

REIVINDICACIONES:

1. Un método de administración de toxina botulínica para lograr un efecto terapéutico de duración prolongada en un individuo con distonía cervical, el método que comprende:

administrar por inyección una primera dosis del tratamiento de una composición estéril inyectable en uno o más de los músculos que causan la distonía cervical en el individuo que necesita tratamiento para lograr el efecto terapéutico después de un primer tratamiento con la composición;

en donde la composición comprende un diluyente farmacéuticamente aceptable adecuado para inyección; y

un componente de toxina botulínica seleccionado del grupo que consiste en una toxina botulínica, un complejo de toxina botulínica o un complejo reducido de toxina botulínica; y

un componente del portador cargado positivamente que comprende una cadena principal de polilisina cargada positivamente que tiene unido covalentemente uno o más grupos de eficiencia cargados positivamente que tienen una secuencia de aminoácidos de $(\text{gly})_p\text{-RGRDDRRQRRR-(gly)}_q$ (SEC ID NO: 1), $(\text{gly})_p\text{-YGRKKRRQRRR-(gly)}_q$ (SEC ID NO: 2) o $(\text{gly})_p\text{-RKKRRQRRR-(gly)}_q$ (SEC ID NO: 3), en donde los subíndices p y q son cada uno independientemente un número entero de 0 a 20;

en donde la dosis del tratamiento total del componente de toxina botulínica administrada al individuo es de 100 U a 450 U;

en donde el portador cargado positivamente no está asociado de forma covalente con el componente de toxina botulínica; y

en donde la primera dosis del tratamiento de la composición administrada por inyección al individuo logra el efecto terapéutico o cosmético de duración prolongada que tiene al menos una duración de efecto de aproximadamente 24 meses, opcionalmente, antes de que se administre una segunda o la siguiente dosis del tratamiento.

2. Un método para tratar la distonía cervical en un individuo que lo necesite, el método que comprende:

administrar al individuo por inyección a uno o más músculos que causan la distonía cervical en el individuo una composición que comprende:

un diluyente farmacéuticamente aceptable para inyección;

un componente de toxina botulínica seleccionado del grupo que consiste en una toxina botulínica, un complejo de toxina botulínica o un complejo reducido de toxina botulínica; y

un componente del portador cargado positivamente que comprende una cadena principal de polilisina cargada positivamente que tiene unido covalentemente uno o más grupos de eficiencia cargados positivamente que tienen una secuencia de aminoácidos de $(\text{gly})_p\text{-RGRDDRRQRRR-(gly)}_q$ (SEC ID NO: 1), $(\text{gly})_p\text{-YGRKKRRQRRR-(gly)}_q$ (SEC ID NO: 2) o $(\text{gly})_p\text{-RKKRRQRRR-(gly)}_q$ (SEC ID NO: 3), en donde los subíndices p y q son cada uno independientemente un número entero de 0 a 20;

en donde el componente de toxina botulínica se administra al individuo en una dosis del tratamiento de 100 U a 450 U;

en el que el portador cargado positivamente está asociado de forma no covalente con el componente botulínico; y

en donde la inyección de la composición proporciona una única dosis del tratamiento que tiene una duración del efecto de al menos aproximadamente 24 semanas para reducir los síntomas de la distonía cervical en el individuo, extendiendo así la duración del intervalo del tratamiento para el individuo.

3. Una composición farmacéutica en una formulación estéril inyectable para su uso en la administración de toxina botulínica para alcanzar un efecto terapéutico de duración prolongada en un individuo con distonía cervical,

dicha composición que comprende un diluyente farmacéuticamente aceptable adecuado para inyección;

un componente de toxina botulínica en una dosis del tratamiento de 100 U a 450 U, en donde dicho componente de toxina botulínica se selecciona del grupo que

consiste en un complejo de toxina botulínica, un complejo reducido de toxina botulínica o una toxina botulínica; y

un componente del portador cargado positivamente que comprende una cadena principal de polilisina cargada positivamente que tiene unido covalentemente uno o más grupos de eficiencia cargados positivamente que tienen una secuencia de aminoácidos de (gly)_p-RGRDDRRQRRR-(gly)_q (SEC ID NO: 1), (gly)_p-YGRKKRRQRRR-(gly)_q (SEC ID NO: 2) o (gly)_p-RKKRRQRRR-(gly)_q (SEC ID NO: 3), en donde los subíndices p y q son cada uno independientemente un número entero de 0 a 20;

en donde el portador cargado positivamente no está asociado de forma covalente con el componente de toxina botulínica; y

en donde dicha dosis del tratamiento de la composición logra el efecto terapéutico de duración prolongada que tiene una duración del efecto de al menos aproximadamente 24 meses en el individuo al que se le administra dicha formulación por inyección.

4. Una composición farmacéutica en una formulación estéril inyectable para uso en la reducción de los síntomas de la distonía cervical en un individuo que lo necesita, dicha composición que comprende:

un componente de toxina botulínica en una dosis de 100 U a 450 U, dicho componente de toxina botulínica se selecciona del grupo que consiste en un complejo de toxina botulínica, un complejo reducido de toxina botulínica o una toxina botulínica,

un componente del portador cargado positivamente que comprende una cadena principal de polilisina cargada positivamente que tiene unido covalentemente uno o más grupos de eficiencia cargados positivamente que tienen una secuencia de aminoácidos de (gly)_p-RGRDDRRQRRR-(gly)_q (SEC ID NO: 1), (gly)_p-YGRKKRRQRRR-(gly)_q (SEC ID NO: 2) o (gly)_p-RKKRRQRRR-(gly)_q (SEC ID NO: 3), en donde los subíndices p y q son cada uno independientemente un número entero de 0 a 20; y

un diluyente farmacéuticamente aceptable para inyección;

en donde el portador cargado positivamente no está asociado de forma covalente con el componente de toxina botulínica; y

en donde dicha dosis de la composición proporciona un único tratamiento que tiene una duración del efecto de al menos aproximadamente 24 semanas para reducir los síntomas de la distonía cervical en el individuo, extendiendo así la duración del intervalo del tratamiento para el individuo.

5. El método de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, o la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 3 o la reivindicación 4, en donde la composición logra el efecto terapéutico de duración prolongada durante al menos aproximadamente 8 meses.
6. El método o composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, en donde la composición comprende toxina botulínica del serotipo A.
7. El método o composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 6, en donde la composición comprende toxina botulínica del serotipo A que tiene un peso molecular de 150 kDa.
8. El método o composición farmacéutica para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde la cadena principal de polilisina cargada positivamente tiene unido covalentemente uno o más grupos de eficiencia cargados positivamente que tienen una secuencia de aminoácidos (gly)_p-RGRDDRRQRRR-(gly)_q (SEC ID NO: 1), en donde los subíndices p y q son cada uno independientemente un número entero de 0 a 20.
9. El método o composición farmacéutica para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde la cadena principal de polilisina cargada positivamente tiene unido covalentemente uno o más grupos de eficiencia cargados positivamente que tienen una secuencia de aminoácidos (gly)_p-YGRKKRRQRRR-(gly)_q (SEC ID NO: 2), en donde los subíndices p y q son cada uno independientemente un número entero de 0 a 20.

10. El método o composición farmacéutica para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde la cadena principal de polilisina cargada positivamente tiene unido covalentemente uno o más grupos de eficiencia cargados positivamente que tienen una secuencia de aminoácidos $(\text{gly})_p\text{-RKKRRQRRR-}(\text{gly})_q$ (SEC ID NO: 3), en donde los subíndices p y q son cada uno independientemente un número entero de 0 a 20.
11. El método o composición farmacéutica para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde (i) los subíndices p y q son cada uno independientemente un número entero de 0 a 8; o (ii) son cada uno independientemente un número entero de 2 a 5.
12. El método o composición farmacéutica para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde el uno o más grupos de eficiencia cargados positivamente están unidos a cualquiera de los extremos, o a ambos extremos, de la cadena principal de polilisina cargada positivamente del portador cargado positivamente.
13. El método o composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 12, en donde el portador cargado positivamente tiene la secuencia de aminoácidos $\text{RKKRRQRRRG-(K)}_{15}\text{-GRKKRRQRRR}$ (SEC ID NO: 4).
14. El método o composición farmacéutica para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde la composición no se dispersa localmente desde el sitio de inyección después de la inyección.
15. El método o composición farmacéutica para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde la dosis del tratamiento de toxina botulínica se administra al individuo en una cantidad de 100 U a 200 U.
16. El método o composición farmacéutica para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde la dosis del tratamiento de toxina botulínica se administra al individuo en una cantidad de 200 U a 300 U.

17. El método o composición farmacéutica para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde la dosis del tratamiento de toxina botulínica se administra al individuo en una cantidad de 300U a 450 U.
18. El método o composición farmacéutica para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en donde la duración del efecto del tratamiento comprende más de 3 meses.
19. El método o composición farmacéutica para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en donde la duración del efecto del tratamiento comprende más de 4 meses.
20. El método o composición farmacéutica para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en donde la duración del efecto del tratamiento comprende más de 5 meses.
21. El método o composición farmacéutica para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en donde la duración del efecto del tratamiento comprende más de 6 meses.
22. El método o composición farmacéutica para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en donde la duración del efecto del tratamiento comprende más de 7 meses.
23. El método o composición farmacéutica para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en donde la duración del efecto del tratamiento comprende más de 8 meses.
24. El método o composición farmacéutica para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en donde la duración del efecto del tratamiento comprende más de 9 meses.
25. El método o composición farmacéutica para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en donde la duración del efecto del tratamiento comprende al menos 6 meses a 10 meses.

26. Una composición estéril inyectable que comprende:
- un componente de toxina botulínica seleccionado del grupo que consiste en una toxina botulínica, un complejo de toxina botulínica o un complejo reducido de toxina botulínica en una cantidad de dosificación seleccionada entre 100 U, 200 U, 300 U o 450 U; y
 - un componente del portador cargado positivamente que comprende una cadena principal de polilisina cargada positivamente que tiene unido covalentemente uno o más grupos de eficiencia cargados positivamente que tienen una secuencia de aminoácidos de (gly)_p-RGRDDRRQRRR-(gly)_q (SEC ID NO: 1), (gly)_p-YGRKKRRQRRR-(gly)_q (SEC ID NO: 2) o (gly)_p-RKKRRQRRR-(gly)_q (SEC ID NO: 3), en donde los subíndices p y q son cada uno independientemente un número entero de 0 a 20; y
 - un diluyente farmacéuticamente aceptable para inyección;
 - en donde el portador cargado positivamente no está asociado de forma covalente con el componente de toxina botulínica; y
 - en donde la composición proporciona un efecto cosmético o terapéutico que perdura durante al menos 24 semanas después de un único tratamiento de un individuo con la composición inyectable.
27. La composición de acuerdo con la reivindicación 26, en donde el portador cargado positivamente tiene una secuencia de aminoácidos RKKRRQRRRG-(K)₁₅-GRKKRRQRRR (SEC ID NO: 4).
28. La composición de acuerdo con la reivindicación 26 o la reivindicación 27, en donde la composición comprende toxina botulínica del serotipo A.
29. La composición de acuerdo con la reivindicación 28, en la que la composición comprende toxina botulínica de serotipo A que tiene un peso molecular de 150 kDa.
30. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 26 a 29, en donde la dosis del tratamiento de toxina botulínica se administra al individuo en una cantidad de 100 U.

31. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 26 a 29, en donde la dosis de tratamiento de toxina botulínica se administra al individuo en una cantidad de 200 U.
32. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 28 a 31, en donde la dosis del tratamiento de toxina botulínica se administra al individuo en una cantidad de 450 U.
33. Un método para tratar un individuo con distonía cervical que necesita un tratamiento con toxina botulínica inyectable, en donde el método de tratamiento comprende un tratamiento que tiene múltiples intervalos de tratamiento con duración prolongada del efecto y un tiempo de duración entre cada intervalo del tratamiento, el tratamiento que comprende:
- administrar por inyección una dosis del tratamiento inicial de una composición estéril inyectable en uno o más músculos que causan distonía cervical en el individuo que necesita tratamiento para lograr un efecto terapéutico de reducir los síntomas de la distonía cervical después del tratamiento inicial con la composición;
 - en donde la composición comprende un diluyente farmacéuticamente aceptable adecuado para inyección;
 - un componente de toxina botulínica seleccionado del grupo que consiste en una toxina botulínica, un complejo de toxina botulínica o un complejo reducido de toxina botulínica; y
 - un componente del portador cargado positivamente que comprende una cadena principal de polilisina cargada positivamente que tiene unido covalentemente uno o más grupos de eficiencia cargados positivamente que tienen una secuencia de aminoácidos de $(\text{gly})_p\text{-RGRDDRRQRRR-(gly)}_q$ (SEC ID NO: 1), $(\text{gly})_p\text{-YGRKKRRQRRR-(gly)}_q$ (SEC ID NO: 2) o $(\text{gly})_p\text{-RKKRRQRRR-(gly)}_q$ (SEC ID NO: 3), en donde los subíndices p y q son cada uno independientemente un número entero de 0 a 20; y
 - en donde el componente de toxina botulínica se administra al individuo en una dosis del tratamiento de 100 U a 450 U;

en donde el portador cargado positivamente no está asociado de forma covalente con el componente de toxina botulínica;

en donde la dosis del tratamiento inicial de la composición administrada por inyección al individuo proporciona una duración terapéutica del efecto que dura hasta al menos aproximadamente 10 meses; y

administrar las siguientes dosis del tratamiento de la composición por inyección al individuo en intervalos de tratamiento que comprenden una duración de más de o igual a 6 meses a al menos aproximadamente 10 meses después de la dosis del tratamiento inicial y entre cada siguiente dosis del tratamiento.

34. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 33 a 35, en donde la composición comprende toxina botulínica del serotipo A.
35. El método de acuerdo con la reivindicación 34, en donde la composición comprende toxina botulínica del serotipo A que tiene un peso molecular de 150 kDa.
36. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 33 a 35, en donde la cadena principal de polilisina cargada positivamente tiene unido covalentemente uno o más grupos de eficiencia cargados positivamente que tienen una secuencia de aminoácidos $(\text{gly})_p\text{-RGRDDRRQRRR-(gly)}_q$ (SEC ID NO: 1), en donde los subíndices p y q son cada uno independientemente un número entero de 0 a 20.
37. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 33 a 35, en donde la cadena principal de polilisina cargada positivamente tiene unido covalentemente uno o más grupos de eficiencia cargados positivamente que tienen una secuencia de aminoácidos $(\text{gly})_p\text{-YGRKKRRQRRR-(gly)}_q$ (SEC ID NO: 2), en donde los subíndices p y q son cada uno independientemente un número entero de 0 a 20.
38. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 33 a 35, en donde la cadena principal de polilisina cargada positivamente tiene unido covalentemente uno o más grupos de eficiencia cargados positivamente que tienen una secuencia de aminoácidos $(\text{gly})_p\text{-RKKRRQRRR-(gly)}_q$ (SEC ID NO: 3), en donde los subíndices p y q son cada uno independientemente un número entero de 0 a 20.

39. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 33 a 38, en donde (i) los subíndices p y q son cada uno independientemente un número entero de 0 a 8; o (ii) son cada uno independientemente un número entero de 2 a 5.
40. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 33 a 39, en donde el uno o más grupos de eficiencia cargados positivamente están unidos a cualquiera de los extremos, o a ambos extremos, de la cadena principal de polilisina cargada positivamente del portador cargado positivamente.
41. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 33 a 35, en donde el portador cargado positivamente tiene una secuencia de aminoácidos RKKRRQRRRG-(K)₁₅-GRKKRRQRRR (SEC ID NO: 4).
42. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 33 a 41, en donde la composición no se dispersa localmente desde el sitio de inyección después de la inyección.
43. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 33 a 42, en donde la toxina botulínica se administra al individuo en una cantidad de 100 U a 200 U.
44. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 33 a 42, en donde la toxina botulínica se administra al individuo en una cantidad de 200 U a 300 U.
45. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 33 a 42, en donde la toxina botulínica se administra al individuo en una cantidad de 300 U a 450 U.
46. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 33 a 45, en donde la duración del intervalo del tratamiento comprende más de 3 meses.
47. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 33 a 45, en donde la duración del intervalo del tratamiento comprende más de 4 meses.
48. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 33 a 45, en donde la duración del intervalo del tratamiento comprende más de 5 meses.

49. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 33 a 45, en donde la duración del intervalo del tratamiento comprende más de 6 meses.
50. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 33 a 45, en donde la duración del intervalo del tratamiento comprende más de 7 meses.
51. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 33 a 45, en donde la duración del intervalo del tratamiento comprende más de 8 meses.
52. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 33 a 45, en donde la duración del intervalo del tratamiento comprende más de 9 meses.
53. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 33 a 45, en donde la duración del intervalo del tratamiento comprende al menos 6 meses a 10 meses.