



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 340 172**

51 Int. Cl.:
A61K 38/48 (2006.01)
A61P 21/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05016177 .7**
96 Fecha de presentación : **16.12.1994**
97 Número de publicación de la solicitud: **1591129**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.11.2005**

54 Título: **Uso del componente neurotóxico de la toxina botulínica para tratar el dolor asociado con la distonía cervical.**

30 Prioridad: **28.12.1993 US 173996**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
31.05.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
31.05.2010

73 Titular/es: **Allergan, Inc.**
2525 Dupont Drive
Irvine, California 92612, US

72 Inventor/es: **Aoki, K. Roger;**
Grayston, Michael W.;
Carlson, Steven, R. y
Leon, Judith, M.

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 340 172 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

Uso del componente neurotóxico de la toxina botulínica para tratar el dolor asociado con la distonía cervical.

5 **Campo de la invención**

La presente invención proporciona el componente neurotóxico de una toxina botulínica para usar en un método de tratamiento de dolor asociado a una actividad muscular o una contractura muscular, donde la actividad muscular o contractura muscular es distonía cervical.

10 **Antecedentes de la invención**

Hasta ahora, las toxinas botulínicas, en particular la toxina botulínica tipo A, han sido utilizadas en el tratamiento de 15 varios trastornos neuromusculares y estados que implican espasmos musculares; por ejemplo, estrabismo, blefaroespasmos, tortícolis espasmódica (distonía cervical), distonía oromandibular y disfonía espasmódica (distonía laríngea). La toxina se une rápida y fuertemente a las terminales presinápticas colinérgicas del nervio e inhibe la exocitosis de acetilcolina mediante la disminución de la frecuencia de liberación de acetilcolina. Esto da como resultado una parálisis local y por lo tanto una relajación del músculo afectado por el espasmo.

Como ejemplo del tratamiento de trastornos neuromusculares, véase la patente de EE.UU. N° 5.053.005 de Borodic, que sugiere el tratamiento de la curvatura de la columna vertebral juvenil, es decir, escoliosis, con un inhibidor de la liberación de acetilcolina, preferentemente la toxina botulínica A.

Para el tratamiento del estrabismo con toxina botulínica tipo A, véase Elston, J S, *et al. British Journal of Ophthalmology*, 1985, 69, 718-724 y 891-896. Para el tratamiento del Blefaroespasma con toxina botulínica tipo A, véase Adenis, J P, *et al., J Fr Ophthalmol*, 1990, 13 (5) en las páginas 259-264. Para el tratamiento de la bizquera, véase Elston, J S, *Eye*, 1990, 4(4): VII. Para el tratamiento de la distonía tortícolis espasmódica y oromandibular, véase Jankovic, *et al., Neurology*, 1987, 37, 616-623.

La disfonía espasmódica ha sido tratada con toxina botulínica tipo A. Véase Blitzer *et al., Ann. Otol. Rhino. Laryngol.*, 1985, 94, 591-594. La distonía lingual fue tratada con toxina botulínica tipo A de acuerdo con Brin *et al., Adv. Neurol.* (1987) 50, 599-608. Finalmente, Cohen *et al., Neurology* (1987) 37 (Suppl. 1), 123-4, describen el tratamiento del calambre del escribiente con la toxina botulínica tipo A.

La expresión “toxina botulínica” es una expresión genérica que abarca las familias de las toxinas producida por la bacteria anaeróbica *Clostridium botulinum* y, hasta la fecha, 7 neurotoxinas inmunológicamente distintas han sido identificadas. Estas han recibido las denominaciones A, B, C, D, E, F y G. Para más información referente a las propiedades de las distintas toxinas botulínicas, se hace referencia al artículo de Jankovic y Brin, *The New England Journal of Medicine*, N° 17, 1990, pp 1186-1194, y al estudio de revisión de Charles L. Hatheway en el capítulo 1 del libro titulado *Botulinum Neurotoxin and Tetanus Toxin*, L.L. Simpson, Ed., publicado por Academic Press Inc. de San Diego, California 1989, cuyas descripciones se incorporan a esta memoria como referencia.

El componente neurotóxico de la toxina botulínica tiene un peso molecular de aproximadamente 150 kiloDaltons 45 y se piensa que comprende una corta cadena polipeptídica de alrededor de 50 kD que se considera responsable de las propiedades tóxicas de la toxina, por ejemplo, al interferir en la exocitosis de la acetilcolina, disminuyendo la frecuencia de liberación de acetilcolina, y en una cadena polipeptídica más larga de cerca de 100 kD que se cree es necesaria para permitir la unión de la toxina a la membrana presináptica.

Las cadenas “corta” y “larga” están unidas entre sí por medio de puentes simples de disulfuro. (Cabe destacar que 50 ciertos serotipos de toxina botulínica, por ejemplo, del tipo E, pueden existir en forma de proteína de una sola cadena y sin cortes, en lugar de una doble cadena. La forma de una sola cadena es menos activa, pero puede convertirse en la correspondiente cadena doble mediante cortes con una proteasa, por ejemplo, tripsina. Ambas, la cadena sencilla y la doble, son útiles en el método de la presente invención).

En general, se conocen cuatro grupos fisiológicos de *C. botulinum* (I, II, III, IV). Los organismos capaces de producir una toxina serológicamente distinta pueden provenir de más de un grupo fisiológico. Por ejemplo, las toxinas de tipo B y F pueden ser producidas por cepas del Grupo I o II. Además, han sido identificadas otras cadenas de especies de clostridial (*C. baratii*, tipo F; *C. butyricum*, tipo E; *C. novyi*, tipo C₁ o D) que pueden producir neurotoxinas 60 botulínicas.

Los conjugados con inmunotoxina de ricina y anticuerpos, que se caracterizan por tener aumentada su citotoxicidad mediante la mejora de la afinidad a la superficie celular, están descritas en la memoria de Patente Europea 0129434. Los inventores advierten que la toxina botulínica puede ser utilizada en lugar de la ricina.

La toxina botulínica se obtiene comercialmente mediante la creación y crecimiento de cultivos de *C. botulinum* en un fermentador y recogiendo y purificando más tarde la mezcla fermentada de acuerdo con técnicas conocidas.

ES 2 340 172 T3

La toxina botulínica tipo A, el tipo de toxina generalmente utilizado para tratar estados neuromusculares, está en la actualidad comercialmente disponible en distintas compañías; por ejemplo, en Porton Products Ltd. Reino Unido, bajo el nombre comercial "DYSPORE", y en Allergan, Inc., Irvine, California, bajo el nombre comercial BOTOX®.

- 5 Es un objeto de la invención proporcionar nuevos tratamientos de trastornos y estados neuromusculares con diversos tipos de toxina botulínica. Es otro objeto de la invención aliviar el dolor con diversos tipos de toxina botulínica.

Sumario de la invención

- 10 La presente invención proporciona el componente neurotóxico de una toxina botulínica para usar en un método de tratamiento de dolor asociado a una actividad muscular o una contractura muscular, donde la actividad muscular o contractura muscular es distonía cervical.

- 15 Cada serotipo de toxina botulínica ha sido identificado como proteínas inmunológicamente diferentes a través del uso de anticuerpos específicos. Por ejemplo, si el anticuerpo (antitoxina) reconoce, esto es, neutraliza la actividad biológica de, por ejemplo, el tipo A, no reconocerá los tipos B, C, D, E, F o G.

- 20 Aunque todas las toxinas botulínicas parecen ser zinc-endopeptidasas, el mecanismo de acción de los distintos serotipos, por ejemplo, A y E dentro de la neurona, parecen ser diferentes al del tipo B. Además, el "receptor" de la superficie neuronal para la toxina, parece ser diferente en cada serotipo.

- 25 En el área de uso de las toxinas botulínicas de acuerdo con la presente invención, con respecto a los sistemas orgánicos que implican la liberación de neurotransmisor, se espera introducir las toxinas A, B, C, D, E, F y G directamente mediante inyección local.

Descripción detallada

Las toxinas utilizadas de acuerdo con la presente invención son las toxinas botulínicas tipo A, B, C, D, E, F y G.

- 30 Los grupos fisiológicos de los tipos de *Clostridium botulinum* aparecen en la lista de la Tabla I.

TABLA I

Grupos fisiológicos de Clostridium botulinum

35

40

45

50

55

60

Grupo	Seroti- po de la toxi- na	Bioquímica	Digestión láctea	Fermenta- ción en glucosa	Lipasa	Fagos y plás- midos	Clostridium re- lacionados feno- típicamente (no toxigénicas)
I	A, B, F	Proteolítica sacarolítica	+	+	+	+	<u>C. sporogenes</u>
II	B, E, F	No proteolítica sacarolítica psicotrónica	-	+	+	+	
III	C, D	No proteolítica sacarolítica	±	+	+	+	<u>C. novyi</u>
IV	G	Proteolítica no sacarolítica	+	-	-	-	<u>C. subterminale</u>

65

Estos tipos de toxinas pueden ser producidos por selección del grupo fisiológico apropiado de organismos *Clostridium botulinum*. Los organismos designados como Grupo I, hacen referencia normalmente a proteolíticos y producen toxinas botulínicas de los tipos A, B, y F. Los organismos designados como Grupo II son sacarolíticos y producen toxi-

nas botulínicas de los tipos B, E y F. Los organismos designados como Grupo III producen sólo toxinas botulínicas de los tipos C y D, y se distinguen de los organismos de los Grupos I y II por la producción de cantidades significativas de ácido propiónico. Los organismos del Grupo IV sólo producen neurotoxina tipo G. La producción de una cualquiera y de todos los tipos de toxina botulínica A, B, C, D, E, F y G está descrita en el Capítulo I de "*Botulinum Neurotoxin and Tetanus Toxin*", citado anteriormente, y/o las referencias allí citadas. Los tipos de toxina botulínica B, C, D, E, F y G también se pueden obtener de varias especies de clostridia.

Actualmente, catorce especies de clostridia son consideradas patógenas. La mayoría de las cepas patógenas producen toxinas que son responsables de varios signos y síntomas patológicos. Han sido aislados organismos que producen toxinas botulínicas a partir de epidemias de botulismo en humanos (tipos A, B, E y F) y en animales (tipos C y D). Sus identidades fueron descritas a través del uso de antitoxinas (anticuerpos) específicas, desarrolladas contra unas primeras toxinas. La toxina tipo G fue encontrada en el suelo y tiene baja toxigenicidad. Sin embargo, aunque ha sido aislada de muestras de autopsia, todavía no se ha encontrado evidencia adecuada de que el botulismo tipo G se haya producido en seres humanos.

Preferiblemente, la toxina se administra por medio de inyección intramuscular directamente en un área local tal como un músculo espástico, preferentemente en la región de la unión neuromuscular, aunque se pueden emplear tipos alternativos de administración (p. ej., inyección subcutánea) que pueden suministrar la toxina directamente a la región afectada, cuando sea apropiado. La toxina puede ser presentada como una solución o dispersión acuosa estéril apirética, y como polvo estéril para reconstitución en una solución o dispersión estéril.

Si se desea, pueden ser añadidos agentes ajustadores de la tonicidad tal como cloruro sódico, glicerol y distintos azúcares. Pueden también ser incluidos estabilizadores tales como albúmina sérica humana. La formulación se puede conservar por medio de un conservante adecuado, farmacéuticamente conveniente, tal como un parabeno, aunque es preferible que no tenga conservantes.

Es preferible que la toxina se formule en una forma de dosificación unitaria; por ejemplo, se puede proporcionar en forma de una solución estéril en un vial o como un vial o sobres que contengan polvo liofilizado para reconstituir con un vehículo adecuado tal como solución salina para inyección.

La dosis de toxina administrada al paciente dependerá de la gravedad de los estados; de la edad y talla del paciente y de la potencia de la toxina. La potencia de la toxina se expresa como múltiplo del valor DL_{50} para el ratón, definiéndose una unidad (U) de la toxina como la cantidad de toxina equivalente que provoca la muerte al 50% de un grupo de 18 a 20 ratones Swiss-Webster hembras, que pesan aproximadamente 20 gramos cada uno.

Las dosis utilizadas en aplicaciones terapéuticas humanas son aproximadamente proporcionales a la masa del músculo que se inyecta. Típicamente, la dosis administrada al paciente puede ser desde 0,01 hasta 1.000 unidades; por ejemplo, hasta 500 unidades, y preferiblemente en un intervalo desde 80 hasta 460 unidades por paciente y por tratamiento, aunque dosis menores y mayores pueden ser administradas en circunstancias apropiadas, tales como hasta 50 unidades para el alivio del dolor y en el control de secreciones colinérgicas.

Conforme los médicos se familiaricen con el uso de este producto, la dosis puede cambiarse. En la toxina botulínica de tipo A, disponible en Porton, DYSPORT, 1 nanogramo (ng) contiene 40 unidades. 1 ng de la toxina botulínica de tipo A, disponible en Allergan, Inc., es decir, BOTOX®, contiene 4 unidades. La potencia de la toxina botulínica y su largo tiempo de acción, hacen que las dosis tiendan a ser administradas de forma poco frecuente. Finalmente, sin embargo, tanto la cantidad de toxina administrada como la frecuencia en su administración será responsabilidad del médico encargado del tratamiento y estará de acuerdo con las cuestiones de seguridad y los efectos producidos por la toxina.

El invento será ilustrado ahora con referencia a los siguientes ejemplos de referencia no limitantes.

En cada uno de los ejemplos de referencia, las zonas apropiadas de cada paciente son inyectadas con una solución estéril que contiene la confirmación de la toxina botulínica. Las dosis totales del paciente varían desde aproximadamente 0,01 unidades hasta 460 unidades. Antes de inyectar en un grupo de músculos, se considera cuidadosamente la anatomía del grupo de músculos, con el propósito de inyectar, si se conoce, en la zona con la mayor concentración de uniones neuromusculares. Antes de inyectar en el músculo, la posición de la aguja en el músculo se confirma poniendo el músculo en toda su gama de movimientos, y observando el movimiento resultante del extremo de la aguja. La anestesia general, la anestesia local y la sedación se usan de acuerdo con la edad del paciente, el número de puntos que serán inyectados, y las necesidades particulares de cada paciente. Puede ser necesaria más de una inyección y/o puntos de inyección para alcanzar el resultado deseado. Además, algunas inyecciones, dependiendo del músculo inyectado, pueden requerir el uso de agujas finas, huecas y revestidas con teflón, guiadas por electromiografía.

Tras la inyección, cabe destacar que no hay efectos secundarios sistémicos ni locales y en ninguno de los pacientes se ha visto que desarrollase hipotonicidad local extensiva. La mayoría de los pacientes muestra una mejora en la función tanto subjetivamente y, cuando se mide, también objetivamente.

Ejemplo 2

El uso de toxina botulínica en el tratamiento de tortícolis espasmódica

5 Un paciente varón, de 45 años de edad, que sufría de tortícolis espasmódica, manifestada por contracciones espasmódicas o tónicas de la musculatura del cuello, produciendo desviaciones anormales estereotipadas de la cabeza, rotándose la barbilla hacia un lado y elevándose el hombro hacia el lado al que se rotaba la cabeza, se trató por inyección con 100-1.000 unidades de toxina botulínica tipo E. Tras 3-7 días, los síntomas son sustancialmente aliviados, es decir, el paciente es capaz de mantener su cabeza y hombro en un posición normal.

10

Ejemplo 2(a)

El método del Ejemplo 2 se repite, excepto en que un paciente que sufre de tortícolis espasmódica es inyectado con 100-1.000 unidades de toxina botulínica tipo B. Se obtuvo un resultado similar.

15

Ejemplo 2(b)

El método del Ejemplo 2 se repite, excepto en que un paciente que sufre de tortícolis espasmódica es inyectado con 100-1.000 unidades de toxina botulínica tipo C. Se obtuvo un resultado similar.

20

Ejemplo 2(c)

El método del Ejemplo 2 se repite, excepto en que un paciente que sufre de tortícolis espasmódica es inyectado con 100-1.000 unidades de toxina botulínica tipo D. Se obtuvo un resultado similar.

25

Ejemplo 2(d)

El método del Ejemplo 2 se repite, excepto en que un paciente que sufre de tortícolis espasmódica es inyectado con 100-1.000 unidades de toxina botulínica tipo E. Se obtuvo un resultado similar.

30

Ejemplo 2(e)

El método del Ejemplo 2 se repite, excepto en que un paciente que sufre de tortícolis espasmódica es inyectado con 100-1.000 unidades de toxina botulínica tipo F. Se obtuvo un resultado similar.

35

Ejemplo 2(f)

El método del Ejemplo 2 se repite, excepto en que un paciente que sufre de tortícolis espasmódica es inyectado con 100-1.000 unidades de toxina botulínica tipo G. Se obtuvo un resultado similar.

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Uso del componente neurotóxico de una toxina botulínica para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de dolor asociado a una actividad muscular o una contractura muscular, donde la actividad muscular o contractura muscular es distonía cervical.

2. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el componente neurotóxico tiene un peso molecular de alrededor de 150 kilodaltons.

3. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el componente neurotóxico es el componente neurotóxico de las toxinas botulínicas de tipo A, B, C, D, E, F o G.

4. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el medicamento es para administración local.