



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 338 017**

51 Int. Cl.:

**A61K 38/48** (2006.01)

**A61K 8/02** (2006.01)

**A61K 8/64** (2006.01)

**A61Q 19/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05704951 .2**

96 Fecha de presentación : **05.01.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1706141**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **04.10.2006**

54

Título: **Métodos de utilización de la toxina botulínica para el tratamiento de la deformación de los labios hipervolémica (ectropión de los labios).**

30

Prioridad: **05.01.2004 US 534330 P**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**03.05.2010**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**03.05.2010**

73

Titular/es:  
**Botulinum Toxin Research Associates, Inc.  
1261 Furnace Brook Parkway  
Quincy, Massachusetts 02168, US**

72

Inventor/es: **Borodic, Gary, E.**

74

Agente: **Durán Moya, Luis Alfonso**

ES 2 338 017 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 de utilización de la toxina botulínica para el tratamiento de la deformación de los labios hipervolémica (ectropión de los labios).

5 **Sector de la invención**

La presente invención se refiere a un método de utilización de la toxina botulínica para reducir el tamaño y volumen de los labios hipervolémicos.

10 **Antecedentes**

Las toxinas botulínicas comprenden un grupo de endopeptidasas dependientes de zinc. Se han caracterizado siete inmunotipos de neurotoxinas botulínicas, a las que se hace referencia, respectivamente, como inmunotipos A, B, C, D, E, F y G. Las toxinas botulínicas son capaces de unirse a la membrana presináptica del terminal del axón del nervio motor a través de su cadena pesada, seguido de una internalización de la cadena ligera. La cadena ligera reacciona con los sustratos celulares que comprenden SNAP-25 (inmunotipo A), sinaptobrevina (inmunotipo B) y syntaxina (inmunotipo C). Los sustratos celulares citoplasmáticos de las toxinas botulínicas son esenciales en la exocitosis de neurotransmisores que están acoplados a la conducción del nervio motor. Debido a la elevada duración del bloqueo neuromuscular que se induce tras la administración de toxina botulínica a un individuo, en el músculo estriado enervado tiene lugar el catabolismo.

Los labios de la boca, a través de grupos musculares relacionados, son un componente importante de los músculos utilizados en la expresión facial. Los músculos de la expresión facial también son importantes en la comunicación no verbal. La posición de los labios puede indicar ira, frustración, amenaza, miedo, determinación durante la reflexión, el pensamiento o la sensación de incertidumbre. La cara puede mostrar tensión muscular obvia (es decir, manteniendo los labios apretados) o una tensión menos perceptible (es decir, con los labios separados y ligeramente tensos). Por lo tanto, la posición de los labios y las deformaciones relacionadas desempeñan un papel importante en la comunicación, así como en la apariencia externa y en la autopercepción de la misma. Además, la deformación del labio es perceptible inmediatamente por los pacientes y por todos aquellos que interactúan con las personas que pueden estar afectadas de deformación de los labios.

La anatomía del labio es muy compleja. La superficie interior de cada labio está unida en la línea central a la encía correspondiente mediante un pliegue de membrana mucosa, el frenillo, siendo el superior el más grande. El músculo orbicular de los labios (*Orbicularis oris*) no es un simple músculo esfínter como el orbicular de los ojos (*Orbicularis oculi*); comprende numerosas capas de fibras musculares rodeando la abertura de la boca, pero con una dirección diferente. El músculo orbicular de los labios consiste parcialmente en fibras que provienen de otros músculos faciales que están insertadas en los labios, y parcialmente en fibras propias de los labios. Un número considerable de las primeras provienen del buccinador (*Buccinator*) y forman la capa más profunda del músculo orbicular. Algunas de las fibras del Buccinador, concretamente las que están cerca de la parte central del músculo, se cruzan en el ángulo de la boca, las que surgen del maxilar superior cruzan hasta el labio inferior y las que provienen de la mandíbula, hasta el labio superior. Las fibras de la parte más alta y las de la parte más baja del buccinador (*Buccinator*) cruzan los labios de lado a lado sin formar intersección. En la superficie de esta capa se encuentra una segunda formada en cada lado por el canino (*Caninus*) y el triangular (*Triangularis*), que se cruzan entre sí en el ángulo de la boca; las que provienen del canino que cruzan hasta el labio inferior, y las del triangular hasta el labio superior, a lo largo de las cuales pasan para insertarse en la piel cerca de la línea central. Además de éstas, existen fibras del cuadrado del labio superior (*Quadratus labii superioris*), el cigomático (*Zygomaticus*), y el cuadrado del labio inferior (*Quadratus labii inferioris*); éstas se entremezclan con las fibras transversales descritas anteriormente, y principalmente tienen una dirección oblicua.

Las propias fibras de los labios son oblicuas, y pasan desde la superficie por debajo de la piel hasta la membrana mucosa, a través del grosor del labio. Finalmente, hay fibras mediante las cuales el músculo se comunica con el maxilar superior y el tabique de la nariz por encima y con la mandíbula por debajo. En el labio superior éstas comprenden dos bandas, lateral y media, en cada lado de la línea central; la banda lateral (músculo incisivo del labio superior (*m. incisivus labii superioris*)) surge desde el borde alveolar del maxilar superior, enfrente del diente incisivo lateral, y arqueándose lateralmente y es continua con otros músculos en el ángulo de la boca; la banda media (músculo nasolabial (*m. nasolabialis*)) comunica el labio superior con la parte trasera del tabique de la nariz. El intervalo entre las dos bandas medias corresponde a la depresión denominada *filtrum*, que se ve en el labio por debajo del tabique de la nariz. Las fibras adicionales del labio inferior constituyen un deslizamiento (músculo incisivo del labio inferior (*m. incisivus labii inferioris*)) en cada lado de la línea central; ésta surge de la mandíbula, de forma lateral al mentoniano (*Mentalis*), y se entremezcla con los otros músculos en el ángulo de la boca.

El risorio (*Risorius*) surge de la fascia por encima del masetero (*Masseter*) y, pasando de forma horizontal hacia delante, por la superficie del platisma (*Platysma*), se inserta en la piel en el ángulo de la boca. Es un haz de fibras estrecho, teniendo en su origen el punto más ancho, pero varía mucho su tamaño y forma. Frecuentemente no hay variaciones de la cabeza cigomática del cuadrado del labio superior y el risorio y de forma más excepcional del cigomático. El cigomático y el risorio se pueden doblar o el segundo se puede ampliar enormemente o mezclarse con el platisma. El nervio facial aporta todos los músculos de este grupo.

El músculo orbicular de los labios, en su funcionamiento habitual, efectúa el cierre directo de los labios. Mediante sus fibras profundas, ayudadas por las oblicuas, acerca los labios al arco alveolar. La parte superficial, que comprende principalmente las fibras que interseccionan, junta los labios y también los hace salir hacia adelante. El buccinador comprime las mejillas de modo que, durante el proceso de masticación, los alimentos se mantienen bajo la presión inmediata de los dientes. Cuando las mejillas se han distendido previamente con aire, los músculos del buccinador lo expulsan de entre los labios, tal como en el soplado de una trompeta; de aquí proviene el nombre (buccina, una trompeta). El risorio contrae el ángulo de la boca, y produce una desagradable expresión de mueca.

Los labios hipervolémicos, comúnmente conocidos como “labios gordos”, son considerados una desfiguración por algunas personas. A menudo, cuando existe la deformación, los labios hipervolémicos se consideran desproporcionados respecto a otras estructuras faciales. La exposición excesiva de la membrana mucosa (la parte roja del labio) es característica de esta deformación. Algunas poblaciones de individuos, tales como las afroamericanas, pueden presentar una frecuencia superior de volumen grande de los labios elevado. La deformación también puede ser individual y a veces asociada a la mandíbula superior o maxilar salientes, o a la deformación de los “dientes de conejo” (“buck tooth”). Por motivos estéticos, algunas personas desean la reducción de la prominencia de los labios y buscan cirujanos faciales, orales o plásticos para conseguir cambios en las dimensiones de sus labios.

Los labios hipervolémicos son provocados anatómicamente por una o más de las siguientes desviaciones estructurales: 1) Tono excesivo de la función de retracción del labio de ciertos músculos faciales, tales como el elevador del labio superior (*levator labii superioris*), cigomático mayor y menor (*zygomaticus major y minor*), elevador del labio inferior (*levator labii inferioris*), platisma (*platysma*), y depresor del labio inferior (*depressor labii inferioris*); 2) Prominencia y desarrollo excesivos del músculo orbicular de los labios; 3) Volumen excesivo del tejido blando no muscular dentro del propio labio.

Los separadores de los labios pueden, en parte, provocar la rotación de la membrana mucosa con un tono de relajación o contracción excesivo, que se describe en la presente invención como ectropión de los labios. Las fibras musculares de los separadores a menudo penetran y se entrecruzan con las fibras del músculo orbicular de los labios formando la mayor parte del labio. La disminución del tono del separador provoca que la membrana mucosa del labio se enrolle hacia el interior dando la apariencia de labios más pequeños. Este fenómeno se observa en pacientes con parálisis unilateral del nervio facial.

El inventor ha descubierto que dado que la toxina botulínica puede provocar una *disminución del volumen de las fibras musculares* y un tono facial disminuido, la inyección directa de la toxina botulínica en el labio puede provocar la reducción del volumen del labio. La inyección directa en los separadores de los labios así como en el músculo orbicular de los labios también sirve para reducir el ectropión de los labios y la exposición de la membrana mucosa. Alterando el volumen del músculo dentro de la estructura del labio, éste se deshinchica ligeramente, sin cambiar ninguna otra estructura del tejido blando. Los métodos descritos en la presente invención son reversibles con el tiempo y el efecto se puede alterar cambiando el lugar de la inyección y la dosis. Los métodos descritos en la presente invención eliminan la necesidad de cirugía con incisión para conseguir estos resultados.

Actualmente, los labios más pequeños asociados con cambios relacionados con la edad, o predisposición hereditaria, se pueden considerar desfiguradores y una empresa comercial ha surgido dando un rendimiento por encima de 100.000.000 dólares por año utilizando rellenos inyectables, tales como colágeno e hialuronidato para aumentar la masa labial. La idea de reducir el tamaño y la masa excesivos de los labios con preparaciones de la toxina botulínica representa una intervención opuesta al aumento del volumen con rellenos y aporta al cirujano plástico facial una herramienta útil para el tratamiento de dichas deformaciones.

La técnica anterior da a conocer la utilización de la toxina botulínica para la mejora de la estética facial reduciendo las líneas faciales dinámicas y las arrugas, pero también mejorando la forma y silueta faciales, véase Fagien, S. (“Toxina botulínica de tipo A para la mejora de la estética facial: papel en el moldeo facial” (“Botulinum toxin type A for facial aesthetic enhancement: role in facial shaping”). PLASTIC AND RECONSTRUCTIVE SURGERY., vol. 112, no. 5 Suplemento, octubre de 2003, páginas 6S-20S). El documento de Patente CA2280565 (Carruthers A & Carruthers J.D.A.) da a conocer la utilización en cosmética de la toxina botulínica para el tratamiento de una boca distorsionada induciendo la parálisis de un depresor del ángulo de la boca (*depressor anguli oris*).

### Características de la invención

La toxina botulínica funciona para crear un estado denervativo cuando se inyecta en el orbicular de los labios y en el músculo labial circundante. Con la producción de un estado denervativo, el tejido muscular estriado que comprende una parte sustancial del propio labio experimenta atrofia, llegando a encogerse hasta aproximadamente el 35%. La atrofia muscular neurogénica se refleja en un encogimiento de los labios superior e inferior. El procedimiento se puede valorar por dosis y es reversible.

La presente invención se refiere a una preparación de la toxina botulínica para su utilización como medicamento para la reducción del volumen de los labios de un individuo, según la reivindicación 1.

De este modo, se induce el encogimiento de uno o de los dos labios, superior e inferior, de dicho individuo. El encogimiento se puede caracterizar por la reducción en volumen, masa, tamaño o forma de la zona tratada. En algunas

## ES 2 338 017 T3

realizaciones preferentes, los individuos a tratar padecen deformación de los labios hipervolémica o ectropión de los labios.

5 Las preparaciones farmacéuticas de la toxina botulínica utilizadas en el método de la presente invención pueden comprender, opcionalmente, uno o más agentes secuestrantes, tal como se describe a continuación.

En realizaciones preferentes, la preparación farmacéutica de la toxina botulínica comprende cualquier combinación de uno o todos los inmunotipos A-G.

10 También es preferente administrar una concentración específica de toxina botulínica, más específicamente, a dicho individuo se le administran 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, 340, 350, 360, 370, 380, 390, 400, 410, 420, 430, 440, 450, 460, 470, 480, 490, 500, 510, 520, 530, 540, 550, 560, 570, 580, 590, 600, 610, 620, 630, 640, 650, 660, 670, 680, 690, 700, 710, 720, 730, 740, 750, 760, 770, 780, 790, 800, 810, 820, 830, 840, 850, 860, 870, 880, 890, 900, 910, 920, 930, 940, 950, 960, 970, 980, 990, 1000, 1010, 1020, 1030, 1040, 1050, 1060, 1070, 1080, 1090, 1100, 1110, 1120, 1130, 1140, 1150, 1160, 1170, 1180, 1190, 1200, 1210, 1220, 1230, 1240, 1250, 1260, 1270, 1280, 1290, 1300, 1310, 1320, 1330, 1340, 1350, 1360, 1370, 1380, 1390, 1400, 1410, 1420, 1430, 1440, 1450, 1460, 1470, 1480, 1490, 1500, 1510, 1520, 1530, 1540, 1550, 1560, 1570, 1580, 1590, 1600, 1610, 1620, 1630, 1640, 1650, 1660, 1670, 1680, 1690, 1700, 1710, 1720, 1730, 1740, 1750, 1760, 1770, 1780, 1790, 1800, 1810, 1820, 1830, 1840, 1850, 1860, 1870, 1880, 1890, 1900, 1910, 1920, 190, 1940, 1950, 1960, 1970, 1980, 1990 ó 2000 unidades LD 50 de toxina botulínica.

En algunas realizaciones, la preparación farmacéutica de toxina botulínica se administra a través de una inyección transcutánea, transdermal o transmucosal.

25 Aún en otras realizaciones, la preparación farmacéutica de la toxina botulínica se administra a través de inyecciones multifocales en múltiples puntos alrededor de un punto deseado de tratamiento en el labio.

Aún en otras realizaciones del método descrito en la presente invención, los individuos que necesitan cualquiera de los tratamientos descritos en la presente invención se seleccionan antes del tratamiento en base a un deseo del individuo de eliminar o mitigar una deformación, tal como se describe en la presente invención.

### Descripción detallada

35 La presente invención se refiere a un método para el tratamiento de un tipo de deformación de los labios caracterizado por una masa excesiva del labio superior y/o inferior con una exposición excesiva de la membrana mucosa. Se hace referencia a este trastorno como deformación de los labios hipervolémica o ectropión de los labios. El paciente percibe la deformación de los labios hipervolémica de la misma forma que el excesivo saliente de la nariz, mandíbula, frente, cejas o musculatura del cuello. Este trastorno puede ocurrir esporádicamente pero de forma ocasional se asocia con poblaciones específicas. Por ejemplo, los afroamericanos y otras poblaciones de piel oscura frecuentemente tienen una masa de los labios excesiva que se puede reducir por los métodos descritos en la presente invención. Esporádicamente, la masa de los labios excesiva se puede asociar a la maloclusión mandibular o a anomalías craneofaciales. La cirugía para extirpar masa ("debulk") o reducir el volumen de los labios puede ser dolorosa y desfiguradora. Consecuentemente, pocos pacientes se muestran interesados en experimentar esta desagradable experiencia.

45 El inventor ha demostrado, mediante un modelo animal, que se puede obtener el encogimiento de los músculos paraespinales grandes tras la administración de preparaciones farmacéuticas de toxina botulínica. Este hecho se observó mediante una disección ordinaria y anatomía microscópica. Esta característica, combinada con la facilidad de inyección de una toxina botulínica, proporciona un método fácil para tratar la deformación de los labios hipervolémica sin cirugía mediante inyecciones múltiples en el músculo orbicular de los labios creando atrofia de las fibras musculares y, por lo tanto, una disminución de la masa de los labios. Adicionalmente, un tono muscular disminuido asociado con los separadores de los labios adyacentes funciona para enrollar el labio (es decir, girar el labio hacia adentro) dando además la impresión de labios más pequeños. Entre dichos separadores se incluyen el mentoniano, cigomático, risorio, nasolabial, cuadrado del labio inferior e incisivo del labio inferior.

55 En una realización del método de la presente invención, se identifica un paciente con labios hipervolémicos que desea una reducción del tamaño de los labios en reposo y durante los movimientos faciales dinámicos. Entre las contraindicaciones de la utilización de la toxina botulínica (casos en los que la utilización de la toxina botulínica sería descartada) se incluyen, por ejemplo, la miopatía facial, miastenia gravis y la utilización concurrente de antibióticos aminoglicósidos.

65 En una realización, la toxina botulínica, en una formulación liofilizada o líquida, se aspira con una jeringuilla a una dosis fija de 0,1 cc. Son posibles otras diluciones como dosis. Se realizan inyecciones en diferentes puntos a través de la membrana mucosa del labio, como mínimo, en 4 puntos por labio. Los separadores del labio no se inyectan directamente pero pueden inyectarse si el tamaño del labio no se reduce adecuadamente, inyectando en la estructura del labio directamente. Se puede utilizar anestesia local, tal como crema de lidocaína al 4% o pulverizador de cetacaína, para reducir la incomodidad del procedimiento.

## ES 2 338 017 T3

El efecto no tiene lugar inmediatamente, sino que de forma lenta, en un periodo de aproximadamente 3 hasta aproximadamente 5 semanas. Son necesarias inyecciones repetidas durante intervalos de aproximadamente 3 hasta aproximadamente 4 meses. La asimetría de la posición de la boca durante el reposo o los movimientos dinámicos se puede direccionar mediante inyecciones “de retoque” después de entre aproximadamente 3 y aproximadamente 5 semanas. La toxina botulínica, cuando se inyecta en múltiples puntos, aporta un método para el encogimiento del músculo que revierte en un periodo de 3-4 meses. El tono muscular en reposo y la capacidad de contracción disminuidos representan el efecto muscular de la toxina botulínica debido al estado parcialmente denervado. El encogimiento de la fibra muscular después de la inyección puntual se observa en la fibra después de 4 semanas, en la tabla 1.

### 10 A. Composiciones farmacéuticas que comprenden la toxina botulínica y un agente secuestrante

En el método de la presente invención se contempla la utilización de composiciones farmacéuticas de este tipo que comprenden la toxina botulínica y un agente secuestrante, aunque no es necesario.

15 El agente secuestrante se puede encontrar en una cantidad entre 550 y 550.000  $\mu\text{g}$  de agente secuestrante por 100 unidades  $\text{LD}_{50}$  de toxina botulínica. El agente secuestrante se puede encontrar en una cantidad entre 550 y 5.500  $\mu\text{g}$  de agente secuestrante por 100 unidades  $\text{LD}_{50}$  de toxina botulínica. El agente secuestrante se puede encontrar en una cantidad entre 5.500 y 13.000  $\mu\text{g}$  de agente secuestrante por 100 unidades  $\text{LD}_{50}$  de toxina botulínica. El agente secuestrante se puede encontrar en una cantidad entre 13.000 y 50.500  $\mu\text{g}$  de agente secuestrante por 100 unidades  $\text{LD}_{50}$  de toxina botulínica. El agente secuestrante se puede encontrar en una cantidad entre 50.500 y 505.000  $\mu\text{g}$  de agente secuestrante por 100 unidades  $\text{LD}_{50}$  de toxina botulínica. El agente secuestrante se puede formular como microesferas encapsuladas en una cantidad entre 50.500 y 90.500  $\mu\text{g}$  de agente secuestrante por 100 unidades  $\text{LD}_{50}$  de toxina botulínica.

25 El método se puede practicar con una composición que comprende toxina botulínica y un agente secuestrante, en la que el agente secuestrante está presente en una cantidad entre 550 y 900.500  $\mu\text{g}$  de agente secuestrante por 100 unidades  $\text{LD}_{50}$  de toxina botulínica, en la que la albúmina se puede formular como partícula sólida de albúmina.

30 La toxina botulínica de las presentes composiciones se puede seleccionar entre una diversidad de cepas de *Clostridium Botulinum*, las composiciones de la presente invención comprenden una toxina botulínica seleccionada del grupo que comprende los tipos de toxina botulínica A, B, C, D, E, F y G. La toxina botulínica puede ser toxina botulínica de tipo A. La toxina botulínica puede ser toxina botulínica de tipo A de la cepa Hall de *Clostridium Botulinum*.

35 Las composiciones de la presente invención pueden comprender una toxina botulínica que comprende esencialmente toxina botulínica con cadena ligera fraccionada. La toxina botulínica puede comprender esencialmente una mezcla de formas híbridas y con cadena translocada de toxina botulínica. La toxina botulínica puede comprender esencialmente formas quiméricas de toxina botulínica. Sin embargo, la presente invención puede utilizar cualquier toxina botulínica, fragmento de toxina botulínica que retiene actividad neurotóxica, quimeras e híbridos de toxina botulínica, toxina botulínica químicamente modificada, y actividades específicas que los especialistas de la técnica conocen; en una realización la toxina botulínica se purifica hasta una actividad específica superior o igual a aproximadamente 20 unidades  $\text{LD}_{50}$  por nanogramo de toxina botulínica.

45 Las composiciones de toxina botulínica se pueden utilizar en combinación con un agente secuestrante de modo que la proporción de unidades  $\text{LD}_{50}$  de toxina botulínica respecto a  $\mu\text{g}$  de agente secuestrante es inferior o igual a aproximadamente 0,2 para la toxina botulínica de tipo A y es inferior o igual a aproximadamente 10 para la toxina botulínica de tipo B.

50 Las composiciones utilizadas en el método de la presente invención, además de comprender una toxina botulínica y, opcionalmente, un agente secuestrante, pueden comprender adicionalmente un transportador aceptable farmacéuticamente y/o zinc y/o una sal de zinc. La toxina botulínica puede estar unida de forma no covalente al agente secuestrante. La toxina botulínica puede estar unida de forma covalente al agente secuestrante.

55 El método de la presente invención se puede practicar utilizando composiciones de una toxina botulínica y, opcionalmente, un agente secuestrante, en el que el agente secuestrante se selecciona del grupo que comprende: proteínas, lípidos e hidratos de carbono. El agente secuestrante puede ser albúmina, colágeno, epinefrina o hialuronato.

60 El método de la presente invención también se puede practicar utilizando composiciones que comprenden una toxina botulínica y, opcionalmente, un agente secuestrante, en el que el agente secuestrante es una albúmina, preferentemente albúmina de suero humano. Además, la albúmina de las presentes composiciones se puede producir de forma recombinante. La albúmina se puede encontrar en una cantidad entre 550 y 5.500  $\mu\text{g}$  de albúmina por 100 unidades  $\text{LD}_{50}$  de toxina botulínica. La albúmina se puede encontrar en una cantidad entre 5.500 y 13.000  $\mu\text{g}$  de albúmina por 100 unidades  $\text{LD}_{50}$  de toxina botulínica. La albúmina se puede encontrar en una cantidad entre 13.000 y 50.500  $\mu\text{g}$  de albúmina por 100 unidades  $\text{LD}_{50}$  de toxina botulínica. La albúmina se puede encontrar en una cantidad entre 50.500 y 505.000  $\mu\text{g}$  de albúmina por 100 unidades  $\text{LD}_{50}$  de toxina botulínica.

65 La albúmina se puede formular como microesferas encapsuladas en una cantidad entre 50.500 y 90.500  $\mu\text{g}$  de albúmina por 100 unidades  $\text{LD}_{50}$  de toxina botulínica.

El método de la presente invención se puede practicar utilizando composiciones que comprenden una toxina botulínica y, opcionalmente, como mínimo, un agente secuestrante. Los métodos de la presente invención se pueden practicar utilizando composiciones que comprenden una toxina botulínica y albúmina y que comprenden adicionalmente uno o más agentes secuestrantes.

5 **B. Definiciones**

Tal como se utiliza en la presente invención, “cantidad eficaz” es una cantidad suficiente para producir una respuesta terapéutica. La cantidad eficaz se puede determinar con estudios de escalado de dosis en ensayos clínicos abiertos o estudios binarios (“bin studies”) con ensayos ciegos.

Tal como se utiliza en la presente invención, un “individuo que necesita el mismo” es cualquier paciente que padece una deformación que proviene de una masa de tejido o masa muscular o volumen de tejido o volumen muscular excesivos.

Tal como se utiliza en la presente invención, una “deformación” es cualquier anomalía, imperfección o distorsión física causada por una masa de tejido o masa muscular o volumen de tejido o volumen muscular excesivos, o asociada a los mismos, según lo percibe el individuo que tiene la deformación.

Tal como se utiliza en la presente invención, una Unidad LD 50 de toxina botulínica es la dosis necesaria para matar el 50% de una población de ratones Swiss-Webster de aproximadamente 20 gramos hasta aproximadamente 30 gramos.

Tal como se utiliza en la presente invención, “agente secuestrante” significa un agente que aumenta la localización y/o la retención de la toxina botulínica en el punto de administración.

Se pretende que los siguientes ejemplos ilustren los métodos de la presente invención y de ningún modo se pretende que limiten el alcance de la misma.

30 **Ejemplos**

Ejemplo 1

35 *Descripción de un caso de reducción del tamaño y volumen de labios hipervolémicos utilizando toxina botulínica*

AC es una mujer de 49 años con una historia a lo largo de su vida de tamaño de labios excesivo. AC indicó que encontraba este trastorno desfigurador y deseaba una reducción del volumen de los labios. AC había trabajado como psicóloga y encontraba que este rasgo (tamaño del los labios excesivo) distorsionaba su capacidad para comunicarse con los pacientes y empeoraba su apariencia personal.

Se le ofreció la opción de utilizar toxina botulínica como método para encoger las fibras musculares que comprenden un componente principal de su volumen de labios excesivo y ella expresó su deseo de proseguir con esta intervención. Tras explicarle los posibles efectos secundarios, entre los que se incluyen la asimetría del movimiento de la boca y posible babeo temporal, ella deseó proseguir.

Se inyectaron aproximadamente 20 Unidades de toxina botulínica de tipo A en cuatro puntos dentro del labio superior y se inyectaron aproximadamente 20 Unidades de toxina botulínica de tipo A en múltiples puntos en el labio inferior. Después de aproximadamente 3 semanas, la paciente percibió una considerable reducción del tamaño de los labios y una menor presencia de la membrana mucosa de los labios. Se percibió que el efecto duraba aproximadamente 3-4 meses. Encogiendo el volumen muscular en los labios de AC y creando atrofia neurogénica inducida mediante la toxina botulínica, se cambió el volumen de los labios y el contorno y se mitigó la desfiguración.

55 **Ejemplo 2**

*Influencia de las dosis de inyección sobre el tamaño de la fibra muscular utilizando toxina botulínica de tipo A*

Se examinó la influencia de las dosis de inyección sobre el tamaño de la fibra muscular utilizando dosis de toxina botulínica de tipo A que variaban desde 1,25 Unidades por punto de inyección hasta aproximadamente 15 Unidades por punto de inyección, y los resultados se muestran en la tabla 1. Las dosis indicadas representan la utilización de toxina botulínica de tipo A. Para la toxina botulínica de tipo B, se prevén 100-500 Unidades por punto de inyección. Se pueden seleccionar otras formulaciones para la dosis utilizando bioensayos de denervación regional comparando la eficacia de la preparación con la de la toxina botulínica de tipo A formulada como BOTOX® o PURTOX (véase tabla 1). En la tabla 1, se muestra el diámetro promedio de la sección transversal de la fibra muscular en micras (con la desviación estándar) a distancias crecientes desde el punto de inyección para escalados de dosis de PURTOX. Se obtuvieron resultados de denervación comparables con BOTOX® (n=100, por punto de la biopsia, contador de fibras Bioquant II).

# ES 2 338 017 T3

## TABLA 1

Dosis y distancia (mm) del punto de inyección							
Dosis	0mm	15mm	30mm	45mm	Glúteo mayor	Cuádriceps	No. de Animal
15U	23,53''	26,60''	28,42''	FA	44,02	31,59	B23
	15,68	17,08++	16,27++		21,37+	14,34	
10U	30,30'	28,29'	25,42''	26,06''	32,29	35,41	B20
	18,65	22,80++	17,90++	19,72++	12,80	15,34	
5U	27,58''	29,88'	36,70	35,44	35,28	35,27	B9
	13,35	15,54++	15,92	15,31	14,14	12,73	
2,5U	26,65''	31,9	34,6	39,77	35,09	34,03	B27
	13,96	12,50	15,19	14,20	14,54	12,23	
1,25U	33,4	34,18	FD	36,37	37,52	FD	B14
	13,75	12,99		13,86	12,86		
excipiente	36	35,08	32,15	35,99	35,27	38,8	B35
	13,36	10,5	10,74	12,76	15,57	16,36	

**REIVINDICACIONES**

5 1. Preparación de toxina botulínica para utilización como medicamento para reducir el volumen de uno de los  
labios superior e inferior, o de ambos, de un individuo, en la que se administran de 5 a 2000 Unidades LD<sub>50</sub> de toxina  
botulínica al músculo orbicular de los labios o a los separadores de los labios de dicho individuo.

10 2. Preparación de toxina botulínica para utilización como medicamento, según la reivindicación 1, en la que dicho  
individuo tiene una deformación de los labios hipervolumétrica asociada a una maloclusión mandibular o a anomalías  
craneofaciales.

3. Preparación de toxina botulínica para utilización como medicamento, según la reivindicación 1, en la que la  
preparación de toxina botulínica comprende cualquier combinación de uno o todos los inmunotipos A-G.

15 4. Preparación de toxina botulínica para utilización como medicamento, según la reivindicación 1, en la que la  
preparación de toxina botulínica se administra a través de inyección transcutánea o transmucosal.

20 5. Preparación de toxina botulínica para utilización como medicamento, según la reivindicación 1, en la que la  
preparación de toxina botulínica se administra a través de inyección multifocal.

25

30

35

40

45

50

55

60

65