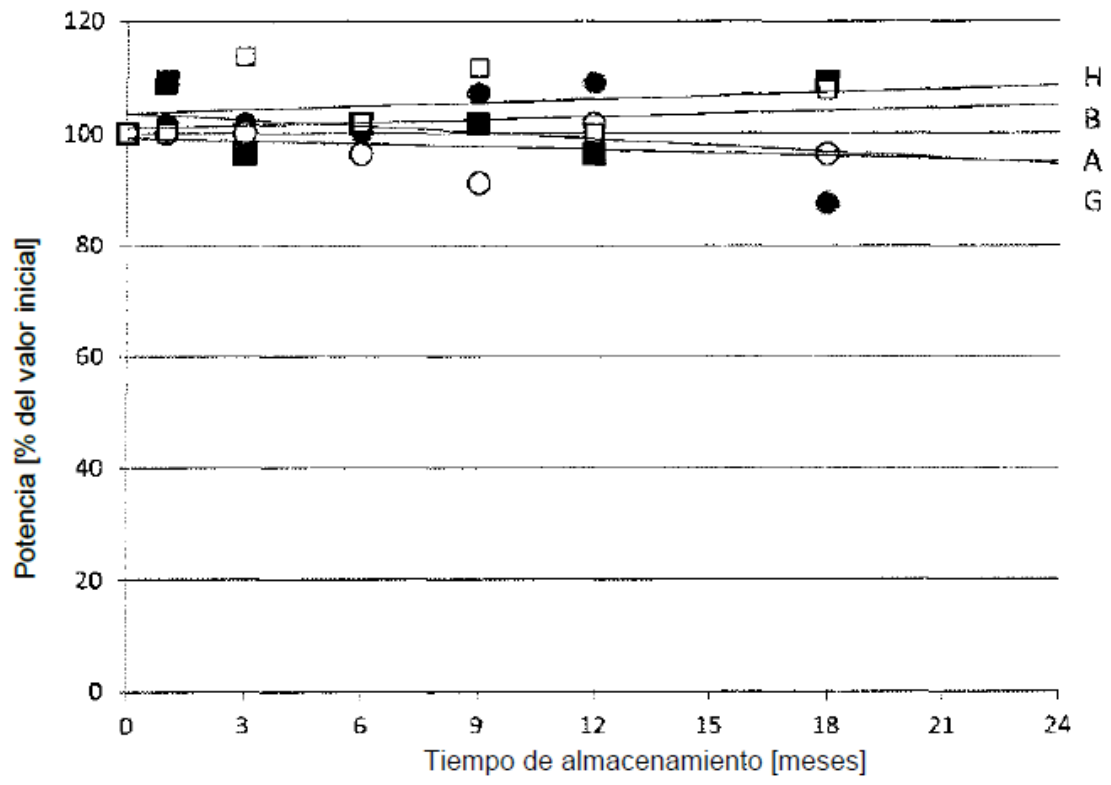


Figura 1

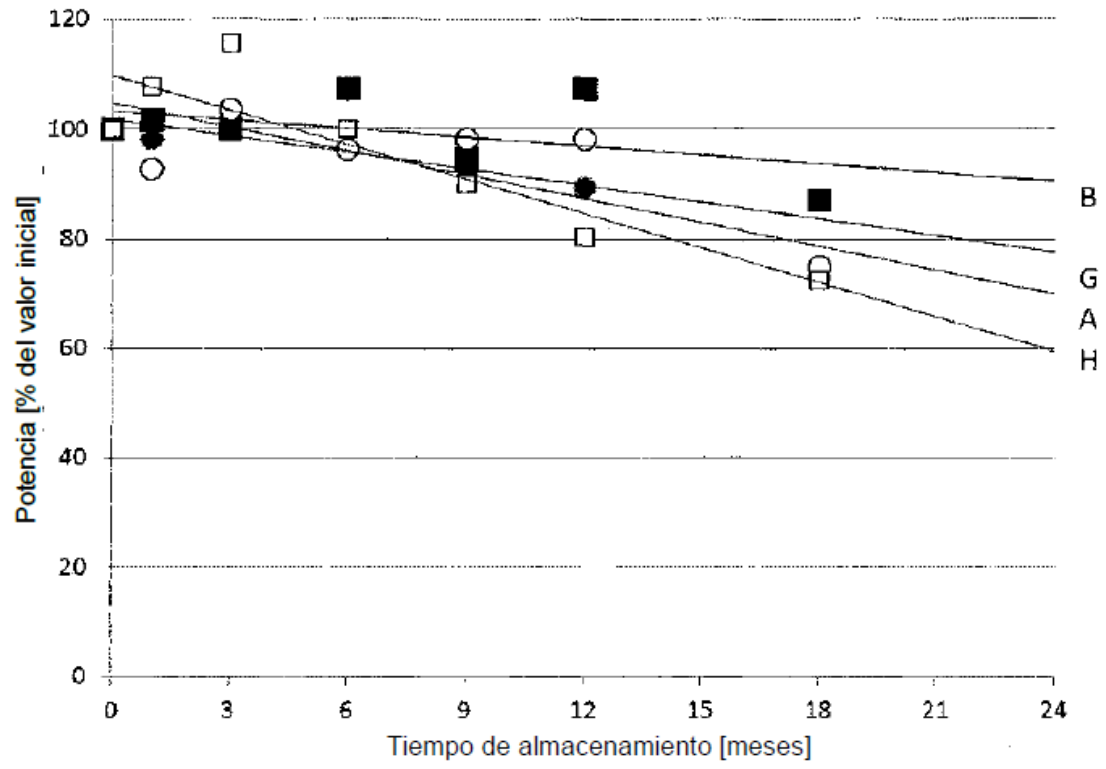


Figura 2

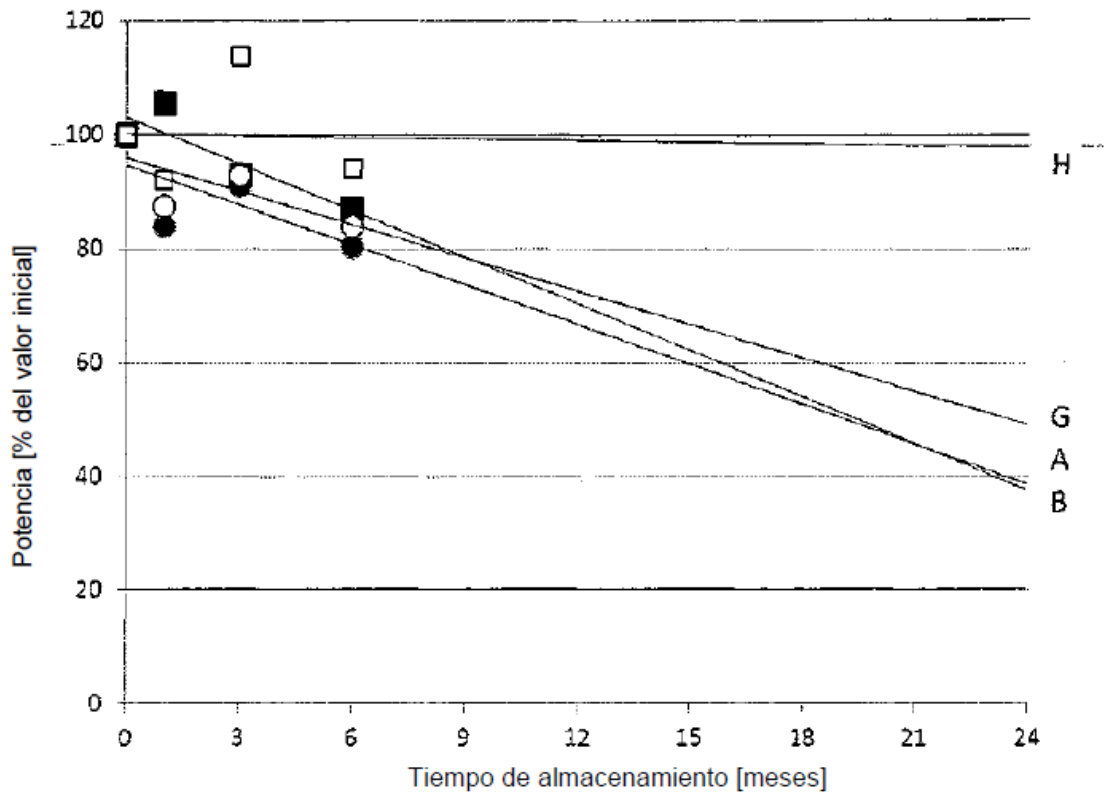


Figura 3