

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 804 328**

51 Int. Cl.:

A61K 38/00 (2006.01)

A61K 38/08 (2009.01)

A61K 9/70 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.03.2010 PCT/US2010/029183**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.10.2010 WO10114828**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.03.2010 E 10759288 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.04.2020 EP 2413947**

54 Título: **Métodos y composiciones para tratar afecciones cutáneas asociadas a hiperreactividad vascular**

30 Prioridad:

01.04.2009 US 165701 P

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

05.02.2021

73 Titular/es:

**REVANCE THERAPEUTICS, INC. (100.0%)
7555 Gateway Boulevard
Newark, CA 94560, US**

72 Inventor/es:

**HO, CONNIE L.;
DU, ALICE y
BROWNE, DAN**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 804 328 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

Métodos y composiciones para tratar afecciones cutáneas asociadas a hiperreactividad vascular

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a una composición tópica para su uso en un método de tratamiento de afecciones cutáneas caracterizadas por hiperreactividad vascular o dilatación vascular hiperreactiva. En particular, la presente invención se refiere a una formulación tópica de neurotoxina botulínica para tratar afecciones tales como la rosácea, o para prevenir o ralentizar la progresión de la rosácea.

Antecedentes

La rosácea es una afección crónica caracterizada por eritema facial que puede progresar a vasos sanguíneos superficiales dilatados en la cara, pápulas abombadas rojas, sensaciones de escozor y picor, y una nariz roja y bulbosa. La rosácea afecta a más de 14 millones de estadounidenses (National Rosacea Society, 2009) y la edad máxima de aparición es entre 30 y 60 años.

La rosácea puede clasificarse en al menos cuatro subtipos con síntomas variables y un paciente puede verse afectado simultáneamente por uno o más subtipos (Wilkin et al. (2004), *J Am Acad Dermatol*, Vol. 50 (6): 907-12). La rosácea eritematosa-telangiectásica se caracteriza por un eritema (es decir, enrojecimiento) permanente de las mejillas, la frente y la nariz, y el paciente tiene tendencia a enrojecerse y ruborizarse fácilmente. Normalmente, hay vasos sanguíneos pequeños visibles cerca de la superficie de la piel (por ejemplo, telangiectasias) y el individuo puede experimentar sensaciones de escozor o picor. La rosácea papulopustulosa puede confundirse fácilmente con el acné debido a la presencia de cierto eritema permanente en la cara central con pápulas rojas, algunas de las cuales están llenas de pus (pústulas). La rosácea fimatosa es el subtipo más habitualmente asociado al rinofima, un agrandamiento de la nariz debido a la hiperplasia de las glándulas sebáceas. Los síntomas de la rosácea fimatosa pueden incluir engrosamiento de la piel, nodularidades superficiales irregulares y agrandamiento, que también pueden afectar a la barbilla, la frente, las mejillas, los párpados y las orejas (Jansen y Plewig G (1998), *Facial Plast Surg*, Vol. 14 (4): 241-53). Un cuarto subtipo, conocido como rosácea ocular, afecta principalmente a los ojos y se caracteriza por ojos rojos e irritados, párpados hinchados, orzuelos recurrentes y sensaciones de picor y escozor.

Los síntomas de la rosácea son incapacitantes socialmente para muchos pacientes y la afección puede durar años, y rara vez se revierte sin tratamiento. Los tratamientos generalmente se adaptan individualmente debido al tipo variable y a la gravedad de los síntomas. Se prescriben inicialmente diversos medicamentos orales y tópicos, incluyendo antibióticos, retinoides, peróxido de benzoílo y betabloqueantes, para controlar la afección, lo que puede llevar hasta uno o dos años. Con frecuencia es necesario el tratamiento a largo plazo para mantener la remisión de la afección. Las etapas más avanzadas de la rosácea pueden requerir láser, fuente de luz intensa o tratamiento quirúrgico para retirar los vasos sanguíneos superficiales visibles, reducir el eritema extendido o mejorar las desfiguraciones de la nariz.

Los tratamientos disponibles actualmente para la rosácea y los síntomas asociados no son rentables y pueden conllevar un riesgo médico sustancial. Además, si bien los tratamientos tópicos tienen la ventaja de evitar la toxicidad sistémica no deseada, la eficacia de los tratamientos tópicos puede verse limitada, por ejemplo, por áreas grandes de piel afectada, las profundidades variables de la microvasculatura cutánea y variaciones individuales en la piel del paciente.

Se necesitan tratamientos más eficaces para afecciones cutáneas asociadas a la hiperreactividad vascular, incluyendo tratamientos eficaces para la rosácea así como tratamientos eficaces para prevenir la progresión de la rosácea. El documento US 2008/112981 desvela métodos de uso de toxinas clostridiales y otros agentes biológicos para adelgazar la piel y controlar las arrugas finas en seres humanos.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona composiciones para su uso en un método de tratamiento, reducir o mejorar la vasodilatación en la microvasculatura cutánea. Por tanto, la presente invención es útil para tratar o mejorar la hiperreactividad vascular que caracteriza afecciones tales como la rosácea. Además, las composiciones de la invención pueden aliviar síntomas tales como el enrojecimiento o el rubor crónicos o episódicos, y prevenir su progresión a rosácea.

La presente invención proporciona una composición tópica para su uso en un método para tratar a un paciente que tenga una afección cutánea caracterizada por hiperreactividad vascular cutánea, tal como el enrojecimiento o el rubor crónicos o episódicos, o rosácea. El método comprende aplicar la composición tópica en el área o las áreas afectadas de la piel del paciente. La composición tópica comprende una cantidad eficaz de una neurotoxina botulínica para disminuir la vasodilatación en la microvasculatura cutánea y un transportador para transportar eficazmente la toxina botulínica a la microvasculatura cutánea. Por ejemplo, la neurotoxina botulínica se formula con un transportador

peptídico con carga positiva (por ejemplo, polilisina) que tiene uno o más dominios de transducción de proteínas (o dominios transportadores), tales como secuencias de aminoácidos de VIH-TAT o VIH-TAT inversa. El método puede implicar una única aplicación de toxina botulínica tópica en las regiones afectadas o, en determinadas realizaciones, puede implicar la aplicación repetida.

5 En particular, La invención proporciona una composición tópica para su uso en un método de tratamiento de un paciente que tenga una afección cutánea caracterizada por hiperreactividad vascular cutánea, en donde la composición tópica se aplica en el área o las áreas de la piel del paciente afectadas con dicha hiperreactividad vascular, y en donde la composición tópica comprende una cantidad de una neurotoxina botulínica eficaz para
10 disminuir la vasodilatación en la microvasculatura cutánea, en donde dicha neurotoxina botulínica se asocia no covalentemente a un transportador peptídico con carga positiva seleccionado entre Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Gly-(Lys)n-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg (SEQ ID NO: 3); Arg-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Lys-Lys-Arg-Gly-(Lys)n-Gly-Arg-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Lys-Lys-Arg (SEQ ID NO: 4), donde n es un número entero de 5 a 20; y Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Gly-(Lys)15-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg (SEQ ID NO: 5), para transportar
15 la neurotoxina botulínica a la microvasculatura cutánea.

La invención permite que cantidades eficaces de toxina botulínica se apliquen de forma controlable a regiones afectadas de la piel y se entreguen de forma controlable a la microvasculatura subyacente. De este modo, la invención proporciona una manera segura, eficaz y cómoda de tratar la hiperreactividad vascular en la piel, de forma de tratar,
20 mejorar o prevenir la progresión de la rosácea, y/o prevenir que la hiperreactividad vascular crónica o episódica progrese a una afección tal como la rosácea.

La presente divulgación proporciona composiciones, formulaciones, kits y/u otros vehículos o dispositivos para administrar por vía tópica neurotoxina botulínica para el tratamiento de la hiperreactividad vascular cutánea. Por ejemplo, la divulgación proporciona cremas, lociones, geles y parches que permiten que la neurotoxina botulínica y el transportador se apliquen de forma conveniente, segura, cómoda y/o controlable en el área o las áreas afectadas de la piel del paciente.

La presente invención también proporciona:

- 30
- un parche cutáneo que comprende la composición tópica de la invención y un parche para la piel;
 - un kit para tratar una afección cutánea caracterizada por hiperreactividad vascular, comprendiendo el kit una composición tópica de la invención, que comprende adicionalmente uno o más componentes seleccionados entre un limpiador o limpiadores cutáneos suaves para retirar el exceso de composición de toxina botulínica después del
35 tratamiento, una loción para reducir el eritema, uno o más tratamientos tópicos adicionales para la rosácea y productos de protección solar con un FPS de 15 o más;
 - uso de una composición de la invención, en la fabricación de un medicamento para tratar a un paciente que tenga una afección cutánea caracterizada por hiperreactividad vascular cutánea; y
 - un método no terapéutico para tratar a un paciente que tenga una afección cutánea caracterizada por
40 hiperreactividad vascular cutánea, que comprende aplicar una composición tópica en el área o las áreas afectadas de la piel del paciente, en donde la composición tópica es la presente invención.

Descripción detallada de la invención

45 La presente invención proporciona composiciones para su uso en un método de tratamiento, reducir o mejorar la vasodilatación en la microvasculatura cutánea. Por tanto, la presente invención es útil para tratar o mejorar la hiperreactividad vascular que caracteriza afecciones tales como la rosácea. El método implica aplicar la composición tópica en el área o las áreas afectadas de la piel del paciente. La composición tópica comprende una cantidad eficaz de una neurotoxina botulínica para disminuir la vasodilatación en la microvasculatura cutánea y un transportador para transportar eficazmente la toxina botulínica a la microvasculatura cutánea.
50

Se sabe que la toxina botulínica media los efectos de la acetilcolina en tejidos blandos (generalmente a través de inyección) y se ha utilizado eficazmente para disminuir la sudoración e inhibir el espasmo muscular. Sin embargo, de acuerdo con la presente divulgación, la toxina botulínica se administra por vía tópica para disminuir la vasodilatación
55 en la microvasculatura cutánea, para reducir de este modo la hiperreactividad vascular en la piel. La invención disminuye o elimina el enrojecimiento o el rubor crónicos o episódicos como afecciones solitarias, y/o, retrasa o previene la enfermedad progresiva de la rosácea, por ejemplo, enrojecimiento, pápulas y finalmente rinoftima.

La vasoconstricción puede estar mediada por la inhibición de la liberación de péptido intestinal vasoactivo (VIP), péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) u otros péptidos contenidos en vesículas presinápticas. Los neuropéptidos vasodilatadores están implicados en el tono vascular de la circulación periférica mediante la potenciación de la formación de óxido nítrico en la microvasculatura de la dermis humana. Sin quedar ligados a teoría alguna, la neurotoxina botulínica puede disminuir la vasodilatación en la microvasculatura cutánea mediante el bloqueo de la liberación de neuropéptidos vasodilatadores, tales como CGRP y VIP, que se liberan conjuntamente con acetilcolina desde las terminaciones nerviosas sudomotoras. Por tanto, la inhibición de la liberación de vasodilatadores con neurotoxina botulínica puede conducir a vasoconstricción o a evitar la vasodilatación y a evitar el enrojecimiento
65

y el rubor de la piel y, por tanto, el desarrollo posterior de la enfermedad progresiva de la rosácea.

Los tratamientos existentes para la rosácea incluyen antibióticos tópicos y orales, peróxido de benzoílo, retinoides, betabloqueantes, crema de cortisona y tratamientos con láser o luz pulsada intensa. Todos estos tratamientos se asocian a una o más desventajas. Los antibióticos tópicos y orales tienen el riesgo de promover la resistencia bacteriana a múltiples fármacos y reacciones alérgicas, que pueden dar como resultado la muerte. El peróxido de benzoílo y los retinoides pueden ser irritantes para la piel y las cremas de cortisona se limitan a usos de corta duración y pueden provocar un brote de rebote cuando se suspenden. Los betabloqueantes pueden producir efectos secundarios no deseados, tales como fatiga y disfunción sexual. Los riesgos asociados a los tratamientos con láser y luz pulsada intensa incluyen cicatrices, hematomas, recuperación más larga, mayor coste y dolor.

Las composiciones tópicas de neurotoxina botulínica y los tratamientos asociados como se describen en el presente documento superan las desventajas asociadas a los tratamientos existentes para la rosácea. Las composiciones pueden aplicarse sobre un área grande, no provocan dolor, proporcionan un período prolongado de alivio y eliminan el riesgo de uso excesivo de antibióticos en una afección crónica. Además, la formulación tópica supera algunas de las dificultades técnicas del uso de neurotoxina botulínica inyectable. Por ejemplo, la administración de neurotoxina botulínica inyectable depende del operador y puede inyectarse demasiado profundamente en los nervios y músculos faciales, dando como resultado alteración funcional y asimetría facial. Es extremadamente difícil inyectar neurotoxina botulínica en una gran superficie de la cara, el cuello y el pecho, que es lo que se necesita para tratar adecuadamente las afecciones cutáneas hiperreactivas vasculares. Las inyecciones no son contiguas y, por tanto, dependen de la difusión para una aplicación uniforme. Es probable que las inyecciones de neurotoxina botulínica en la piel de pacientes con hiperreactividad vascular hagan que la piel esté más sensible, roja y con hematomas, irritando de este modo la afección cutánea particular que se ha de tratar. Las composiciones de la invención ofrecen una forma tópica diluida de toxina botulínica que se diseña para dirigirse a las capas superficiales de la piel y que puede aplicarse uniformemente sobre áreas grandes.

De este modo, la invención proporciona una manera segura, eficaz, cómoda y/o conveniente de tratar la hiperreactividad vascular en la piel, incluyendo la hiperreactividad vascular crónica o episódica, de forma de tratar o mejorar la rosácea y/o prevenir que la hiperreactividad vascular crónica o episódica progrese a una afección tal como la rosácea.

Afecciones caracterizadas por hiperreactividad vascular cutánea

El paciente que ha de tratarse tiene una afección cutánea asociada a hiperreactividad vascular cutánea, tal como, sin limitación, enrojecimiento, rubor y rosácea.

El enrojecimiento es un ataque episódico de eritema de la piel junto con una sensación de calor o escozor en la cara, el cuello y, con menos frecuencia, en la parte superior del tronco y el abdomen. Es la naturaleza transitoria de los ataques lo que distingue el enrojecimiento del eritema persistente de la fotosensibilidad, las reacciones agudas de contacto o la elastosis solar (Greaves (1998) *Flushing and flushing syndromes, rosacea and perioral dermatitis*. En: Champion RH, et al, eds. *Rook/Wilkinson/Ebling textbook of dermatology*, 6ª ed., Vol. 3: 2099-2104).

El rubor está relacionado con el enrojecimiento, pero normalmente es menos intenso y se limita al eritema de la cara o las mejillas. El enrojecimiento repetido durante un período prolongado de tiempo puede conducir a telangiectasia y rosácea de la cara (Greaves (1998) *Flushing and flushing syndromes, rosacea and perioral dermatitis*. En: Champion RH, et al, eds. *Rook/Wilkinson/Ebling textbook of dermatology*, 6ª ed., Vol. 3: 2099-2104). El rubor y el enrojecimiento iniciales de la rosácea pueden conducir a etapas avanzadas o subtipos de rosácea caracterizados por eritema persistente, pápulas, quistes y finalmente rinoftima.

El enrojecimiento o el rubor puede ser resultado de una afección o enfermedad subyacente, incluyendo, pero sin limitación, fobia social (por ejemplo, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de pánico), alcoholismo, menopausia y síndrome premenstrual, diabetes, trastornos o enfermedades pulmonares (por ejemplo, enfisema, bronquitis crónica), alergias a picaduras de insectos, embarazo, mastocitosis, Síndrome de Soto, síndrome de Zollinger-Ellison, síndrome de Cushing, enfermedad de Hodgkin, septicemia, fiebre amarilla, derivados de niacina, acipimox, trastorno por estrés agudo, cáncer suprarrenal, síndrome anticolinérgico, fiebre hemorrágica, síndrome de disreflexia autónoma, síndrome carcinoide, hiperadrenalismo, hiperemia, hiperglucemia, insuficiencia ovárica hipergonadotrópica, tumor neuroendocrino gastroenteropancreático, hipermagnesemia, hipertiroidismo, carcinoma medular de tiroides, enfermedad de la válvula mitral, abstinencia de opioides, neuroblastoma, toxicidad de la niacina, síndromes autoinmunitarios paraneoplásicos, enfermedades de la hipófisis, disreflexia espinal autónoma, cáncer de tiroides y cáncer de tiroides.

En determinadas realizaciones, el paciente tiene (por ejemplo, se le ha diagnosticado) rosácea, tal como una o más de entre rosácea eritematosa-telangiectásica, rosácea papulopustulosa, rosácea fimatosa y/o rosácea ocular. En estas y otras realizaciones, el paciente tiene uno o más síntomas de rosácea. El uno o más síntomas de la rosácea incluyen eritema, enrojecimiento, rubor, telangiectasias, pápulas, pústulas, rinoftima, sensaciones de escozor y sensaciones de picor. Dichos uno o más síntomas mejoran o se alivian de acuerdo con la invención.

En determinadas realizaciones, el paciente tiene rosácea, pero aún no tiene rinofima, que frecuentemente se produce con la rosácea fimatosa o en etapas avanzadas de rosácea. El rinofima es un tumor benigno de crecimiento lento en la nariz provocado por la hipertrofia de las glándulas sebáceas en la punta de la nariz. De acuerdo con estas realizaciones, las composiciones de la presente invención pueden prevenir el desarrollo de rinofima.

Toxina botulínica

Las composiciones y el método no terapéutico de la invención implican neurotoxina botulínica, formulada para la entrega tópica como se describe en el presente documento. Las toxinas botulínicas o las neurotoxinas botulínicas son neurotoxinas producidas por la bacteria grampositiva *Clostridium botulinum* y son una de las sustancias más letales conocidas por el hombre. Se sabe que las neurotoxinas producen parálisis de los músculos al evitar la liberación de acetilcolina desde las terminaciones nerviosas presinápticas en la unión neuromuscular. Las neurotoxinas pueden asimismo inhibir la transmisión sináptica en las sinapsis colinérgicas del sistema nervioso autónomo.

La toxina botulínica se clasifica en ocho neurotoxinas que están relacionadas serológicamente, pero que son distintas. De éstas, siete pueden provocar parálisis, a saber, los serotipos de neurotoxina botulínica A, B, C, D, E, F y G. Cada uno de estos serotipos se distingue por la neutralización con anticuerpos específicos de tipo. Cada serotipo puede aislarse de la bacteria o producirse de forma recombinante. El peso molecular de la molécula de proteína de toxina botulínica activa purificada para los siete serotipos de toxina es de aproximadamente 150 kDa, que incluye una cadena pesada de 100 kDa y una cadena ligera de 50 kDa. Según son liberadas por la bacteria, las toxinas botulínicas son complejos que comprenden la molécula de proteína de toxina botulínica de 150 kDa junto con proteínas no tóxicas asociadas. Los clostridios pueden producir el complejo de toxina botulínica de tipo A como formas de 900 kDa, 500 kDa y 300 kDa. La banda C de tipos de toxina botulínica puede producirse como un complejo de 700 kDa o 500 kDa. La toxina botulínica de tipo D se produce como complejos tanto de 300 kDa como de 500 kDa, mientras que la toxina botulínica de tipo E y F se produce solamente como complejos de aproximadamente 300 kDa. Se cree que las proteínas no tóxicas asociadas a la toxina botulínica de 150 kDa proporcionan estabilidad contra la desnaturalización y proporcionan protección contra los ácidos digestivos cuando se ingiere la toxina. Si bien las formas de complejo de las neurotoxinas botulínicas descritas anteriormente pueden usarse en relación con las composiciones y métodos que se describen en el presente documento, en determinadas realizaciones de la invención, la toxina botulínica está purificada (por ejemplo, no está asociada a proteínas accesorias) y tiene un peso molecular de aproximadamente 150 kDa.

La toxina botulínica puede seleccionarse entre los serotipos de toxina botulínica A, B, C, D, E, F y G. En determinadas realizaciones, la toxina botulínica es del serotipo de toxina botulínica A, incluyendo los Tipos A1, A2 y/o el Tipo A3. Las cepas de ejemplo que producen Tipo A incluyen la cepa Hall (Tipo A1), Kioto F (Tipo A2) y NCTC 2916 (Tipo A1). Véase Jacobson et al., *Analysis of Neurotoxin Cluster Genes in Clostridium botulinum Strains Producing Botulinum Neurotoxin Serotype A Subtypes*, *Appl. Environ. Microbiol.* 74 (9): 2778-2786 (2008). La toxina botulínica adecuada para su uso en las composiciones y el método no terapéutico de la invención puede ser producida por las bacterias *Clostridium* y purificarse o, como alternativa, puede producirse mediante técnicas recombinantes o de síntesis. Por ejemplo, la toxina puede ser un péptido recombinante, una proteína de fusión o una neurotoxina híbrida, preparada a partir de subunidades o dominios de diferentes serotipos de toxina botulínica (véase, por ejemplo, la Patente de los EE.UU. 6.444.209).

Los siete serotipos de toxina botulínica (A, B, C, D, E, F y G) están disponibles en el mercado de Sigma-Aldrich y de Metabionics, Inc. (Madison, Wisconsin), así como de otras fuentes. Al menos dos tipos de toxina botulínica, los tipos A y B, están disponibles en el mercado en formulaciones para el tratamiento de determinadas afecciones humanas. Por ejemplo, BOTOX® (Allergan) y DYSPORT® (Ipsen) contienen el Tipo A y MYOBLOC® (Elan) contiene el Tipo B.

La toxina botulínica puede ser, como alternativa, un derivado de toxina botulínica, por ejemplo, un compuesto que tiene actividad de toxina botulínica pero que contiene una o más alteraciones químicas o funcionales con respecto a toxinas botulínicas nativas recombinantes o naturales. Por ejemplo, la toxina botulínica puede ser una neurotoxina modificada, por ejemplo, una neurotoxina que tenga al menos uno de sus aminoácidos suprimidos, modificados o reemplazados, en comparación con una neurotoxina nativa, o producida de forma recombinante. Por ejemplo, la toxina botulínica puede ser una toxina de Tipo A (incluyendo el Tipo A2 o el Tipo A3) o de Tipo B que tiene de 1 a aproximadamente 20, o de 1 a aproximadamente 10, o de 1 a aproximadamente 5, sustituciones, supresiones y/o inserciones de aminoácidos (en conjunto). La toxina botulínica puede ser una porción de la molécula global que posea la actividad de toxina botulínica necesaria y, en tal caso, puede usarse por sí misma o como parte de una combinación o molécula conjugada, por ejemplo, una proteína de fusión.

En algunas realizaciones, la toxina botulínica es una combinación de serotipos de toxina botulínica. Por ejemplo, la invención puede emplear una combinación de serotipo A y serotipo B de toxina botulínica.

Moléculas transportadoras

De acuerdo con la presente invención, la toxina botulínica se formula con un transportador para transportar

eficazmente la toxina botulínica a la microvasculatura cutánea. La invención permite que cantidades eficaces de toxina botulínica se apliquen de forma controlable a regiones afectadas de la piel (que pueden ser áreas grandes) y se entreguen de forma controlable a la microvasculatura subyacente. De acuerdo con la invención, el transportador es un transportador peptídico con carga positiva seleccionado entre Arg-Lys-Lys Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Gly-(Lys)ⁿ-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg (SEQ ID NO: 3); Arg-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Lys-Lys-Arg-Gly-(Lys)ⁿ-Gly-Arg-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Lys-Lys-Arg (SEQ ID NO: 4), donde n es un número entero de 5 a 20; y Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Gly-(Lys) 15-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg (SEQ ID NO: 5), para transportar la neurotoxina botulínica a la microvasculatura cutánea.

10 El transportador puede comprender al menos un dominio de transducción de proteínas o dominio de transporte, tal como una secuencia de aminoácidos de VIH-TAT o VIH-TAT inversa, como se describe en el documento WO 2008/082885. Los dominios de transporte de ejemplo tienen una secuencia de aminoácidos que corresponde a la secuencia inversa de la región básica de VIH-TAT (aminoácidos 49-57 de la proteína VIH-TAT de origen natural). La secuencia inversa de la región básica de VIH-TAT (RRRQRRKKR (SEQ ID NO: 1)) se denominará en lo sucesivo en lo presente documento "VIH-TAT inversa".

Los transportadores de ejemplo incluyen, por tanto, los péptidos que se describen en el documento WO 2009/015385. Por ejemplo, el transportador puede ser un péptido catiónico que comprenda una secuencia de VIH-TAT o una secuencia de VIH-TAT inversa en el extremo N o el C, o tanto en el extremo N como en el extremo C. Por ejemplo, el transportador peptídico puede tener una secuencia de VIH-TAT, tal como Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg (SEQ ID NO: 2) o una secuencia de VIH-TAT inversa, tal como Arg-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Lys-Lys-Arg (SEQ ID NO: 1), en el extremo N o el C, o tanto en el extremo N como en el extremo C.

El transportador puede comprender una porción N-terminal que sea una secuencia de VIH-TAT o VIH-TAT inversa, una porción C-terminal que sea una secuencia de VIH-TAT o VIH-TAT inversa y uno o más restos catiónicos (por ejemplo, Lys o Arg) entre la porción N-terminal y la porción C-terminal. Por ejemplo, el péptido puede tener de 5 a 20 restos catiónicos tales como Lys entre la porción N-terminal y la porción C-terminal, tal como aproximadamente 12, aproximadamente 15 o aproximadamente 17 restos catiónicos. Los transportadores de ejemplo incluyen, por tanto, Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Gly-(Lys)ⁿ-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg (SEQ ID NO: 3) o Arg-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Lys-Lys-Arg-Gly-(Lys)ⁿ-Gly-Arg-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Lys-Lys-Arg (SEQ ID NO: 4), donde n es de aproximadamente 5 a aproximadamente 20, tal como de aproximadamente 10 a aproximadamente 20. En una realización, la porción N-terminal del péptido es una secuencia de VIH-TAT y la porción C-terminal del péptido es una secuencia de VIH-TAT. Como alternativa, o además, el transportador puede comprender péptidos donde la porción N-terminal sea una secuencia de VIH-TAT inversa y la porción C-terminal sea una secuencia de VIH-TAT inversa. Por ejemplo, el péptido puede tener la siguiente secuencia de aminoácidos: Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Gly-(Lys) 15-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg (SEQ ID NO: 5).

Generalmente, el transportador se caracteriza por tener un contenido particularmente alto de restos Arg y Lys. Por ejemplo, el transportador puede contener al menos aproximadamente el 50 %, en conjunto, de restos de aminoácidos Arg y Lys, pero puede contener al menos aproximadamente el 75 % o al menos aproximadamente el 80 %, de restos Arg y Lys. En estos u otros aspectos de la divulgación, dichos derivados pueden tener la secuencia de aminoácidos de las SEQ ID NO: 3, 4 o 5 de 1 a 5 sustituciones, inserciones o supresiones de aminoácidos (en conjunto), incluyendo 1, 2, 3 o 4 sustituciones, inserciones o supresiones de aminoácidos con respecto a las SEQ ID NO: 3, 4 o 5. En determinados aspectos de la divulgación, dichas sustituciones, inserciones o supresiones, se encuentran dentro de la secuencia de VIH-TAT o VIH-TAT inversa.

El transportador puede ser un péptido que tenga una longitud de aproximadamente 15 aminoácidos a aproximadamente 100 aminoácidos. En determinados aspectos, el transportador tiene de aproximadamente 25 a aproximadamente 50, o de aproximadamente 25 a aproximadamente 40 aminoácidos de longitud. En una realización de ejemplo de la invención, el péptido transportador tiene aproximadamente 35 aminoácidos de longitud. La longitud del transportador puede diseñarse para transportar neurotoxina botulínica a diferentes profundidades de penetración en la piel variando la longitud del transportador. Por ejemplo, los transportadores poliméricos más largos penetrarán en capas más profundas de la piel.

Otros transportadores desvelados adecuados para su uso en relación con la invención incluyen un transportador polimérico con carga positiva para entregar la toxina botulínica a través de la barrera cutánea a las profundidades deseadas de la dermis subyacente. Dichos transportadores incluyen los transportadores poliméricos desvelados en la Publicación de Patente de los EE.UU. N.º 2004/0220100 y el documento WO 2005/084410. En estos aspectos, el transportador polimérico con carga positiva comprende grupos de ramificación con carga positiva unidos a una cadena principal polimérica. Como se usa en el presente documento, "con carga positiva" significa que el transportador tiene una carga positiva en condiciones fisiológicamente compatibles.

Generalmente, el transportador polimérico con carga positiva es una cadena lineal de átomos, ya sea con grupos en la cadena que llevan una carga positiva a pH fisiológico o con grupos que llevan una carga positiva unidos a cadenas laterales que se extienden desde la cadena principal. No es necesario que la propia cadena principal con carga positiva tenga una actividad biológica enzimática o terapéutica definida. La cadena principal lineal es una cadena principal

hidrocarbonada que, en algunas realizaciones, está interrumpida por heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, azufre, silicio y fósforo. La mayor parte de los átomos de la cadena principal son carbono. Adicionalmente, la cadena principal puede ser un polímero de unidades de repetición (por ejemplo, aminoácidos, poli(etilenoxi), poli(propilen-amina), polialquilenimina y similares), pero, como alternativa, puede ser un heteropolímero. En algunos aspectos de la divulgación, la cadena principal polimérica es un polipéptido con carga positiva (por ejemplo, polilisina). En otros aspectos, la cadena principal con carga positiva es una polipropilenamina en donde varios de los átomos de nitrógeno de amina están presentes como grupos amonio (tetrasustituidos) que llevan una carga positiva.

La cadena principal con carga positiva puede ser un polímero no peptídico, que puede ser un hetero u homopolímero tal como una polialquilenimina, por ejemplo, una polietilenimina o polipropilenimina, que tenga un peso molecular de aproximadamente 10.000 a aproximadamente 2.500.000 o de aproximadamente 100.000 a aproximadamente 1.800.000, o de aproximadamente 500.000 a aproximadamente 1.400.000. La longitud del transportador polimérico puede diseñarse para transportar neurotoxina botulínica a diferentes profundidades de penetración en la piel variando la longitud del transportador. Por ejemplo, los transportadores poliméricos más largos penetrarán en capas más profundas de la piel.

En determinados aspectos de la divulgación, la cadena principal tiene unida una pluralidad de restos de cadena lateral que incluyen grupos con carga positiva (por ejemplo, grupos amonio, grupos piridinio, grupos fosfonio, grupos sulfonio, grupos guanidinio o grupos amidinio). Los restos de cadena lateral pueden estar espaciados a lo largo de la cadena principal de manera uniforme o variable. Adicionalmente, la longitud de las cadenas laterales puede ser similar o diferente. Por ejemplo, en algunos aspectos, las cadenas laterales pueden ser cadenas hidrocarbonadas lineales o ramificadas que tengan de uno a veinte átomos de carbono y que terminen en el extremo distal (lejos de la cadena principal) en uno de los grupos con carga positiva mencionados anteriormente.

La asociación entre el transportador y el agente biológicamente activo (por ejemplo, toxina botulínica) es generalmente mediante interacción no covalente, tal como mediante interacciones iónicas, enlaces de hidrógeno, fuerzas de van der Waals o combinaciones de los mismos.

En algunos aspectos de la divulgación, la cadena principal con carga positiva es un polipéptido que tiene múltiples grupos de cadena lateral con carga positiva (por ejemplo, lisina, arginina, ornitina, homoarginina y similares). Preferentemente, el polipéptido tiene un peso molecular de aproximadamente 10.000 a aproximadamente 1.500.000 o de aproximadamente 25.000 a aproximadamente 1.200.000, o de aproximadamente 100.000 a aproximadamente 1.000.000. Un experto en la materia apreciará que cuando se usan aminoácidos en el transportador, las cadenas laterales pueden tener la forma D o L (configuración R o S) en el centro de unión. Como alternativa, la cadena principal puede ser un análogo de un polipéptido tal como un peptoide. Véase, por ejemplo, Kessler, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, Vol. 32: 543 (1993); Zuckermann et al. *Chemtracts-Macromol. Chem.*, Vol. 4: 80 (1992); y Simon et al. *Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA*, vol. 89: 9367 (1992). Brevemente, un peptoide es una poliglicina en la que la cadena lateral está unida a los átomos de nitrógeno de la cadena principal en lugar de a los átomos de carbono. Una porción de las cadenas laterales puede terminar en un grupo con carga positiva para proporcionar un componente de cadena principal con carga positiva. La síntesis de peptoides se describe en, por ejemplo, la Patente de los EE.UU. N.º 5.877.278. Como se usa la expresión en el presente documento, las cadenas principales con carga positiva que tienen una construcción de cadena principal peptoide se consideran "no peptídicas" ya que no están compuestas por aminoácidos que tengan cadenas laterales de origen natural en las ubicaciones de carbonos α .

Puede usarse una diversidad de otras cadenas principales empleando, por ejemplo, miméticos estéricos o electrónicos de polipéptidos en donde los enlaces amida del péptido se reemplazan con sustitutos tales como enlaces éster, tioamidas (-CSNH-), tioamida invertida (-NHCS-), aminometileno (-NHCH₂-) o los grupos metilenoamino invertido (-CH₂NH-), los grupos cetometileno (-COCH₂-), fosfinato (-PO₂RCH₂-), fosfonamido y éster de fosfonamido (-PO₂RNH-), péptido inverso (-NHCO-), trans-alqueno (-CR=CH-), fluoroalqueno (-CF=CH-), dimetileno (-CH₂CH₂-), tioéter (-CH₂S-), hidroxietileno (-CH(OH)CH₂-), metilenoxi (-CH₂O-), tetrazol (CN₄), sulfonamido (-SO₂NH-), metileno-sulfonamido (-CHRSO₂NH-), sulfonamida invertida (-NHRSO₂-) y cadenas principales con subunidades de malonato y/o gem-diaminoalquilo, por ejemplo, según lo revisado por Fletcher et al. ((1998) *Chem. Rev.*, Vol. 98: 763) y lo detallado por referencias citadas en el mismo. Muchas de las sustituciones anteriores dan como resultado cadenas principales poliméricas aproximadamente isostéricas con respecto a cadenas principales formadas a partir de α -aminoácidos.

En cada una de las cadenas principales proporcionadas anteriormente, pueden añadirse grupos de cadena lateral que lleven un grupo con carga positiva. Por ejemplo, las cadenas principales unidas por sulfonamida (-SO₂NH- y -NHSO₂-) pueden tener grupos de cadena lateral unidos a los átomos de nitrógeno. De manera similar, el enlace hidroxietileno (-CH(OH)CH₂) puede llevar un grupo de cadena lateral unido al sustituyente hidroxilo. Un experto en la materia puede adaptar fácilmente las otras químicas de enlace para proporcionar grupos de cadena lateral con carga positiva usando métodos de síntesis convencionales.

En un aspecto, el transportador polimérico con carga positiva es un polipéptido que tiene grupos de ramificación (también denominados grupos de eficiencia). Como se usa en el presente documento, un grupo de eficiencia o grupo de ramificación es cualquier agente que tenga el efecto de promover la translocación del transportador polimérico con

carga positiva a través de un tejido o membrana celular. Los ejemplos no limitantes de grupos de ramificación o eficiencia incluyen VIH-TAT o VIH-TAT inversa (tal como se describe) o fragmentos de los mismos, el dominio de transducción de proteínas de Antennapedia, o un fragmento del mismo, o $-(\text{gly})_{n1}-(\text{arg})_{n2}$, en donde $n1$ es un número entero de aproximadamente 0 a aproximadamente 20, o de 0 a aproximadamente 8, o de 2 a aproximadamente 5. $n2$ es independientemente un número entero impar de aproximadamente 5 a aproximadamente 25, o de aproximadamente 7 a aproximadamente 17, o de aproximadamente 7 a aproximadamente 13.

Otros aspectos de la divulgación emplean fragmento de VIH-TAT o secuencias de VIH-TAT inversa que tienen la fórmula $(\text{gly})_p\text{-RGRDDRRQRRR-(gly)}_q$ (SEQ ID NO: 6), $(\text{gly})_p\text{-YGRKKRRQRRR-(gly)}_q$ (SEQ ID NO: 7) o $(\text{gly})_p\text{-RKKRRQRRR-(gly)}_q$ (SEQ ID NO: 8) en donde p y q son cada uno independientemente un número entero de 0 a 20 y el fragmento se une a la cadena principal a través del extremo C o el extremo N del fragmento. Los fragmentos de VIH-TAT incluyen aquellos en los que p y q son cada uno independientemente números enteros de 0 a aproximadamente 8, tal como de 2 a aproximadamente 5.

La cadena lateral o grupo de ramificación con carga positiva puede ser el dominio de transducción de proteínas (PTD) de Antennapedia (Antp), o un fragmento del mismo que conserve la actividad. Estos son conocidos en la técnica, por ejemplo, de Console et al., *J Biol. Chem.*, vol. 278: 35109 (2003).

El transportador polimérico con carga positiva puede incluir grupos de ramificación con carga positiva en una cantidad de al menos aproximadamente el 0,05 %, como porcentaje del peso total del transportador, tal como de aproximadamente el 0,05 a aproximadamente el 45 %, o de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 30 %. Para grupos de ramificación con carga positiva que tienen la fórmula $-(\text{gly})_{n1}(\text{arg})_{n2}$, la cantidad puede ser de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 25 %.

En determinados aspectos, la porción de cadena principal del transportador es una polilisina y los grupos de ramificación con carga positiva (como se han descrito anteriormente) se unen a los grupos amino de la cadena lateral de lisina. La polilisina puede tener un peso molecular de aproximadamente 10.000 a aproximadamente 1.500.000, tal como de aproximadamente 25.000 a aproximadamente 1.200.000, o de aproximadamente 100.000 a aproximadamente 1.000.000. Puede ser cualquiera de las polilisinias disponibles en el mercado (Sigma Chemical Company, San Luis, Misuri, EE.UU.) tal como, por ejemplo, polilisina que tiene un PM > 70.000, polilisina que tiene un PM de 70.000 a 150.000, polilisina que tiene un PM de 150.000 a 300.000 y polilisina que tiene un PM > 300.000. La selección de una polilisina adecuada dependerá de los componentes restantes de la composición y será suficiente para proporcionar una carga positiva neta global a la composición y proporcionar una longitud que sea preferentemente de una a cuatro veces la longitud combinada de los componentes con carga negativa.

En otros aspectos, el transportador es una cadena principal de polilisina o polietilenimina (PEI) relativamente corta (que puede ser lineal o ramificada) y que tiene grupos de ramificación con carga positiva. Dichos transportadores pueden ser útiles para minimizar la agregación descontrolada de la cadena principal y la toxina botulínica en una composición terapéutica, lo que provoca que la eficiencia del transporte disminuya drásticamente. Cuando el transportador sea una cadena principal de polilisina o PEI lineal relativamente corta, la cadena principal tendrá un peso molecular inferior a aproximadamente 75.000, o inferior a aproximadamente 30.000, o inferior a aproximadamente 25.000. Cuando el transportador sea una cadena principal de polilisina o PEI ramificada relativamente corta, sin embargo, la cadena principal tendrá un peso molecular inferior a aproximadamente 60.000, o inferior a aproximadamente 55.000, o inferior a aproximadamente 50.000. Si, sin embargo, se incluyen en la composición agentes de reparto como se describen en el presente documento, el peso molecular de las cadenas principales de polilisina y PEI ramificadas puede ser de hasta aproximadamente 75.000, mientras que el peso molecular de las cadenas principales de polilisina y PEI lineales puede ser de hasta aproximadamente 150.000.

Composiciones y formulaciones

Las composiciones de la invención comprenden preferentemente una cantidad eficaz de una toxina botulínica. Una "cantidad eficaz" es una cantidad suficiente para efectuar un resultado clínico beneficioso o deseado, por ejemplo, una cantidad suficiente para reducir la hiperreactividad vascular en la piel. Una cantidad eficaz en cada realización se basará en el serotipo de toxina botulínica, la forma de toxina utilizada (por ejemplo, di-cadenas complejas o purificadas) y, en algunas realizaciones, factores individuales del paciente, incluyendo la edad, la afección que se ha de tratar (por ejemplo, enrojecimiento, rubor, subtipo particular de rosácea), el tamaño del área de la piel que ha de tratarse y la gravedad de los síntomas.

En algunas realizaciones, una cantidad eficaz es de aproximadamente 0,1 ng a aproximadamente 2,0 ng de neurotoxina botulínica purificada (por ejemplo, serotipo A). La cantidad eficaz puede ser de aproximadamente 0,2 ng a aproximadamente 1,5 ng, o de aproximadamente 0,5 ng a aproximadamente 1,0 ng de neurotoxina botulínica purificada (por ejemplo, serotipo A o complejo de neurotoxina botulínica de Tipo A). La cantidad eficaz puede combinarse en aproximadamente 0,5 ml a aproximadamente 10 ml de crema o gel, como se describe en el presente documento, dependiendo del tamaño del área que necesita tratamiento.

Las composiciones para su uso en los métodos de la invención se formulan para la aplicación en la piel o el epitelio

de sujetos o pacientes, es decir, seres humanos u otros mamíferos que necesitan el tratamiento particular. En general, las composiciones se preparan mezclando la toxina botulínica con el transportador (descrito anteriormente) y, opcionalmente, con uno o más diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales. La relación de transportador a toxina botulínica puede estar en el intervalo de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 1:10 en masa (por ejemplo, aproximadamente 1:1). La relación puede ser de aproximadamente 6:1 a aproximadamente 1,5:1, respectivamente. En dichas realizaciones, el transportador es el péptido de la SEQ ID NO: 3, 4 o 5.

Las composiciones pueden contener otros ingredientes típicos en composiciones farmacéuticas o cosmecéuticas tópicas, incluyendo un excipiente, vehículo o medio dermatológicamente o farmacéuticamente aceptable, (es decir, un excipiente, vehículo o medio que sea compatible con los tejidos en los que se aplicarán). La expresión "dermatológica o farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, significa que las composiciones o componentes de los mismos que se describen de este modo son adecuados para su uso en contacto con estos tejidos o para su uso en pacientes en general sin excesiva toxicidad, incompatibilidad, inestabilidad, respuesta alérgica, y similares. Según sea adecuado, las composiciones adecuadas para su uso en los métodos de la invención pueden comprender cualquier ingrediente utilizado convencionalmente en los campos en estudio, y en particular, en cosmética y dermatología. Las composiciones también pueden incluir una cantidad de un anión pequeño, preferentemente un anión polivalente, por ejemplo, fosfato, aspartato, orcitrato.

En términos de su forma, las composiciones tópicas de toxina botulínica pueden incluir soluciones, emulsiones (incluyendo microemulsiones), suspensiones, cremas, lociones, geles, polvos, pomadas u otras composiciones sólidas o líquidas típicas utilizadas para la aplicación en la piel y otros tejidos donde pueden usarse las composiciones. Dichas composiciones pueden contener, además de la toxina botulínica y el transportador, otros ingredientes normalmente utilizados en dichos productos, tales como antimicrobianos, humectantes y agentes de hidratación, agentes de penetración, conservantes, emulsionantes, aceites naturales o sintéticos, disolventes, tensioactivos, detergentes, emolientes, antioxidantes, fragancias, cargas, espesantes, ceras, absorbentes de olores, tintes, agentes colorantes, polvos y, opcionalmente, incluyen anestésicos, aditivos contra el picor, extractos botánicos, agentes acondicionadores, agentes oscurecedores o aclarantes, purpurina, humectantes, mica, minerales, polifenoles, siliconas o derivados de la misma, protectores solares, vitaminas y productos fitomedicinales.

En determinadas realizaciones, las composiciones incluyen agentes gelificantes y/o agentes modificadores de la viscosidad. Estos agentes generalmente se añaden para aumentar la viscosidad de la composición, de manera de hacer que la aplicación de la composición sea más fácil y más precisa. Adicionalmente, estos agentes ayudan a evitar que la solución acuosa de toxina botulínica/transportador se seque, lo que tiende a provocar una disminución en la actividad de la toxina botulínica. Son agentes de ejemplo aquellos que no tienen carga y que no interfieren con la actividad de la toxina botulínica o la eficiencia de los complejos toxina-transportador al atravesar la piel. Los agentes gelificantes pueden ser determinados agentes gelificantes a base de celulosa, tales como hidroxipropilcelulosa (HPC), por ejemplo. En algunas realizaciones, el complejo toxina botulínica/transportador se formula en una composición que tiene un 2-4 % de HPC. Como alternativa, la viscosidad de una solución que contiene un complejo toxina botulínica/transportador puede alterarse añadiendo polietilenglicol (PEG). En otras realizaciones, la solución de toxina botulínica/transportador se combina con agentes viscosos premezclados, tales como el humectante Cetaphil®.

En determinadas realizaciones, la composición comprende adicionalmente un diluyente a base de poloxámero. El diluyente de poloxámero es un tensioactivo copolimérico susceptible de diluir proteína liofilizada y después gelificarse a una viscosidad suficiente para su aplicación y permanencia en un área cutánea definida. El poloxámero puede estar presente de aproximadamente el 10 % al 20 %, por ejemplo, en solución salina al 0,9 %. Aproximadamente al 15 %, el poloxámero es termosensible. Es decir, la composición permanecerá líquida a temperaturas de 20 °C o menos, formándose un producto de gel a temperaturas en el intervalo de 20-35 °C para la aplicación local.

Las composiciones de toxina botulínica pueden incluir opcionalmente agentes de reparto. Como se usa en el presente documento, un "agente de reparto" es cualquier sustancia o aditivo que tenga la propiedad de evitar o minimizar la agregación no deseada o descontrolada de la toxina botulínica con los transportadores poliméricos con carga positiva. Los agentes de reparto son particularmente útiles, por ejemplo, cuando se emplea una solución concentrada de toxina botulínica debido a limitaciones de volumen. En dichas realizaciones, el agente de reparto mantiene la toxina botulínica dispersada, evitando de este modo la agregación de la toxina que de otro modo se produciría sin el agente de reparto. Generalmente, un agente de reparto es (1) no irritante, (2) no destruye la toxina botulínica, (3) no confiere ningún aumento de la permeabilidad, (4) proporciona tamaños de partículas fiables y estables, (5) no tiene carga y (6) no interfiere con los complejos de la toxina y el transportador polimérico.

Un ejemplo de un agente de reparto adecuado es el etanol (EtOH). Por ejemplo, el EtOH puede estar presente a menos del 20 % de la composición, tal como menos del 5 % de la composición. A modo de ejemplo, si las restricciones de volumen requieren la reconstitución de 100 U de toxina botulínica en 0,5 ml de solución, en lugar de 2,5 ml, normalmente se observa que la toxina botulínica presentará una agregación no deseable y, por tanto, una disminución de la actividad. Sin embargo, mediante la adición de EtOH al 1 % como agente dispersante, se mantiene la actividad completa incluso después de 24 horas a esta concentración. Como otro ejemplo, el Botox® en una reconstitución a 1,0 ml en NaCl al 0,9 % tiene actividad completa, mientras que la reconstitución a 0,5 ml en EtOH al 1 % y EtOH al 5 % más NaCl al 0,9 % produce soluciones con actividad completa.

En determinadas realizaciones de la invención, se añaden puentes de oligo o polianión a las composiciones de toxina botulínica para mejorar la complejación de la toxina con un transportador con carga positiva. Dichos puentes son particularmente útiles cuando los complejos de toxina botulínica se usan en las composiciones. Algunas de las proteínas complejas tienen carga positiva y otras tienen carga negativa. Debido a que la distribución exacta de los componentes de la toxina varía dependiendo de la fuente de la toxina, puede ser que la toxina botulínica de determinadas fuentes tenga una menor propensión a la formación de complejos con los transportadores poliméricos con carga positiva que se describen en el presente documento. Sin embargo, mediante la adición de un puente de oligo o polianión a dichos complejos de toxina botulínica, la eficiencia y la eficacia de la administración tópica aumentan drásticamente. Los ejemplos adecuados de dichos puentes de oligo/polianión incluyen fosfato de sodio (5 %), PBS o poli-L-aspartato al 5 % (por ejemplo, con un PM de 3000).

Las composiciones de acuerdo con la presente invención pueden estar en forma de composiciones de liberación controlada o de liberación sostenida, en donde la toxina botulínica y el transportador están encapsulados o contenidos de otro modo dentro de un material de manera que se liberen sobre la piel de manera controlada a lo largo del tiempo. La toxina botulínica y el transportador pueden estar contenidos dentro de matrices, liposomas, vesículas, microcápsulas, microsferas y similares, o dentro de un material particulado sólido, todos los cuales se seleccionan y/o se construyen para proporcionar la liberación de la toxina botulínica a lo largo del tiempo. La toxina botulínica y el transportador pueden encapsularse juntos (por ejemplo, en la misma cápsula) o por separado (en cápsulas separadas).

Aplicación de la composición tópica

Las composiciones para su uso en un método de tratamiento, de acuerdo con la invención, son administradas por, o bajo la dirección de, un médico u otro profesional de la salud. Las composiciones pueden administrarse en un único tratamiento o en una serie de tratamientos periódicos a lo largo del tiempo. Se espera que el efecto del tratamiento dure aproximadamente 3, 4, 5 o 6 meses. Por tanto, la composición tópica puede administrarse una vez o puede administrarse repetidamente, o de forma habitual. La frecuencia del tratamiento puede variar, pero puede ser, por ejemplo, una vez al mes, o de dos a diez veces al año, tal como de dos a cinco veces al año. Debido a que el tratamiento no es irritante y no exacerba la afección subyacente, es posible el tratamiento a largo plazo durante 1, 2, 3 o 4 años o más si es necesario.

Para la entrega tópica de toxina botulínica de acuerdo con los métodos que se describen en el presente documento, una composición como se ha descrito anteriormente se aplica por vía tópica en la piel en un sitio o sitios donde se desea el efecto (por ejemplo, áreas afectadas de la piel). En realizaciones donde ha de aplicarse una solución acuosa de toxina botulínica/transportador directamente en la piel, es preferible cubrir el área tratada (por ejemplo, con humectante Cetaphil®) u ocluir el área tratada con una barrera (por ejemplo, Telfa), con el fin de evitar que la solución se seque, lo que conduciría a una disminución de la actividad de la toxina. Debido a su naturaleza, muy preferentemente, la cantidad de toxina botulínica aplicada debe aplicarse con cuidado, a una velocidad y frecuencia de aplicación que produzca el resultado deseado sin producir ningún resultado adverso o no deseado. En consecuencia, por ejemplo, las composiciones tópicas de la invención deberían aplicarse a una velocidad de aproximadamente 1 U a aproximadamente 20.000 U, preferentemente de aproximadamente 1 U a aproximadamente 10.000 U de toxina botulínica por cm² de superficie cutánea. Podrían emplearse dosis más altas dentro de estos intervalos preferentemente junto con materiales de liberación controlada (por ejemplo, parches y similares), por ejemplo, o permitiendo un tiempo de permanencia más corto sobre la piel antes de la retirada.

En algunas realizaciones, el método para tratar a un paciente que tenga una afección cutánea caracterizada por hiperreactividad vascular comprende adicionalmente preparar la superficie cutánea antes de la aplicación de la composición tópica de toxina botulínica. En determinadas realizaciones, la preparación de la superficie cutánea antes de la aplicación de la composición de toxina botulínica/transportador promueve la eficacia de la solución. Por ejemplo, la introducción de tensioactivos sobre la superficie de la piel con el fin de limpiar los aceites superficiales de la piel antes de la aplicación puede ser contraproducente, porque los tensioactivos parecen destruir la actividad de la toxina botulínica. Esto ocurre incluso si la piel se lava posteriormente con agua varias veces antes de la aplicación de la solución de toxina botulínica/transportador. Incluso los tensioactivos extremadamente suaves, tales como los que se encuentran en las toallitas húmedas para bebés, parecen provocar este fenómeno. En consecuencia, en determinadas realizaciones, la piel se limpia previamente usando agua sola. El lavado solo con agua también parece mejorar el transporte transdérmico de la toxina botulínica moderadamente.

Kits y dispositivos de entrega

La presente invención proporciona dispositivos transdérmicos para tratar a un paciente que tenga una afección cutánea caracterizada por hiperreactividad vascular. Dichos dispositivos contienen toxina botulínica y un transportador como se describe en el presente documento. Dichos dispositivos pueden tener una construcción tan simple como un parche cutáneo, o pueden ser dispositivos más complicados que incluyan medios para dispensar y controlar la dispensación de la composición y, opcionalmente, medios para controlar la afección del sujeto (por ejemplo, controlar la reacción del sujeto a las sustancias que se dispensan). En una realización, la presente invención proporciona un

parche cutáneo que comprende una cantidad eficaz de una toxina botulínica y un transportador como se describe.

5 Los materiales para la construcción de dispositivos de entrega pueden ser aquellos que no conducen a una pérdida de actividad de la solución de toxina botulínica/transportador, ya sea a través de degradación o adsorción no deseada de la toxina botulínica sobre una superficie del dispositivo. Dicho comportamiento no deseado se ha observado, por ejemplo, cuando la toxina botulínica/transportador en una solución acuosa entra en contacto con superficies de polipropileno, pero no cuando la solución de toxina botulínica/transportador entra en contacto con superficies de cloruro de polivinilo (PVC).

10 Generalmente, las composiciones pueden preformularse y/o preinstalarse en un dispositivo o pueden prepararse más tarde, por ejemplo, usando un kit que comprenda los dos ingredientes (toxina botulínica y transportador) por separado, pero que proporcione un mecanismo para combinarlos en el momento o antes del momento de la aplicación. Por "junto con" se entiende que los dos componentes (toxina botulínica y transportador) se administran en un procedimiento de combinación, que puede implicar combinarlos en una composición, que posteriormente se administra al sujeto, o
15 administrarlos por separado, pero de manera que actúen juntos para proporcionar la entrega requerida de una cantidad eficaz de la toxina botulínica.

Por ejemplo, una composición que contiene el transportador puede aplicarse en primer lugar en la piel del paciente, seguido de la aplicación de un parche cutáneo u otro dispositivo que contenga la toxina botulínica. La toxina botulínica
20 puede incorporarse en forma seca en un parche cutáneo u otro dispositivo dispensador, mientras que el transportador polimérico con carga positiva puede aplicarse en la superficie cutánea en una crema o loción antes de la aplicación del parche de manera que los dos actúen juntos, dando como resultado la entrega transdérmica deseada. Por tanto, las dos sustancias (transportador y toxina botulínica) actúan en combinación o pueden interactuar para formar una composición o combinación *in situ*.

25 Por tanto, la presente invención también proporciona un kit para tratar una afección cutánea caracterizada por hiperreactividad vascular. El kit comprende una cantidad eficaz de una toxina botulínica, un transportador y un diluyente, tal como un diluyente de poloxámero como se describe en el presente documento. En una realización, la afección cutánea es rosácea. En algunos aspectos, la toxina botulínica se acondiciona por separado de los otros componentes del kit. Por ejemplo, la toxina botulínica puede liofilizarse y almacenarse en un vial separado del transportador y/o diluyente. En otra realización, la toxina botulínica se acondiciona dentro de un dispositivo, por ejemplo, un parche cutáneo.

30 En otro aspecto más, el transportador polimérico con carga positiva se preformula en un líquido, gel, crema o similar para su aplicación en la piel o el epitelio de un paciente. En determinadas realizaciones, el kit puede comprender adicionalmente apósitos y/o un aplicador para mezclar la toxina botulínica con el transportador polimérico con carga positiva y diluyente y aplicar la mezcla tópica en un área afectada de la piel del paciente.

40 En otras realizaciones, el kit puede comprender componentes para mantener el área tratada entre o después de tratamientos con neurotoxinas. Por ejemplo, el kit puede comprender un limpiador o limpiadores cutáneos suaves para la piel para retirar el exceso de composición de toxina botulínica después del tratamiento, una loción para reducir el eritema, uno o más tratamientos tópicos adicionales para la rosácea y/o productos de protección solar con un FPS de 15 o más.

45 Por ejemplo, entre los tratamientos en el consultorio, puede proporcionarse a los pacientes el sistema o kit posterior al tratamiento tópico con neurotoxina para mantener el área tratada. El kit comprende un limpiador cutáneo suave (que el paciente puede aplicar por la mañana y/o por la noche), una loción tópica para reducir el eritema (por ejemplo, el sistema Anti-Eritema Eucerin® u otras lociones que contengan regaliz), que puede aplicarse después del limpiador cutáneo suave y un protector solar de amplio espectro de SPF 15 o mayor (para proteger el área tratada durante el día). Por la noche, el paciente puede lavarse nuevamente con el limpiador suave, seguido de la administración tópica
50 de uno o más tratamientos tópicos para la rosácea, tales como, por ejemplo, gel de metronidazol (USP que varía del 0,75 % al 1,0 %).

Los siguientes ejemplos se incluyen para ilustrar adicionalmente diversos aspectos de la invención.

55

Ejemplos

Ejemplo 1: Formulación tópica de neurotoxina botulínica

60 Una formulación de ejemplo comprende: una toxina botulínica de tipo A purificada de 150 kDa, que es mínimamente inmunogénica y no contiene componentes animales o humanos; el péptido transportador (R-K-K-R-R-Q-R-R-G-(K)₁₅-G-R-K-K-R-R-Q-R-R-RSEQ ID NO: 5), que permite la entrega transcutánea de la toxina botulínica en la dermis subyacente; y un diluyente a base de poloxámero, que actúa como vehículo para el transportador.

65 La toxina botulínica es producida por *Clostridium botulinum* (serotipo A - cepa Hall) en un cultivo de fermentación y la di-cadena totalmente activa compuesta por una cadena pesada de 100 kDa y una cadena ligera de 50 kDa se purifica

del medio de cultivo. A diferencia del cosmético BOTOX® disponible en el mercado (Allergan), la neurotoxina purificada de 150 kDa no se asocia a ninguna de las proteínas accesorias derivadas de bacterias ni se formula en albúmina sérica humana, hemaglutinina u otros componentes agrupados derivados de seres humanos.

- 5 La neurotoxina botulínica purificada se combina con el transportador peptídico en una relación de aproximadamente 1:1 en masa y se diluye con solución salina tamponada con fosfato a 200 ml. La mezcla resultante se combina con 1,8 ml de diluyente a base de poloxámero (por ejemplo, Pluronic® FI 27, Calidad FN, BASF Corp.). El diluyente de poloxámero es un tensioactivo copolimérico susceptible de diluir proteína liofilizada y después gelificarse a una viscosidad suficiente para su aplicación y permanencia en un área cutánea definida. Al 15 % (cs con solución salina al 0,9 %), el poloxámero es termosensible. Es decir, la composición permanecerá líquida a temperaturas de 20 °C o menos, formándose un producto de gel a temperaturas en el intervalo de 20-35 °C para la aplicación local.

Ejemplo 2: Tratamiento del enrojecimiento facial con una composición tópica de neurotoxina botulínica

- 15 Para el tratamiento del enrojecimiento facial, un vial que contiene 1 nanogramo de neurotoxina botulínica de tipo A liofilizada se mezcla con un segundo vial que contiene un diluyente líquido que contiene transportador peptídico y el diluyente a base de poloxámero (véase el Ejemplo 1). Los componentes se mezclan entre sí para formar un gel viscoso suave que se aplica por vía tópica en las áreas afectadas (por ejemplo, las mejillas de un paciente y las áreas del pliegue nasal).

- 20 Se espera que a las 2 semanas de tratamiento, el paciente notará una mejoría significativa, por ejemplo, del eritema facial en reposo y en el ejercicio. Por ejemplo, después del tratamiento, el enrojecimiento será solo ligeramente perceptible en las áreas de tratamiento general. Las telangiectasias pequeñas solo serán ligeramente perceptibles después del tratamiento con el gel tópico de neurotoxina botulínica. También se espera que no haya signos visibles de caída de la mejilla, que es un evento adverso notificado cuando se usa neurotoxina botulínica inyectable. Se espera que los resultados persistan durante 2 meses o más.

Ejemplo 3: Tratamiento de la rosácea con una composición tópica de neurotoxina botulínica

- 30 Para el tratamiento de la rosácea, incluso con inflamación moderada, eritema y pápulas de la parte central de la cara, se mezclan 1,2 nanogramos de neurotoxina botulínica de tipo A liofilizada con el péptido transportador y el diluyente a base de poloxámero (Ejemplo 1). La composición se aplica por vía tópica en todas las áreas afectadas de la cara central del paciente.

- 35 Se espera que aproximadamente 3 días después del tratamiento, la afección cutánea mejore rápidamente. Después puede aplicarse una segunda aplicación del gel tópico de neurotoxina botulínica aproximadamente a las cuatro semanas y la afección de la piel continuará mejorando. Cuatro meses después del segundo tratamiento, se espera que el paciente permanezca casi libre de síntomas de rosácea (vasos sanguíneos dilatados, pápulas).

40 REFERENCIAS

- (1) Jacobson MJ, Guangyun L, Raphael B, Andreadis J, Johnson EA, *Analysis of Neurotoxin Cluster Genes in Clostridium botulinum Strains Producing Botulinum Neurotoxin Serotype A Subtypes*, *Appl. Environ. Microbiol.* 74 (9): 2778-2786 (2008).
- 45 (2) Alexandroff AB, Sinclair SA, Langtry JA, *Successful use of botulinum toxin type A for the treatment of neck and anterior chest wall flushing*. *Derm. Surg.* 32 (12): 1536-1536 (2006).
- (3) Bull HA, Hothersall J, Chowdhury N, Cohen J, Dowd P, *Neuropeptides induce release of nitric oxide from human dermal microvascular endothelial cells*. *Journal of Invest. Dermatol.* 106: 655-660 (1996).
- (4) Carruthers J, Carruthers A, *The effect of full-face broadband light treatments alone and in combination with bilateral crow's feet botulinum toxin type a chemodenervation*. *Dermatol Surg* 30: 355-366 (2004).
- 50 (5) Cohen-Arad A, Blitzer A, *Botulinum toxin treatment for symptomatic Frey's syndrome*. *Otolaryngology-Head and Neck Surg* 122: 237-240 (2000).
- (6) Jacob CI. *Dermatologic Surgery*. 31 (4): 492-492 (marzo de 2006).
- (7) Kranendonk, SK, *Re: Botulinum Toxin for the Treatment of Facial Flushing*. *Dermatologic Surgery*. 31 (4): 491-491 (marzo de 2006).
- 55 (8) Lowe N, Campanati A, Bodokh I, Cliff S, Jaen P, Kreyden O, Naumann M, Offidani A, Vadoud J y Hamm H, *The place of botulinum toxin type A in the treatment of focal hyperhidrosis*. *British Journal of Dermatology* 151: 1115-1122 (2004).
- (9) Sato K, Kang WH, Saga K y Sato KT, *Biology of sweat glands and their disorders. II Disorders of sweat gland function*. *JAm Acad Dermatol* 20: 713-726 (1989).

LISTADO DE SECUENCIAS

- 65 <110> Revance Therapeutics, Inc.
Ho, Connie
Du, Alice

ES 2 804 328 T3

Browne, Dan

<120> MÉTODOS Y COMPOSICIONES PARA TRATAR AFECCIONES CUTÁNEAS ASOCIADAS A HIPERREACTIVIDAD VASCULAR

5

<130> REVA-003/01WO

<150> US 61/165.701

<151> 01/04/2009

10

<160> 8

<170> PatentIn versión 3.5

15

<210> 1

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<223> VIH-TAT inversa

<400> 1

Arg Arg Arg Gln Arg Arg Lys Lys Arg
1 5

25

<210> 2

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<223> VIH-TAT

35

<400> 2

Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg
1 5

40

<210> 3

<211> 21

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

45

<220>

<223> translocación peptídica

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

50

<223> Xaa puede ser Lys presente en 5 a 20 copias

<400> 3

Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Gly Xaa Gly Arg Lys Lys Arg
1 5 10 15

Arg Gln Arg Arg Arg
20

<210> 4
 <211> 21
 <212> PRT
 5 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> translocación peptídica

 10 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (11)..(11)
 <223> Xaa puede ser Lys presente en 5 a 20 copias

 15 <400> 4

 Arg Arg Arg Gln Arg Arg Lys Lys Arg Gly Xaa Gly Arg Arg Arg Gln
 1 5 10 15

 Arg Arg Lys Lys Arg
 20

 20 <210> 5
 <211> 35
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 25 <223> translocación peptídica

 <400> 5

 Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Gly Lys Lys Lys Lys Lys Lys
 1 5 10 15

 Lys Lys Lys Lys Lys Lys Lys Lys Lys Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln
 20 25 30

 Arg Arg Arg
 35

 30 <210> 6
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 35 <220>
 <223> fragmento de péptido VIH-TAT

 <220>
 40 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa puede estar ausente o puede haber presente Gly en 1 a 20 copias

 <220>
 45 <221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa puede estar ausente o puede haber presente Gly en 1 a 20 copias

 <400> 6

ES 2 804 328 T3

Xaa Arg Gly Arg Asp Asp Arg Arg Gln Arg Arg Arg Xaa
 1 5 10

5 <210> 7
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> fragmento de péptido VIH-TAT

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 15 <223> Xaa puede estar ausente o puede haber presente Gly en 1 a 20 copias

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 20 <223> Xaa puede estar ausente o puede haber presente Gly en 1 a 20 copias

<400> 7

Xaa Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Xaa
 1 5 10

25 <210> 8
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> fragmento de péptido VIH-TAT

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 35 <223> Xaa puede estar ausente o puede haber presente Gly en 1 a 20 copias

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (11)..(11)
 40 <223> Xaa puede estar ausente o puede haber presente Gly en 1 a 20 copias

45 <400> 8

Xaa Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Xaa
 1 5 10

REIVINDICACIONES

1. Una composición tópica para su uso en un método de tratamiento de un paciente que tenga una afección cutánea **caracterizada por** hiperreactividad vascular cutánea,
- 5 en donde la composición tópica se aplica en el área o las áreas de la piel del paciente afectadas con dicha hiperreactividad vascular, y en donde la composición tópica comprende una cantidad de una neurotoxina botulínica eficaz para reducir la vasodilatación en la microvasculatura cutánea,
- 10 en donde dicha neurotoxina botulínica se asocia no covalentemente a un transportador peptídico con carga positiva seleccionado entre Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Gly-(Lys) n -Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg (SEQ ID NO: 3); Arg-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Lys-Lys-Arg-Gly-(Lys) n -Gly-Arg-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Lys-Lys-Arg (SEQ ID NO: 4), donde n es un número entero de 5 a 20; y Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Gly-(Lys) 15 -Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg (SEQ ID NO: 5), para transportar la neurotoxina botulínica a la microvasculatura cutánea.
- 15
2. La composición tópica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la afección cutánea es una o más seleccionadas entre enrojecimiento, rubor y rosácea.
- 20
3. La composición tópica para su uso de acuerdo con la reivindicación 2, en donde dicha rosácea es de un tipo seleccionado entre uno o más de rosácea eritematosa-telangiectásica, rosácea papulopustulosa, rosácea fimatosa y rosácea ocular.
- 25
4. La composición tópica para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la neurotoxina botulínica es un serotipo seleccionado entre los serotipos de neurotoxina botulínica A, B, C, D, E, F o G.
5. La composición tópica para su uso de acuerdo con la reivindicación 4, en donde la neurotoxina botulínica es del serotipo A.
- 30
6. La composición tópica para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, en donde la neurotoxina botulínica deriva de la cepa Hall.
7. La composición tópica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la neurotoxina botulínica es parte de un complejo que tiene un peso molecular que varía de 450 kDa a 900 kDa.
- 35
8. La composición tópica para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, en donde la neurotoxina botulínica se purifica y tiene un peso molecular de 150 kDa.
- 40
9. La composición tópica para su uso de acuerdo con la reivindicación 8, en donde la cantidad eficaz de neurotoxina botulínica es de 0,1 ng a 2,0 ng de neurotoxina botulínica purificada por 0,5 ml a 10 ml de crema o gel.
10. La composición tópica para su uso de acuerdo con la reivindicación 8, en donde la cantidad eficaz de neurotoxina botulínica es de 1 U a aproximadamente 20.000 U de toxina botulínica por cm² de superficie cutánea.
- 45
11. La composición tópica para su uso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde la cantidad eficaz de neurotoxina botulínica es de 1 U a aproximadamente 10.000 U de toxina botulínica por cm² de superficie cutánea.
- 50
12. La composición tópica para su uso de acuerdo con la reivindicación 7 u 8, en donde el transportador peptídico con carga positiva se selecciona entre Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Gly-(Lys) n -Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg (SEQ ID NO: 3); y Arg-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Lys-Lys-Arg-Gly-(Lys) n -Gly-Arg-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Lys-Lys-Arg (SEQ ID NO: 4), donde n es un número entero de 10 a 20.
- 55
13. La composición tópica para su uso de acuerdo con la reivindicación 7 u 8, en donde el transportador peptídico con carga positiva es Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Gly-(Lys) 15 -Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg (SEQ ID NO: 5).
14. La composición tópica para su uso de acuerdo con la reivindicación 12 o 13, en donde la composición comprende adicionalmente un diluyente a base de poloxámero.
- 60
15. La composición tópica para su uso de acuerdo con la reivindicación 14, en donde el diluyente a base de poloxámero está presente del 10 % al 20 % en volumen.
- 65
16. La composición tópica para su uso de acuerdo con la reivindicación 15, en donde el diluyente a base de poloxámero está presente al 15 % en volumen.
17. La composición tópica para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en donde dicha

neurotoxina botulínica en la composición se produce mediante una técnica recombinante.

18. La composición tópica para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 17, en donde dicho paciente tiene rosácea, pero no rinofima.

5 19. Un parche cutáneo que comprende la composición tópica como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 18 y un parche para la piel.

10 20. Un kit para tratar una afección cutánea **caracterizada por** hiperreactividad vascular, comprendiendo el kit una composición tópica como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 18, que comprende adicionalmente uno o más componentes seleccionados entre un limpiador o limpiadores cutáneos suaves para retirar el exceso de composición de toxina botulínica después del tratamiento, una loción para reducir el eritema, uno o más tratamientos tópicos adicionales para la rosácea y productos de protección solar con un FPS de 15 o más.

15 21. Uso de una composición como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 18, en la fabricación de un medicamento para tratar a un paciente que tenga una afección cutánea **caracterizada por** hiperreactividad vascular cutánea.

20 22. Un método no terapéutico para tratar a un paciente que tenga una afección cutánea **caracterizada por** hiperreactividad vascular cutánea, que comprende aplicar una composición tópica en el área o las áreas afectadas de la piel del paciente, en donde la composición tópica es como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 18.