



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 347 151**

(51) Int. Cl.:

A61K 38/48 (2006.01)

A61P 13/06 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **04798493 .5**

(96) Fecha de presentación : **12.11.2004**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1691828**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **23.08.2006**

(54) Título: **Tratamiento con toxina botulina de la vejiga espástica.**

(30) Prioridad: **04.12.2003 GB 0328060**

(73) Titular/es: **IPSEN PHARMA**
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt, FR
Ipsen Biopharm Limited

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
26.10.2010

(72) Inventor/es: **Dott, Chris;**
Batchelor, John;
Bernard d'Arbigny, Pierre y
Cherif-Cheikh, Roland

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
26.10.2010

(74) Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

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

Tratamiento con toxina botulina de la vejiga espástica.

El presente invento se refiere a la utilización de toxina botulina para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento tópico de trastornos urinarios y particularmente el de vejiga espástica.

La bacteria anaerobia gram positivo *Clostridium botulinum* produce una potente neurotoxina de polipeptido, la toxina botulina, que provoca una enfermedad neuroparalítica en humanos y animales denominada botulismo. Las esporas de *Clostridium botulinum* se encuentran en el suelo y pueden desarrollarse en latas herméticas de comida impropiamente esterilizadas, constituyendo la causa de muchos casos de botulismo. Típicamente, los efectos del botulismo aparecen de 18 a 36 horas después de ingerir el alimento infectado con el cultivo o las esporas de *Clostridium botulinum*. Según parece, la toxina botulina puede atravesar la pared interior del intestino permaneciendo inalterada y atacar a las neuronas motoras periféricas. Los síntomas de la intoxicación por toxina botulina pueden incluir desde dificultad para andar, tragar y hablar hasta parálisis de los músculos respiratorios y muerte.

La toxina botulina de tipo A es el agente biológico natural más letal conocido en humanos. Alrededor de 50 picogramos de toxina botulina de tipo A disponible comercialmente (complejo de neurotoxina purificado) corresponden a la LD₅₀ en ratones.

Se han caracterizado siete neurotoxinas botulina distintas desde el punto de vista inmunológico, siendo los serotipos de neurotoxina botulina A, B, C₁, D, E, F y G respectivamente, cada uno de los cuales se distingue por neutralización con anti-cuerpos específicos de tipo. Los diferentes serotipos de toxina botulina se diferencian por la especie animal a la que pueden afectar así como por la gravedad y duración de la parálisis que provocan. Por ejemplo, se ha determinado que la toxina botulina de tipo A es 500 veces más potente, medido según el LD₅₀ en ratones, que la toxina botulina de tipo B. De manera adicional, se ha determinado que la toxina botulina de tipo B no resulta tóxica en primates a una dosis de 480 U/kg, que es aproximadamente 12 veces el valor de LD₅₀ en primates para la toxina botulina de tipo A. Según parece, la toxina botulina forma enlace con elevada afinidad con las neuronas motoras colinérgicas, experimenta traslocación en el interior de la neurona y bloquea la eliminación de acetilcolina.

Aunque según parece todos los serotipos de toxina botulina inhiben la liberación del neurotransmisor de acetilcolina en la zona de unión neuromuscular, esto tiene lugar mediante afección a distintas proteínas neurosecretoras y/o mediante adhesión de dichas proteínas en diferentes puntos. Por ejemplo, las botulinas de tipo A y E se adhieren a la proteína asociada sinaptosómica de 25 kilodalton (kD), pero tienen como objetivo distintas secuencias de aminoácido dentro de esta proteína. Las toxinas de botulina de tipo B, D, F y G actúan sobre la proteína asociada a vesículas (V, AMP, también denominada sinaptobrevina), adhiriéndose cada serotipo en un lugar diferente de la proteína. Finalmente, se ha comprobado que la toxina de botulina de tipo C se adhiere tanto a sintaxina como a SNAP-25. Estas diferencias relacionadas con el mecanismo de acción pueden afectar a la potencia

relativa y/o duración de la acción de los distintos serotipos de toxina de botulina.

El peso molecular de la molécula de proteína de toxina botulina, para los siete serotipos conocidos de toxina botulina, es de alrededor de 150 kD. De manera interesante, las toxinas botulinas son liberadas por la bacteria Clostridial en forma de complejos formados por la molécula de proteína de toxina botulina de 150 kD a lo largo de las proteínas asociadas no tóxicas. De este modo, la bacteria Clostridial puede producir el complejo de la toxina botulina de tipo A con formas de 900 kD, 500 kD y 300 kD. Según parece, las toxinas botulina de tipo B y C₁ únicamente son producidas en forma de complejo de 500 kD. La toxina de botulina de tipo D es producida en forma de complejos tanto de 300 kD como de 500 kD. Finalmente, las toxinas de botulina de tipos E y F son producidas únicamente en forma de complejos de aproximadamente 300 kD. Se cree que los complejos (es decir los que tienen un peso molecular mayor que alrededor de 150 kD) contienen una proteína de hematoglutinina que no contiene toxina y una proteína que no contiene hematoglutinina y que no contiene toxina. Estas proteínas que no contienen toxina (que junto con la molécula de toxina botulina forman el complejo apropiado de neurotoxina) pueden actuar para proporcionar a la molécula de toxina botulina estabilidad frente a la desnaturalización y protección frente a los ácidos del estómago cuando la toxina es ingerida. De manera adicional, es posible que los complejos de toxina botulina de mayor tamaño (peso molecular mayor que alrededor de 150 kD) puedan dar lugar a una menor velocidad de difusión de toxina botulina fuera del lugar de inyección intramuscular del complejo de toxina botulina.

La toxina botulina de tipo A se puede obtener creando y desarrollando cultivos de *Clostridium botulinum* en un fermentador y posteriormente recogiendo y purificando la mezcla fermentada de acuerdo con procedimientos conocidos. Inicialmente todos los serotipos de toxina botulina se sintetizan como proteínas inactivas de cadena sencilla, que deben ser sometidas a adhesión o fijadas por proteasas para llegar a ser neuroactivas. Las cepas bacterianas que producen los serotipos A y G de toxina botulina contienen proteasas endógenas y, por tanto, los serotipos A y G se pueden recubrir de cultivos bacterianos en sus formas predominantemente activas. Por el contrario, los serotipos C₁, D y E de toxina botulina son sintetizados por cepas no proteolíticas y, por tanto, son típicamente inactivas cuando se recubren a partir de un cultivo. Los serotipos B y F son producidos por cepas tanto proteolíticas como no proteolíticas y, por tanto, se pueden recubrir tanto en forma activa como inactiva. No obstante, incluso las cepas proteolíticas que producen, por ejemplo, el serotipo B de toxina botulina, únicamente se adhieren a una parte de la toxina producida. La proporción exacta de moléculas fijadas o sin fijar depende de la duración de la incubación y de la temperatura del cultivo. Por tanto, es probable que un determinado porcentaje de cualquier preparación de, por ejemplo, toxina botulina de tipo B, sea inactivo, posiblemente debido a la consabida potencia considerablemente menor de la toxina botulina de tipo B en comparación con la toxina botulina de tipo A. La presencia de moléculas inactivas de toxina botulina en la preparación clínica contribuye a la carga proteica total de la preparación, que se ha relacionado

con una mayor antigenicidad, sin que esto contribuya a su eficacia clínica. De manera adicional, se sabe que la toxina botulina de tipo E presenta, tras inyección intramuscular, una actividad de menor duración y también resulta menos potente que la toxina botulina de tipo A, al mismo nivel de dosificación. Se puede producir toxina botulina de tipo A cristalina de alta calidad a partir de la cepa Hall A de *Clostridium botulinum* con características de $3 \cdot 10^7$ U/mg, un valor de A_{260}/A_{278} menor que 0,60 y un patrón de bandas diferente de electroforesis de gel. Se puede emplear el proceso Schantz conocido para obtener toxina botulina de tipo A cristalina, tal y como se explica en Schantz, E. J. y col., Properties and use of Botulinum toxin and Other Microbial Neurotoxins in Medicine, Microbiol Rev. (1992), 56, 80-99. De manera general, se puede aislar y purificar el complejo de toxina botulina de tipo A a partir de una fermentación anaerobia, creando un cultivo de *Clostridium botulinum* de tipo A en un medio apropiado. Una vez separadas las proteínas que no contienen toxina, también se puede emplear el proceso conocido con el fin de obtener toxinas botulinicas puras, tal como por ejemplo: toxina botulina purificada de tipo A con un peso molecular de aproximadamente 150 kD con una potencia específica de $1 \cdot 2 \cdot 10^8$ LD₅₀ U/mg o mayor, toxina botulina purificada de tipo B con un peso molecular aproximado de 156 kD con una potencia específica de $1 \cdot 2 \cdot 10^8$ LD₅₀ U/mg o mayor y toxina botulina purificada de tipo F con un peso molecular aproximado de 155 kD y una potencia específica de $1 \cdot 2 \cdot 10^7$ LD₅₀ U/mg o mayor.

Se pueden obtener toxinas botulinicas preparadas y purificadas y complejos de toxina a partir de List Biological Laboratories, Inc. (Campbell, California, EE.UU.); the Centre for Applied Microbiology and Research (Porton Down, UK); Wako (Osaka, Japón), así como también en Sigma Chemicals (St. Louis, Missouri, EE.UU.).

La primera vez que la toxina botulina fue utilizada en humanos fue en 1981. Los primeros usos terapéuticos están relacionados con el tratamiento de determinados trastornos neuromusculares que incluyen blefaroespasio, estrabismo y espasmo hemifacial. Según parece, los serotipos de toxina botulina distintos de tipo A presentan una potencia menor y/o una actividad de menor duración en comparación con la toxina botulina de tipo A. Normalmente, los efectos clínicos de la toxina botulina de tipo A intramuscular periférica se observan trascurrida una semana después de la inyección. La duración típica media del alivio sintomático desde que se produce una única inyección intramuscular de toxina botulina de tipo A es de alrededor de tres meses.

La patente de EE.UU. N°. 5.437.291 describe por primera vez el tratamiento de vejiga espástica con toxina botulina. El método de administración descrito en la inyección directa en el interior de la pared de la vejiga.

La solicitud de patente PCT WO 99/03483 describe además la utilización de toxina botulina en el tratamiento de varios trastornos urinarios. La administración de toxina consiste en una inyección en la pared externa de la vejiga por medio de un dispositivo endoscópico introducido a través de la uretra.

De manera sorprendente, el solicitante ha comprobado que resulta posible tratar pacientes con trastornos urinarios y particularmente vejiga espástica sin necesidad de emplear dicha inyección. Por ejemplo,

esto se puede conseguir por uno de los siguientes métodos:

- infundir la vejiga del paciente con una formulación líquida o semi-sólida de toxina botulina;

- depositar la formulación de gel que contiene la toxina botulina en el punto apropiado de la vejiga del paciente;

- pulverizar una formulación de pulverización que contiene toxina botulina en el punto apropiado de la vejiga del paciente; o

- aplicar de forma tópica una formulación sólida (por ejemplo, liofilizada), semi-sólida o líquida de toxina botulina, que se coloca o se aplica sobre las paredes externas de un globo que posteriormente es inflado en la vejiga para que entre en contacto con dicha pared de la vejiga.

En la presente solicitud se entiende por formulación de pulverización una formulación sólida o líquida que se divide o pueda dividirse en partículas o gotas con un diámetro menor que 1 mm, preferiblemente menor que 500 μm y más preferiblemente menor que 100 μm .

Por tanto, el invento se refiere a la utilización de una formulación líquida, semi-sólida o sólida (por ejemplo, liofilizada) de toxina botulina para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de un trastorno caracterizado por espasmos en la vejiga, en el que dicho medicamento es para ser administrado sin necesidad de inyección en la pared de la vejiga y en el que dicho medicamento se encuentra en forma de

- formulación sólida, semi-sólida o líquida de toxina botulina para extender sobre la pared externa de un globo que se infla en el interior de la vejiga.

En particular, las formulaciones líquidas pueden ser una formulación líquida que no sea miscible con agua y de forma que la formulación sea menos densa que el agua; una ventaja de este modo de ejecución es que la formulación tiende a separarse y, de forma preferida, a entrar en contacto con la vejiga. Las formulaciones líquidas también pueden ser disoluciones acuosas (por ejemplo, una disolución acuosa salina) o suspensiones.

Además, la formulación líquida o semi-sólida se puede sustituir por un gel (incluyendo un gel doble) u otra formulación adherente. Este tipo de formulación resulta particularmente ventajosa ya que permite la aplicación selectiva de la formulación sobre los puntos apropiados de la pared de la vejiga, evitando la administración sobre el trigono vesical.

De manera alternativa, la formulación puede estar en forma de pulverización que contiene toxina botulina. Esta pulverización puede estar particularmente creada empleando una cápsula de dos compartimentos que contiene en un compartimento polvo de toxina botulina y en el otro explosivos que provocan la pulverización de la toxina botulina cuando tiene lugar la explosión; además, de acuerdo con esta variante particular, en primer lugar se coloca la cápsula en el lugar apropiado, cerca de la pared de la vejiga y a continuación la explosión provocada pulveriza la toxina botulina sobre dicha pared.

La formulación sólida (por ejemplo, liofilizada), semi-sólida o líquida de toxina botulina se puede revestir o extender sobre las paredes externas de un globo. El globo es introducido en la vejiga empleando un aparato endoscópico o citoscópico o, más preferiblemente, sólo una sonda; Posteriormente se infla en el

interior de la vejiga hasta que entre en contacto con las paredes de la misma. De esta forma, se puede suministrar la toxina botulina en los puntos apropiados de la pared de la vejiga evitando la administración al trígono vesical. Por tanto, en la presente memoria, se describe la utilización de una formulación sólida (por ejemplo, liofilizada), semi-sólida o líquida destinada a extenderse sobre la pared externa de un globo que se infla en el interior de la vejiga, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de trastornos que se caracterizan por espasmos en la vejiga.

Preferiblemente, la formulación de toxina botulina empleada comprende un agente mejorador de la penetración.

En resumen, la formulación de toxina botulina no requiere ser inyectada, sino que simplemente debe ponerse en contacto con la pared de la vejiga en la zona apropiada. Esta forma de administración resulta mucho más fácil para el doctor.

Los trastornos que se caracterizan por espasmos en la vejiga incluyen particularmente:

- incontinencia urinaria debida a vejiga inestable o a esfínter detrusor inestable;
- complicaciones de vaciado debidas a hiperfunción detrusora o esfínter detrusor inestable;
- disinergia de esfínter detrusor;
- retención urinaria posterior a esfínter espástico o cuello vesical hiperatrofiado; o
- disfunción vesical neurogénica posterior a enfermedad de Parkinson, lesión en la médula espinal, apoplejía o esclerosis múltiple o caracterizada por un reflejo espasmódico. En esta solicitud, a menos que se especifique lo contrario, las palabras "toxina botulina" se refieren siempre a complejo de toxina botulina (preparado a partir de la toxina y una o más proteínas formadoras de complejo) o a toxina botulina de alta pureza (toxina botulina que se encuentra considerablemente libre de cualquier proteína formadora de complejo).

En particular, se entiende por complejo de toxina botulina los principios activos de los productos Dysport® (nombre comercial registrado del solicitante), Botox® (nombre comercial registrado de Allergan), Vistabel® (nombre comercial registrado de Allergan), Neurobloc® (nombre comercial registrado de Elan) ó Myobloc® (nombre comercial registrado de Elan).

Por neurotoxina de botulina de alta pureza (tipo A, B, C₁, D, E, F ó G) se entiende, en la presente solicitud, neurotoxina de botulina (tipo A, B, C₁, E, F ó G) libre de complejos incluyendo al menos otra proteína. En otras palabras, la neurotoxina de botulina de alta pureza (tipo A, B, C₁, D, E, F ó G) no contiene cantidades importantes de ninguna otra proteína procedente de *Clostridium spp* distinta de la neurotoxina de botulina (tipo A, B, C₁, D, E, F ó G).

Preferiblemente, el medicamento preparado está destinado a tratar trastornos escogidos en el grupo formado por incontinencia urinaria, retención urinaria y disfunción vesical neurogénica.

Preferiblemente, la formulación líquida o semi-sólida tiene un volumen no superior 100 ml, y más preferiblemente a 80 ml. Por ejemplo, un volumen de 20 a 80 ml, y en particular un volumen de 40 a 60 ml (por ejemplo, alrededor de 50 ml), puede resultar apropiado. Los mismos volúmenes resultan aplicables para una formulación de gel a depositar en la vejiga del paciente.

5 Preferiblemente, la viscosidad de la formulación será mayor que la de la disolución acuosa correspondiente, gracias a la utilización de un agente espesante tal como gelatina, carboximetil celulosa, polietilenglicol, glicerol, manitol o un tensioactivo.

10 Además, preferiblemente, las formulaciones líquidas empleadas tendrán una viscosidad de 0,5 a 500 centipoises, y más preferiblemente de 1 a 500 centipoises. Preferiblemente, las formulaciones semi-sólidas tendrán una viscosidad de 500 a 10.000 centipoises, y más preferiblemente de 2.000 a 10.000 centipoises. Preferiblemente, las formulaciones de gel empleadas tendrán una viscosidad de 10.000 a 100.000 centipoises, y más preferiblemente de 50.000 a 100.000 centipoises.

15 Típicamente, la formulación líquida o semi-sólida contiene de 100 a 2.500 unidades de toxina botulina de tipo A ó F, o de 4.000 a 50.000 unidades de toxina botulina de tipo B o una cantidad clínicamente equivalente para otros serotipos, como resulta conocido por cualquier experto.

20 No obstante, la dosis de toxina botulina a proporcionar para el tratamiento de las enfermedades o trastornos anteriormente mencionados varía dependiendo de la edad y peso corporal del sujeto a tratar, así como también del estado de éste último, y la decisión será tomada por el doctor o el veterinario responsable de la atención. Dicha cantidad determinada por el doctor o veterinario responsable de la atención se denomina en la presente memoria "cantidad eficaz terapéuticamente".

25 Desde el punto de vista de los fines de la presente solicitud de patente, una unidad (U) de toxina botulina se define como el LD₅₀ tras inyección intraperitoneal en ratones hembra Swiss Webster de 18 a 20 gramos de peso cada uno.

30 El tratamiento de los trastornos caracterizados por espasmos vesicales que comprende la administración mediante infusión de una composición líquida, semi-sólida o en forma de gel o mediante pulverización de una composición de pulverización, puede llevarse a cabo de forma particular bajo control de citoscopio, pero empleando citoscopios flexibles, mini-citoscopios o incluso se prefieren sondas sencillas. La utilización de los dispositivos anteriores puede combinarse con un control radioscópico, pero también puede llevarse a cabo sin control alguno.

35 Para el caso de la formulación de pulverización, preferiblemente la boquilla de inyección tiene forma cónica o de paraguas, con el fin de dirigir la pulverización del modo apropiado.

40 El contacto con la formulación de toxina botulina debe tener cualquier duración entre 10 minutos y 12 horas (durante la noche).

45 Un modo de ejecución preferido implica el uso de un globo cuya pared externa se reviste con una formulación de toxina botulina, con la intención de que dicho globo sea inflado en la vejiga del paciente a tratar, para liberar la toxina en el interior de la pared de la vejiga.

50 El globo puede ser introducido, a través de la uretra en el interior de la vejiga, puede ser inflado en la vejiga con el fin de establecer contacto con la pared de la vejiga y posteriormente también puede ser desinflado. La superficie del globo se recubre previamente con la formulación de toxina botulina con el fin de, posteriormente, transferir dicha formulación en forma de capa entre el globo y la pared de la vejiga.

De manera opcional, la formulación de toxina botulina puede comprender uno o más agentes que mejoran la penetración, para favorecer la transferencia de la toxina botulina desde la superficie hasta la zona objetivo del fármaco.

El globo es el dispositivo objetivo de transferencia y puede jugar un papel oclusivo o cualesquiera otras funciones mecánicas susceptibles de incrementar la penetración de la toxina botulina, gracias al proceso y/o a la superficie del globo, composición, etc.

Una de las presentaciones preferidas del dispositivo es la empleada en la angioplastia con globo. No obstante, el experto puede contemplar cualquier otro método en el que se emplea un globo inflado con el fin de establecer contacto con la pared vesical, para garantizar la penetración de la toxina botulina en el interior de la pared vesical.

Además, como en el caso de la angioplastia, preferiblemente el dispositivo es fino y largo para favorecer el acceso transluminal hacia la vejiga, estando el diámetro y la longitud adaptados a la uretra y a la vejiga. El diámetro total del globo desinflado puede ser menor que 1 cm y preferiblemente menor que 5 mm y la longitud total en estado desinflado es menor que 15 cm y preferiblemente menor que 10 o incluso 5 cm.

El dispositivo de globo puede venir con un cordón guía de control y/o una sonda guía periférica. Por ejemplo, se puede colocar una sonda globo flexible, fina, de apoyo y de reserva y, cuando sea necesario, liberar la sonda (de manera opcional a través de la guía de sonda), permitiendo que el globo se expanda en el interior de la vejiga.

Es posible controlar el avance del tratamiento en una máquina de rayos-X, gracias al cordón metálico guía, pero también se contempla que el cordón sea empleado como guía para determinar la posición adecuada de contacto con la parte superior de la vejiga, antes de la aplicación del tratamiento, sin que se precise radiografía alguna, haciendo de este modo el tratamiento incluso más simple de llevar a cabo. La forma del dispositivo y el proceso de trabajo pueden llevarse a cabo de manera que se produzca contacto con la zona objetivo y, por ejemplo, evitando que el globo entre en contacto con el trigono vesical o con la zona de la uretra.

La superficie externa del globo debe cubrirse con la formulación de toxina botulina a suministrar.

Según se detalla a continuación, se contemplan distintos enfoques con composiciones de medicamento sólidas, semi-sólidas o líquidas.

Para formulaciones sólidas, se pueden preparar disoluciones acuosas u orgánicas líquidas concentradas de toxina botulina, para humedecer el globo desinflado con estas disoluciones de medicamento y para secar o secar por congelación la preparación, con el fin de obtener una capa sólida de medicamento sobre la parte superior de la superficie. Si fuese necesario, sólo una parte concreta de la superficie del globo podría entrar en contacto con la disolución y posteriormente ser recubierta con el medicamento. También se contempla añadir uno o más excipientes susceptibles de aumentar el secado y/o la penetración de la toxina. Por ejemplo, se pueden emplear disoluciones alcohólicas y/o preparaciones de pH para obtener inflamación local, creando micro-lesiones que posteriormente facilitarán la transferencia de la toxina a través de la capa de epitelio. Además, se pueden incorporar tensioactivos o disolventes orgánicos a la formulación de

toxina con el fin de mejorar la administración. Al final, el medio acuoso y/o la humedad local de la vejiga puede re-hidratar la composición sólida y proporcionar el pH, la concentración y el vehículo líquido para transferir la toxina.

También se pueden utilizar composiciones de tipo semi-sólido o de gel en el interior del dispositivo de globo. En este momento también se puede humedecer la superficie del globo con la preparación de gel de toxina botulina o con la formulación semi-sólida con el fin de obtener la capa de revestimiento de toxina botulina. El tratamiento también puede ser liberado colocando la preparación semi-sólida o de gel en la parte superior del globo, en el interior de la sonda guía. Durante el proceso, esta capa recubre la superficie del globo como resultado del inflado del mismo y a continuación queda atrapada, adherida y sometida a presión entre el globo y la pared de la vejiga.

También se puede emplear una preparación líquida con el dispositivo. Esta preparación puede asociarse con el dispositivo en forma de capa sobre el globo desinflado o como reserva líquida en el interior de la punta de la sonda guía. La reserva líquida de la punta de la sonda guía también puede introducirse empleando una jeringa, justo antes de ser usada, con una elevada concentración acuosa de toxina botulina en un pequeño volumen (por ejemplo 500 unidades de Dysport® en 0,5 ml o menos de disolución salina); si fuese necesario, se pueden añadir agentes de modificación de pH, disolventes orgánicos y agentes mejoradores de la viscosidad y de la penetración. Esta parte de la punta humedece el globo a medida que es forzada a salir fuera de la sonda guía y cubre dicha superficie cuando se infla en la vejiga, permitiendo que la composición de toxina entre en contacto con la pared vesical.

Gracias al dispositivo de globo, se contemplan varios métodos de tratamiento.

Por ejemplo, se puede inflar y desinflar el globo varias veces, manteniendo el contacto entre las paredes externa del balón e interna de la vejiga durante cierto tiempo. Se escoge el tiempo de contacto para optimizar la penetración (en general menos que una hora, por ejemplo 10 minutos) así como también el número de veces que el globo ha de ser inflado.

La presión ejercida sobre la pared vesical también puede jugar un papel favorable en términos de plasticidad y de penetración. Por tanto, se adaptará a cada paciente por parte del médico responsable del tratamiento. Se puede inflar el globo a una presión relativamente elevada que puede ser controlada de forma precisa (ya que normalmente se evita la explosión gracias a la pared vesical). Además, se puede inflar y desinflar el dispositivo varias veces durante el tratamiento y se pueden ejercer ciertos impulsos de presión con el fin de mejorar la penetración de la toxina.

Dependiendo de las condiciones del tratamiento, la administración de la toxina botulina que emplea la dilatación del globo sobre la punta de la sonda trabaja únicamente gracias a un fenómeno oclusivo o gracias tanto a un fenómeno oclusivo como a la presión ejercida por el globo sobre la pared vesical.

Después del tratamiento, el globo se desinfla y se extrae retirando la sonda y/o el cordón guía.

Si por casualidad la pared vesical resultara dañada por el tratamiento, la cicatrización se podría producir en el tiempo necesario ya que existe la posibilidad de espaciar los tratamientos en intervalos de 6 meses

o más, dado que la toxina resulta eficaz durante esos períodos cuando se emplea en el tratamiento de trastornos vesicales.

Otros modos de utilización del dispositivo de globo podrían incluir la existencia de piezas rugosas sobre la superficie del globo para mejorar la penetración de la toxina botulina. Esos elementos rugosos pueden ser incorporados, igual que las endoprótesis coronarias, sobre el globo.

El modo de utilización que implica equipar el globo con piezas rugosas presenta la ventaja de que permite la administración de la formulación de toxina botulina sobre la zona objetivo, en zonas concretas de la vejiga del paciente.

5

10

15

Gracias al dispositivo de globo, la dosis de tratamiento puede precisarse, fijarse y asociarse al dispositivo.

La expresión “alrededor de” se refiere a un intervalo alrededor del valor considerado. Tal como se usa en esta solicitud de patente, “alrededor de X” significa un intervalo desde X menos un 10% de X hasta X más un 10% de X, y preferiblemente un intervalo desde X menos un 5% de X hasta X más un 5% de X.

A menos que se definan de forma diferente, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente memoria tienen el mismo significado que el que entiende normalmente un especialista habitual en el campo al que pertenece esta invención.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. La utilización de una formulación sólida, semi-sólida o líquida de toxina botulina para la preparación de un medicamento destinado a tratar un trastorno que se **caracteriza** por espasmos en la vejiga, en la que dicho medicamento se suministra sin emplear una inyección en el interior de la pared vesical y se encuentra en forma de formulación sólida, semi-sólida o líquida de toxina botulina extendida sobre la pared externa de un globo que se infla en el interior de la vejiga.

2. La utilización de la reivindicación 1, en la que el trastorno que se **caracteriza** por espasmos en la vejiga se escoge en el grupo formado por incontinencia urinaria debido a vejiga inestable o esfínter detrusor inestable, complicaciones de vaciado debidas a hiperactividad detrusora o a esfínter detrusor inestable, retención urinaria posterior a esfínter espástico o cuello

vesical hiperatrofiado y disfunción vesical neurogénica posterior a enfermedad de Parkinson, lesión de la médula espinal, apoplejía o esclerosis múltiple o que se **caracteriza** por un reflejo espasmódico.

5 3. La utilización de la reivindicación 1, en la que la formulación líquida o semi-sólida tiene un volumen de 20 a 80 ml.

10 4. La utilización de la reivindicación 1, en la que el medicamento preparado se encuentra en forma de formulación de gel.

5 5. La utilización de la reivindicación 1, en la que el medicamento preparado se encuentra en forma de formulación de pulverización.

15 6. La utilización de la reivindicación 1, en la que el medicamento preparado se encuentra en forma de formulación sólida, semi-sólida o líquida de toxina botulina que se extiende sobre la pared externa de un globo de forma que entre en contacto con la pared vesical.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65