

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: **2005.07.06**

(30) Prioridade(s): **2004.07.12 GB 0415491**

(43) Data de publicação do pedido: **2011.01.05**

(45) Data e BPI da concessão: **2013.10.09**
005/2014

(73) Titular(es):

IPSEN BIOPHARM LIMITED
ASH ROAD, WREXHAM INDUSTRIAL ESTATE
WREXHAM LL13 9UF **GB**

(72) Inventor(es):

MARY WHITE **GB**
PAUL WEBB **GB**
JULIE PARTINGTON **GB**

(74) Mandatário:

ANTÓNIO INFANTE DA CÂMARA TRIGUEIROS DE ARAGÃO
RUA DO PATROCÍNIO, Nº 94 1399-019 LISBOA **PT**

(54) Epígrafe: **COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS COMPREENDENDO NEUROTOXINA BOTULÍNICA PARA UTILIZAÇÃO EM MEDICINA E COSMÉTICA**

(57) Resumo:

A INVENÇÃO REFERE-SE A UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA SÓLIDA OU LÍQUIDA COMPREENDENDO COMPLEXO DE NEUROTOXINA BOTULÍNICA (TIPO A, B, C, D, E, F OU G) OU NEUROTOXINA BOTULÍNICA DE PUREZA ELEVADA (TIPO A, B, C, D, E, F OU G), UM TENSIOACTIVO COMO UM AGENTE ESTABILIZANTE E EXCIPIENTES ADICIONAIS PARA UTILIZAÇÃO EM MEDICINA E COSMÉTICA.

RESUMO

"COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS COMPREENDENDO NEUROTOXINA BOTULÍNICA PARA UTILIZAÇÃO EM MEDICINA E COSMÉTICA"

A invenção refere-se a uma composição farmacêutica sólida ou líquida compreendendo complexo de neurotoxina botulínica (tipo A, B, C, D, E, F ou G) ou neurotoxina botulínica de pureza elevada (tipo A, B, C, D, E, F ou G), um tensioactivo como um agente estabilizante e excipientes adicionais para utilização em medicina e cosmética.

DESCRIÇÃO

"COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS COMPREENDENDO NEUROTOXINA BOTULÍNICA PARA UTILIZAÇÃO EM MEDICINA E COSMÉTICA"

A invenção refere-se a uma composição farmacêutica contendo neurotoxina botulínica.

A neurotoxina botulínica presentemente mais utilizada é a neurotoxina botulínica do tipo A. Esta neurotoxina é produzida durante a fermentação na presença de estirpes de *Clostridium botulinum*. Os complexos de neurotoxina botulínica do tipo A (que incluem a neurotoxina botulínica do tipo A e, pelo menos, uma outra proteína não-tóxica) são princípios activos utilizados amplamente na medicina moderna. Um exemplo de uma composição farmacêutica baseada num tal complexo é o produto Dysport® comercializado presentemente pela empresa da Requerente. De entre as indicações médicas mais comuns para que poderá ser utilizado um complexo de neurotoxina botulínica do tipo A, poder-se-ão referir o tratamento de vários distúrbios musculares (e. g. blefarospasmo, espasmo hemifacial, torcicolo, espasticidade, dor de cabeça da tensão, dor de costas ou rugas), assim como outros distúrbios, tal como enxaqueca. Alternativamente, a toxina botulínica de pureza elevada (*i. e.*, neurotoxina botulínica isenta das suas proteínas não-tóxicas complexantes) pode substituir o complexo de toxina botulínica correspondente como divulgado nos pedidos PCT WO 96/11699 ou WO 97/35604.

Presentemente, as composições de neurotoxina botulínica comercializadas contêm albumina de soro humano. No entanto, foram expressas algumas preocupações em relação à albumina (ver, e. g. no pedido PCT WO 01/58472). Por esse motivo, a indústria farmacêutica está agora a considerar encontrar agentes estabilizantes alternativos à albumina por outros agentes estabilizantes em composições farmacêuticas.

No pedido de patente PCT WO 01/58472 é divulgada uma solução possível. Neste documento, a albumina é substituída por um polissacárido, *i. e.*, um polímero de mais de dois monómeros de molécula sacarídica, que desempenhem o papel do estabilizante na composição da neurotoxina botulínica.

Uma solução alternativa é a descrita no pedido de patente PCT WO 97/35604 ou nas patentes US 5512547 e 5756468. Nestes documentos, é divulgado que a neurotoxina botulínica pura (*i. e.*, neurotoxina botulínica isenta das suas proteínas não tóxicas complexantes) pode ser estabilizada por trealose.

A Requerente verificou inesperadamente que um tensioactivo possui efeitos estabilizantes suficientes para substituir a albumina, o polissacárido do pedido de patente PCT WO 01/58472 ou a trealose do pedido de patente PCT WO 97/35604 em composições de neurotoxina botulínica.

A presente divulgação pertence consequentemente à utilização de um tensioactivo para estabilizar uma composição farmacêutica sólida ou líquida que contém como princípio activo uma toxina botulínica.

Por toxina botulínica deve ser entendida uma toxina botulínica de ocorrência natural ou qualquer toxina botulínica produzida recombinantemente.

Por toxina botulínica de ocorrência natural deve ser entendida uma neurotoxina botulínica de pureza elevada derivada de *Clostridium* spp ou um complexo de neurotoxina botulínica derivada de *Clostridium*, spp.

Por neurotoxina botulínica de pureza elevada (tipo A, B, C, D, E, F ou G) pretende-se significar, no presente pedido, neurotoxina botulínica (tipo A, B, C, D, E, F ou G) fora dos complexos incluindo, pelo menos, uma outra proteína. Por outras palavras, uma neurotoxina botulínica de pureza elevada (tipo A, B, C, D, E, F ou G) não contém quantidades significativas de qualquer outra proteína derivada de *Clostridium* spp para além da neurotoxina botulínica (tipo A, B, C, D, E, F ou G).

De um modo preferido, de acordo com a presente invenção, os complexos de neurotoxina botulínica e as neurotoxinas botulínicas de pureza elevada irão ser seleccionados do grupo consistindo em complexo de neurotoxina botulínica e neurotoxina botulínica de pureza elevada do tipo A, complexo de neurotoxina botulínica e neurotoxina botulínica de pureza elevada do tipo B e complexo de neurotoxina botulínica e neurotoxina botulínica de pureza elevada do tipo F. De um modo mais preferido, irão ser seleccionados complexos de neurotoxina botulínica e neurotoxinas botulínicas de pureza elevada do grupo consistindo em complexo de neurotoxina botulínica e neurotoxina botulínica de pureza elevada do tipo A e complexo de neurotoxina botulínica e neurotoxina botulínica de pureza elevada do tipo F. Mais particularmente, os complexos de neurotoxina botulínica e as

neurotoxinas botulínicas de pureza elevada irão ser complexos de neurotoxina botulínica e neurotoxinas botulínicas de pureza elevada do tipo A.

Por neurotoxina botulínica do tipo A deve ser entendida qualquer toxina botulínica do tipo A e nomeadamente neurotoxinas botulínicas do tipo A1, A2 ou A3. O mesmo se aplica *mutatis mutandis* aos outros serotipos das toxinas.

A neurotoxina botulínica de pureza elevada (tipo A, B, C, D, E, F ou G) utilizada de acordo com a invenção ou contida nas composições farmacêuticas descritas acima, pode ser obtida facilmente a partir do complexo de neurotoxina botulínica correspondente, por exemplo como explicado em *Current Topics in Microbiology e Immunology* (1995), **195**, p. 151-154. É obtida toxina de *Clostridium botulinum* de pureza elevada (tipo A, B, C, D, E, F ou G), por exemplo, por purificação a partir de um meio de fermentação adequado (por exemplo, um caldo de carne enriquecido contendo *Clostridium botulinum* e deixado em fermentação - este caldo pode ser, por exemplo, o descrito em *Current Topics in Microbiology e Immunology* (1995), **195**, p. 150 e em DasGupta, "Microbial food toxicants. *Clostridium botulinum* toxins. CRC Handbook of foodborne diseases of biological origin", CRC Boca Raton, p. 25-56). Quando se inclui neurotoxina botulínica de pureza elevada numa composição de acordo com a presente invenção, o grau de pureza da toxina deve ser, de um modo preferido, superior a 80%, de um modo mais preferido, superior a 90 ou 95% e, de um modo mais particularmente preferido, superior a 98% ou 99%. Este pode ser avaliado, por exemplo, utilizando o ensaio de pureza descrito no presente pedido.

A presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica sólida ou líquida consistindo em:

- a) complexo de neurotoxina botulínica (tipo A, B, C, D, E, F ou G) ou neurotoxina botulínica de pureza elevada (tipo A, B, C, D, E, F, ou G),
- b) um tensioactivo não iónico como um agente estabilizante,
- c) cloreto de sódio,
- d) um tampão para manter o pH entre 5,5 a 7,5,
- e) um dissacárido,
- f) e opcionalmente água

para utilização em terapia.

A presente invenção refere-se também à utilização de uma composição farmacêutica sólida ou líquida consistindo em:

- a) complexo de neurotoxina botulínica (tipo A, B, C, D, E, F ou G) ou neurotoxina botulínica de pureza elevada (tipo A, B, C, D, E, F, ou G),
- b) um tensioactivo não iónico como um agente estabilizante,
- c) cloreto de sódio,
- d) um tampão para manter o pH entre 5,5 a 7,5,

e) um dissacárido

f) e opcionalmente água

no tratamento cosmético.

Nas composições farmacêuticas referidas acima, o tensioactivo irá ser de forma a que este estabilize a toxina botulínica.

O tensioactivo é um tensioactivo não iónico. Os tensioactivos não iónicos incluem nomeadamente polissorbatos e copolímeros em blocos como poloxâmeros (*i. e.* copolímeros de polietileno e propilenoglicol). De acordo com uma variante preferida da invenção, o tensioactivo irá ser um polissorbato. De um modo mais preferido, um polissorbato incluído numa composição de acordo com a presente invenção irá ter um grau médio de polimerização de 20 a 100 unidades de monómero (de um modo preferido aproximadamente 80) e pode ser, por exemplo, polissorbato 80. De um modo preferido também, o polissorbato deve ser derivado de vegetais.

De acordo com a invenção, a composição farmacêutica sólida ou líquida contém também um agente cristalino que é cloreto de sódio.

Por agente cristalino pretende-se significar um agente que, *inter alia*, mantenha o complexo de neurotoxina botulínica liofilizado (tipo A, B, C, D, E, F ou G) ou a neurotoxina botulínica de pureza elevada (tipo A, B, C, D, E, F ou G) numa estrutura em bolo mecanicamente forte. Quando incluídos em formulações sólidas, os agentes cristalinos têm também um efeito

de volume. Os agentes cristalinos incluem nomeadamente cloreto de sódio. Contrariamente ao que foi ensinado na técnica anterior (ver e. g. Goodnough, M. C. e Johnson, E. A., *Applied and Environmental Microbiology* (1992), **58** (10), 3426-3428), a utilização de cloreto de sódio para este tipo de composições melhora adicionalmente a estabilidade da composição de toxina botulínica.

De acordo com a invenção, a composição farmacêutica sólida ou líquida contém também um tampão para manter o pH de 5,5 a 7,5. O tampão pode ser qualquer tampão capaz de manter o pH adequado. De um modo preferido, o tampão para composições de acordo com a invenção irá ser seleccionado do grupo consistindo em succinato 5 e um aminoácido como a histidina. Em particular, o tampão irá ser histidina. De um modo preferido, o pH irá ser pelo menos, igual a 5,5 ou a 5,8 e, de um modo muito preferido, pelo menos, igual a 6,0 ou a 6,5. Também, de um modo preferido, o pH irá ser igual ou inferior a 7,5 ou 7,0, de um modo mais preferido igual ou inferior a 6,8.

A composição farmacêutica sólida ou líquida da invenção contém também um dissacárido.

O dissacárido utilizado nas composições de acordo com a invenção irá ser seleccionado, de um modo preferido, do grupo consistindo em sacarose, trealose, manitol e lactose. O dissacárido utilizado nas composições de acordo com a invenção irá ser seleccionado, de um modo mais preferido, do grupo consistindo em sacarose e trealose. Em particular, o dissacárido utilizado nas composições de acordo com a invenção irá ser a sacarose. De um modo preferido, o dissacárido irá estar presente

nas composições farmacêuticas da presente invenção, particularmente quando as composições estão numa forma sólida.

De acordo com a invenção, uma composição farmacêutica sólida pode ser obtida por liofilização de uma solução aquosa estéril contendo os componentes (a) a (e) como referido anteriormente. Uma composição farmacêutica líquida de acordo com a invenção pode ser obtida misturando uma mistura sólida (e. g., liofilizada) dos referidos componentes (a) a (e) com água estéril.

De acordo com a invenção, as concentrações dos referidos componentes (a) a (d) na solução a ser liofilizada ou na composição farmacêutica líquida irão ser, de um modo preferido, como se segue:

a solução irá conter 50 a 10000 unidades LD50 de complexo de neurotoxina botulínica (tipo A, B, C, D, E, F ou G) ou de neurotoxina botulínica de pureza elevada (tipo A, B, C, D, E, F ou G) por mL de solução, de um modo preferido, [a solução irá conter] 50 a 3000 unidades LD50 de complexo de neurotoxina botulínica (tipo A, B, C, D, E, F ou G) ou de neurotoxina botulínica de pureza elevada (tipo A, B, C, D, E, F ou G) por mL de solução, de um modo mais preferido, 100 a 2500 unidades LD50 de complexo de neurotoxina botulínica (tipo A, B, C, D, E, F ou G) ou de neurotoxina botulínica de pureza elevada (tipo A, B, C, D, E, F ou G) por mL de solução e, de um modo muito preferido, 100 a 2000 unidades LD50 de complexo de neurotoxina botulínica (tipo A, B, C, D, E, F ou G) ou de neurotoxina botulínica de pureza elevada (tipo A, B, C, D, E, F ou G) por mL de solução; a concentração de tensioactivo não iónico irá ser

desde acima da concentração micelar crítica até uma concentração de 1% v/v e nomeadamente desde aproximadamente 0,005% a 0,02% v/v no caso do polissorbato 80;

a concentração em cloreto de sódio irá ser de 0,1 a 0,5 M, de um modo mais preferido, de 0,1 a 0,4 M, nomeadamente aproximadamente 0,15 a 0,3 M; e

a concentração do tampão irá ser de 1 a 50 mM, de um modo mais preferido, 5 a 20 mM, nomeadamente aproximadamente 10 mM.

Como referido anteriormente, a formulação farmacêutica sólida ou líquida de acordo com a invenção contém um dissacárido. A concentração do dissacárido na solução a ser liofilizado/a composição farmacêutica líquida irá ser, por exemplo, de 5 a 50 mM, de um modo preferido, 5 a 25 mM, de um modo mais preferido, 10 a 20 mM e, nomeadamente, aproximadamente 11,7 mM.

De acordo com um modo de execução preferido da invenção, a mistura dos diferentes componentes da composição farmacêutica (*i. e.* complexo de neurotoxina botulínica (tipo A, B, C, D, E, F ou G) ou neurotoxina botulínica de pureza elevada (tipo A, B, C, D, E, F ou G), o tensioactivo não iónico e os excipientes tais como o cloreto de sódio, o tampão e o dissacárido são liofilizados. As composições sólidas obtidas deste modo, que são também parte desta invenção, devem ser, de um modo preferido, estáveis durante, pelo menos, 12 meses, de um modo mais preferido, durante, pelo menos, 18 meses e, de um modo mais particularmente preferido, durante, pelo menos, 24 ou mesmo 36 meses.

Uma composição de acordo com a invenção é considerada estável durante um determinado período de tempo se, pelo menos, 70% da toxicidade inicial, como avaliada por avaliação da LD50 em murganhos ou por qualquer método validado no que respeita ao ensaio da LD50 em murganhos (*i. e.*, um método permitindo uma conversão de seus resultados em unidades LD50), for mantida ao longo do referido período de tempo (cf. a parte intitulada “ensaio de toxicidade em murganhos” respeitante ao ensaio da LD50 em murganhos). As composições farmacêuticas de acordo com a invenção podem ser utilizadas preparando os medicamentos destinados a tratar uma doença/estado/síndrome seleccionadas do seguinte:

- distúrbios oftalmológicos seleccionados do grupo consistindo em blefarospasmo, estrabismo (incluindo estrabismo restritivo ou miogénico), ambliopia, oscilopsia, ptose protectora, ptose terapêutica para protecção da córnea, nistagmo, estropia, diplopia, entropião, retração da pálpebra, miopatia orbital, heteroforia, desalinhamento concomitante, desalinhamento não-concomitante, esotropia ou exotropia primária ou secundária, oftalmoplegia internuclear, desvio oblíquo, síndrome de Duane e retracção da pálpebra superior;
- distúrbios do movimento incluindo espasmo hemifacial, torcicolo, espasticidade da criança ou do adulto (*e. g.*, na paralisia cerebral, após acidente vascular cerebral, na esclerose múltipla, em doentes de lesões traumáticas do cérebro ou de lesões da medula espinal), distonias focais idiopáticas, rigidez muscular, câimbra do escritor, distonia da mão, paralisia do nervo VI, distonia

oromandibular, tremor da cabeça, discinesia tardia, distonia tardia, câimbras ocupacionais (incluindo câimbra dos músicos), paralisia do nervo facial, espasmo do encerramento do maxilar, espasmo facial, sincinesia, tremor, tremor da escrita primário, mioclono, síndrome da pessoa rígida, distonia do pé, paralisia facial, síndrome dolorosa do braço e do movimento dos dedos, distúrbios de tiques, tiques distónicos, síndrome de Tourette, neuromiotonia, tremor do queixo, paralisia do recto lateral, inversão distónica do pé, distonia do maxilar, síndrome do Coelho, tremor cerebelar, paralisia do nervo III, mioclonia palatal, acastesia, câimbras musculares, paralisia do nervo IV, congelamento da marcha, distonia do extensor truncal, sincinesia da paralisia do nervo pós-facial, distonia secundária, doença de Parkinson, coreia de Huntington, epilepsia, distonia do período de ausência, tétano cefálico, mioquimia e síndrome da câimbra-fasciculação benigna;

- distúrbios otorrinolaringológicos incluindo disfonia espasmódica, hipersalivação, sialorreia, distúrbios otológicos, dificuldades auditivas, clique da orelha, acufenos, vertigem, doença de Menière, disfunção do nervo coclear, gaguez, disfagia cricofaríngea, bruxismo, fechamento do laringe na aspiração crónica, granuloma da dobra vocal, distonia ventricular, disfonia ventricular, disfonia mutacional, trismo, ressonar, tremor da voz, aspiração, distonia da protrusão da língua, tremor palatal, supraoclusão labial e distonia laríngea;
- distúrbios gastrointestinais incluindo acalásia, fissuras anais, obstipação, disfunção da articulação

temperomandibular, disfunção do esfíncter de Oddi, hipertensão continuada do esfíncter de Oddi, distúrbios do músculo intestinal, síndrome puborectal, anismo, espasmo pilórico, disfunção da vesícula, disfunção da motilidade gastrointestinal ou esofágica, espasmo esofágico difuso e gastroparesia;

- distúrbios urogenitais incluindo dissinergia do esfíncter detrusor, hiper-reflexia do detrusor, disfunção neurogénica da bexiga (e. g. doença de Parkinson, lesões da medula espinal, doentes de acidente vascular cerebral ou de esclerose múltipla), espasmos da bexiga, incontinência urinária, retenção urinária, colo da bexiga hipertrofiado, disfunção da evacuação, cistite intersticial, vaginismo, endometriose, dor pévica, dilatação da glândula da próstata (Hiperplasia Prostática Benigna), prostatodinia, cancro da próstata e priapismo;
- distúrbios dermatológicos incluindo hiperidrose (incluindo hiperidrose axilar, hiperidrose palmar e síndrome de Frey), bromidrose, distúrbios proliferativos das células cutâneas (incluindo psoríase), ferimentos da pele e acne;
- distúrbios da dor incluindo dor de costas (dor de costas superior, dor de costas inferior), dor miofascial, dor de cabeça da tensão, fibromialgia, síndromes dolorosas, mialgia, enxaqueca, efeito de chicote, dor articular, dor pós-operatória, dor não associada com um espasmo muscular e dor associada com distúrbios do músculo liso;

- distúrbios inflamatórios incluindo pancreatite, distúrbios inflamatórios neurogénicos (incluindo gota, tendinite, bursite, dermatomiosite e espondilite anquilosante);
- distúrbios secretores, tais como secreções glandulares excessivas, hipersecreção de muco e hiperlacrimação, disfunção das glândulas holócrinas;
- distúrbios respiratórios incluindo rinite (incluindo rinite alérgica), COPD, asma e tuberculose;
- distúrbios hipertróficos incluindo dilatação muscular, hipertrofia massetérica, acromegalia e hipertrofia tibial anterior neurogénica com mialgia; distúrbios articulares incluindo cotovelo do ténis (ou epicondilite do cotovelo), inflamação das articulações, coxartrose, osteodistrofia da anca, patologia da coifa do músculo rotador do ombro, artrite reumatóide e síndrome do canal cárpico;
- distúrbios endócrinos como diabetes do tipo 2, hiperglucagonismo, hiperinsulinismo, hipoinsulinismo, hipercalcemia, hipocalcemia, distúrbios da tiróide (incluindo doença de Grave, tiroidite, tiroidite de Hashimoto, hipertiroidismo e hipotiroidismo), distúrbios paratiróides (incluindo hiperparatiroidismo e hipoparatiroidismo), síndrome de Gushing e obesidade;
- doenças autoimunitárias como lupus eritematoso sistémico;
- doenças proliferativas incluindo tumores paraganglioma, cancro da próstata e tumores ósseos;

- lesões traumáticas incluindo lesões desportivas, lesões musculares, ferimentos do tendão e fracturas ósseas; e
- utilizações veterinárias (e. g. imobilização dos mamíferos, cólicas equinas, acalásia animal ou espasmos musculares do animal)

As composições farmacêuticas de acordo com a invenção podem ser também utilizadas para tratamentos cosméticos incluindo tratamentos cosméticos dos seguintes distúrbios cosméticos:

- defeitos da pele;
- assimetria facial;
- rugas incluindo linhas glabellares do sobrolho e rugas faciais;
- boca voltada para baixo;
- perda de cabelo; e
- odores corporais.

De um modo preferido, as composições farmacêuticas de acordo com a invenção irão ser utilizadas para preparar medicamentos destinados a tratar uma doença/estado/síndrome seleccionada do seguinte:

- distúrbios oftalmológicos seleccionados do grupo consistindo em blefarospasmo, estrabismo (incluindo estrabismo restritivo ou miogénico), ambliopia, ptose

protectora, ptose terapêutica para a protecção da córnea e retração da pálpebra superior;

- distúrbios do movimento seleccionados do grupo consistindo em espasmo hemifacial, torcicolo, espasticidade da paralisia cerebral da criança, espasticidade do adulto após acidente vascular cerebral, esclerose múltipla, doentes de lesões traumáticas do cérebro ou de lesões da medula espinal, distonias focais idiopáticas, rigidez muscular, câimbra do escritor, distonia da mão, paralisia do nervo VI, distonia oromandibular, tremor da cabeça, discinesia tardia, distonia tardia, câimbras ocupacionais (incluindo dos câimbra dos músicos), paralisia do nervo facial, espasmo do encerramento do maxilar, espasmo facial, sincinesia, tremor, tremor primário da escrita, mioclono, síndrome da pessoa rígida, distonia do pé, paralisia facial, síndrome dolorosa do braço e do movimento dos dedos, distúrbios tique, tiques distónicos, síndrome de Tourette, neuromiotonia, tremor do queixo, paralisia do recto lateral, inversão distónica do pé, distonia do maxilar, síndrome do Coelho, tremor cerebelar, paralisia do nervo III, mioclonia palatal, acastesia, câimbras musculares, paralisia do nervo do IV, congelamento da marcha, distonia truncal do extensor, sincinesia da paralisia do nervo pós-facial, distonia secundária, distonia do período de ausência, tétano cefálico, mioquimia e síndrome da câimbra-fasciculação benigna;
- distúrbios otorrinolaringológicos seleccionados do grupo consistindo em disfonia espasmódica, hipersalivação, sialorreia, clique da orelha, acufenos, vertigem, doença de Menière, disfunção do nervo coclear, gaguez, disfagia

cricofaríngea, bruxismo, fechamento do laringe na aspiração crónica, granuloma da dobra vocal, distonia ventricular, disfonia ventricular, disfonia mutacional, trismo, ressonar, tremor da voz, aspiração, distonia da protrusão da língua, tremor palatal e distonia laríngea;

- distúrbios gastrointestinais seleccionados do grupo consistindo em acalásia, fissuras anais, obstipação, disfunção da articulação temperomandibular, disfunção do esfíncter de Oddi, hipertensão continuada do esfíncter de Oddi, distúrbios do músculo intestinal, síndrome puborectal, anismo, espasmo pilórico, disfunção da vesícula, disfunção da motilidade gastrointestinal ou esofágica, espasmo esofágico difuso, diverticulose esofágica e gastroparesia;
- distúrbios urogenitais seleccionados do grupo consistindo em dissinergia do esfíncter detrusor, hiper-reflexia do detrusor, disfunção neurogénica da bexiga na doença de Parkinson, em lesões da medula espinal, no acidente vascular cerebral ou em doentes com esclerose múltipla, espasmos da bexiga, incontinência urinária, retenção urinária, colo da bexiga hipertrofiado, disfunção da evacuação, cistite intersticial, vaginismo, endometriose, dor pévica, dilatação da glândula da próstata (Hiperplasia Prostática Benigna), prostatodinia, cancro da próstata e priapismo;
- distúrbios dermatológicos seleccionados do grupo consistindo em hiperidrose axilar, hiperidrose palmar, síndrome de Frey, bromidrose, psoríase, ferimentos da pele e acne;

- distúrbios da dor seleccionados do grupo consistindo em dor de costas superior, dor de costas inferior, dor miofascial, dor de cabeça da tensão, fibromialgia, mialgia, enxaqueca, efeito de chicote, dor articular, dor pós-operatória e dor associada aos distúrbios do músculo liso;
- distúrbios inflamatórios seleccionados do grupo consistindo em pancreatite, gota, tendinite, bursite, dermatomiosite e espondilite anquilosante;
- distúrbios secretores seleccionados do grupo consistindo em secreções glandulares excessivas, hipersecreção de muco e hiperlacrimação e disfunção da glândula holócrina;
- distúrbios respiratórios seleccionados do grupo consistindo em rinite não-alérgica, rinite alérgica, COPD e asma;
- distúrbios hipertróficos seleccionados do grupo consistindo em dilatação muscular, hipertrofia masseterica, acromegalia e hipertrofia tibial anterior neurogénica com mialgia;
- distúrbios articulares seleccionados do grupo consistindo em cotovelo do ténis (ou epicondilite do cotovelo), inflamação das articulações, coxartrose, osteodistrofia da anca, patologia da coifa do músculo rotador do ombro, artrite reumatóide e síndrome do canal cárpico;
- distúrbios endócrinos seleccionados do grupo consistindo diabetes do tipo 2, hipercalcemia, hipocalcemia, distúrbios da tiróide, síndrome de Cushing e obesidade;

- cancro da próstata; e
- lesões traumáticas seleccionadas do grupo consistindo em lesões desportivas, lesões musculares, ferimentos do tendão e fracturas ósseas;

ou para realizar tratamentos cosméticos em que o distúrbio cosmético a ser tratado é seleccionado do grupo consistindo em:

- defeitos da pele;
- assimetria facial;
- rugas seleccionadas de linhas glabellares do sobrolho e de rugas faciais;
- boca voltada para baixo; e
- perda de cabelo.

De um modo mais preferido, as composições farmacêuticas de acordo com a invenção irão ser utilizadas para preparar medicamentos destinados a tratar uma doença/estado/síndrome seleccionados do seguinte:

- distúrbios oftalmológicos seleccionados do grupo consistindo em blefarospasmo e estrabismo;
- distúrbios do movimento seleccionados do grupo consistindo em espasmo hemifacial, torcicolo, espasticidade da paralisia cerebral da criança e espasticidade do braço ou do pé do adulto após acidente vascular cerebral, esclerose

múltipla, doentes de lesões traumáticas do cérebro ou de lesões da medula espinal;

- distúrbios otorrinolaringológicos seleccionados do grupo consistindo em disfonia espasmódica, hipersalivação, sialorreia, disfagia cricofaríngea, bruxismo, fechamento da laringe na aspiração crónica, distonia ventricular, disfonia ventricular, disfonia mutacional, trismo, ressonar, tremor da voz, distonia da protrusão da língua, tremor palatal e distonia laríngea; B2005/002653
- distúrbios gastrointestinais seleccionados do grupo consistindo em acalásia, fissuras anais, obstipação, disfunção da articulação temporomandibular, disfunção do esfíncter de Oddi, hipertensão continuada do esfíncter de Oddi, distúrbios do músculo intestinal, anismo, espasmo pilórico, disfunção da vesícula, disfunção da motilidade gastrointestinal ou esofágica e gastroparesia;
- distúrbios urogenitais seleccionados do grupo consistindo em dissinergia do esfíncter detrusor, hiper-reflexia do detrusor, disfunção neurogénica da bexiga na doença de Parkinson, lesões da medula espinal, doentes de acidente vascular cerebral ou de esclerose múltipla, espasmos da bexiga, incontinência urinária, retenção urinária, colo da bexiga hipertrofiado, disfunção da evacuação, cistite intersticial, vaginismo, endometriose, dor pévica, dilatação da glândula da próstata (Hiperplasia Prostática Benigna), prostatodinia, cancro da próstata e priapismo;
- distúrbios dermatológicos seleccionados do grupo consistindo em hiperidrose axilar, hiperidrose palmar,

síndrome de Frey, bromidrose, psoríase, ferimentos da pele e acne;

- distúrbios da dor seleccionados do grupo consistindo em dor de costas superior, dor de costas inferior, dor miofascial, dor de cabeça da tensão, fibromialgia, mialgia, enxaqueca, efeito de chicote, dor articular, dor pós-operatória e dor associada aos distúrbios do músculo liso;
- distúrbios inflamatórios seleccionados do grupo consistindo em pancreatite e gota;
- hiperlacrimação;
- distúrbios respiratórios seleccionados do grupo consistindo em rinite não-alérgica, rinite alérgica, COPD e asma;
- hipertrofia massetérica;
- distúrbios articulares seleccionados do grupo consistindo em cotovelo do ténis (ou epicondilite do cotovelo), inflamação das articulações, coxartrose, osteodistrofia da anca, patologia da coifa do músculo rotador do ombro, artrite reumatóide e síndrome do canal cárpico;
- obesidade;
- lesões traumáticas seleccionadas do grupo consistindo em lesões musculares, ferimentos do tendão e fracturas do osso;

ou para realizar tratamentos cosméticos em que o distúrbio cosmético a ser tratado é seleccionado do grupo consistindo em:

- defeitos da pele;
- assimetria facial;
- rugas seleccionadas de linhas glabellares do sobrolho e de rugas faciais;
- boca voltada para baixo; e
- perda de cabelo.

De uma forma particularmente preferida, as composições farmacêuticas de acordo com a invenção irão ser utilizadas para preparar os medicamentos destinados a tratar uma doença/estado/síndrome seleccionada do seguinte: blefarospasmo, espasmo hemifacial, torcicolo, espasticidade da paralisia cerebral da criança e espasticidade do braço ou do pé do adulto após acidente vascular cerebral, esclerose múltipla, doentes de lesões traumáticas do cérebro ou de lesões da medula espinal, hiperidrose axilar, hiperidrose palmar, síndrome de Frey, ferimentos da pele, acne, dor de costas superior, dor de costas inferior, dor miofascial, enxaqueca, dor de cabeça da tensão, dor articular, cotovelo do tenista (ou epicondilite do cotovelo), inflamação das articulações, coxartrose, osteodistrofia da anca, patologia da coifa do músculo rotador do ombro, lesões musculares, ferimentos do tendão e fracturas ósseas;

ou para realizar tratamentos cosméticos em que o distúrbio cosmético a ser tratado é seleccionado do grupo consistindo em:

- defeitos da pele;
- assimetria facial; e
- rugas seleccionadas de linhas glabellares do sobrolho e de rugas faciais.

A dose de complexo de neurotoxina botulínica (tipo A, B, C, D, E, F ou G) ou de neurotoxina botulínica de pureza elevada (tipo A, B, C, D, E, F ou G) que irá ser necessária para o tratamento das doenças/distúrbios referidas acima varia dependendo da doença/distúrbio a ser tratada, do modo de administração, da idade e do peso corporal do doente a ser tratado e o estado da saúde deste último e irá ser o médico ou o veterinário assistente que irá eventualmente tomar a decisão. Essa quantidade determinada pelo médico ou pelo veterinário assistente é aqui designada "quantidade terapeuticamente eficaz".

Para o complexo de neurotoxina botulínica (tipo A, B, C, D, E, F ou G) ou de neurotoxina botulínica de pureza elevada (tipo A, B, C, D, E, F ou G), esta dose terapeuticamente eficaz é frequentemente expressa em função da LD50 correspondente - por LD50 deve ser entendida no presente pedido a dose intraperitoneal mediana em murganhos injectados com complexo de neurotoxina botulínica (tipo A, B, C, D, E, F ou G) ou de neurotoxina botulínica de pureza elevada (tipo A, B, C, D, E, F ou G) que origina a morte da metade dos referidos murganhos dentro de 96 horas.

O termo "cerca de" refere-se a um intervalo em redor do valor considerado. Como utilizado neste pedido de patente, "cerca de X" significa um intervalo desde X menos 10% de X a X mais 10% de X e, de um modo preferido, um intervalo desde X menos 5% de X a X mais 5% de X.

A menos que estes sejam definidos de um modo diferente, todos os termos técnicos e científicos aqui utilizados têm o mesmo significado que o entendido geralmente por um comum especialista no campo a que pertence esta invenção.

Os exemplos seguintes são apresentados a título de ilustração e não devem de nenhuma forma serem considerados como limitantes do âmbito da invenção.

EXEMPLOS

Exemplo 1: É preparada uma composição farmacêutica líquida contendo os seguintes componentes:

2000 unidades LD50 de *Clostridium botulinum* do Tipo A1/mL
de complexo de neurotoxina Sacarose 11,7 mM Histidina 10 mM
Cloreto de sódio 0,3 M Polissorbato 80 a 0,01% v/v PH 6,5

A mistura contendo nominalmente 2000 unidades LD50 de toxina botulínica por mL é liofilizada num frasco pequeno esterilizado, que é depois velado. A composição sólida obtida é estável durante, pelo menos, 18 meses quando armazenada a uma temperatura entre 2 e 8 °C e, pelo menos, 6 meses a 23 a 27 °C.

Exemplo 2: É preparada uma composição farmacêutica líquida contendo os seguintes componentes:

A composição líquida preparada deste modo é vedada num dispositivo do tipo seringa sem qualquer interfase líquida/gasosa. Armazenada nestas condições, esta é estável durante, pelo menos, seis meses a 23 a 27 °C e, pelo menos, doze meses a 2-8°C.

Exemplo 3: É preparada uma composição farmacêutica líquida contendo os seguintes componentes:

A composição líquida preparada deste modo é vedada num dispositivo do tipo seringa sem qualquer interfase líquida/gasosa. Armazenada nestas condições, esta é estável durante, pelo menos, seis meses a 23 a 27 °C e, pelo menos, doze meses a 2-8 °C.

MÉTODOS ANALÍTICOS

Ensaio de toxicidade em murganho

Pode ser utilizado um ensaio de toxicidade em murganho para medir a toxicidade do complexo de neurotoxina botulínica (tipo A, B, C, D, E, F ou G) ou da neurotoxina botulínica de pureza elevada (tipo A, B, C, D, E, F ou G). No ensaio, irá ser utilizado um diluente convencional para preparar uma gama de diluições no valor da LD50 estimado ou próximo. A gama e a escala das diluições são organizadas de forma a estabelecer um

valor LD50 preciso. Os murganhos são injectados intraperitonealmente com um volume conhecido e padronizado da toxina diluída. Após 96 horas, irão ser registados o número de mortes e sobreviventes em cada grupo de diluição. O valor da LD50 é a dose mediana que mata metade dos animais injectados dentro de 96 horas.

Uma composição de acordo com a invenção está considerada estável ao longo de um determinado período de tempo se for mantida, pelo menos, 70% da toxicidade inicial ao longo período do referido tempo relativo a uma preparação da referência.

Lisboa, 31 de Dezembro de 2013

REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica sólida ou líquida consistindo em:

a) complexo de neurotoxina botulínica (tipo A, B, C, D, E, F ou G) ou neurotoxina botulínica de pureza elevada (tipo A, B, C, D, E, F, ou G), e

b) um tensioactivo não iónico como um agente estabilizante,

c) cloreto de sódio,

d) um tampão para manter o pH entre 5,5 a 7,5,

e) um dissacárido,

f) e opcionalmente água

para utilização em terapia.

2. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1 em que o tampão está a manter um pH de 5,8 a 7,0.

3. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que o dissacárido é seleccionado do grupo consistindo em sacarose, trealose, lactose e manitol.

4. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores que contém complexo de neurotoxina botulínica do tipo A.
5. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores que contém neurotoxina botulínica do tipo A de pureza elevada.
6. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, em que o tensioactivo não iónico é polissorbato 80.
7. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, em que o tensioactivo não iónico é um poloxâmero.
8. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, em que a composição líquida é uma composição pronta a utilizar vedada num dispositivo do tipo seringa.
9. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, para utilização numa doença seleccionada de distúrbios oftalmológicos, distúrbios do movimento, distúrbios otorrinolaringológicos, distúrbios gastrointestinais, distúrbios urogenitais, distúrbios dermatológicos, distúrbios da dor, distúrbios inflamatórios, distúrbios secretores, distúrbios respiratórios, distúrbios hipertróficos, distúrbios articulares, distúrbios endócrinos, doenças autoimunitárias, doença proliferativas, lesões traumáticas.

10. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores para utilização veterinária.

11. Utilização de uma composição farmacêutica sólida ou líquida consistindo em:

a) complexo de neurotoxina botulínica (tipo A, B, C, D, E, F ou G) ou neurotoxina botulínica de pureza elevada (tipo A, B, C, D, E, F, ou G), e

b) um tensioactivo não iónico como um agente estabilizante,

c) cloreto de sódio,

d) um tampão para manter o pH entre 5,5 a 7,5,

e) um dissacárido e opcionalmente água

no tratamento cosmético.

Lisboa, 31 de Dezembro de 2013