

REIVINDICACIONES

Habiendo así especialmente descripto y determinado la naturaleza de la presente invención y la forma en que la misma ha de ser llevada a la práctica, se declara reivindicar como
5 de propiedad y derecho exclusivo:

1. Una formulación líquida caracterizada porque comprende agua y los siguientes componentes

toxina botulínica

albúmina sérica humana

10 ácido hialurónico,

alditol;

donde:

la formulación líquida comprende un agente quelante; o

la formulación líquida comprende un agente quelante y una sal metálica seleccionada
15 entre una sal de calcio, magnesio, zinc y sus mezclas; o bien

dicha albúmina sérica humana ha sido sometida al siguiente proceso que comprende los pasos (a) y (c) o los pasos (b) y (c):

puesta en contacto de la albúmina sérica humana con un agente quelante para obtener una mezcla de albúmina sérica humana y el agente quelante

20 puesta en contacto de la albúmina sérica humana con un agente quelante y una sal metálica seleccionada entre calcio, magnesio o zinc, y sus mezclas, para obtener una mezcla de albúmina sérica humana, el agente quelante y la sal metálica

eliminar el agente quelante de la mezcla obtenida en el paso (a) o en el paso (b) mediante diálisis, filtración, filtración de flujo cruzado o ultrafiltración, preferentemente mediante diálisis; o
25 bien

la formulación líquida se ha sometido al siguiente proceso que comprende los pasos (d) y (f) o los pasos (e) y (f):

(d) poner en contacto una formulación líquida que comprenda los componentes (i) a (iv) con un agente quelante para obtener una mezcla de dicha formulación líquida y el agente
30 quelante;

(e) poner en contacto una formulación líquida que comprenda los componentes i) a iv) con un agente quelante y una sal metálica seleccionada entre calcio, magnesio o zinc, o una mezcla de los mismos, para obtener una mezcla de dicha formulación líquida, el agente quelante y la sal metálica

35 (f) eliminar el agente quelante de la mezcla obtenida en el paso (d) o en el paso (e)

mediante diálisis, filtración, filtración de flujo cruzado o ultrafiltración, preferentemente mediante diálisis.

2. Una formulación líquida caracterizada porque comprende agua y los siguientes componentes

5 toxina botulínica,
 albúmina sérica humana,
 ácido hialurónico,
 alditol, donde el alditol es sorbitol.

10 3. La formulación líquida de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, caracterizada porque comprende además uno o ambos de los componentes (v) y (vi):
 agente de tonicidad,
 agente búfer.

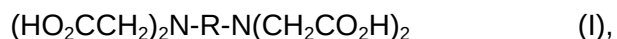
15 4. La formulación líquida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque la toxina botulínica es un complejo de neurotoxina botulínica; o bien
 donde la toxina botulínica es una neurotoxina botulínica libre de proteínas complejantes;
 o donde la toxina botulínica es del serotipo A; o

 cuando la toxina botulínica sea neurotoxina botulínica del serotipo A libre de proteínas complejantes; o
 cuando la toxina botulínica sea del serotipo A y esté presente en una concentración de 1-
20 1000 U/ml; o bien

 donde la toxina botulínica es neurotoxina botulínica del serotipo A libre de proteínas complejantes y está presente en una concentración de 1-1000 U/ml.

25 5. La formulación líquida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada porque la albúmina sérica humana está presente en la formulación líquida a una concentración de 0.001-1.00% p/v.

30 6. La formulación líquida de acuerdo con la reivindicación 1 o cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, en lo que depende de la reivindicación 1, caracterizada porque el agente quelante se selecciona del grupo que consiste en ácidos aminopolicarboxílicos que tienen de tres a seis grupos funcionales de ácido carboxílico, citrato, porfirinas, N,N,N',N'-tetrakis(2-piridinilmetil)-1,2-etanodiamina (TPEN), trietilentetramina (TETA), y mezclas de los mismos,
 preferentemente donde el agente quelante es un ácido aminopolicarboxílico de fórmula general (I):



35 donde R no comprende ningún grupo de ácido carboxílico o comprende uno o dos grupos de ácido carboxílico; el ácido aminopolicarboxílico se selecciona preferentemente del grupo

formado por el ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), etilenglicol-bis(β -aminoéter)-N, N,N',N'-tetraacético (EGTA), ácido 1,2-bis(o-aminofenoxi)etano-N,N,N',N'-tetraacético (BAPTA), ácido dietilentriaminopentaacético (DTPA), trietilentetramina-hexaacetato (TTHA) y mezclas de los mismos; o

5 donde el agente quelante es el ácido 2,2',2''-nitrilotriacético.

7. La formulación líquida de acuerdo con la reivindicación 1 o de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 3 a 6, en lo que depende de la reivindicación 1, caracterizada porque la sal metálica está presente en la formulación líquida en una cantidad de 0.01-100 mM; o donde la sal metálica es cloruro de calcio y está presente en la formulación líquida en una
10 cantidad de 0.01-100 mM.

8. La formulación líquida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizada porque la formulación líquida contiene iones Fe^{3+} en una concentración inferior a 1 μM , preferentemente inferior a 500 nM, y más preferentemente inferior a 250 nM y/o la concentración de triptófano y N-acetil-triptófano en la formulación líquida no es superior a 50 μM ,
15 preferentemente no más de 20 μM , más preferentemente no más de 10 μM , aún más preferentemente no más de 1 μM , y lo más preferentemente 0 μM , de triptófano y N-acetil-triptófano (concentración total tanto de Trp como de N-AcTrp).

9. La formulación líquida de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizada porque
20 el ácido hialurónico no está reticulado; o

 el ácido hialurónico está presente en una concentración de 2 a 10 mg/ml y el ácido hialurónico no está reticulado; o bien

 el ácido hialurónico está presente en una concentración de 2 a 10 mg/ml y donde el ácido hialurónico está reticulado.

10. La formulación líquida de acuerdo con la reivindicación 1 o de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 3 a 9, en lo que depende de la reivindicación 1, caracterizada porque el alditol se selecciona entre glicerol, manitol, isomaltitol, lactitol, sorbitol, xilitol, treitol, eritritol y arabitól, preferentemente entre manitol y sorbitol.

11. La formulación líquida de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizada
30 porque el alditol está presente en una concentración de 20 a 100 mg/ml.

12. La formulación líquida de una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 11, caracterizada porque

 (v) el agente de tonicidad está presente en la formulación líquida en una cantidad de 0.01-2.0% p/v, o donde el agente de tonicidad es cloruro sódico, o donde el agente de tonicidad es
35 cloruro sódico y está presente en la formulación líquida en una cantidad de 0.01-2.0% p/v;

el agente búfer está presente en la formulación líquida en una concentración de 1-100 mM, o donde el agente búfer es ácido cítrico, un aminoácido, fosfato o una mezcla de los mismos, o donde el agente búfer es histidina, o donde el agente búfer es histidina, fosfato o una mezcla de los mismos, y la histidina y el fosfato están presentes en la formulación líquida en una
5 concentración de 1-100 mM.

13. La formulación líquida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizada porque el pH de la formulación líquida está en el intervalo de 5.0 a 8, preferentemente de 5.5 a 6.5.

14. Un método de elaboración de la formulación líquida definida en la reivindicación 1
10 o en cualquiera de las reivindicaciones 3 a 13, en lo que depende de la reivindicación 1, caracterizado porque comprende

mezclar los componentes (i) a (iv) y opcionalmente (v) y/o (vi) en un líquido que comprende agua; y

un agente quelante; o

15 un agente quelante y una sal metálica seleccionada entre una sal de calcio, magnesio, zinc y sus mezclas; o bien

donde el método comprende los pasos (a) y (c) o los pasos (b) y (c):

contactar la albúmina de suero humano con un agente quelante para obtener una mezcla de albúmina de suero humano y el agente quelante;

20 poner en contacto dicha albúmina de suero humano con un agente quelante y una sal metálica seleccionada entre calcio, magnesio o zinc, o una mezcla de los mismos, para obtener una mezcla de albúmina de suero humano, el agente quelante y la sal metálica; y

eliminar el agente quelante de la mezcla obtenida en el paso (a) o en el paso (b) mediante diálisis, filtración, filtración de flujo cruzado o ultrafiltración, preferentemente mediante diálisis; o
25 bien

donde el método comprende los pasos (d) y (f) o los pasos (e) y (f):

(d) poner en contacto una formulación líquida que comprenda los componentes (i) a (iv) con un agente quelante para obtener una mezcla de dicha formulación líquida y el agente quelante;

30 (e) poner en contacto una formulación líquida que comprenda los componentes i) a iv) con un agente quelante y una sal metálica seleccionada entre calcio, magnesio o zinc, o mezclas de los mismos, para obtener una mezcla de dicha formulación líquida, el agente quelante y la sal metálica;

(f) eliminar el agente quelante de la mezcla obtenida en el paso (d) o en el paso (e)
35 mediante diálisis, filtración, filtración de flujo cruzado o ultrafiltración, preferentemente mediante

diálisis;

preferentemente, cuando la puesta en contacto en el paso a) o b) se realice mezclando la composición que comprende albúmina de suero humano con el agente quelante o el agente quelante y la sal metálica, o cuando la puesta en contacto en los pasos d) y e) se realice mezclando una formulación líquida que comprenda los componentes i) a iv) con el agente quelante o el agente quelante y la sal metálica, de modo que la concentración del agente quelante en la formulación líquida sea de 1 mM - 500 mM;

o

un método para hacer la formulación líquida como se define en la reivindicación 2 o en cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5 y 8 a 13, en lo que depende de la reivindicación 2, que comprende:

mezclar los componentes (i) a (iv) y opcionalmente (v) y/o (vi) en un líquido que comprende agua.

15. La formulación líquida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para usarse en terapia, en particular para usarse en el tratamiento de enfermedades neuromusculares, dolor, sialorrea, hiperhidrosis, trastornos urológicos y trastornos neurológicos;

o

el uso de la formulación líquida de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 en una aplicación cosmética; o

un método de tratamiento de una enfermedad o afección, que comprende la administración de una cantidad eficaz de la formulación líquida de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 a una persona que la necesite.