

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 821 098**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)
A61K 47/10 (2007.01)
A61K 47/32 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61K 38/48 (2006.01)
A61P 21/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.04.2013 PCT/IL2013/050314**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.10.2013 WO13153550**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.04.2013 E 13775035 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.07.2020 EP 2836200**

54 Título: **Preparaciones de hidrogel térmico reversible para su uso en el tratamiento de trastornos del urotelio**

30 Prioridad:
08.04.2012 US 201261621525 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.04.2021

73 Titular/es:
**UROGEN PHARMA LTD. (100.0%)
9 Ha'Taasya Street
4365007 Ra'anana, IL**

72 Inventor/es:
**HAKIM, GIL;
KONORTY, MARINA y
JESHURUN, MICHAL**

74 Agente/Representante:
TEMIÑO CENICEROS, Ignacio

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 821 098 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

Preparaciones de hidrogel térmico reversible para su uso en el tratamiento de trastornos del urotelio

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere en general a preparaciones para su uso en el tratamiento de trastornos de la vejiga que son resultado de la disfunción del urotelio. Se refiere en particular a preparaciones que incorporan un principio activo tal como la toxina botulínica en un hidrogel térmico reversible.

10

Antecedentes de la invención

Los trastornos del urotelio que provocan incontinencia urinaria (IU) afectan a 200 millones de personas en todo el mundo. Los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos han estimado que hasta 25 millones de estadounidenses adultos han experimentado o experimentarán IU transitoria o crónica. La Asociación Nacional de Continencia estima que el 75-80 % de estos pacientes son mujeres, 9-13 millones de los cuales tienen síntomas desde molestos hasta severos. Se ha estimado que una de cada cuatro mujeres mayores de 18 años experimenta episodios de pérdida involuntaria de orina. Un tercio de los hombres y mujeres de 30-70 años han experimentado la pérdida del control de la vejiga en algún momento de su vida adulta y es posible que sigan viviendo con los síntomas. De los hombres y mujeres de 30-70 años que se despiertan durante la noche para ir al baño, más de un tercio se levanta dos o más veces por noche para orinar, adecuado al diagnóstico clínico de nicturia. De estos adultos, uno de cada ocho informa de que a veces pierde orina de camino al baño. La vejiga hiperactiva (VH) es especialmente común en los adultos mayores. Afecta aproximadamente a 1 de cada 11 adultos en los Estados Unidos. Las opciones de tratamiento actualmente disponibles para la VH incluyen entrenamiento de la vejiga; ejercicios del suelo pélvico; administración de fármacos tales como anticolinérgicos, inyecciones de capsaicina y toxina botulínica intravesical; y, en los casos graves, cirugía de aumento de vejiga.

15

20

25

Otro trastorno común del urotelio es la cistitis intersticial, una inflamación crónica de la vejiga que causa dolor e incomodidad crónicos, que afecta a aproximadamente 4 millones de personas solo en EE. UU.

30

La principal deficiencia de los fármacos administrados por vía oral en el uso actual es su alta tasa de eventos adversos que da como resultado la intolerancia de los pacientes. Se han desarrollado vías alternativas de administración con menores tasas de eventos adversos, tales como la transdérmica y la vía de supositorio, y como intermedios en la síntesis química. La instilación vesical de antimuscarinas también tiene una tasa de eventos adversos más baja que la administración oral, pero tiene la desventaja de que requiere cateterismo recurrente debido a la vida media relativamente corta de las antimuscarinas, reduciendo así el cumplimiento.

35

Otro enfoque que se ha desarrollado recientemente es el uso de la administración intravesical de toxina botulínica. A pesar de los resultados prometedores de este enfoque terapéutico, subsisten numerosos inconvenientes. Por ejemplo, la inyección cistoscópica requiere competencia técnica y la autorización de un médico; se requiere la administración de un anestésico; la toxina botulínica afecta solo al tejido en el lugar donde se ha inyectado; y el tratamiento puede conducir a una retención urinaria temporal y, en consecuencia, puede requerir autocateterismo.

40

La Patente de EE.UU. N.º 8277822 desvela una composición y método para el tratamiento de patologías caracterizadas por espasmos de vejiga como vejiga hiperactiva, cistitis intersticial, incontinencia de esfuerzo, incontinencia de urgencia y vejiga neurogénica en la que la composición se administra por infusión en la vejiga. Según el método desvelado en ese documento, una composición líquida, semisólida o sólida que comprende toxina botulínica se extiende sobre la superficie exterior de un globo. A continuación, el globo se introduce en la vejiga mediante un aparato endoscópico o cistoscópico o mediante un catéter y se infla hasta que hace contacto con la pared interna de la vejiga, depositando así la composición en la pared interior de la vejiga.

45

50

La Pub. de Sol. de Patente de EE.UU. N.º 2009/0214685 (en adelante '**685**) desvela una composición de poloxámero de liberación sostenida que contiene toxina botulínica. La toxina botulínica se incorpora a una composición de poloxámero termoplástico termorreversible que se introduce mediante inyección en la vejiga como un líquido y se gelifica después de la administración para proporcionar un sistema de liberación sostenida. Aunque las propiedades físicas relevantes de las composiciones de poloxámero termorreversibles, en particular, la viscosidad dependiente de la temperatura, tienden a ser funciones bastante sensibles de la composición de poloxámero, las composiciones desveladas en '**685** proporcionan solo un intervalo limitado de viscosidades tanto para el estado líquido como para el gel de la composición, probablemente debido a la necesidad de una viscosidad suficientemente baja para permitir la extracción de la formulación en una jeringa y la inyección en el paciente. Adicionalmente, '**685** no proporciona ninguna enseñanza con respecto a la mucoadhesividad de las composiciones desveladas en ese documento.

55

60

Por lo tanto, sigue existiendo una necesidad desde hace mucho tiempo de composiciones para la administración de agentes terapéuticos tales como la toxina botulínica para el tratamiento de trastornos de la vejiga en los que la viscosidad es suficientemente baja a baja temperatura para permitir la administración por instilación directa en la

65

vejiga sobre el urotelio en lugar de por inyección intramuscular, pero que tengan una mucoadhesión suficientemente alta para que la composición permanezca unida a la pared de la vejiga el tiempo suficiente para la administración de liberación sostenida del agente terapéutico con una eficacia mejorada.

5 Sumario de la invención

Las composiciones desveladas en el presente documento, para su uso en tratamientos de trastornos de la vejiga y disfunción del urotelio están diseñadas para satisfacer esta necesidad sentida desde hace mucho tiempo. En particular, se describen composiciones de hidrogel termorreversibles biodegradables, mucoadhesivas, biocompatibles que comprenden un agente terapéuticamente activo que después de la inserción en una cavidad corporal, solidifica y forma un depósito de fármaco dentro de la cavidad. Las composiciones y los medios para administrarlos producen un contacto completo y un recubrimiento de la pared de la vejiga, proporcionando así la administración de fármacos a toda la vejiga, en contraste con la administración inducida por inyecciones locales. Además, producen una alta concentración de fármaco tópico en las paredes de la cavidad pero una baja exposición sistémica. Por estos medios, la invención desvelada en el presente documento proporciona una biodisponibilidad aumentada, una eficacia mejorada y una toxicidad reducida.

La invención está dirigida a una composición de hidrogel termorreversible mucoadhesiva biocompatible que incorpora toxina botulínica y que comprende al menos un agente de gelificación térmica inversa que es un poloxámero, y al menos un componente seleccionado del grupo que consiste en potenciadores mucoadhesivos y compuestos espesantes, seleccionados del grupo que consiste en policarbófilo, ácidos poliacrílicos, ácido acrílico reticulado, polimetacrilatos, divinilglicol, polietilenglicol (PEG), óxido de polietileno, copolímero de vinilpirrolidona/acetato de vinilo, celulosa, celulosa microcristalina, derivados de celulosa, gelatina, almidón, derivados de almidón, gomas, fosfato de dicalcio, lactosa, sacarosa, polivinilpirrolidona (PVP), alcoholes polivinílicos (APV), acetato de polivinilo parcialmente hidrolizado (AcPV), polisacáridos, ceras, grasas, derivados de ácidos grasos, ácido hialurónico, quitosano, K-carragenano, carbómeros, Eudragit y cualquier combinación de los mismos para su uso en el tratamiento de un trastorno de la vejiga, en donde el trastorno de la vejiga está caracterizado por espasmos de vejiga, en donde el tratamiento comprende aplicar la composición a una cavidad de la vejiga y en donde la aplicación no comprende ninguna etapa de inyectar toxina botulínica en una pared de dicha vejiga.

Otras realizaciones de la invención se especifican en las reivindicaciones.

Los aspectos y realizaciones desvelados en el presente documento que no entran dentro del alcance de las reivindicaciones no forman parte de la invención.

En el presente documento se desvelan composiciones de hidrogel termorreversibles adecuadas para mantener y/o mejorar la eficacia de un agente farmacéuticamente activo en un tratamiento de liberación sostenida de un trastorno de la vejiga, obteniendo un hidrogel termorreversible mucoadhesivo biocompatible; y, incorporar dicho agente farmacéuticamente activo para el tratamiento de un trastorno de la vejiga en dicho hidrogel termorreversible mucoadhesivo biocompatible.

En el presente documento se desvela una composición de hidrogel termorreversible para su uso en el tratamiento de un trastorno de la vejiga, en donde el tratamiento comprende aplicar a una cavidad de la vejiga un hidrogel termorreversible mucoadhesivo biocompatible en donde se ha incorporado un agente farmacéuticamente activo para tratar dicho trastorno de la vejiga, en donde dicha aplicación no comprende ninguna etapa de inyectar un agente farmacéuticamente activo en una pared de dicha vejiga.

El ingrediente farmacéuticamente activo para el tratamiento de un trastorno de la vejiga incorporado en el hidrogel termorreversible mucoadhesivo biocompatible, se selecciona del grupo que consiste en agentes anticolinérgicos, agentes antimuscarínicos y agonistas beta-3. El agente farmacéuticamente activo para el tratamiento de un trastorno de la vejiga se selecciona del grupo que consiste en oxibutinina, tolterodina, fumarato de fesoterodina, solifenacina, polisulfato de pentosán, amitriptilina, factor de crecimiento epidérmico de unión a heparina (HB-EGF), ácido todo-trans-retinoico (ATRA), derivados del factor antiproliferativo (APF), bloqueadores del receptor cannabinoide-2, memantina, bloqueadores de los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA), partenolida, inhibidores de NF- κ B, glicerofosfato de calcio, metamucil y condroitín sulfato.

En las realizaciones de la invención, se incorpora un ingrediente farmacéuticamente activo para el tratamiento de un trastorno de la vejiga en el hidrogel termorreversible mucoadhesivo biocompatible, en donde dicho trastorno se caracteriza por espasmos de la vejiga. En algunas realizaciones de la invención, dicho trastorno se selecciona del grupo que consiste en incontinencia urinaria debida a vejiga inestable o esfínter detrusor inestable; complicaciones de la micción debido a la hiperactividad del detrusor o un cuello de la vejiga hipertrofiado; disfunción neurogénica de la vejiga secundaria a afecciones como la enfermedad de Parkinson, lesión de la médula espinal, accidente cerebrovascular o esclerosis múltiple; y patologías de la vejiga caracterizadas por un reflejo de espasmo, vejiga hiperactiva, cistitis intersticial, incontinencia de esfuerzo, incontinencia de urgencia o vejiga neurogénica.

El agente farmacéuticamente activo para el tratamiento de un trastorno de la vejiga incorporado en dicho hidrogel

5 en ácidos, bases y tampones. Los ejemplos no limitantes de modificadores/estabilizantes de pH adecuados incluyen ácido adípico, ácido málico, L-arginina, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido glutámico, ácido maleico, ácido malónico, ácido metanosulfónico, ácido toluenosulfónico, trometamol, ácido tartárico, ácido tartárico y sus sales, preferentemente sales de sodio o potasio.

10 En algunas realizaciones de la invención, dicho plastificante se selecciona del grupo que consiste en derivados del ácido cítrico (en algunas realizaciones, el derivado del ácido cítrico se selecciona del grupo que consiste en citrato de trietilo, citrato de tributilo y citrato de acetiltriethyl), derivados del ácido ftálico (en algunas realizaciones, el derivado del ácido ftálico se selecciona del grupo que consiste en dimetilftalato, ftalato de dietilo y ftalato de dibutilo), ácido benzoico y ésteres benzoicos, otros ésteres carboxílicos aromáticos, ésteres trimelíticos, ésteres dicarboxílicos alifáticos, dialquiladipatos, ésteres sebácicos (en algunas realizaciones, sebacato de dietilo), ésteres tartáricos, monoacetato de glicerol, diacetato de glicerol, triacetato de glicerol, polioles, glicerol, 1,2-propanodiol, polietilenglicol de una longitud de cadena predeterminada, ácidos grasos y sus derivados, monoestearatos de glicerol, glicéridos de ácidos grasos acetilados, aceite de ricino y otros aceites naturales y sus derivados, migliol, alcoholes de ácidos grasos, alcohol cetílico, alcohol cetilestearílico y cualquier combinación de los mismos.

20 En algunas realizaciones de la invención, dicho excipiente hinchable se selecciona del grupo que consiste en polivinilpirrolidonas, crospovidonas, carboximetilcelulosa de sodio reticulada, carboximetil almidón de sodio reticulado, óxidos de polietileno, polimetacrilatos, hidroxipropilmetilcelulosa de baja sustitución (L-HPC), acetato de celulosa, etilcelulosa, polimetacrilatos, óxidos de polietileno de alto peso molecular, goma xantana, copolímeros de vinilpirrolidona y acetato de vinilo, polivinilpirrolidonas, crospovidonas, carboximetilcelulosa de sodio reticulada, poli(metacrilato de hidroxialquilo), alginatos y galactomananos y mezclas de los mismos.

25 En algunas realizaciones de la invención, dicho hidrogel termorreversible mucoadhesivo biocompatible comprende Poloxámero; al menos una sustancia seleccionada del grupo que consiste en carboximetilcelulosa (CMC) e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC); y el resto del agua.

30 En algunas realizaciones de la invención, dicho hidrogel termorreversible mucoadhesivo biocompatible comprende Poloxámero; al menos una sustancia seleccionada del grupo que consiste en CMC y HPMC; polietilenglicol; y el resto del agua.

35 En algunas realizaciones de la invención, dicho hidrogel termorreversible mucoadhesivo biocompatible comprende entre el 20 % y el 30 % de Poloxámero entre el 0,05 % y el 0,5 % de HPMC; entre el 0,1 % y el 2,5 % de PEG; y el resto del agua.

40 En algunas realizaciones de la invención, dicho hidrogel termorreversible mucoadhesivo biocompatible comprende entre el 20 % y el 30 % de Poloxámero; entre el 0,1 % y el 0,3 % de HPMC; entre el 0,1 % y el 1,8 % de PEG; y el resto del agua.

45 En algunas realizaciones de la invención, dicho hidrogel termorreversible mucoadhesivo biocompatible comprende el 27 % de Poloxámero 407; el 0,2 % de HPMC; el 1 % de PEG; y el resto del agua.

50 En algunas realizaciones de la invención, dicho hidrogel termorreversible mucoadhesivo biocompatible comprende el 20 % de Poloxámero 407; el 0,2 % de carboximetilcelulosa de sodio; el 0,5 % de Polietilenglicol de PM 20.000; ácido cítrico - tampón citrato (50 mmol l⁻¹, pH 5,2); y el resto del agua.

55 En algunas realizaciones de la invención, dicho hidrogel termorreversible mucoadhesivo biocompatible comprende entre el 20 % y el 30 % de Poloxámero 407; entre el 0,05 % y el 0,8 % de CMC; entre el 0,1 % y el 2,5 % de PEG; y el resto del agua.

60 En algunas realizaciones de la invención, dicho hidrogel termorreversible mucoadhesivo biocompatible comprende entre el 20 % y el 30 % de Poloxámero 407; entre el 10 % y el 20 % de Poloxámero 188; entre el 0,05 % y el 2 % de CMC; entre el 0,1 % y el 2,5 % de PEG; y el resto del agua.

65 En algunas realizaciones de la invención, dicho hidrogel termorreversible mucoadhesivo biocompatible comprende el 20 % de Poloxámero 407; el 16 % de poloxámero 188; el 0,2 % de carboximetilcelulosa de sodio; el 1 % de Polietilenglicol de PM 3000; y el resto del agua.

En algunas realizaciones de la invención, dicho hidrogel termorreversible mucoadhesivo biocompatible comprende entre el 20 % y el 30 % de Poloxámero 407; entre el 10 % y el 20 % de Poloxámero 188; entre el 0,05 % y el 0,8 % de κ-carragenano; entre el 0,1 % y el 2,5 % de PEG; y el resto del agua.

En algunas realizaciones de la invención, dicho hidrogel termorreversible mucoadhesivo biocompatible comprende el 20 % de Poloxámero 407; el 10 % de poloxámero 188; el 0,3 % de κ-carragenano; el 1 % de PEG-400 y el resto agua.

En algunas realizaciones de la invención en las que dicho hidrogel termorreversible mucoadhesivo biocompatible comprende PEG, dicho PEG comprende un PEG elegido del grupo que consiste en PEG-400, PEG-3000 y PEG-20000.

5 En las realizaciones de la invención, el ingrediente farmacéuticamente activo incorporado en el termorreversible mucoadhesivo biocompatible es la toxina botulínica. En algunas realizaciones de la invención, dicho agente farmacéuticamente activo se selecciona del grupo que consiste en toxina botulínica A, toxina botulínica B, toxina botulínica C₁, toxina botulínica D, toxina botulínica E, toxina botulínica F y toxina botulínica G. En algunas
10 realizaciones de la invención, dicho hidrogel termorreversible mucoadhesivo biocompatible comprende 0,2 - 20 U/kg de peso corporal de toxina botulínica.

En algunas realizaciones de la invención, dicho hidrogel termorreversible mucoadhesivo biocompatible se caracteriza por una viscosidad de menos de 200 Pa·s a al menos una temperatura predeterminada entre 10 °C y
15 33 °C y una viscosidad mayor de 3000 Pa·s a 37 °C.

En algunas realizaciones de la invención, dicho hidrogel termorreversible mucoadhesivo biocompatible se caracteriza por una temperatura de instilación de entre 20 °C y 42 °C.

20 En algunas realizaciones de la invención, dicho hidrogel termorreversible mucoadhesivo biocompatible se caracteriza por una temperatura de instilación de entre 4 °C y 60 °C.

En algunas realizaciones de la invención, dicho hidrogel termorreversible mucoadhesivo biocompatible se caracteriza por un punto de gel por debajo de 33 °C.

25 Está dentro de la presente divulgación que cualquier etapa que cite un hidrogel (por ejemplo, "obtener un hidrogel termorreversible mucoadhesivo biocompatible", "incorporarse a un hidrogel termorreversible mucoadhesivo biocompatible", etc.), se considera que está citando un hidrogel tal como se define en cualquiera de los anteriores.

30 **Breve descripción de los dibujos**

La invención desvelada en el presente documento se describirá ahora con referencia a los dibujos, en donde:

35 La FIG. 1 presenta una ilustración esquemática de la escala de clasificación de paresia muscular;

La FIG. 2 presenta gráficos que muestran la amplitud y el intervalo de intercontracción de las contracciones de la vejiga en un grupo de control de ratas después del tratamiento con solución salina o una de las cuatro formulaciones de hidrogel termorreversible; y,

40 La FIG. 3 presenta gráficos que muestran la amplitud de la contracción y los intervalos entre contracciones de la hiperactividad de la vejiga (cistitis crónica de la vejiga) inducida por la inyección intraperitoneal de ciclofosfamida en ratas, que muestra la supresión de la hiperactividad de la vejiga mediante el tratamiento con toxina botulínica y la supresión mejorada de la hiperactividad de la vejiga cuando la toxina botulínica se administra dentro de un hidrogel termorreversible de acuerdo con varias realizaciones no limitantes de la invención desvelada en el
45 presente documento.

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

50 En la siguiente descripción, se describirán diversos aspectos de la invención. Con fines explicativos, se exponen detalles específicos con el fin de proporcionar una comprensión profunda de la invención. Será evidente para un experto en la técnica que existen otras realizaciones de la invención que difieren en detalles sin afectar la naturaleza esencial de la misma. Por lo tanto, la invención no está limitada por lo que se ilustra en las figuras y se describe en la memoria descriptiva, pero solo tal como se indica en las reivindicaciones adjuntas, con el alcance adecuado determinado únicamente por la interpretación más amplia de dichas reivindicaciones.

55 Las solicitudes de patente internacionales (PCT) PCT/IL2011/000069 (en adelante '**069**') y PCT/IL2012/000284 (en adelante '**284**'), desvelan una familia de composiciones de hidrogel termorreversibles biocompatibles para la aplicación de liberación sostenida de agentes terapéuticos. Las composiciones de hidrogel desveladas comprenden, en algunas realizaciones, un poloxámero (un copolímero tribloque formado por una cadena de polioxipropileno flanqueada por dos cadenas de polioxietileno), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) y polietilenglicol (PEG). La concentración de HPMC es mucho más baja (generalmente menos del 0,5 % p/p) que la que se encuentra en los hidrogeles hidrófilos termorreversibles típicos. Las composiciones desveladas en '**069**' y '**284**' tienen viscosidades suficientemente bajas a bajas temperaturas que pueden administrarse en una cavidad corporal pero son geles a temperatura corporal. Adicionalmente, tienen una mucoadhesividad suficientemente alta como para permanecer
65 adheridos al interior de la cavidad corporal durante el tiempo suficiente (semanas en algunas realizaciones) para poder proporcionar una liberación sostenida de un agente terapéutico incorporado en la misma.

Salvo que se indique lo contrario, todas las concentraciones se dan como porcentaje p/p.

5 Como se usa en el presente documento, el término "poloxámero" se refiere a un copolímero tribloque de óxido de etileno - óxido de propileno.

Como se usa en el presente documento, el término "HPMC" se refiere a hidroxipropilmetilcelulosa.

10 Como se usa en el presente documento, el término "CMC" se refiere a carboximetilcelulosa.

Como se usa en el presente documento, el término "PEG" se refiere a polietilenglicol.

15 Los inventores de las presentes composiciones han descubierto, sorprendentemente, que estos hidrogeles proporcionan un medio para mantener y/o mejorar la potencia y/o eficacia de la toxina botulínica (A, B, C₁, D, E, F y G) y neurotoxinas equivalentes u otros agentes terapéuticos para el tratamiento de trastornos de la vejiga (ejemplos no limitantes incluyen fármacos anticolinérgicos y antimuscarínicos tales como oxibutinina, tolterodina, fumarato de fesoterodina, solifenacina y agonistas beta-3 como mirabegrón) durante la liberación sostenida. En relación con los métodos conocidos en la técnica para la introducción de tales agentes terapéuticos en la vejiga, las composiciones de hidrogel aumentan la eficacia del tratamiento y mejoran el efecto terapéutico de estos agentes terapéuticos. La eficacia adicional es particularmente útil en el tratamiento de trastornos caracterizados por espasmos de vejiga, ejemplos no limitantes de los cuales incluyen incontinencia urinaria debido a vejiga inestable o esfínter detrusor inestable; complicaciones de la micción debido a la hiperactividad del detrusor o un cuello de la vejiga hipertrofiado; disfunción neurogénica de la vejiga secundaria a afecciones como la enfermedad de Parkinson, lesión de la médula espinal, accidente cerebrovascular o esclerosis múltiple; y patologías de la vejiga caracterizadas por un reflejo de espasmo, vejiga hiperactiva, cistitis intersticial, incontinencia de esfuerzo, incontinencia de urgencia o vejiga neurogénica.

20 En una realización preferida, el hidrogel en el que se incorporan uno o más agentes terapéuticos se usa en un sistema en el que se aplica a la cavidad de la vejiga sin implicar una inyección en la pared de la vejiga. El sistema comprende un hidrogel biocompatible, bioerosionable y mucoadhesivo con propiedades de gelificación térmica reversible que se puede suministrar con el agente farmacéutico activo ya incorporado, o con el agente farmacéutico activo suministrado por separado e incorporado en el hidrogel inmediatamente antes del tratamiento (por ejemplo, al lado de la cama del paciente). El sistema cargado con el agente farmacéutico se inserta en la cavidad de la vejiga mediante un catéter sin involucrar la inyección en la pared de la vejiga. En la vejiga, el sistema se solidifica, estabiliza el agente farmacéutico y forma un depósito dentro de la vejiga. El agente farmacéutico se administra a las paredes de la vejiga a través del contacto directo con el depósito mucoadhesivo o por disolución o erosión del sistema, lo que proporciona un contacto/cobertura total uniforme con el tejido (en contraposición a la administración por inyección local). La concentración tópica resultante del agente farmacéutico se puede controlar alterando la concentración del agente farmacéutico dentro del sistema o controlando la cinética de liberación. Los ejemplos no limitantes de cómo se puede controlar la cinética de liberación incluyen el control de la cantidad de agente farmacéutico liberado por unidad de tiempo y el control del tiempo de exposición estableciendo apropiadamente las concentraciones de los componentes del gel para lograr propiedades específicas deseadas como la tasa de disolución y la mucoadhesividad.

30 Debido a que la invención desvelada en el presente documento se usa de manera más conveniente y cómoda que las composiciones y métodos conocidos en la técnica anterior, proporciona un mejor cumplimiento y comodidad del paciente. La concentración de fármaco tópico resultante se puede controlar alterando la composición del hidrogel controlando así la cinética de liberación del fármaco, tanto el control de la cantidad de fármaco liberada por unidad de tiempo como el control del tiempo total de exposición. La composición de hidrogel se erosiona y se excreta de la vejiga mediante procesos naturales de micción.

35 En realizaciones preferidas de la invención, el hidrogel termorreversible biocompatible comprende al menos un agente de gelificación térmica que es un poloxámero, al menos un agente mucoadhesivo y agua. En realizaciones más preferidas de la invención, el agente de gelificación térmica es un poloxámero (copolímero tribloque de óxido de etileno - óxido de propileno) seleccionado del grupo que consiste en Poloxámero 407, Poloxámero 188 y Poloxámero 338, y el polímero mucoadhesivo comprende al menos un componente seleccionado del grupo que consiste en carboximetilcelulosa (CMC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) y κ-carragenano. En realizaciones aún más preferidas de la invención, el hidrogel comprende entre un 0,05 % y un 0,5 % de componente CMC/HPMC; en la más preferida, comprende entre el 0,1 % y el 0,3 % de componente CMC/HPMC. En algunas realizaciones de la invención, el hidrogel comprende además polietilenglicol (PEG). En realizaciones preferidas en las que el hidrogel comprende PEG, no comprende más del 2,5 % de PEG. En realizaciones más preferidas en las que el hidrogel comprende PEG, no comprende más del 1,8 % de PEG.

60 En algunas realizaciones preferidas de la invención, se incorpora una cantidad terapéuticamente eficaz de toxina botulínica en una composición de hidrogel termorreversible que comprende el 20-30 % de poloxámero; el 0,1 - 0,3 % de HPMC; el 0,1 % - 1,8 % de PEG; y el resto del agua. En otras realizaciones preferidas de la invención, se

- incorpora una cantidad terapéuticamente eficaz de toxina botulínica en una composición de hidrogel termorreversible que comprende el 20-30 % de poloxámero; el 0,05 - 0,5 % de HPMC; el 0,1 - 2,5 % de PEG; y el resto del agua. En otras realizaciones preferidas de la invención, dicha cantidad terapéuticamente eficaz de toxina botulínica se incorpora a una composición de hidrogel termorreversible que comprende el 27 % de Poloxámero 407; el 0,2 % de HPMC; el 1 % de PEG; y el resto del agua. En otras realizaciones preferidas de la invención, dicha cantidad terapéuticamente eficaz de toxina botulínica se incorpora a una composición de hidrogel termorreversible que comprende el 20 % de Poloxámero 407; el 0,2 % de carboximetilcelulosa de sodio; el 0,5 % de Polietilenglicol de PM 20.000; ácido cítrico - tampón citrato (50 mmol l⁻¹, pH 5,2); y el resto del agua.
- 5
- 10 En otras realizaciones preferidas de la invención, dicha cantidad terapéuticamente eficaz de toxina botulínica se incorpora a una composición de hidrogel termorreversible que comprende entre el 20 % y el 30 % de Poloxámero 407; entre el 0,05 % y el 0,8 % de CMC; entre el 0,1 % y el 2,5 % de PEG; y el resto del agua. En otras realizaciones preferidas de la invención, dicha cantidad terapéuticamente eficaz de toxina botulínica se incorpora a una composición de hidrogel termorreversible que comprende entre el 20 % y el 30 % de Poloxámero 407; entre el 10 % y el 20 % de Poloxámero 188; entre el 0,05 % y el 2 % de CMC; entre el 0,1 % y el 2,5 % de PEG; y el resto del agua.
- 15
- 20 En otras realizaciones preferidas de la invención, se incorpora una cantidad terapéuticamente eficaz de toxina botulínica en una composición de hidrogel termorreversible que comprende el 20 % de Poloxámero 407; el 16 % de poloxámero 188; el 0,2 % de carboximetilcelulosa de sodio; el 1 % de Polietilenglicol de PM 3000; y el resto del agua.
- 25 En algunas realizaciones preferidas de la invención, se incorpora una cantidad terapéuticamente eficaz de toxina botulínica en una composición de hidrogel termorreversible que comprende entre el 20 % y el 30 % de Poloxámero 407; entre el 10 % y el 20 % de Poloxámero 188; entre el 0,05 % y el 0,8 % de κ-carragenano; entre el 0,1 % y el 2,5 % de PEG; y el resto del agua. En otras realizaciones preferidas de la invención, se incorpora una cantidad terapéuticamente eficaz de toxina botulínica en una composición de hidrogel termorreversible que comprende el 20 % de Poloxámero 407; el 10 % de poloxámero 188; el 0,3 % de κ-carragenano; el 1 % de PEG-400; y el resto del agua.
- 30
- 35 En otras realizaciones más preferidas de la invención, se incorpora una cantidad terapéuticamente eficaz de toxina botulínica en cualquiera de las composiciones de hidrogel termorreversible desveladas en '069 o '284. Tal como se desvela en el presente documento, se incorpora una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente farmacéuticamente activo distinto de la toxina botulínica en una de las composiciones de hidrogel termorreversible desveladas anteriormente, en '069, o en '284.
- 40 En algunas realizaciones de la invención en las que dicho hidrogel termorreversible mucoadhesivo biocompatible comprende PEG, dicho PEG comprende PEG-400. En otras realizaciones, dicho PEG comprende PEG-3000. Todavía en otras realizaciones más, dicho PEG comprende PEG-20000.
- 45 La composición de hidrogel desvelada en el presente documento puede comprender adicionalmente componentes seleccionados del grupo que consiste en alginatos, agentes gelificantes de pH controlado tales como celulosa, acetofalato y carbómeros, y cualquier combinación de los mismos.
- 50 En las realizaciones de la invención, la composición de hidrogel comprende adicionalmente al menos un componente seleccionado entre potenciadores mucoadhesivos y compuestos espesantes. En las realizaciones de la invención, la composición de hidrogel comprende al menos un componente seleccionado entre compuestos adhesivos y espesantes seleccionados del grupo que consiste en policarbófilo; ácidos poliacrílicos; ácido acrílico reticulado; polimetacrilatos; divinilglicol; polietilenglicol (PEG); óxido de polietileno; copolímero de vinilpirrolidona/acetato de vinilo; celulosa; celulosa microcristalina; derivados de celulosa como etilcelulosa, HPMC sustituida con metoxi con cualquier grado posible de sustitución de metoxi (de 0 a 3), hidroxipropilcelulosa (HPC), otras hidroxialquilcelulosas, hidroxialquilmetilcelulosas, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (L-HPC), succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS), carboximetilcelulosas y sus sales; gelatina; almidón o derivados de almidón que incluyen almidón de éster mono y difosfato con cualquier grado de sustitución posible deseado; gomas como goma guar, goma garrofín y goma de xantano o cualquier combinación de las mismas; policarbófilo; fosfato de dicalcio; lactosa; sacarosa; polivinilpirrolidona (PVP); alcoholes polivinílicos (APV); acetato de polivinilo parcialmente hidrolizado (AcPV); polisacáridos como el ácido alginico, alginatos o galactomananos; ceras; grasas; derivados de ácidos grasos; ácido hialurónico; quitosano; κ-carragenano; carbómeros; Eudragit; y cualquier combinación de los mismos.
- 55
- 60 En algunas realizaciones de la invención, la composición comprende adicionalmente uno o más de: potenciadores de la permeabilidad del tejido mucoso tales como dimetilsulfóxido (DMSO); laurocapran; dimetilformamida (DMF); dimetilacetamida (DMAC); urea; n-metil-2-pirrolidona u otras pirrolidonas; glicoles tales como dietilenglicol y tetraetilenglicol; ácidos grasos como el ácido láurico, ácido mirístico, ácido oleico y ácido cáprico; tensioactivos no iónicos tales como polioxietilen-2-oleil éter y polioxietilen-2-estearil éter; aceites esenciales, terpenos y terpenoides como aceite de eucalipto, aceite de quenopodio, aceite de ylang-ylang y mentol; y oxazolidinonas tales como 4-
- 65

deciloxazolidin-2-ona; ciclodextrina, arginina, poliarginina, etanol; cualquier combinación de los mismos.

En algunas realizaciones de la invención, la composición de hidrogel comprende adicionalmente al menos un agente de unión. En realizaciones preferidas, el agente de unión se selecciona del grupo que consiste en policarbófilo, celulosa, celulosa microcristalina, derivados de celulosa, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (L-HPC), fosfato de dicalcio, lactosa, PVP y sacarosa, etilcelulosa, succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS), PVP, copolímero de vinilpirrolidona/acetato de vinilo, polietilenglicol, óxido de polietileno, polimetacrilatos, alcoholes polivinílicos (APV), acetato de polivinilo parcialmente hidrolizado (AcPV), polisacáridos, grasas y derivados de ácidos grasos y cualquier combinación de los mismos.

En algunas realizaciones de la invención, el hidrogel comprende además un modificador/estabilizador del pH. En realizaciones preferidas, la sustancia modificadora del pH se selecciona del grupo que consiste en ácidos, bases y tampones. En realizaciones más preferidas, la sustancia modificadora del pH se selecciona del grupo que consiste en ácido adípico, ácido málico, L-arginina, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido benzenosulfónico, ácido benzoico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxi-etanosulfónico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido glutámico, ácido maleico, ácido malónico, ácido metanosulfónico, ácido toluenosulfónico, trometamol, ácido tartárico, ácido tartárico y sus sales. En realizaciones más preferidas en las que el agente modificador del pH comprende una sal, la sal se selecciona del grupo que comprende sales de sodio y potasio.

En algunas realizaciones de la invención, el hidrogel comprende adicionalmente al menos un polímero formador de matriz. En realizaciones preferidas, el al menos un polímero formador de matriz se selecciona del grupo que consiste en hidroxietilmetilcelulosas, hidroxipropilcelulosas (HPC), hidroxietilcelulosas, metilcelulosas (MC), etilcelulosas, alquilcelulosas, hidroxialquilcelulosas, hidroxialquilmetilcelulosas, carboximetilcelulosas de sodio (NaCMC), alginatos, galactomananos, xantanos, óxidos de polietileno, ácidos poliacrílicos, ácidos polimetacrílicos, derivados del ácido polimetacrílico, alcoholes polivinílicos (APV), acetato de polivinilo parcialmente hidrolizado (AcPV), polivinilpirrolidona (PVP), agar, pectina, goma arábiga, tragacanto, gelatina, almidón, derivados de almidón y cualquier combinación de los mismos.

En algunas realizaciones de la invención, el hidrogel comprende adicionalmente al menos un componente seleccionado del grupo que consiste en poli(óxido de propileno) (PPO), poli(ácido lactida-co-glicólico) (PLGA), poli(N-isopropilacrilamida) (PNIPAM), poli(fumarato de propileno) (PPF), poliuretano (PU), poli(organofosfaceno) (POP), poloxámeros del tipo (poli(óxido de etileno)/poli(óxido de propileno)/poli(óxido de etileno) (PEO-PPO-PEO), ácido esteárico, poli(ácido acrílico), estearato de glicerilo, alcohol cetearílico, estearoil lactilato de sodio, hidroxilanolina y cualquier combinación de los mismos.

En algunas realizaciones de la invención, el hidrogel comprende además un plastificante. En realizaciones preferidas, el plastificante se selecciona del grupo que consiste en derivados del ácido cítrico, más preferentemente citrato de trietilo, citrato de tributilo o citrato de acetiltriethyl; derivados del ácido ftálico, lo más preferentemente ftalato de dimetilo, ftalato de dietilo o ftalato de dibutilo; ácido benzoico y ésteres benzoicos, otros ésteres carboxílicos aromáticos, ésteres trimelíticos, ésteres dicarboxílicos alifáticos, dialquiladipatos, ésteres sebácicos, lo más preferentemente sebacato de dietilo, ésteres tartáricos, monoacetato de glicerol, diacetato de glicerol, triacetato de glicerol, polioles, glicerol, 1,2-propanodiol, polietilenglicol de una longitud de cadena predeterminada, ácidos grasos y sus derivados, monoestearatos de glicerol, glicéridos de ácidos grasos acetilados, aceite de ricino y otros aceites naturales y sus derivados, migliol, alcoholes de ácidos grasos, alcohol cetílico, alcohol cetilestearílico o cualquier combinación de los mismos.

En algunas realizaciones de la invención, el hidrogel comprende además un excipiente hinchable. En realizaciones preferidas, el excipiente hinchable se selecciona del grupo que consiste en polivinilpirrolidonas, crosprovidonas, carboximetilcelulosa de sodio reticulada, carboximetil almidón de sodio reticulado, óxidos de polietileno, polimetilacrilatos, hidroxipropilmetilcelulosa de baja sustitución (L-HPC), acetato de celulosa, etilcelulosa y polimetacrilatos, óxidos de polietileno de alto peso molecular, goma xantana, copolímeros de vinilpirrolidona y acetato de vinilo, polivinilpirrolidonas, crosprovidonas, carboximetilcelulosa de sodio reticulada, poli(metacrilato de hidroxialquilo), alginatos y galactomananos y mezclas de los mismos.

Una de las propiedades críticas de las composiciones de hidrogel de la presente invención es su baja viscosidad (típicamente 200 Pa·s) a temperatura relativamente baja. La temperatura específica a la que se alcanza esta baja viscosidad dependerá de las condiciones particulares de uso de la composición. En condiciones típicas de uso, se seleccionará una composición en la que la viscosidad alcance este bajo valor a una temperatura de entre 10 °C y 33 °C. Las composiciones desveladas en el presente documento tienen viscosidades típicas de alrededor de 3000 Pa·s a la temperatura corporal y, por tanto, se gelificarán dentro de la cavidad corporal en la que se instilan.

Las realizaciones descritas en detalle anteriormente, se refieren a los usos de hidrogeles en los que se han incorporado agentes farmacéuticamente activos en composiciones aplicables a las disfunciones de la vejiga. Además, está dentro de la presente divulgación el uso de los mismos hidrogeles en los que se ha incorporado la toxina botulínica en tratamientos para patologías neurológicas de los músculos esquelético, cardíaco o liso, tal como el síndrome del intestino irritable. En particular, estas composiciones de hidrogel son útiles en tratamientos en los

que se desea la aplicación de toxina botulínica de liberación prolongada sin la inyección intramuscular de la toxina botulínica. Como se ha descrito anteriormente, la baja viscosidad de estas composiciones a bajas temperaturas permite introducirlas en forma líquida (por ejemplo, mediante jeringa o enema), y su alta viscosidad a temperatura corporal asegura que gelificarán *in situ*, permitiendo la aplicación de liberación prolongada del principio activo toxina botulínica).

También está dentro de la presente divulgación que las composiciones desveladas en el presente documento son útiles para el tratamiento de patologías neurológicas de los músculos esquelético, cardíaco o liso, tales como el Síndrome del Intestino Irritable aplicando a dichos músculos y/o al tejido que los rodea un hidrogel termorreversible mucoadhesivo biocompatible al que se ha incorporado un agente farmacéuticamente activo para el tratamiento de dicha patología neurológica; (por ejemplo, mediante jeringa o enema), sin ninguna etapa de inyectar por vía intramuscular dicho agente farmacéuticamente activo.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar varias realizaciones no limitantes de la invención desvelada en el presente documento. Se presentan los resultados para el uso de las siguientes cuatro composiciones de hidrogel típicas no limitantes (las concentraciones se dan como porcentaje en p/p) como matrices para la administración de un agente farmacéuticamente activo:

"Gel A" se refiere a una composición de hidrogel termorreversible que comprende el 27 % de Poloxámero 407, el 0,2 % de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), el 1% de polietilenglicol de PM 400 (PEG-400) y agua hasta el 100 %;

"Gel B" se refiere a una composición de hidrogel termorreversible que comprende el 20 % de Poloxámero 407, el 0,2 % de carboximetilcelulosa de sodio, el 0,5 % polietilenglicol de PM 20.000, ácido cítrico - tampón citrato (50 mmol l⁻¹, pH 5,2) y agua hasta el 100 %;

"Gel C" se refiere a una composición de hidrogel termorreversible que comprende el 20 % de Poloxámero 407, el 16 % de Poloxámero 188, el 0,2 % de carboximetilcelulosa de sodio, el 1 % de polietilenglicol de PM 3000 y agua hasta el 100 %; y,

"Gel D" se refiere a una composición de hidrogel termorreversible que comprende el 20 % de Poloxámero 407; el 10 % de poloxámero 188; el 0,3 % de κ-carragenano; el 1 % de PEG-400; y agua hasta el 100 %.

Ejemplo 1

Antes de probar la eficacia de la toxina botulínica (BTX) incorporada al Gel A como tratamiento para los trastornos de la vejiga caracterizados por espasmos de la vejiga, se confirmó la actividad de BTX en el gel y después de la liberación del gel.

La actividad de BTX se determinó mediante la administración intramuscular (IM) única de elementos de prueba a ratones (Hsd: ICRFemale), similar al método revelado en Aoki, K. R., "A Comparison of the Safety Margins of Botulinum Neurotoxin Serotypes A, B, and F in Mice", *Toxicol.* 2001, 39, 1815-1820. Se comparó el efecto de la BTX-A disponible comercialmente solubilizada en solución salina o geles, o liberada de geles por solución salina sobre el debilitamiento muscular local (la inyección de solución salina sirvió como control negativo). Los animales de prueba se inyectaron a una dosis de aproximadamente 20 U/kg de peso corporal a un volumen de dosis de 10 µl por animal en la extremidad trasera derecha. Se utilizó un ensayo de abducción de dedos (DAS) para determinar la eficacia del debilitamiento muscular local 48 horas después de la dosificación. La puntuación DAS se llevó a cabo suspendiendo brevemente al animal por la cola para provocar una respuesta de sobresalto característica, es decir, hacer que el animal extienda sus extremidades traseras y abduzca sus respectivos dedos traseros. Ahora se hace referencia a la FIG. 1, que describe esquemáticamente la escala de 5 puntos utilizada para puntuar el grado relativo de paresia muscular inducida por BTX-A. Según esta escala, una puntuación de 0 representa una respuesta normal, mientras que una puntuación de 4 representa la reducción máxima en la abducción de los dedos. La columna de la izquierda en la FIG. 1 ilustra la escala para una pata trasera izquierda no tratada, y la columna derecha ilustra la escala para una pata trasera derecha tratada. Los resultados se resumen en la Tabla 1.

TABLA 1
Resultados de las pruebas de actividad de BTX después de la inyección intramuscular

Grupo (n = 10)	Pata trasera derecha (tratada)		Pata trasera izquierda (sin tratar)	
	Puntuación media	DT		
Puntuación media DT				
Control de solución salina	0	0	0	0
BTX en solución salina	2,5	0,97	0	0
BTX en Gel A	2,3	1,06	0	0

(continuación)

Resultados de las pruebas de actividad de BTX después de la inyección intramuscular				
Grupo (n = 10)	Pata trasera derecha (tratada)		Pata trasera izquierda (sin tratar)	
Liberación de BTX de Gel A	2,3	1,06	0	0
Liberación de BTX de Gel A	2,3	1,25	0	0
Liberación de BTX de Gel A, pH ajustado a 5,2	3	1,05	0	0

Los resultados demuestran que la actividad de BTX inyectada en Gel A o liberada de Gel A es similar a la de BTX en solución salina. Se observó un ligero aumento en la actividad para la liberación de BTX del Gel A que se ajustó el pH (con HCl) a 5,2 (dentro de la prueba DT). Se sabe en la bibliografía que un pH bajo promueve la estabilidad de BTX. Por tanto, se espera que la BTX administrada a la vejiga en Gel A (o formulaciones de gel similares) conserve su actividad biológica dentro del gel y después de su liberación del gel. Además, se espera que el gel aumente la estabilidad de BTX dentro de la vejiga conservando su estructura tridimensional y ajustando las condiciones circundantes (como el pH) para asegurar su máxima estabilidad durante la instilación.

10 Ejemplo 2

El efecto mejorado de BTX después de mezclarlo con los sistemas TheraCoat para el tratamiento de trastornos de la vejiga se demostró en un modelo de rata con cistitis de vejiga. El método de prueba se describe en Chuang, Y.C.; Yoshimura, N.; Huang, C.C.; Wua, M. "Intravesical Botulinum Toxin A Administration Inhibits COX-2 and EP4 Expression and Suppresses Bladder Hyperactivity in Cyclophosphamide-Induced Cystitis in Rats", Eur. Urol. 2008, 56, 159-167. La cistitis crónica se indujo mediante inyección intraperitoneal de ciclofosfamida (se inyectaron 75 mg/kg los días 1, 4 y 7). En el día dos, se insertó un tubo de polietileno (PE-50) en la vejiga de la rata a través de la uretra. La vejiga se drenó y se instiló con gel o solución salina con y sin BTX (1 ml, 20 u/ml de Allergan). El día 8 se anestesió al animal y se examinó la vejiga mediante solicitud de datos POWER LAB mediante un transductor millar insertado en la cúpula de la vejiga. Después de recuperarse de la anestesia, se sujetó suavemente al animal y se conectó el catéter suprapúbico a la bomba de infusión (0,08 ml/min de forma continua) y al transductor de presión para registrar la presión intravesical y para la infusión de solución salina en la vejiga con el fin de provocar micciones repetitivas. Se registraron la amplitud y el intervalo de intercontracción de las contracciones reflejas de la vejiga. Cada grupo de tratamiento comprendía 2-4 animales.

Ahora se hace referencia a la FIG. 2, que presenta gráficos que resumen la amplitud (FIG. 2A) e intervalo de intercontracción (FIG. 2B) de vejiga de rata en experimentos de control en los que las ratas se trataron con solución salina o una formulación en gel que no contenía ningún agente terapéutico. Se obtuvieron resultados similares para todos los tratamientos, lo que sugiere que las formulaciones de gel sin BTX no tienen ningún efecto sobre la vejiga. Ahora se hace referencia a la FIG. 3, que presenta gráficos de amplitud de contracción (FIG. 3A) e intervalo entre contracciones (FIG. 3B) tras la inducción de hiperactividad vesical por inyección intraperitoneal de ciclofosfamida (CYP). La hiperactividad de la vejiga, tal como se muestra en una comparación de los resultados de las ratas tratadas con CYP y solución salina con las del grupo de control tratadas con solución salina sola, se caracteriza por un aumento de la amplitud de las contracciones y una disminución del intervalo entre contracciones. Se demostró que las ratas a las que se les administró BTX reconstituida en solución salina o en formulaciones de gel suprimieron el efecto de la ciclofosfamida mediante la disminución de la amplitud de la contracción y el aumento de los intervalos entre contracciones. Como se muestra en la figura, el tratamiento con BTX incorporado en cualquiera de las cuatro formulaciones de gel probadas tiene un efecto mayor que el tratamiento con BTX reconstituido en solución salina.

REIVINDICACIONES

1. Una composición de hidrogel termorreversible mucoadhesiva biocompatible que incorpora toxina botulínica y que comprende al menos un agente de gelificación térmica inversa que es un poloxámero, y al menos un componente seleccionado del grupo que consiste en potenciadores mucoadhesivos y compuestos espesantes, seleccionados del grupo que consiste en policarbófilo, ácidos poliacrílicos, ácido acrílico reticulado, polimetacrilatos, divinilglicol, polietilenglicol (PEG), óxido de polietileno, copolímero de vinilpirrolidona/acetato de vinilo, celulosa, celulosa microcristalina, derivados de celulosa, gelatina, almidón, derivados de almidón, gomas, fosfato de dicalcio, lactosa, sacarosa, polivinilpirrolidona (PVP), alcoholes polivinílicos (APV), acetato de polivinilo parcialmente hidrolizado (AcPV), polisacáridos, ceras, grasas, derivados de ácidos grasos, ácido hialurónico, quitosano, κ-carragenano, carbómeros, Eudragit y cualquier combinación de los mismos para su uso en el tratamiento de un trastorno de la vejiga, en donde el trastorno de la vejiga está **caracterizado por** espasmos de vejiga, en donde el tratamiento comprende aplicar la composición a una cavidad de la vejiga y en donde la aplicación no comprende ninguna etapa de inyectar toxina botulínica en una pared de dicha vejiga.
2. La composición de hidrogel termorreversible mucoadhesivo biocompatible para el uso según la reivindicación 1, en donde dicho agente de gelificación térmica reversible comprende un poloxámero seleccionado del grupo que consiste en Poloxámero 407, poloxámero 188 y poloxámero 338.
3. La composición de hidrogel termorreversible mucoadhesivo biocompatible para su uso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en la que dicha composición comprende el 27 % (p/p) de Poloxámero 407; el 0,2 % (p/p) de HPMC; el 1 % (p/p) de PEG-400; y el resto del agua.
4. La composición para su uso de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en donde la toxina botulínica se selecciona de toxina botulínica A, toxina botulínica B, toxina botulínica C1, toxina botulínica D, toxina botulínica E, toxina botulínica F y toxina botulínica G.
5. La composición para su uso de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en donde el trastorno se selecciona del grupo que consiste en incontinencia urinaria debido a vejiga inestable o esfínter detrusor inestable; complicaciones de la micción debido a la hiperactividad del detrusor o un cuello de la vejiga hipertrofiado; disfunción neurogénica de la vejiga secundaria a afecciones como la enfermedad de Parkinson, lesión de la médula espinal, accidente cerebrovascular o esclerosis múltiple; y patologías de la vejiga **caracterizadas por** un reflejo de espasmo, vejiga hiperactiva, cistitis intersticial, incontinencia de esfuerzo, incontinencia de urgencia o vejiga neurogénica.

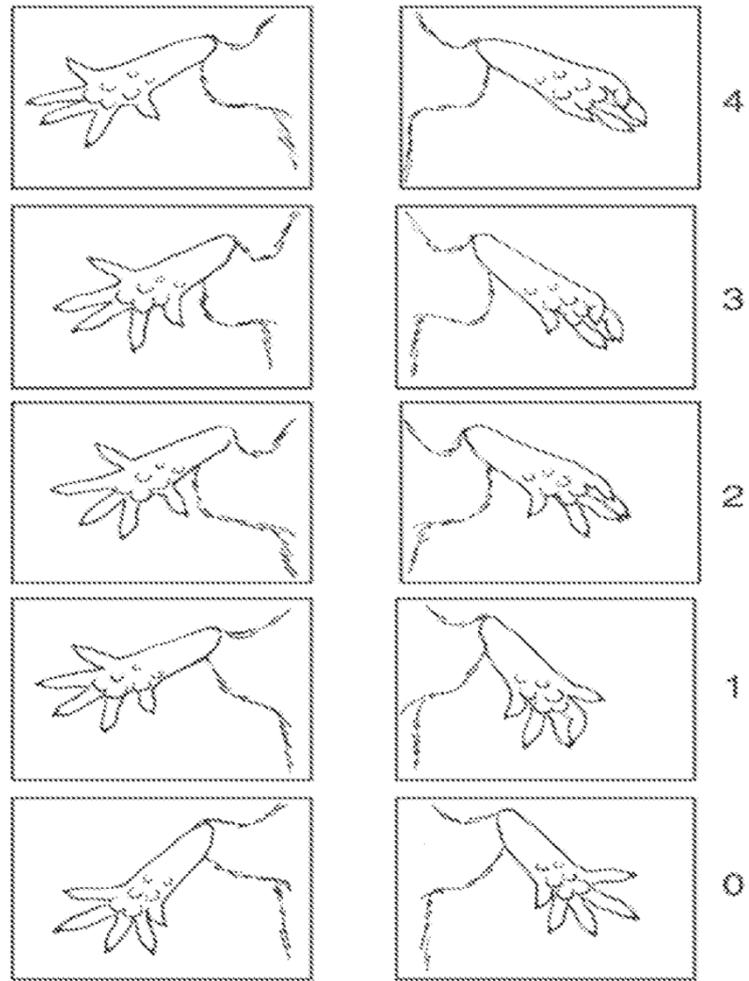


FIG. 1

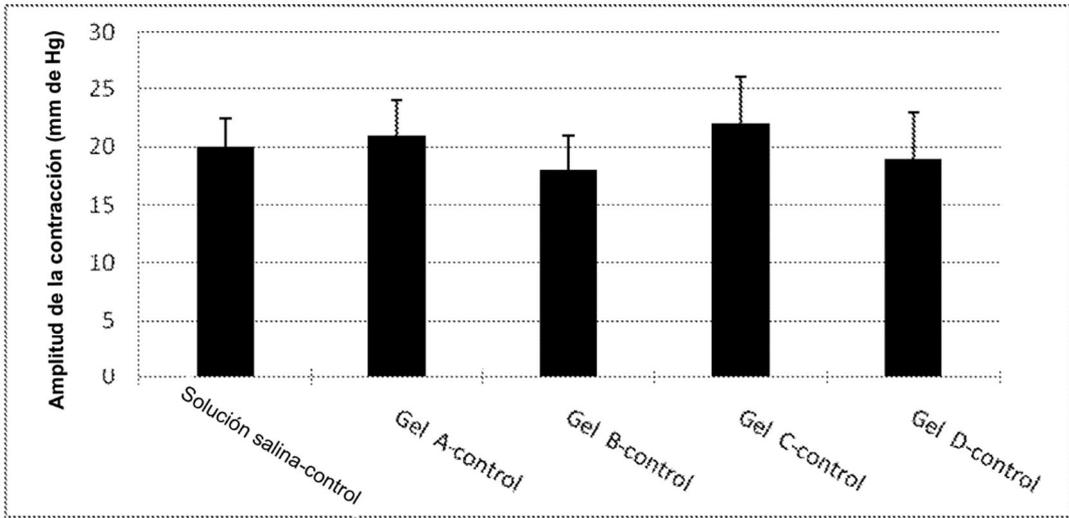


FIG. 2A

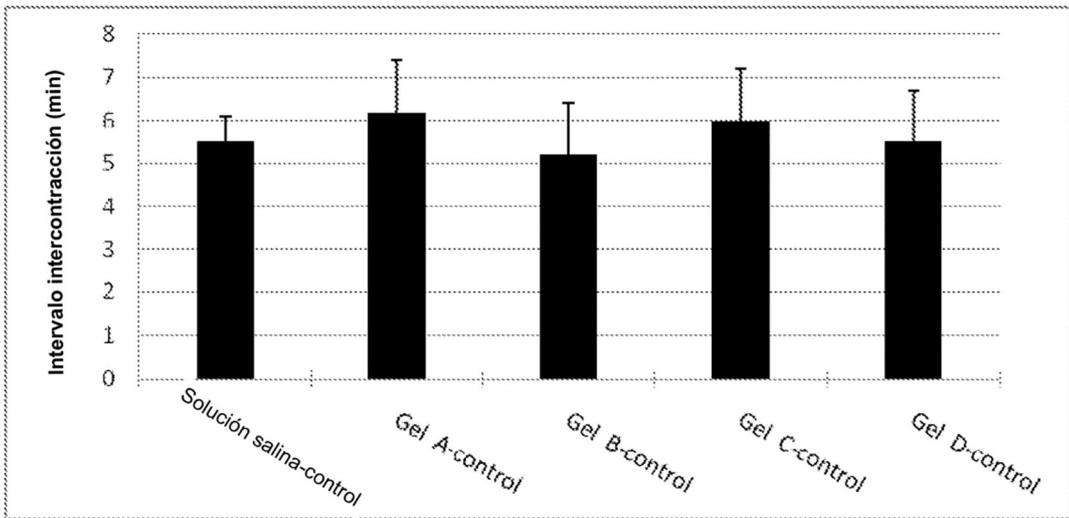


FIG. 2B

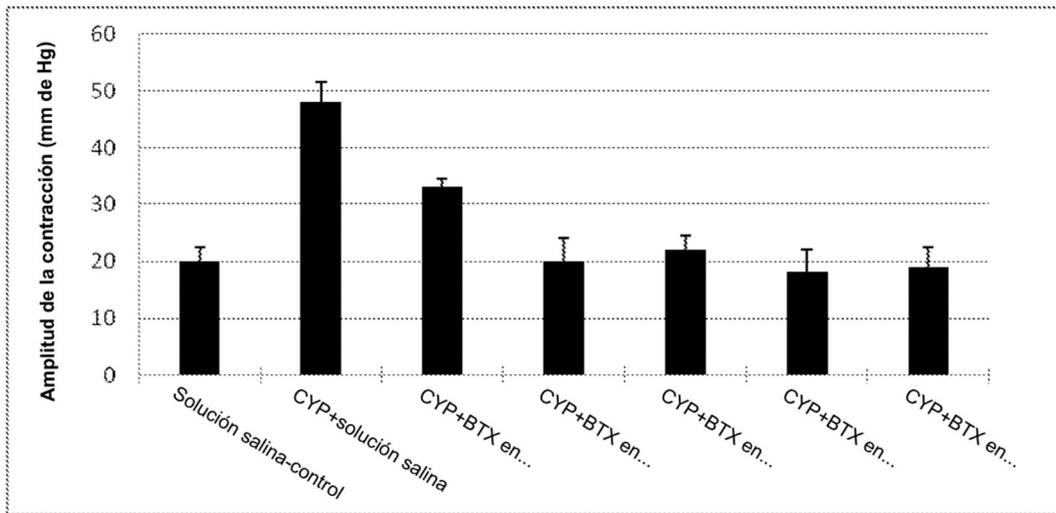


FIG. 3A

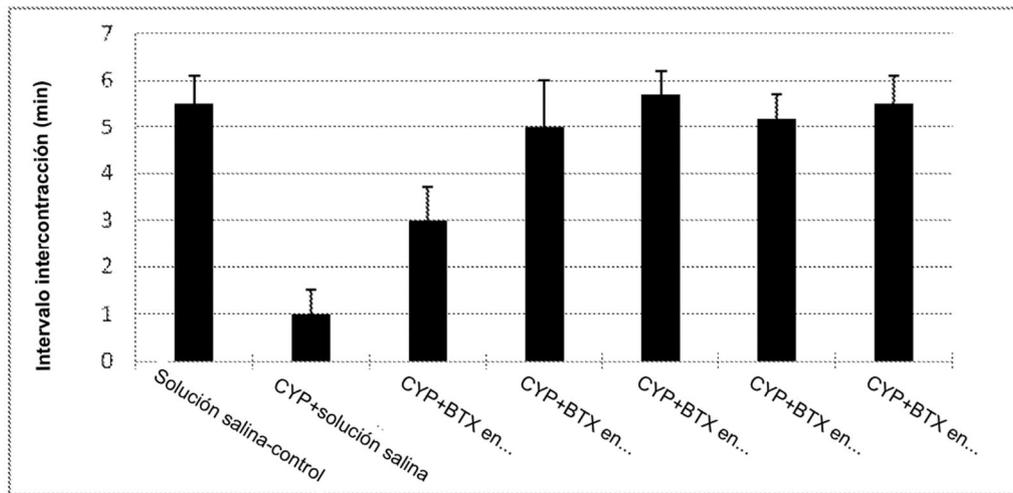


FIG. 3B