

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 398 904**

51 Int. Cl.:

A61K 38/48 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.03.2009 E 11179527 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.12.2012 EP 2392344**

54 Título: **Técnica de administración de línea de sutura utilizando toxinas botulínicas**

30 Prioridad:

03.04.2008 US 62372

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

22.03.2013

73 Titular/es:

**ALLERGAN, INC. (100.0%)
2525 Dupont Drive
Irvine, CA 92612, US**

72 Inventor/es:

BLUMENFELD, ANDREW M.

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 398 904 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

Técnica de administración de línea de sutura utilizando toxinas botulínicas

Antecedentes

5 La presente invención se refiere a un enfoque novedoso para tratar un dolor craneal, por ejemplo, una cefalea, utilizando puntos de referencia específicos del paciente. En un aspecto, la presente invención se refiere a la administración de toxinas clostridiales, tales como neurotoxinas botulínicas, a un paciente que sufre una cefalea, cuando la ubicación de administración de la toxina botulínica se encuentra en el entorno de al menos una línea de sutura, y está basada en la misma, del cráneo del paciente.

10 Se continúa explorando la fisiopatología de diversas afecciones de dolor craneal, tal como las cefaleas. Una cefalea es un dolor en la cabeza, tal como en el cuero cabelludo, en la cara, en la frente o en el cuello, y puede ser clasificado como una cefalea primaria o una cefalea secundaria. Una cefalea primaria es una cefalea que no está causada por otra afección. Al contrario, una cefalea secundaria es debida a una enfermedad o afección médica, tal como una enfermedad, una infección, una lesión, una apoplejía u otra anomalía. Por lo tanto, con una cefalea secundaria existe un trastorno primario subyacente que produce la cefalea como un síntoma de ese trastorno subyacente.

15 Las cefaleas se clasifican adicionalmente en diversos tipos de cefaleas, tal como cefalea por tensión, cefalea cervicogénica, cefalea por sinusitis, cefalea en racimo, cefalea migrañosa, cefalea crónica progresiva, cefalea hormonal, por ejemplo.

20 Una cefalea por tensión es un tipo común de cefalea primaria. Los pacientes que padecen cefalea por tensión declaran a menudo que se experimenta dolor en la frente, en la parte trasera de la cabeza y el cuello, o en ambas regiones. Se ha descrito como una sensación de apriete, como si su cabeza estuviese en un torno o como si alguien estuviese apretando una correa colocada en torno a la circunferencia de la cabeza. Es habitual el dolor en los hombros o en el cuello en personas que se quejan de cefaleas por tensión. En algunas personas puede producirse un síndrome de cefalea mixta, es decir, una combinación de cefaleas por tensión y migrañosas.

25 Algunas cefaleas son cefaleas secundarias. Por ejemplo, una cefalea cervicogénica es una cefalea que se debe a un problema de cuello, tal como una anomalía de los músculos del cuello, lo que puede ser consecuencia de una mala postura prolongada, artritis, lesiones de la parte superior de la columna vertebral, o de un trastorno de la columna cervical. Típicamente, las personas que sufren cefaleas cervicogénicas no evidencian hallazgos patológicos en rayos X o en una formación de imágenes de resonancia magnética del cuello, confundiendo adicionalmente la fuente o la causa de su dolor. Se supone que el dolor puede provenir de diversas estructuras en la parte superior de la columna cervical. También se especula que los músculos del cuello pueden estar implicados en la generación de dolor, puede indicarse que el dolor es unilateral y puede acompañar un intervalo reducido de movimiento del cuello. Un fuerte indicador de una cefalea cervicogénica es que la cefalea puede ser provocada por palpación o presión sobre los músculos del occipucio (porción posterior de la cabeza) o en el cuello. En consecuencia, en algunos casos, una cefalea cervicogénica puede estar provocada por movimientos concretos del cuello o al colocar la cabeza en una posición concreta.

40 Una cefalea por sinusitis causa dolor en la parte delantera de la cabeza y de la cara y se debe a una inflamación de diversos pasajes sinusales que se encuentran detrás de las mejillas, de la nariz y de los ojos. El dolor asociado con una cefalea por sinusitis tiende a ser peor cuando un paciente se inclina hacia delante (es decir, mueve la cara hacia el suelo, cuando está derecho) y cuando se despierta después de dormir. Se documenta habitualmente un goteo posnasal, una garganta dolorida, y una secreción nasal junto con un dolor de cabeza y facial.

45 Las cefaleas crónicas progresivas (también conocidas como cefaleas de tracción o inflamatorias) son cefaleas que empeoran y se producen más frecuentemente con el paso del tiempo. Se piensa que la cefalea crónica progresiva, uno de los tipos menos frecuentes de cefalea, es el resultado de una enfermedad o trastorno no especificado del cerebro o del cráneo.

Las cefaleas hormonales son cefaleas particulares sufridas por mujeres asociadas con niveles cambiantes de hormonas que se producen durante la menstruación, el embarazo, y la menopausia. Además, los cambios hormonales inducidos químicamente surgen como consecuencia de la administración de píldoras anticonceptivas o progesterona sintética inyectada, también pueden provocar cefaleas en algunas mujeres.

50 Una cefalea en racimo es una cefalea que afecta a un lado de la cabeza (unilateral) y también puede incluir lagrimeo de los ojos y congestión nasal. Las cefaleas en racimo se producen de forma reiterada cada día aproximadamente al mismo tiempo durante varias semanas y luego no se vuelven a producir. Se ha postulado que las cefaleas en racimo pueden estar relacionadas con una liberación repentina de histamina o serotonina por los tejidos corporales. Los síntomas pueden incluir hinchazón bajo el ojo, o en torno al mismo, normalmente el mismo lado que la cefalea, al igual que lágrimas excesivas y un ojo rojo en el lado afectado. También puede manifestarse rinorrea (moqueo nasal) o congestión nasal (se produce normalmente en solo un lado de la nariz, el mismo lado que la cefalea) en personas

que sufren cefaleas en racimo. El dolor de cabeza por cefaleas en racimo se ha descrito como un dolor agudo constante o un ardor que se produce de forma característica en un lado de la cabeza, empeorando el dolor rápidamente después de su inicio, alcanzando su punto máximo en menos de aproximadamente 10 minutos y dura hasta aproximadamente 2 horas.

5 Las cefaleas migrañosas habitualmente se asocian con un dolor intenso pulsante o punzante en un área de la cabeza. En algunas personas, la cefalea está acompañada de una sensibilidad extrema a la luz y al sonido, náuseas, y vómitos. En determinados pacientes, el inicio de una migraña puede predecirse porque la cefalea migrañosa está precedida por un "aura", es decir, alteraciones visuales que aparecen como destellos lumínicos, hormigueo en un brazo o una pierna, o una pérdida temporal de la visión. El dolor migrañoso puede ser simplemente
10 insoportable y puede incapacitar a una persona durante horas o incluso días. La migraña puede clasificarse en migrañas crónicas o episódicas. Las personas que sufren migrañas crónicas experimentan una migraña durante quince días o más cada mes durante más de tres meses. Las personas que sufren migrañas episódicas experimentan una migraña menos de 15 días cada mes. En algunos casos, las migrañas episódicas aumentan en frecuencia hasta migrañas diarias o casi diarias, a menudo sin las características normales de una migraña, tal como náuseas o sensibilidad a la luz, dando lugar a lo que se denomina migrañas transformadas o evolucionadas. El
15 tratamiento de las migrañas puede incluir la administración de antidepresivos, medicaciones anticonvulsivas experimentadas o fármacos cardiovasculares, aunque el uso de estos tratamientos no garantiza de ninguna manera a una persona un alivio completo. Dependiendo de la persona, diversos desencadenantes inician el comienzo de una cefalea migrañosa. Ejemplos de desencadenantes incluyen falta de alimentación o sueño, exposición a la luz o irregularidades hormonales (en mujeres). Se sabe que la ansiedad, el estrés, o la relajación después del estrés, cambios en el clima, la estación, la altitud, la presión barométrica o la zona horaria (cambio de horario) proporcionan una cefalea migrañosa.

En muchos casos, los triptanes (fármacos basados en triptamina) se usan como medicación abortiva en el
25 tratamiento de migrañas y de cefaleas en racimo, es decir, se administran a un paciente tan pronto como el paciente siente el inicio de una cefalea. Aunque son eficaces para tratar episodios individuales específicos de cefaleas, no son ni preventivos ni una cura. Los triptanes recetados habitualmente incluyen sumatriptán (IMITREX, IMIGRAN) y naratriptán (AMERGE, NARAMIG) y zolmitriptán (ZOMIG).

Se han dado a conocer otros procedimientos para tratar las cefaleas que usan, por ejemplo, toxinas clostridiales. El
30 uso actual de las toxinas botulínicas en el tratamiento de migrañas implica inyecciones en músculos superficiales y en tejido subcutáneo de la cara y de la cabeza.

El género *Clostridium* tiene más de ciento veintisiete especies, agrupadas según su morfología y funciones. La bacteria anaeróbica grampositiva *Clostridium botulinum* produce una neurotoxina polipéptida potente, toxina botulínica, que provoca una enfermedad neuroparalítica en seres humanos y animales denominada botulismo. Las esporas de *Clostridium botulinum* se encuentran en la tierra y pueden crecer en receptores mal esterilizados y
35 sellados de alimentos de fábricas caseras de conservas, que son la causa de muchos de los casos de botulismo. Los efectos del botulismo normalmente aparecen 18 a 36 horas después de comer los productos alimentarios infectados con un cultivo o esporas de *Clostridium botulinum*. La toxina botulínica puede pasar, por lo visto, sin atenuación a través del revestimiento del intestino y atacar a neuronas motoras periféricas. Los síntomas de una intoxicación por toxinas botulínicas pueden ir a más desde una dificultad para andar, tragar, y hablar hasta una parálisis de los músculos respiratorios y la muerte.

Aproximadamente 50 picogramos de una toxina botulínica tipo A disponible comercialmente (un complejo de neurotoxina purificada disponible en Allergan, Inc., de Irvine, California, EE. UU. bajo el nombre comercial de BOTOX® en viales de 100 unidades) es una DL₅₀ en ratones (es decir, 1 unidad). Una unidad de BOTOX® contiene
45 aproximadamente 50 picogramos (aproximadamente 56 atomoles) de complejo de toxina botulínica tipo A. De modo interesante, en una base molar, la toxina botulínica tipo A es de aproximadamente 1.800 millones de veces más letal que la difteria, aproximadamente 600 millones de veces más letal que el cianuro sódico, aproximadamente 30 millones de veces más que la toxina de cobra y aproximadamente 12 millones de veces más letal que la cólera. Singh, *Critical Aspects of Bacteria/Protein Toxins*, páginas 63-84 (capítulo 4) de *Natural Toxins II*, editado por B.R. Singh et al., Plenum Press, Nueva York, EE. UU. (1976) (en el que la DL₅₀ de la toxina botulínica tipo A de 0,3 ng, equivalente a 1 unidad, es corregida por el hecho de que aproximadamente 0,05 ng de BOTOX® equivale a 1
50 unidad). Una unidad (U) de toxina botulínica está definida como la DL₅₀ tras una inyección intraperitoneal en ratonas Swiss Webster con un peso de 18 a 20 gramos cada una.

Se han caracterizado siete neurotoxinas botulínicas inmunológicamente distintas, siendo estas respectivamente los serotipos de neurotoxina botulínica A, B, C₁, D, E, F y G, cada uno de los cuales se distingue por la neutralización
55 con anticuerpos específicos de tipo. Los distintos serotipos de la toxina botulínica varían en las especies animales en las que afectan la gravedad y la duración de la parálisis que provocan. Por ejemplo, se ha determinado que la toxina botulínica tipo A es 500 veces más potente, según se mide por la tasa de parálisis producida en la rata, que la toxina botulínica tipo B. Además, se ha determinado que la toxina botulínica tipo B es no tóxica en primates con una dosis de 480 U/kg que es aproximadamente 12 veces la DL₅₀ para primates para la toxina botulínica tipo A. Moyer et al., *Botulinum Toxin Type 8: Experimental and Clinical Experience*, al comienzo del capítulo 6, páginas 71-85 de
60

“Therapy With Botulinum Toxin”, editado por Jankovic, J. et al. (1994), Marcel Dekker, Inc. Se conoce en la técnica que la toxina botulínica tipo B puede administrarse de forma eficaz y segura a seres humanos en dosis de 15.000 unidades o más, incluso hasta 25.000 unidades con dosis repetidas a lo largo de hasta 56 meses. Kumar R y Seeberger LC., “Long-term safety, efficacy, and dosing of botulinum toxin type B (MYOBLOC®) in cervical dystonia (CD) and other movement disorders”, *Mov Disord* 2002; 17 (supl 5): S292-S293. La toxina botulínica se une, por lo visto, a neuronas motoras de alta afinidad con las colinérgicas, está translocada en la neurona, y bloquea la liberación de la acetilcolina. Puede tener lugar una absorción adicional a través de receptores de baja afinidad, al igual que mediante fagocitosis y pinocitosis.

Con independencia del estereotipo, el mecanismo molecular de intoxicación por toxinas parece ser similar e implica al menos tres etapas o fases. En la primera etapa del procedimiento, la toxina se une a la membrana presináptica de la neurona objetivo a través de una interacción específica entre la cadena pesada, cadena H, y un receptor de superficie celular; se piensa que el receptor es distinto para cada tipo de toxina botulínica y para la toxina tetánica. El segmento terminal de carboxilo de la cadena H, H_C, parece ser importante para la selección de la toxina en la superficie celular. En la segunda etapa, la toxina cruza la membrana de plasma de la célula envenenada. La toxina es rodeada en primer lugar por la célula mediante endocitosis mediada por receptores, y se forma un endosoma que contiene la toxina. Entonces, la toxina escapa el endosoma al citoplasma de la célula. Se piensa que esta etapa está mediada por el segmento terminal de amino de la cadena H, H_N, que desencadena un cambio de conformación de la toxina en respuesta a un pH de aproximadamente 5,5 o menor. Se conoce que los endosomas poseen una bomba de protones que reducen el pH intraendosómica. El cambio de conformación expone residuos hidrófobos en la toxina, que permite que la toxina se incruste en la membrana endosomal. Entonces, la toxina (o como mínimo la cadena ligera) se transloca a través de la membrana endosomal en el interior del citoplasma.

La última etapa del mecanismo de la actividad de la toxina botulínica parece suponer la reducción del enlace de disulfuro que une la cadena pesada, cadena H, y la cadena ligera, cadena L. Toda la actividad tóxica de las toxinas botulínicas y tetánicas está contenida en la cadena L de la holotoxina; la cadena L es una endopeptidasa de cinc (Zn²⁺) que escinde de forma selectiva proteínas esenciales para el reconocimiento y el acoplamiento de vesículas que contienen neurotransmisores con la superficie citoplásmica de la membrana de plasma. La neurotoxina tetánica, las toxinas botulínicas tipos B, D, F y G, provocan la degradación de sinaptobrevina (también denominada proteína de membrana asociada a la vesícula (VAMP)), una proteína de membrana sinaptosomal. La mayor parte de la VAMP presente en la superficie citoplásmica de la vesícula sináptica es eliminada como resultado de uno cualquiera de estos sucesos de escisión. El serotipo A y E de la toxina botulínica escinde SNAP-25. Originalmente se pensó que el serotipo C₁ de la toxina botulínica escindía sintaxina, pero se descubrió que escindía sintaxina y SNAP-25. Cada una de las toxinas botulínicas escinde un enlace distinto, excepto la toxina botulínica tipo B (y la toxina tetánica) que escinde el mismo enlace. Cada una de estas escisiones bloquea el proceso de acoplamiento vesícula-membrana, evitando de ese modo la exocitosis del contenido de la vesícula.

Las toxinas botulínicas han sido utilizadas en entornos clínicos para el tratamiento de trastornos neuromusculares caracterizados por músculos esqueléticos hiperactivos (es decir, trastornos motrices). Hace casi veinte años, en 1989, la U.S. Food and Drug Administration autorizó un complejo de toxina botulínica tipo A para el tratamiento de blefaroespasma, estrabismo y espasmo hemifacial. Subsiguientemente, la FDA también autorizó una toxina botulínica tipo A para el tratamiento de distonía cervical y para el tratamiento de líneas glabellares, y una toxina botulínica tipo B también fue aprobada para el tratamiento de distonía cervical. Por lo visto, los serotipos no tipo A de toxina botulínica tienen una menor potencia y/o una menor duración de actividad en comparación con la toxina botulínica tipo A. Los efectos clínicos de la toxina botulínica tipo A intramuscular periférica son vistos normalmente en menos de una semana desde la inyección. La duración típica del alivio sintomático desde una única inyección intramuscular de toxina botulínica tipo A tiene una media de aproximadamente tres meses, aunque se han documentado periodos significativamente más prolongados de actividad terapéutica.

Aunque todos los serotipos de toxina botulínica inhiben, por lo visto, la liberación del neurotransmisor acetilcolina en la unión neuromuscular, lo hacen al afectar a distintas proteínas neurosecretoras y/o al escindir estas proteínas en distintas ubicaciones. Por ejemplo, ambas toxinas botulínicas tipos A y E escinden la proteína asociada sinaptosomal (SNAP-25) de 25 kiloDalton (kD), pero tienen como objetivo distintas secuencias de aminoácidos dentro de esta proteína. La toxina botulínica tipos B, D, F y G actúan sobre la proteína asociada a la vesícula (VAMP, también denominada sinaptobrevina), escindiendo cada serotipo la proteína en una ubicación distinta. Finalmente, se ha demostrado que la toxina botulínica tipo C₁ ha escindido tanto la sintaxina como la SNAP-25. Estas diferencias en el mecanismo de acción pueden afectar a la potencia relativa y/o la duración de acción de los diversos serotipos de toxina botulínica. Por lo visto, se puede encontrar un sustrato para una toxina botulínica en una variedad de distintos tipos de célula. Véase, por ejemplo, *Biochem J* 1; 339 (parte 1): 159-65. 1999, y *MovDisord*, 10(3): 376: 1995 (las células B de islotes pancreáticos contienen al menos SNAP-25 y sinaptobrevina).

El peso molecular de la molécula de proteína de toxina botulínica, para los siete serotipos conocidos de toxina botulínica, es de aproximadamente 150 kD. De modo interesante, las toxinas botulínicas son liberadas por la bacteria clostridial como complejos que comprenden la molécula de proteína de toxina botulínica de 150 kD junto con proteínas no toxinas asociadas. Por lo tanto, el complejo de toxina botulínica tipo A puede ser producido por una bacteria clostridial como formas de 900 kD, 500 kD y 300 kD. Los tipos B y C₁ de toxina botulínica son producidos,

por lo visto, únicamente como un complejo de 700 kD o 500 kD. La toxina botulínica tipo D es producida tanto como complejos de 300 kD como de 500 kD. Finalmente, los tipos E y F de toxina botulínica son producidos únicamente como complejos de aproximadamente 300 kD. Se cree que los complejos (es decir, con un peso molecular superior a aproximadamente 150 kD) contienen una proteína de hemaglutinina no toxina y una proteína no hemaglutinina no toxina y no tóxica. Estas dos proteínas no toxinas (que junto con la molécula de toxina botulínica comprenden el complejo relevante de neurotoxina) pueden actuar para proporcionar estabilidad contra una desnaturalización de la molécula de toxina botulínica, y una protección contra ácidos digestivos cuando se ingiere la toxina. Además, es posible que los complejos más grandes (superiores a aproximadamente 150 kD de peso molecular) puedan tener como resultado una tasa menor de difusión de la toxina botulínica en un punto alejado de una ubicación de inyección intramuscular de un complejo de toxina botulínica.

Los estudios *in vitro* han indicado que la toxina botulínica inhibe una liberación inducida por catión potasio tanto de acetilcolina como de norepinefrina de cultivos de células primarias de tejido del tronco del encéfalo. Además, se ha documentado que la toxina botulínica inhibe la liberación provocada tanto por glicina como por glutamato en cultivos primarios de neuronas de la médula espinal y que en preparaciones de sinaptosoma cerebral la toxina botulínica inhibe la liberación de cada uno de los neurotransmisores acetilcolina, dopamina, norepinefrina (Habermann E., et al., Tetanus Toxin and Botulinum A and C Neurotoxins Inhibit Noradrenaline Release From Cultured Mouse Brain J Neurochem 51(2); 522-527; 1988), CGRP, sustancia P, y glutamato (Sánchez-Prieto, J., et al., Botulinum Toxin A Blocks Glutamate Exocytosis From Guinea Pig Cerebral Cortical Synaptosomes, Eur J Biochem 165; 675-681; 1987). Por lo tanto, cuando se utilizan concentraciones adecuadas, la toxina botulínica bloquea una liberación provocada por estímulo de la mayor parte de neurotransmisores. Véanse, por ejemplo, Pearce, L. B., Pharmacologic Characterization of Botulinum Toxin For Basic Science and Medicine, Toxicol 35(9); 1 373-1 412 en 1393; Bigalke H., et al., Botulinum A Neurotoxin Inhibits Non-Cholinergic Synaptic Transmission in Mouse Spinal Cord Neurons in Culture, Brain Research 360; 318-324; 1985; Habermann E., Inhibition by Tetanus and Botulinum A Toxin of the release of [3H] Noradrenaline and [3H]GABA From Rat Brain Homogenate, Experientia 44;224-226: 1988, Bigalke H., et al., Tetanus Toxin and Botulinum A Toxin Inhibit Release and Uptake of Various Transmitters, as Studied with Particulate Preparations From Rat Brain and Spinal Cord, Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol 316; 244-251_ 1981, y; Jankovic J. et al., Therapy With Botulinum Toxin, Marcel Dekker, Inc., (1994), página 5.

La toxina botulínica tipo A puede obtenerse al establecer y hacer crecer cultivos de *Clostridium botulinum* en un fermentador y luego cosechar y purificar la mezcla fermentada según procedimientos conocidos. Todos los serotipos de toxina botulínica se sintetizan inicialmente como proteínas inactivas de una sola cadena que deben ser escindidas o cortadas por proteasas para volverse neuroactivas. Las variedades de bacterias que constituyen los serotipos A y G de la toxina botulínica poseen proteasas endógenas y, por lo tanto, los serotipos A y G pueden recuperarse de cultivos bacterianos en su forma activa predominantemente. En cambio, los serotipos C₁, D y E de toxina botulínica se sintetizan por variedades no proteolíticas y, por lo tanto, normalmente se desactivan cuando se recuperan de un cultivo. Los serotipos B y F son producidos tanto por variedades proteolíticas como no proteolíticas y, por lo tanto, pueden recuperarse tanto en forma activa como inactiva. Sin embargo, incluso las variedades proteolíticas que producen, por ejemplo, el serotipo de tipo B de la toxina botulínica, solo escinden una porción de la toxina producida. La proporción exacta de moléculas cortadas o no cortadas depende de la duración de incubación y de la temperatura del cultivo. Por lo tanto, un cierto porcentaje de cualquier preparación, por ejemplo, de la toxina de tipo B de toxina botulínica, es probable que sea inactivo, explicando posiblemente la potencia significativamente menor conocida de la toxina botulínica tipo B, en comparación con la toxina botulínica tipo A (y, por lo tanto, el uso rutinario de muchos miles de unidades de toxina botulínica tipo B, como se conoce en la técnica, véase, por ejemplo, "Long-term safety, efficacy, and dosing of botulinum toxin type B (MYOBLOC®) in cervical dystonia (CD) and other movement disorders" Kumar R Seeberger LC. Mov Disord 2002; 17 (supl 5): S292-S293. La presencia de moléculas inactivas de toxina botulínica en una preparación clínica contribuirá a la carga general de proteínas de la preparación, que ha sido asociada a una mayor antigenicidad, sin contribuir a su eficacia clínica. Además, es conocido que la toxina botulínica tipo B tiene, tras una inyección intramuscular, una menor duración de actividad y es también menos potente que la toxina botulínica tipo A con el mismo nivel de dosis.

Se puede producir toxina botulínica cristalina tipo A de alta calidad de la variedad Hall A de *Clostridium botulinum* con características de $\geq 3 \times 10^7$ U/mg, un A_{260}/A_{278} de menos de 0,60 y un patrón diferenciado de bandeado en electroforesis en gel. Se puede utilizar el procedimiento de Schantz conocido para obtener toxina botulínica cristalina tipo A, como se define en Schantz, E.J., et al, Properties and use of Botulinum toxin and Other Microbial Neurotoxins in Medicine, Microbiol Rev. 56; 80-99: 1992. En general, el complejo de toxina botulínica tipo A puede aislarse y purificarse de una fermentación anaeróbica al cultivar *Clostridium botulinum* tipo A en un medio adecuado. También puede utilizarse el procedimiento conocido, tras la separación de las proteínas no toxinas, para obtener toxinas botulínicas puras, tal como por ejemplo: toxina botulínica tipo A purificada con un peso molecular de aproximadamente 150 kD con una potencia específica de $1-2 \times 10^8$ LD₅₀ U/mg o mayor; toxina botulínica tipo B purificada con un peso molecular de aproximadamente 156 kD con una potencia específica de $1-2 \times 10^8$ LD₅₀ U/mg o mayor; y toxina botulínica tipo F purificada con un peso molecular de aproximadamente 155 kD con una potencia específica de $1-2 \times 10^7$ LD₅₀ U/mg o mayor.

Las toxinas botulínicas y/o los complejos de toxina botulínica pueden obtenerse en List Biological Laboratories, Inc., Campbell, California, EE. UU.; en Centre for Applied Microbiology and Research, Port Down, Reino Unido; en Wako (Osaka, Japón), en Metabiologics (Madison, Wisconsin, EE. UU.) al igual que en Sigma Chemicals de St. Louis, Misuri, EE. UU. También se puede utilizar toxina botulínica pura para preparar una composición farmacéutica para usarse según la presente revelación.

Como con las enzimas en general, las actividades biológicas de las toxinas botulínicas (que son peptidasas intracelulares) dependen, al menos en parte, de su conformación tridimensional. Por lo tanto, una toxina botulínica tipo A se destoxifica mediante calor, diversos productos químicos, estirado de la superficie y desecación de la superficie. Además, se sabe que la dilución del complejo de la toxina obtenido mediante el cultivo, la fermentación y la purificación conocidos hasta las concentraciones mucho menores de toxinas utilizadas para una formulación de composición farmacéutica tienen como resultado una destoxicación rápida de la toxina a no ser que haya presente un agente estabilizante adecuado. La dilución de la toxina desde cantidades de miligramo hasta una disolución que contiene nanogramos por mililitro presenta dificultades significativas debido a la pérdida rápida de toxicidad específica tras tal gran dilución. Dado que la toxina puede usarse meses o años después de que se formula la composición farmacéutica que contiene la toxina, la toxina puede ser estabilizada con un agente estabilizante tal como albúmina y gelatina.

Se comercializa una composición farmacéutica que contiene toxina botulínica disponible comercialmente bajo el nombre comercial de BOTOX® (disponible en Allergan, Inc., de Irvine, California, EE. UU.). BOTOX® está constituido por un complejo de toxina botulínica purificada tipo A, albúmina y cloruro sódico envasado de forma estéril con desecación al vacío. La toxina botulínica tipo A se fabrica a partir de un cultivo de variedad Hall de Clostridium botulinum cultivado en un medio que contiene N-Z amina y extracto de levadura. El complejo de toxina botulínica tipo A se purifica a partir de la disolución de cultivo mediante una serie de precipitaciones de ácido en un complejo cristalino constituido por la proteína activa de toxina de peso molecular elevado y una proteína asociada hemaglutinina. Se vuelve a disolver el complejo cristalino en una disolución que contiene solución salina y albúmina y se filtra de forma estéril (0,2 micrómetros) antes de ser vacuosecado. El producto vacuosecado es almacenado en un congelador a -5°C o menos. Se puede reconstituir BOTOX® con solución estéril no conservada antes de una inyección intramuscular. Cada vial de BOTOX® contiene aproximadamente 100 U de complejo de neurotoxina purificada de toxina de Clostridium botulinum de tipo A, 0,5 miligramos de albúmina de suero humano y 0,9 miligramos de cloruro sódico en una forma estéril vacuosecada sin un conservante.

Para reconstituir BOTOX® desecado al vacío se utiliza solución salina normal estéril sin un conservante (inyección de cloruro sódico al 0,9%) al sacar la cantidad apropiada de diluyente en la jeringa de tamaño apropiado. Dado que se puede desnaturalizar el BOTOX® mediante burbujeo o una agitación violenta similar, se inyecta con cuidado el diluyente en el interior del vial. Por razones de esterilidad, BOTOX® se administra, preferentemente, en menos de cuatro horas después de sacar el vial del congelador y reconstituir. Durante estas cuatro horas, se puede almacenar BOTOX® reconstituido en un frigorífico a aproximadamente 2°C hasta aproximadamente 8°C. Se ha documentado que el BOTOX® refrigerado retiene su potencia durante al menos dos semanas (Neurology, 48: 249-53, 1997). Se ha documentado que se ha utilizado toxina botulínica tipo A en entornos clínicos del siguiente modo:

- (1) aproximadamente 75-125 U de BOTOX® por inyección intramuscular (múltiples músculos) para tratar distonía cervical;
- (2) 5-10 U de BOTOX® por inyección intramuscular para tratar líneas glabellares (arrugas de la frente) (5 unidades inyectadas intramuscularmente en el músculo prócer y 10 unidades inyectadas intramuscularmente en cada músculo superciliar);
- (3) aproximadamente 30-80 U de BOTOX® para tratar el estreñimiento mediante inyección intraesfínter del músculo puborrectal;
- (4) aproximadamente 1-5 U por músculo de BOTOX® inyectado intramuscularmente para tratar blefaroespasmos al inyectar el músculo ocular orbicular pretarsal lateral del párpado superior y el ocular orbicular pretarsal lateral del párpado inferior;
- (5) para tratar estrabismo, se ha inyectado intramuscularmente a los músculos extraoculares con entre aproximadamente 1-5 U de BOTOX®, variando la cantidad inyectada en base tanto al tamaño del músculo que va a ser inyectado como al grado deseado de parálisis del músculo (es decir, la cantidad de corrección deseada de dioptrías);
- (6) para tratar una espasticidad de una extremidad superior después de una apoplejía mediante inyecciones intramusculares de BOTOX® en cinco músculos flexores distintos de la extremidad superior, como sigue:
 - (a) flexor profundo de los dedos de la mano: 7,5 U a 30 U
 - (b) flexor superficial de los dedos de la mano: 7,5 U a 30 U
 - (c) músculo cubital anterior: 10 U a 40 U
 - (d) músculo palmar mayor: 15 U a 60 U

(e) bíceps braquial: 50 U a 200 U. Cada uno de los cinco músculos indicados ha sido inyectado en la misma sesión de tratamiento, de forma que el paciente recibe entre 90 U y 360 U de BOTOX® para el músculo flexor de la extremidad superior mediante inyección intramuscular en cada sesión de tratamiento;

5 (7) para tratar migrañas, una inyección pericraneal (inyectada simétricamente en los músculos glabellar, frontal y temporal) de 25 U de BOTOX® ha mostrado un beneficio significativo como un tratamiento profiláctico de migrañas en comparación con un vehículo según se mide mediante mediciones decrecientes de frecuencia de migrañas, gravedad máxima, vómitos asociados y uso agudo de la medicación durante el periodo de tres meses después de la inyección de 25 U.

10 Se sabe que la toxina botulínica tipo A puede tener una eficacia de hasta 12 meses (European J. Neurology 6 (supl 4): S111-S1150: 1999), y en algunas circunstancias durante hasta 27 meses, cuando se utiliza para tratar glándulas, tal como en el tratamiento de hiperhidrosis. Véanse, por ejemplo, Bushara K., Botulinum toxin and rhinorrhea, Otolaryngol Head Neck Surg 1996; 114(3): 507, y The Laryngoscope 109: 1344-1346: 1999. Sin embargo, la duración habitual del efecto de una inyección intramuscular de BOTOX® es normalmente de aproximadamente 3 a 4 meses.

15 El éxito de la toxina botulínica tipo A para tratar una variedad de afecciones clínicas ha llevado a un interés en otros serotipos de toxina botulínica. Dos preparaciones disponibles comercialmente de toxina botulínica tipo A para uso en seres humanos son BOTOX® disponible en Allergan, Inc., de Irvine, California, EE. UU., y DYSPORT® disponible en Beaufour Ipsen, Porton Down, Inglaterra. Hay disponible una preparación de toxina botulínica tipo B (MYOBLOC®) en Solstice Pharmaceuticals de San Francisco, California, EE. UU.

20 También se ha propuesto, o se ha utilizado, una toxina botulínica para tratar otitis media del oído (patente de EE.UU. 5.766.605), trastornos del oído interno (patentes de EE.UU. 6.265.379; 6.358.926), cefalea por tensión (patentes de EE.UU. 6.458.365 y 6.776.992), cefalea migrañosa (patente de EE.UU. 5.714.468), cefalea por sinusitis (patente de EE.UU. 6.838.434), dolor postoperatorio y dolor visceral (patente de EE.UU. 6.464.986), crecimiento del cabello y retención del cabello (patente de EE.UU. 6.299.893), psoriasis y dermatitis (patente de EE.UU. 5.670.484), músculos lesionados (patente de EE.UU. 6.423.319), diversos cánceres (patente de EE.UU. 6.139.845), trastornos de músculos lisos (patente de EE.UU. 5.437.291), e inflamación neurogénica (patente de EE.UU. 6.063.768). Se conocen implantes de toxina de liberación controlada (véanse, por ejemplo, las patentes de EE.UU. 6.306.423 y 6.312.708) al igual que la administración transdérmica de toxina botulínica (solicitud de patente de EE.UU. con número de serie 10/194.805). La publicación de solicitud de patente de EE.UU. 2007/0048334 A1, nº de serie 11/211.311 y presentada el 24 de agosto de 2005, da a conocer el uso de una toxina botulínica para mejorar el vaciado gástrico y/o tratar una enfermedad por reflujo gastroesofágico (GERD) mediante su administración a los músculos de los hombros, la cabeza, el cuello de un paciente. Es bien conocido que se puede utilizar una toxina botulínica para debilitar el músculo de la masticación o masticador de la boca, de forma que las heridas autoinfligidas y las úlceras resultantes puedan cicatrizar (Payne M., et al., Botulinum toxin as a novel treatment for self mutilation in Lesch-Nyhan syndrome, Ann Neurol septiembre de 2002; 52 (3 supl 1): S157). La publicación de solicitud de patente de EE.UU. 20050191321 A1, nº de serie 11/039.506 y presentada el 18 de enero de 2004, da a conocer el tratamiento de trastornos provocados por el uso excesivo de medicamentos (MOD), mediante la administración local de una toxina clostridial. La publicación de solicitud de patente de EE.UU. 20060104995 A1, nº de serie 11/319.880 y presentada el 28 de diciembre de 2005 también da a conocer el uso de toxina botulínica en la cabeza.

45 La publicación de solicitud de patente de EE.UU. 20050147626 A1, nº de serie 10/964.898 y presentada el 12 de octubre de 2004 da a conocer el tratamiento o la prevención, mediante la administración periférica de una toxina botulínica en el nervio trigémino sensorial, o en el entorno del mismo, un trastorno neurológico y/o un trastorno neuropsiquiátrico. La publicación de solicitud de patente de EE.UU. 20060171963 A1, nº de serie 11/296.079 y presentada el 7 de diciembre de 2005 da a conocer un procedimiento para la reducción de dolor asociado con una cefalea migrañosa, una cefalgia autónoma del trigémino y una cefalea provocada por una afección vascular al administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una neurotoxina presináptica en torno a las terminaciones del nervio seleccionados del grupo constituido por: terminaciones nerviosas del trigémino, terminaciones del nervio occipital y terminaciones nerviosas parasimpáticas nasales.

50 Además, una toxina botulínica puede tener un efecto de reducir un dolor inflamatorio inducido en un modelo de la formalina en rata. Aoki K., et al, Mechanisms of the antinociceptive effect of subcutaneous BOTOX®: Inhibition of peripheral and central nociceptive processing, Cephalgia septiembre de 2003; 23(7): 649. Además, se ha informado de que un bloqueo del nervio provocado por toxina botulínica puede provocar una reducción del grosor epidérmico. Li Y, et al., Sensory and motor denervation influences epidermal thickness in rat foot glabrous skin, Exp Neurol 197; 147: 452-462 (véase la página 459). Finalmente, se conoce que hay que administrar una toxina botulínica al pie para tratar una sudoración excesiva del pie (Katsambas A., et al., Cutaneous diseases of the foot: Unapproved treatments, Clin Dermatol noviembre-diciembre de 2002; 20(6): 689-699; Sevim, S., et al., Botulinum toxin-A therapy for palmar and plantar hyperhidrosis, Acta Neurol Belg diciembre de 2002; 102(4): 167-70), dedos del pie espásticos (Suputtitada, A., Local botulinum toxin type A injections in the treatment of spastic toes, Am J Phys Med Rehabil octubre de 2002; 81(10): 770-5), marcha de puntillas idiopática (Tacks, L., et al., Idiopathic toe walking: Treatment

with botulinum toxin A injection, Dev Med Child Neurol 2002; 44 (supl 91): 6), y distonía del pie (Rogers J., et al., Injections of botulinum toxin A in foot dystonia, Neurology abril de 1993; 43 (4 supl 2)). La toxina tetánica, al igual que sus derivados (es decir, con un resto de selección no nativo), fragmentos, híbridos y quimeras de la misma también pueden tener una utilidad terapéutica. La toxina tetánica tiene muchas similitudes con las toxinas botulínicas. Por lo tanto, tanto la toxina tetánica como las toxinas botulínicas son polipéptidos creados por especies estrechamente relacionadas de Clostridium (Clostridium tetani y Clostridium botulinum, respectivamente).

Además, tanto la toxina tetánica como las toxinas botulínicas son proteínas de doble cadena constituidas por una cadena ligera (peso molecular de aproximadamente 50 kD) unida de forma covalente por un único enlace de disulfuro a una cadena pesada (peso molecular de aproximadamente 100 kD). Por lo tanto, el peso molecular de la toxina tetánica y de cada una de las siete toxinas botulínicas (no en complejo) es de aproximadamente 150 kD. Además, tanto para la toxina tetánica como para las toxinas botulínicas, la cadena ligera tiene el dominio que exhibe una actividad biológica intracelular (proteasa), mientras que la cadena pesada comprende los dominios de unión a receptores (inmunogénica) y translocación de la membrana celular.

Además, tanto la toxina tetánica como las toxinas botulínicas exhiben una afinidad específica elevada con los receptores de gangliosida en la superficie de las neuronas colinérgicas presinápticas. La endocitosis mediada por receptores de la toxina tetánica mediante neuronas colinérgicas periféricas tiene como resultado un transporte axonal retrógrado, bloqueando la liberación de neurotransmisores inhibidores de las sinapsis centrales y una parálisis espástica. Al contrario, la endocitosis mediada por receptores de la toxina botulínica mediante neuronas colinérgicas periféricas tiene como resultado poco transporte retrógrado, si es que lo hay, una inhibición de la exocitosis de acetilcolina procedente de las neuronas motoras periféricas intoxicadas y una parálisis flácida.

Finalmente, la toxina tetánica y la toxina botulínica se parecen entre sí tanto en la biosíntesis como en la arquitectura molecular. Por lo tanto, hay un 34% de identidad total entre las secuencias de proteínas de la toxina tetánica y la toxina botulínica tipo A, y una identidad de secuencia de hasta un 62 % para algunos dominios funcionales. Binz T. et al., The Complete Sequence of Botulinum Neurotoxin Type A and Comparison with Other Clostridial Neurotoxins, J Biological Chemistry 265(16); 9153-9158: 1990.

Acetilcolina

Normalmente, cada tipo de neurona en el sistema nervioso de los mamíferos solo libera un único tipo de neurotransmisor de molécula pequeña. El neurotransmisor acetilcolina es segregado por las neuronas en muchas áreas del cerebro, pero específicamente por las células piramidales grandes de la corteza motora, por varias neuronas distintas en los ganglios basales, por las neuronas motoras que inervan los músculos esqueléticos, por las neuronas preganglionares del sistema nervioso autónomo (tanto simpático como parasimpático), por las neuronas posganglionares del sistema nervioso parasimpático, y por algunas de las neuronas posganglionares del sistema nervioso simpático. Esencialmente, solo las fibras nerviosas simpáticas posganglionares a las glándulas sudoríparas, los músculos piloerectores y algunos vasos sanguíneos son colinérgicos dado que la mayor parte de las neuronas posganglionares del sistema nervioso simpático segregan el neurotransmisor norepinefrina. En la mayor parte de los casos la acetilcolina tiene un efecto excitatorio. Sin embargo, se conoce que la acetilcolina tiene efectos inhibidores en algunas de las terminaciones nerviosas parasimpáticas periféricas, tal como la inhibición de la frecuencia cardíaca por el nervio vago.

Las señales eferentes del sistema nervioso autónomo se transmiten al cuerpo bien a través del sistema nervioso simpático o bien a través del sistema nervioso parasimpático. Las neuronas preganglionares del sistema nervioso simpático se extienden desde los cuerpos celulares de la neurona simpática preganglionar ubicados en el cuerno intermediolateral de la médula espinal. Las fibras nerviosas simpáticas preganglionares, que se extienden desde el cuerpo celular, sinapsis con neuronas posganglionares ubicadas bien en un ganglio simpático paravertebral o bien en un ganglio prevertebral. Dado que las neuronas preganglionares tanto del sistema nervioso simpático como del parasimpático son colinérgicas, la aplicación de acetilcolina a los ganglios excitará tanto a las neuronas posganglionares simpáticas como a las parasimpáticas.

La acetilcolina activa dos tipos de receptores, receptores muscarínicos y nicotínicos. Los receptores muscarínicos se encuentran en todas las células efectoras estimuladas por las neuronas posganglionares del sistema nervioso parasimpático, al igual que en aquellas estimuladas por las neuronas colinérgicas posganglionares del sistema nervioso simpático. Los receptores nicotínicos se encuentran en las sinapsis entre las neuronas preganglionares y posganglionares tanto del sistema nervioso simpático como del parasimpático. Los receptores nicotínicos también están presentes en muchas membranas de fibras musculares esqueléticas en la unión neuromuscular.

La acetilcolina se libera de las neuronas colinérgicas cuando vesículas intracelulares pequeñas transparentes se funden con la membrana celular neuronal presináptica. Una amplia variedad de células secretoras no neuronales, tales como, la médula suprarrenal (al igual que la línea celular PC12) y células pancreáticas de islote liberan catecolaminas y hormona paratiroidea, respectivamente, de grandes vesículas de núcleo denso. La línea celular PC12 es un clon de células de feocromocitoma de rata muy utilizadas como un modelo de cultivo de tejido para estudios de desarrollo simpático-adrenal. La toxina botulínica inhibe la liberación de ambos tipos de compuestos de ambos tipos de células *in vitro*, permeabilizada (como mediante electroforación) o mediante inyección directa de la

toxina en la célula denervada. También se conoce que la toxina botulínica bloquea la liberación del neurotransmisor glutamato de cultivos celulares de sinaptosomas corticales.

5 Por lo tanto, lo que se necesita es una técnica específica para un paciente para tratar un dolor craneal, tal como una cefalea, utilizando puntos de referencia específicos para un paciente. En un aspecto particular, la presente invención se refiere a la administración de una neurotoxina a un paciente que padece cefalea/dolor por cefalea, encontrándose la ubicación de administración de la toxina botulínica en el entorno de al menos una línea de sutura, y está basada en la misma, del cráneo del paciente, para aliviar/tratar de ese modo la cefalea/el dolor por cefalea del paciente.

Resumen

10 El inventor ha descubierto un nuevo enfoque centrado en tratar un dolor por cefalea que es específico para un paciente.

15 En un aspecto, se da a conocer un procedimiento para tratar a un paciente que sufre una cefalea que comprende la etapa de administrar una toxina clostridial a un nervio ubicado en el entorno, concretamente a menos de 1,5 cm, de al menos una línea de sutura del cráneo del paciente, teniendo como resultado, de esta manera, el alivio de al menos un síntoma de la cefalea. El procedimiento puede incluir la etapa de determinar la ubicación de al menos una línea de sutura. Los tipos de cefalea que pueden ser tratados según la presente revelación pueden incluir, sin limitación, una cefalea por sinusitis, una cefalea por tensión, una cefalea migrañosa, una cefalea en racimo, y una cefalea cervicogénica, por ejemplo. En ejemplos particulares, la migraña tratada puede ser una migraña episódica o una migraña crónica. La al menos una línea de sutura puede ser cualquier línea de sutura que el médico encargado considera apropiada para administrar la neurotoxina, y puede ser, sin limitación, una sutura frontal, una sutura escamosa, una sutura occipitomastoide, una sutura coronal, una sutura lambdoidea, y una sutura sagital, por ejemplo.

20 En algunas realizaciones, la neurotoxina clostridial es una toxina botulínica, tal como una toxina botulínica seleccionada del grupo que consiste en toxina botulínica tipos A, B, C₁, D, E, F y G. En algunas realizaciones preferentes, la toxina botulínica es una toxina botulínica tipo A y/o una toxina botulínica tipo B.

25 En algunos ejemplos, un procedimiento para el tratamiento de una cefalea en un paciente en necesidad del mismo comprende las etapas de determinar una ubicación de dolor craneal asociado con la cefalea del paciente y determinar la ubicación de al menos una línea de sutura del paciente que es más proximal a la ubicación del dolor por cefalea. Después de determinar la ubicación de la al menos una línea de sutura más proximal a la ubicación de dolor craneal, se administra una neurotoxina clostridial al paciente, por ejemplo de forma ininterrumpida continua, a lo largo de la longitud de la al menos una línea de sutura, y sustancialmente superpuesta en el entorno de la misma. Como antes, la neurotoxina Clostridial puede ser una toxina botulínica seleccionada del grupo que consiste en toxina botulínica tipos A, B, C₁, D, E, F y G.

30 En realizaciones particulares, la etapa de administración incluye una etapa de inserción de una aguja de una jeringa que contiene una toxina botulínica, tal como toxina botulínica tipo A o B, por ejemplo, en un punto de penetración, y la colocación de la aguja a lo largo de al menos una línea de sutura, de forma que se administre la toxina botulínica tipo A de forma lineal a lo largo de al menos una sutura. Las suturas ejemplares que pueden ser la al menos una sutura son, sin limitación, la sutura frontal, la sutura escamosa, la sutura coronal, la sutura lambdoidea, la sutura occipitomastoide, y la sutura sagital, por ejemplo. En casos particulares, también se puede ejecutar una etapa adicional de volver a colocar la aguja, utilizando el mismo punto de penetración, para dirigir una distribución lineal de toxina botulínica a lo largo de una segunda línea de sutura.

40 En algunas realizaciones, el procedimiento para aliviar un dolor por cefalea puede comprender administrar subdérmicamente una toxina botulínica tipo A a un paciente en necesidad de la misma, administrándose la toxina botulínica tipo A al paciente en el entorno, concretamente a menos de 1,5 cm, de una línea de sutura y la administración alivia el dolor por cefalea en menos de siete días. En algunos ejemplos, el dolor por cefalea permanece aliviado entre aproximadamente 2 y aproximadamente 6 meses o incluso más.

45 La neurotoxina clostridial puede administrarse localmente en una cantidad entre aproximadamente 10^{-3} unidades/kg del peso del paciente y aproximadamente 35 unidades/kg del peso del paciente. Preferentemente, la neurotoxina se administra localmente en una cantidad entre aproximadamente 10^{-2} U/kg y aproximadamente 25 U/kg del peso del paciente. "U" es una abreviación de "unidades". Más preferentemente, la neurotoxina se administra en una cantidad entre aproximadamente 10^{-1} U/kg y aproximadamente 15 U/kg. En un procedimiento particularmente preferente dentro del alcance de la presente invención, la neurotoxina botulínica es administrada localmente en una cantidad entre aproximadamente 1 U/kg y aproximadamente 10 U/kg. En un entorno clínico puede ser ventajoso administrar entre 1 U y 3000 U de una neurotoxina, tal como toxina botulínica tipo A o B, linealmente a lo largo de al menos una sutura, y en el entorno de la misma, para tratar de forma eficaz una cefalea. En ejemplos particulares, la toxina botulínica puede ser desde aproximadamente 1 unidad hasta aproximadamente 25.000 unidades, dependiendo, por supuesto, del serotipo utilizado de neurotoxina botulínica; es decir, está claro que un profesional médico encargado de ninguna forma considera que la administración de una dosis letal de un serotipo particular (una realización no funcional) sea una dosis terapéutica. Por supuesto, se utilizan las dosis beneficiosas no letales de toxina botulínica,

basadas en el serotipo particular de neurotoxina que se está usando y conocidas por las personas con un nivel normal de dominio de la técnica (como se pone de manifiesto en la técnica).

En un procedimiento particular, la etapa de administración de una toxina botulínica tipo A comprende el uso de una aguja insertada a través de tejido subcutáneo craneal, de músculo craneal y de fascia aponeurótica y en el entorno de la línea de sutura, y a lo largo de la misma, del paciente, y luego se retira la aguja progresivamente a lo largo de la línea de sutura mientras que al mismo tiempo se administra la toxina botulínica tipo A, para proporcionar una distribución subcutánea lineal de la toxina botulínica tipo A a lo largo de la línea de sutura (tal como, por ejemplo, una línea de sutura frontal, escamosa, coronal, lambdoidea y sagital). En algunas realizaciones, se utiliza un punto de penetración para administrar la toxina botulínica, tal como una toxina botulínica tipo A o B, a lo largo de al menos dos líneas de sutura. En otras realización más, se utiliza más de un punto de penetración para administrar la toxina botulínica a lo largo de la longitud de las mismas líneas de sutura, o distintas.

“Toxina botulínica” significa una neurotoxina botulínica bien como toxina pura (es decir, un peso molecular de aproximadamente 150 kDa) o bien como un complejo (es decir, un complejo de peso de aproximadamente 300 hasta aproximadamente 900 kDa que comprende una molécula de neurotoxina y una o más moléculas no tóxicas asociadas), y excluye toxinas botulínicas que no son neurotoxinas tales como las toxinas botulínicas citotóxicas C2 y C3, pero incluye toxinas botulínicas creadas de forma recombinante, híbridas, modificadas y quiméricas. “Toxina botulínica modificada” significa una toxina botulínica que ha tenido al menos uno de sus aminoácidos borrado, modificado o sustituido, en comparación con una toxina botulínica nativa. Además, la toxina botulínica modificada puede ser una neurotoxina producida de forma recombinante, o un derivado o fragmento de una neurotoxina creada de forma recombinante. Una toxina botulínica modificada mantiene al menos una actividad biológica de la toxina botulínica nativa, tal como, la capacidad para unirse a un receptor de toxina botulínica, o la capacidad para inhibir la liberación de neurotransmisores desde una neurona. Un ejemplo de una toxina botulínica modificada es una toxina botulínica que tiene una cadena ligera de un serotipo de toxina botulínica (tal como el serotipo A), y una cadena pesada de un serotipo distinto de toxina botulínica (tal como el serotipo B). Otro ejemplo de una toxina botulínica modificada es una toxina botulínica acoplada a un neurotransmisor, tal como la sustancia P.

“Aliviar” significa una reducción en la incidencia de un síntoma relacionado con una cefalea. Por lo tanto, aliviar incluye algo de reducción, una reducción significativa, una reducción casi total, y una reducción total de un síntoma relacionado con una cefalea. Un efecto de alivio puede no aparecer clínicamente entre aproximadamente 1 y aproximadamente 7 días después de la administración de una neurotoxina Clostridial a un paciente.

Los síntomas de ejemplo pueden ser concretos del tipo de cefalea experimentado, tal como, por ejemplo, una persona que padezca una cefalea por tensión puede tener un dolor o molestia en la cabeza, el cuero cabelludo, o el cuello que está asociado normalmente con tirantez muscular en estas áreas. La persona puede tener un dolor sordo similar a una presión que está generalizada (por toda la cabeza, no solo en un punto o en un lado), es peor en el cuero cabelludo, en las sienes o en la parte trasera del cuello, la sensación de una correa o un tornillo apretado en la cabeza. En una cefalea en racimo, los síntomas pueden afectar a un lado de la cabeza (unilateral) y puede suponer lagrimeo de los ojos y una nariz congestionada, así como comenzar 2 a 3 horas después de quedarse dormido y se describe como un dolor continuo agudo de la cabeza y/o en un ojo, o en torno al mismo. Para personas que padecen migrañas, los síntomas ejemplares pueden incluir náusea, vómitos, y dolor localizado en áreas particulares de la cabeza, alteraciones visuales (aura) en un ojo o en ambos (incluyendo ver líneas en zigzag, luces centelleantes, puntos ciegos temporales), sensibilidad a luz brillante y una visión borrosa. Los síntomas adicionales de una cefalea migrañosa pueden incluir pérdida del apetito, e hinchazón de la cara, irritabilidad, y fatiga. El dolor de migraña es descrito habitualmente como una sensación de “golpeteo” que comienza en un lado de la cabeza y a veces se extiende al otro lado de la cabeza. En algunos pacientes, las cefaleas migrañosas comienzan en el mismo lado de la cabeza cada vez y pueden incluir dolor detrás del ojo o en la parte trasera de la cabeza y del cuello.

“Aproximadamente” significa aproximadamente o casi y en el contexto de un valor o intervalo numérico definido en el presente documento significa +/- 10% del valor o intervalo numérico recitado o reivindicado.

Cuando se utiliza en el presente documento la expresión “en el entorno de”, significa que a lo que hace referencia se encuentra a 1,5 cm, o a menos de aproximadamente 1,5 cm, más preferentemente a 1,0 cm, o a menos de aproximadamente 1,0 cm, y lo más preferentemente a 0,5 cm, o a menos de 0,5 cm, de una ubicación específica a la que se hace referencia, por ejemplo, cuando se administra la toxina botulínica según la presente revelación, se administra dentro del entorno de al menos una línea de sutura del paciente, es decir, a 1,5 cm, o a menos de aproximadamente 1,5 cm, más preferentemente a 1,0 cm o a menos de aproximadamente 1,0 cm, o lo más preferentemente a 0,5 cm, o a menos de 0,5 cm de la línea de sutura a la que se hace referencia.

Una cantidad “terapéuticamente eficaz” de una neurotoxina botulínica es una dosis suficiente para proporcionar un alivio de al menos un síntoma asociado con una cefalea durante al menos una semana, más preferentemente un mes, más preferentemente durante aproximadamente 4 a 9 meses o más y hasta 5 años. La dosificación puede ser una única dosis o acumulativa (dosificación en serie), y puede ser determinada fácilmente por un experto en la técnica. Se puede administrar en serie (es decir, una vez por mes, una vez cada seis meses) una neurotoxina, tal como una toxina botulínica, de forma que se administre una cantidad óptima de toxina según la gravedad de la

cefalea tratada y se mantienen los resultados beneficiosos. Un experto en la técnica determina fácilmente dicha programación de dosis en base, por ejemplo, al tamaño del paciente, a la neurotoxina seleccionada, a la afección que se va a tratar, a la gravedad del trastorno y otras variables conocidas en la técnica.

- 5 Se pueden utilizar diversos procedimientos de administración para administrar composiciones útiles para poner en práctica los procedimientos dados a conocer en el presente documento. En un caso, se consigue la administración de una toxina botulínica en el entorno de al menos una línea de sutura mediante inyección subdérmica de una posición que contiene toxina botulínica, utilizando una aguja, como se describe con más detalle a continuación, por ejemplo. Un procedimiento ejemplar adicional de administración que también puede usarse es por medio de una vía transdérmica, es decir, administrar la toxina botulínica según las enseñanzas/los parámetros dados a conocer en el presente documento (utilizando las líneas de sutura del cráneo) sin utilizar una aguja, es decir, por medio de una administración tópica (por ejemplo, la solicitud publicada de patente de EE.UU. n° 20040009180 A1, n° de serie 10/194.805 presentada el 11 de julio de 2002, expone la administración tópica de toxinas). La administración transdérmica de toxina botulínica es conocida en la técnica, igual que la administración sin agujas, que también es contemplada como un procedimiento de administración útil según las enseñanzas de la presente invención.
- 10
- 15 “Tratar” significa aliviar (o eliminar) al menos un síntoma de una cefalea, bien de forma temporal o bien permanente.

“Paciente” significa un sujeto humano o no humano que recibe cuidados médicos o veterinarios. En consecuencia, según se da a conocer en el presente documento, las composiciones pueden usarse en el tratamiento de cualquier animal, tal como mamíferos.

- 20 Cada característica descrita en el presente documento, y todas ellas, y cada combinación de dos o más de tales características, y todas ellas, están incluidas dentro del alcance de la presente invención siempre que las características incluidas en tal combinación no sean mutuamente contradictorias. Además, se puede excluir específicamente cualquier característica o combinación de características de cualquier realización de la presente invención.

- 25 La presente invención se entenderá mejor al examinar los dibujos adjuntos a la presente memoria, que no están dibujados a escala y son para fines ilustrativos/de ejemplo.

Breve descripción de los dibujos

- La FIG. 1 es una vista lateral del lado izquierdo de un cráneo humano que muestra los diversos huesos que constituyen un cráneo, puntos ejemplares de penetración de una aguja, una jeringa a punto de ser insertada, al igual que bordes ejemplares entre huesos (líneas de sutura);
- 30 la FIG. 2 es una vista lateral del lado izquierdo de un cráneo humano que muestra la jeringa y la aguja insertada en toda su longitud a lo largo de la sutura coronal y en el entorno de la misma;
- la FIG. 3 es una vista lateral del lado izquierdo de un cráneo humano que muestra la jeringa y la aguja siendo retiradas según se oprime el émbolo, dejando un rastro de neurotoxina administrada en el entorno de la sutura coronal, y a lo largo de la misma;
- 35 la FIG. 4 es una vista lateral del lado izquierdo de un cráneo humano que muestra la jeringa orientada de nuevo, utilizando el mismo punto de penetración de la jeringa mostrado en las FIGURAS 1-3 y la administración de una neurotoxina a lo largo de la sutura escamosa según la presente revelación;
- la FIG. 5 es una vista trasera de la parte trasera de un cráneo humano, que muestra otro punto ejemplar de penetración de la aguja y neurotoxina administrada y una jeringa en el proceso de depositar neurotoxina a lo largo de la sutura lambdaidea según las enseñanzas proporcionadas en el presente documento; y
- 40 la FIG. 6 es una vista en planta de un cráneo humano ejemplar, que muestra diversos puntos de penetración de la aguja y líneas de sutura, susceptible de la administración de neurotoxina como se da a conocer en el presente documento.

Descripción

- 45 Según la presente invención, se administra neurotoxina botulínica a un paciente que padece dolor por cefalea. Más en particular, el procedimiento dado a conocer en el presente documento está centrado y es específico del paciente, lo que permite que un profesional de la medicina pueda seleccionar mejor el objetivo y alivie el dolor por cefalea de un paciente utilizando toxina botulínica localizada y administrada específicamente, por ejemplo.

- 50 Ha llegado a la atención del inventor que en algunos casos, las cefaleas migrañosas implican una mayor actividad de los nervios trigémino y occipital al nivel de las meninges. El dolor asociado con cefaleas migrañosas es el resultado de una sensibilización de las terminaciones nerviosas, que luego pueden detectar pulsaciones de líquido cefalorraquídeo (LCR, el líquido transparente que rodea el cerebro y la médula espinal que sirve como un cojín para

proteger tanto al cerebro como a la columna vertebral contra lesiones) y también da lugar a cambios en los vasos sanguíneos de las meninges, que propagan una cascada de migrañas.

Los nervios que suministran las meninges se han considerado tradicionalmente intracraneales. Esto implica ramas de la primera división del nervio trigémino y raíces nerviosas cervicales altas. En base a la práctica de neurología del inventor, el inventor cree que el dolor por cefalea, tal como el dolor por cefalea migrañosa por ejemplo, implica predominantemente nervios nociceptivos meníngeos y que estos nervios atraviesan el cráneo para alcanzar las meninges, siendo las líneas de sutura el punto de entrada más probable, dado que estas son una división natural en el marco óseo del cerebro.

Además, las ramas intracraneales de la primera división del nervio trigémino y las raíces nerviosas cervicales altas suministran las meninges pero también salen del cráneo para suministrar al periostio (la capa delgada de membrana tisular conectiva irregular densa que cubre la superficie externa del cráneo) y el cuero cabelludo. Las fibras nerviosas predominantes que atraviesan el cráneo bien desde la superficie del cuero cabelludo hasta las meninges o desde las meninges al cuero cabelludo son fibras C mielinizadas (fibras no mielinizadas con un diámetro desde aproximadamente 0,4 hasta aproximadamente 1,2 micrómetros que conducen impulsos nerviosos a una velocidad de aproximadamente 0,7 hasta aproximadamente 2,3 metros por segundo).

Curiosamente, los puntos de penetración de los nervios del cráneo parecen ser máximos en áreas que se corresponden con las líneas de sutura, es decir, los bordes en los que se unen las placas óseas del cráneo. En consecuencia, el presente procedimiento utiliza una administración localizada de toxina botulínica que está basada en la ubicación de al menos una de las líneas de sutura del paciente como una guía al lugar en el que se va a administrar neurotoxina botulínica. Esta técnica de administración basada en las líneas de sutura permite la administración de un medicamento, que contiene una toxina botulínica por ejemplo, a la superficie ósea del cráneo en el punto exacto en el que son accesibles las terminaciones nerviosas. Por lo tanto, se requiere una dosis menor de medicamento para tratar un dolor por cefalea y además están limitados los efectos secundarios potenciales, tales como una debilidad muscular no deseada.

Las composiciones de ejemplo, disponibles comercialmente, que contienen toxina botulínica incluyen, sin limitación, BOTOX® (complejo de neurotoxina de toxina botulínica tipo A con albúmina de suero humano y cloruro sódico) disponible en Allergan, Inc., de Irvine, California, EE. UU. en viales de 100 unidades como un polvo liofilizado para ser reconstituido con cloruro sódico al 0,9% antes de su uso), DYSPORT® (complejo de hemaglutinina de toxina Clostridium botulinum tipo A con albúmina de suero humano y lactosa en la formación), disponible en Ipsen Limited, Berkshire, Reino Unido como un polvo para ser reconstituido con cloruro sódico al 0,9% antes de su uso) que puede usarse entre aproximadamente 3 y aproximadamente 4 veces las cantidades de BOTOX® como se define en el presente documento en cada caso, y MYOBLOC® (una disolución que puede ser inyectada que comprende toxina botulínica tipo B, albúmina de suero humano, succinato sódico, y cloruro sódico con un pH de aproximadamente 5,6, disponible en Solstice Neurosciences, Inc., sur de San Francisco, California, EE. UU.) que puede usarse entre aproximadamente 30 hasta aproximadamente 50 veces las cantidades de BOTOX® según se define en el presente documento en cada caso, como es conocido en la técnica.

XEOMIN® (una formulación de 150 kDa de toxina botulínica tipo A disponible en Merz Pharmaceuticals, Potsdam, Alemania) es otra neurotoxina útil que puede usarse entre aproximadamente 1 hasta aproximadamente 2 veces las cantidades de BOTOX® según se define en el presente documento en cada caso.

En general, se explora un paciente mediante palpación cuidadosa del cráneo. Las líneas de sutura son trazadas como sigue: suturas coronal, escamosa, sagital, y lambdoidea. Se inyecta una toxina clostridial, tal como una toxina botulínica, a lo largo de las líneas de sutura mediante infiltración. En un procedimiento de administración, se pueden utilizar agujas de diversos tamaños, tal como, por ejemplo, una longitud de 3,81 centímetros y con un calibre 30, 27 o incluso 25. Preferentemente, la aguja seleccionada tiene una longitud de al menos 2,54 centímetros. Se inserta el agua a través del tejido subcutáneo, a través del músculo, y a través de la fascia aponeurótica del cuero cabelludo. La aguja no penetra el periostio y puede ser insertada toda su longitud a lo largo de la línea de sutura objetivo y luego se administra toxina botulínica, por ejemplo, al retirar progresivamente la aguja a lo largo de la línea de sutura objetivo mientras se oprime el émbolo de la jeringa. Esta técnica proporciona y permite una distribución sustancialmente lineal de toxina botulínica a lo largo de la línea de sutura (véanse las FIGURAS 1-3, por ejemplo).

Preferentemente, se utiliza una disolución concentrada de toxina botulínica, tal como, por ejemplo y en el caso de utilizar BOTOX® (toxina botulínica tipo A), 1 cm³ de solución salina normal sin conservar por vial de 100 unidades de BOTOX® (aunque también se podrían utilizar diluciones de 2 cm³ y de 4 cm³ por 100 unidades de BOTOX®). En una realización, esto se completa a lo largo de las suturas coronal, escamosa, sagital y lambdoidea. El punto de penetración de la aguja puede llevarse a cabo únicamente en 4 sitios (ejemplificados en la FIG. 1 como el punto 22 de penetración de la aguja (uno en cada lado de la cabeza), el punto 5 de penetración de la aguja en la FIG. 5 y el punto 1 de penetración de la aguja en la FIG. 6): la aguja puede ser dirigida a lo largo de las líneas de sutura y luego ser dirigida de nuevo a través del mismo punto de penetración en cada ubicación. Por ejemplo, la línea de sutura coronal izquierda y la línea de sutura escamosa izquierda pueden ser tratadas con un punto de penetración en el vértice de la unión de las suturas coronal y escamosa izquierdas. Este procedimiento de administración es

denominado técnica de administración en la línea de sutura. Hasta la fecha esta técnica no ha sido descrita ni publicada.

Con referencia a la FIG. 1, se muestra una vista lateral ejemplar del lado izquierdo de un cráneo humano, que muestra diversas placas óseas que constituyen el cráneo. Estas incluyen el hueso frontal 4, el hueso parietal 14, el hueso temporal 20, el hueso esfenoides 21 y el hueso occipital 12. Los bordes en los que estas placas óseas se unen están mantenidos entre sí por suturas craneales. Estas suturas están mantenidas entre sí principalmente por fibras de Sharpey, que crecen desde cada placa ósea hasta la placa ósea adyacente. En el cráneo, la función principal de las fibras de Sharpey es unir los huesos craneales de forma firme pero amovible. Estas fibras son más numerosas en áreas en las que los huesos están sometidos a las mayores fuerzas de separación y están acompañadas de una arteriola y una o más fibras nerviosas. Retzlaff, EW; Mitchel FL, Upledger JE (1982-3). "Efficacy of Cranial Sacral Manipulation: The Physiological Mechanism of the Cranial Sutures". J Soc. Osteopaths (12). ISSN 0308-8766.

En la FIG. 1 pueden verse diversas suturas de ejemplo. Por ejemplo, se muestra la sutura coronal 6, que se encuentra en la unión de los huesos frontal 4 y parietal 14, al igual que la sutura escamosa 16, en la unión entre los huesos parietal 14 y temporal 20, y la sutura lambdoidea 10, en la unión entre los huesos parietal 14 y occipital 12 y la sutura occipitomastoidea 18, la sutura craneal entre el hueso occipital y la porción mastoidea del hueso temporal. Estas son algunas suturas ejemplares utilizadas según las enseñanzas proporcionadas en el presente documento, en las que se administra toxina botulínica a un nervio ubicado en el entorno de al menos una línea de sutura del cráneo del paciente, por lo que la administración alivia al menos un síntoma de la cefalea. Como se ha detallado anteriormente, la administración puede seguir sustancialmente en toda la longitud de la línea de sutura, por ejemplo, a 1,5 cm, o hasta aproximadamente 1,5 cm, más preferentemente a 1,0 cm o hasta aproximadamente 1,0 cm, o lo más preferentemente a 0,5 cm, o hasta 0,5 desde la línea de sutura a la que se hace referencia y se utiliza como una guía para la administración de toxina botulínica según la presente revelación. El perfil de puntos proporcionado/indicado en las FIGURAS representa la ubicación del objeto indicado (por ejemplo, la aguja, la toxina administrada a lo largo de la o las líneas de sutura) que se encuentra debajo de la superficie cutánea.

Según un aspecto de la invención, la administración de neurotoxina botulínica se consigue mediante la inserción de una aguja de tamaño apropiado (por ejemplo, un calibre 27) en un punto de penetración de la aguja, tal como el punto 22 de penetración de la aguja en la FIG. 1. En este ejemplo, el punto 22 de penetración de la aguja se encuentra en la unión de la sutura coronal 6 y de la sutura escamosa 16. Esta ubicación proporciona acceso a la longitud de dos líneas de sutura, por ejemplo hacia arriba a lo largo de la sutura coronal 6, al igual que a lo largo de la sutura escamosa 16, al utilizar un único punto 22 de penetración de la aguja. En este ejemplo, una vez se ha insertado la aguja de la jeringa (que contiene una toxina botulínica) en el punto 22 de penetración de la aguja, se inserta entonces su longitud completa (o menos de su longitud completa, si se desea) hacia arriba y a lo largo de la sutura coronal 6, y luego una vez se encuentra al final de su inserción (FIG. 2), se administra la toxina al retirar progresivamente la aguja a lo largo de la sutura coronal 6 mientras que se oprime al mismo tiempo el émbolo de la jeringa, proporcionando, de esta manera, una distribución lineal de la toxina botulínica a lo largo de la sutura coronal 6 (FIG. 3). Una vez la punta de la aguja alcanza el punto 22 de penetración de la aguja (final de su extracción), se vuelve a orientar la aguja para que se desplace y sea insertada a lo largo de la sutura escamosa 16, se inserta de nuevo la aguja hasta su longitud completa (o menos de su longitud completa, si se desea) a lo largo de la sutura escamosa 16, y de nuevo cuando se encuentra al final de la inserción de la aguja, se administra la toxina de nuevo al retirar progresivamente la aguja a lo largo de la sutura escamosa 16 mientras que se oprime al mismo tiempo el émbolo de la jeringa, proporcionando, de esta manera, una distribución lineal y continua de toxina botulínica a lo largo de la sutura escamosa 16 (FIG. 4), requiriendo, de esta manera, solamente un único punto de penetración de la aguja para acceder a más de una línea de sutura.

En otro aspecto, la FIG. 5 muestra una vista trasera (vista dorsal) de la parte trasera de un cráneo humano, que muestra un segundo punto 5 ejemplar de penetración de la aguja, en la unión de la sutura sagital 8 y de la sutura lambdoidea 10 que se forman en el borde del hueso parietal 14 y del hueso occipital 12. En algunos casos, una persona puede quejarse de un dolor por cefalea, tal como una cefalea migrañosa, que tiene como resultado dolor sentido en la parte trasera de la cabeza del paciente. En un ejemplo, se puede administrar una toxina botulínica al paciente a lo largo de las líneas de sutura específicas, y en el entorno de las mismas, que se encuentran en la parte trasera de la cabeza del paciente. La localización de las líneas de sutura puede ser llevada a cabo por un médico utilizando diversos procedimientos, tales como, sin limitación, palpación cuidadosa, el uso de ultrasonidos, fluoroscopia con CT y escáneres óseos con radioisótopos.

Por ejemplo y como se ejemplifica en la FIG. 5, se inserta una aguja de una jeringa que contiene un medicamento, tal como neurotoxina botulínica, en el punto 5 de penetración de la aguja, y luego se inserta su longitud completa hacia abajo y a lo largo del "flanco" izquierdo de la sutura lambdoidea 10 y luego una vez se encuentra al final de su inserción, se administra la toxina botulínica al retirar progresivamente la aguja a lo largo del "flanco" izquierdo de la sutura lambdoidea 10 mientras que se oprime al mismo tiempo el émbolo de la jeringa, proporcionando, de esta manera, una distribución lineal de toxina botulínica a lo largo del "flanco" izquierdo de la sutura lambdoidea 10. Luego se lleva a cabo el mismo procedimiento, esta vez a lo largo del "flanco" derecho de la sutura lambdoidea 10,

teniendo como resultado la administración de una cantidad terapéutica de toxina botulínica en forma de una “V” invertida en la porción trasera de la cabeza del paciente.

Si se necesita, y siguiendo utilizando el mismo punto 5 de penetración de la aguja (minimizando, de esta manera, el trauma del tejido del paciente) se puede administrar una cantidad terapéutica de una neurotoxina botulínica a lo largo de la parte superior del cráneo y a lo largo de la línea de la sutura sagital 8, y en el entorno de la misma. La administración en el entorno de la sutura sagital 8, y a lo largo de la misma, puede llevarse a cabo si el paciente se queja de un dolor por cefalea que se ubica en la parte superior de su cabeza. Aquí, la aguja de la jeringa se inserta (o se vuelve a orientar, si ya se ha utilizado para administrar toxina a lo largo de la sutura lambdaoidea 10) en el punto 5 de penetración de la aguja, y luego se inserta hasta su longitud completa hacia arriba/hacia delante hacia la cara/parte delantera del paciente y a lo largo de la sutura sagital 8 y luego, una vez se encuentra al final de su inserción, se administra la toxina botulínica al retirar progresivamente la aguja a lo largo de la sutura sagital 8, mientras que se oprime al mismo tiempo el émbolo de la jeringa, proporcionando, de esta manera, una distribución lineal de toxina botulínica a lo largo de la sutura sagital 8. Si se administra junto con toxina botulínica al “flanco” “derecho” e “izquierdo” de la sutura lambdaoidea 10 (derecha e izquierda de la sutura sagital 8), se proporciona la administración de la cantidad terapéutica de toxina botulínica aproximadamente con la forma de una “Y” invertida desde la perspectiva mostrada en la FIG. 5.

En algunos casos, los pacientes pueden presentar un dolor por cefalea que está ubicado en torno a la parte superior de la cabeza. En tales casos, el médico encargado puede decidir administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una toxina botulínica a lo largo de la sutura coronal 6 y/o de la sutura sagital 8. Como se muestra en la FIG. 6 (una vista en planta de un cráneo humano ejemplar, que muestra diversas líneas de sutura), estas suturas se unen en otro punto 1 de penetración de la aguja, desde el cual se puede acceder a la sutura coronal 6 en los lados izquierdo y derecho del cráneo, al igual que la sutura sagital 8 que discurre desde el punto 1 de penetración de la aguja hasta el punto 5 de penetración de la aguja. Como se ha descrito anteriormente, se puede insertar la aguja de una jeringa que contiene un medicamento, tal como una neurotoxina botulínica, en el punto 1 de penetración de la aguja, y luego se inserta su longitud completa hacia abajo (o menos de su longitud completa, si se desea) y a lo largo del lado izquierdo del cráneo a lo largo de la sutura coronal 6, y en el entorno de la misma, y luego una vez se encuentra al final de su inserción, se administra la toxina botulínica al retirar progresivamente la aguja a lo largo de la sutura coronal 6 mientras que se oprime al mismo tiempo el émbolo de la jeringa, proporcionando, de esta manera, una distribución lineal de la toxina botulínica a lo largo del lado izquierdo y de la parte superior del cráneo del paciente y en el entorno de la sutura coronal 6. Utilizando el mismo punto 1 de penetración de la aguja, luego se vuelve a colocar la aguja para ser avanzada a lo largo del lado derecho del cráneo del paciente, hasta su longitud completa hacia abajo (o menos de su longitud completa, si se desea) y a lo largo del lado derecho en el entorno de la sutura coronal 6, y a lo largo de la misma. De nuevo, se administra la toxina botulínica al retirar progresivamente la aguja a lo largo de la sutura coronal 6 mientras que se oprime al mismo tiempo el émbolo de la jeringa, proporcionando, de esta manera, una distribución lineal de toxina botulínica a lo largo del lado derecho y de la parte superior del cráneo del paciente en el entorno de la sutura coronal 6. Si se desea, se puede administrar la toxina botulínica a lo largo de la porción de la línea media superior del cráneo del paciente, a lo largo de la sutura sagital 8, y en entorno de la misma, utilizando el punto 1 de penetración de la aguja, administrando la toxina botulínica de la manera descrita anteriormente, de forma que se administra una distribución lineal de toxina botulínica a lo largo de la sutura sagital 8, y en el entorno de la misma.

Por supuesto, no existe la necesidad de limitar la inserción de una aguja hasta un punto que sea una unión entre líneas de sutura. Se contempla, además, que en algunos casos un punto de inserción puede encontrarse en el entorno de cualquier parte de una línea de sutura, y a lo largo de la misma, y no solo una ubicación en la que se encuentran dos o más líneas de sutura. Por ejemplo, y como se muestra de forma ejemplar en la FIG. 6, quizás un paciente presenta un dolor por cefalea que va a lo largo de la línea media de la cabeza y comienza en una porción más superior del cráneo. En tal caso, se puede seleccionar un punto de penetración de la aguja que se encuentre en el entorno de una línea de sutura, tal como la sutura sagital 8 y se inyecta una aguja en un punto 17 de penetración de la aguja, por lo que se avanza la aguja hacia delante y a lo largo de la sutura sagital 8, hacia la frente/parte delantera. La aguja puede detenerse en la unión de la sutura coronal 6 y de la sutura sagital 8 (es decir, el punto 1 de penetración de la aguja) y puede ser hecha avanzar más allá del punto 1 de penetración de la aguja y al interior del área sobre el hueso frontal 4, cuando no hay línea de sutura. La toxina botulínica es administrada al retirar progresivamente la aguja a lo largo de la sutura sagital 8 mientras que se oprime al mismo tiempo el émbolo de la jeringa, proporcionando, de esta manera, una distribución lineal de toxina botulínica a lo largo de la parte superior del cráneo del paciente y en el entorno de la sutura sagital 8.

En algunos casos, los pacientes pueden quejarse de dolor por cefalea que está localizado en la frente. En tales casos, se puede administrar toxina botulínica en el entorno de la sutura coronal, y a lo largo de la misma, por ejemplo, y según las enseñanzas proporcionadas en el presente documento.

BOTOX® es un ejemplo de una toxina botulínica tipo A disponible comercialmente. Cada vial de BOTOX® contiene 100 unidades de toxina Clostridium botulinum tipo A (purificada), 0,5 mg de albúmina (humana), y 0,9 mg de cloruro sódico en una forma estéril vacuosecada sin un conservante. Una unidad se corresponde con la dosis intraperitoneal letal (LD₅₀) media calculada en ratones. Preferentemente, los viales son almacenados en un congelador entre -20

grados centígrados y -5 grados centígrados antes de su uso. La reconstitución es con una solución salina estéril al 0,9% (sin conservantes) para ser inyectada.

5 Los ejemplos de toxinas clostridiales dentro del alcance de la presente invención incluyen neurotoxinas creadas por las especies *Clostridium botulinum*, *Clostridium butyricum* y *Clostridium beratti*. Además, la toxina botulínica utilizada en los procedimientos de la invención puede ser una toxina botulínica seleccionada de un grupo de toxina botulínica tipos A, B, C₁, D, E, F, y G. En una realización de la invención, la neurotoxina botulínica administrada al paciente es toxina botulínica tipo A. La toxina botulínica tipo A es deseable debido a su potencia elevada en seres humanos, disponibilidad inmediata, y uso conocido para el tratamiento de trastornos musculares esqueléticos y lisos cuando se administra localmente mediante inyección intramuscular.

10 La presente invención también incluye el uso de (a) neurotoxinas clostridiales obtenidas o procesadas mediante cultivo bacteriano, extracción de toxinas, concentración, conservación, liofilización, y/o reconstitución; y/o (b) neurotoxinas modificadas o recombinantes, es decir neurotoxinas que han tenido uno o más aminoácidos o secuencias de aminoácidos borrados, modificados, o sustituidos a propósito mediante procedimientos conocidos de modificación química/bioquímica de aminoácidos o mediante el uso de tecnologías recombinantes conocidas de célula anfitriona/vector recombinante, al igual que derivados o fragmentos de neurotoxinas así creadas. Estas variantes de neurotoxinas conservan la capacidad de inhibir la neurotransmisión entre neuronas, y algunas de estas variantes puede proporcionar mayores duraciones de efectos inhibidores en comparación con neurotoxinas nativas, o pueden proporcionar una mejor especificidad de unión a las neuronas expuestas a las neurotoxinas. Estas variantes de neurotoxinas pueden estar seleccionadas al filtrar las variantes utilizando ensayos convencionales para identificar las neurotoxinas que tienen los efectos fisiológicos deseados de inhibir la neurotransmisión.

15 Las toxinas botulínicas para usar según la presente invención pueden almacenarse en forma liofilizada desecando al vacío en recipientes bajo presión de vacío o como líquidos estables. Antes de la liofilización, la toxina botulínica puede combinarse con excipientes, estabilizantes y/o vehículos farmacéuticamente aceptables, tal como albúmina. El material liofilizado puede reconstituirse con solución salina o agua para crear una disolución o composición que contenga la toxina botulínica que va a administrarse al paciente según los procedimientos dados a conocer en el presente documento.

20 La cantidad de una toxina botulínica seleccionada para una administración local en el entorno de una línea de sutura, y a lo largo de la misma, según la presente invención dada a conocer, puede basarse en criterios tales como la gravedad del dolor por cefalea o el tipo de cefalea que vaya a tratarse, las características de solubilidad de la toxina neurotoxina escogida al igual que la edad, el sexo, el peso, y la salud del paciente. En general, los procedimientos para determinar la vía de administración y la dosis adecuadas se determinan caso por caso por el médico encargado. Tales determinaciones son rutinarias para una persona con un nivel normal de dominio de la técnica (véase, por ejemplo, *Harrison's Principles of Internal Medicine* (1998), editado por Anthony Fauci et al., edición 14^a, y publicado por McGraw Hill).

25 Los siguientes ejemplos no limitantes proporcionan a las personas con un nivel normal de dominio de la técnica procedimientos específicos de selección y de tratamiento dentro del alcance de la presente invención, y no se pretende que limiten el alcance de la invención. En los siguientes ejemplos, se llevan a cabo diversos modos de administración no sistémica de una neurotoxina clostridial que son específicos para el paciente y son llevados a cabo, por ejemplo, mediante inyección o mediante aplicación transdérmica. Además, se contempla que la implantación de un implante de liberación controlada según las enseñanzas dadas a conocer en el presente documento, concretamente dentro del entorno de al menos una línea de sutura de, y a lo largo de la misma, que se encuentra en un punto de dolor por cefalea, o próxima al mismo, también puede proporcionar un efecto terapéutico beneficioso.

Ejemplo 1

30 Una mujer de 22 años (de profesión actriz) presenta un historial de cefaleas que son coherentes con migrañas. Tiene cefaleas al menos la mitad de los días del mes. Son sentidas en las regiones frontotemporales de la cabeza bilateralmente y, en menor grado, en las áreas occipitoparietales. El dolor es de naturaleza punzante. Durante la cefalea siente el cuero cabelludo sensible en estas ubicaciones. Sus cefaleas están asociadas con una depresión significativa.

35 No ha respondido a numerosas medicaciones, incluyendo el tratamiento con toxina botulínica inyectada en los músculos prócer, corrugador, frontal, temporal y occipital.

Después de firmar un formulario de consentimiento es tratada con toxina botulínica utilizando la siguiente técnica de inyección.

40 Utilizando toxina botulínica tipo A (BOTOX®), se reconstituyen 100 unidades con solución salina normal libre de conservantes utilizando 1 cm³ por 100 unidades. Se preparan dos jeringas de 1 cm³ con 50 unidades de toxina botulínica tipo A en cada una. Se palpa y se trazan las líneas de sutura del cráneo. Se separa el cabello y se limpia el cuero cabelludo con alcohol. Utilizando una aguja de 3,81 centímetros, con un calibre 27, se inserta la aguja

sustancialmente paralela a la superficie del cráneo, a lo largo de las líneas de sutura. El primer punto de inyección se encuentra en el vértice de las suturas en el lado izquierdo de su cabeza, donde se encuentran la sutura coronal 6 y la sutura escamosa 16 (como se ejemplifica como el punto 22 de penetración de la aguja en la FIG. 1). La aguja se inserta hacia arriba en primer lugar a lo largo de la sutura coronal 6 y luego es retirada progresivamente según se oprime el émbolo, de forma que se administran 15 unidades de forma lineal y continua a lo largo de la sutura coronal 6 en el lado izquierdo de su cabeza. Entonces, se vuelve a dirigir la aguja a lo largo de la línea 16 de sutura escamosa, utilizando el mismo punto de penetración y se administra de forma similar la toxina botulínica tipo A. Esto se repite en el lado derecho de su cabeza utilizando el mismo procedimiento, de forma que se administra un total de 60 unidades de toxina botulínica tipo A (BOTOX®). Se procura no penetrar el periostio, dado que se conoce que esto provoca una cefalea aguda. La paciente tolera bien el procedimiento y regresa a la clínica 6 semanas después. Ahora conserva un movimiento completo de los músculos de expresión y es capaz de continuar actuando. Se ha reducido la frecuencia y la intensidad de sus cefaleas y su cuero cabelludo es menos sensible. Además, hace notar que su depresión ha sido aliviada.

Ejemplo 2

Un director financiero de 37 años acude a la consulta de su doctor quejándose de cefaleas que le han atormentado la cabeza aproximadamente cada tres días durante los últimos dos meses. El paciente indica que experimenta dolor en la frente y en la parte trasera de la cabeza. Se describe el dolor como una sensación apretada, como si su cabeza estuviese en un torno. El médico decide administrar toxina botulínica tipo A (DYSPOUR®) en el entorno de la sutura coronal 6 y de la sutura lambdaoidea 10, y a lo largo de las mismas, del paciente. Utilizando toxina botulínica tipo A (DYSPOUR®), se reconstituyen 500 unidades con 1 mL de inyección B.P. de cloruro sódico (0,9%). Se prepararon dos jeringas de 1 cm³ con 250 unidades (disolución de 5 mL) de toxina botulínica tipo A en cada una. Se palpa y se trazan las líneas de sutura del cráneo, aquí la sutura coronal 6 y la sutura lambdaoidea 10 del paciente. Se separa el cabello y se limpió el cuero cabelludo con alcohol. Utilizando una aguja de 3,81 centímetros, con un calibre de 27, se inserta la aguja sustancialmente paralela a la superficie del cráneo, en el punto 1 de penetración de la aguja (ejemplificado en la FIG. 3) y lateralmente hacia abajo a lo largo, en primer lugar, del lado izquierdo y luego del derecho del cráneo, a lo largo de la sutura coronal 6. Como se ha descrito anteriormente, la aguja, en cada caso (lado izquierdo y derecho) es retirada progresivamente según se oprime el émbolo, de forma que se administran 125 unidades de toxina botulínica tipo A de forma lineal y continua a lo largo de la sutura coronal, y en el entorno de la misma, tanto a la izquierda como a la derecha del punto 1 de penetración de la aguja.

De forma similar, se traza la sutura lambdaoidea 10 del paciente, se separa el cabello y se inserta una aguja de una jeringa que contenía 250 unidades en el punto 5 de penetración (ejemplificado en la FIG. 2) sustancialmente paralela a la superficie craneal y hacia abajo a lo largo del lado izquierdo del cráneo del paciente, a lo largo de la sutura lambdaoidea 10 hasta su longitud completa de la aguja y luego se retira progresivamente según se oprime el émbolo, de forma que se administran 125 unidades de toxina botulínica tipo A de forma continua y lineal a lo largo de la sutura lambdaoidea 10, y en el entorno de la misma, en el lado izquierdo, y luego se vuelve a dirigir la aguja a lo largo de la línea de sutura lambdaoidea 10, esta vez al lado derecho del cráneo, utilizando el mismo punto 5 de penetración, y se administran de forma similar 125 unidades de toxina botulínica tipo A de forma lineal y continua a lo largo de la línea derecha de sutura lambdaoidea 10.

El paciente regresa a la consulta del doctor dos meses después para una sesión de seguimiento. El paciente indica que desde que recibió la administración de neurotoxina botulínica a lo largo de sus líneas de sutura, solo ha experimentado dos cefaleas en los dos meses y estas dos cefaleas tuvieron una menor duración e intensidad en comparación con sus cefaleas experimentadas anteriormente.

Ejemplo 3

Una camarera de 26 años se presenta en la consulta de su médico quejándose de cefaleas mensuales que ha experimentado durante los últimos 4 años. Aunque normalmente utiliza diversos analgésicos (aspirina, ibuprofeno, etc...), es evidente que tal enfoque está resultando ser cada vez menos eficaz según avanzan los meses. Un tratamiento previo con toxina botulínica tipo A inyectada en los músculos frontal y temporal no fue efectivo. Después de tomar nota de un historial minucioso de la paciente y de llevar a cabo una exploración física, su doctor llega a la conclusión de que la paciente padece cefaleas hormonales, es decir, la cefalea parece coincidir con la llegada de la menstruación.

Al preguntar a la paciente dónde está localizado normalmente su dolor por cefalea, el doctor averigua que el dolor está localizado en la parte superior y en los lados de su cabeza. En consecuencia, el doctor decide administrar una toxina botulínica según las enseñanzas de la presente revelación. El doctor procede a administrar una toxina botulínica tipo B (MYOBLOC®) en los entornos de las líneas de sutura sagital 8 y de sutura escamosa 16 de la paciente. Se traza la línea de sutura sagital 8 de la paciente, junto con sus líneas de sutura escamosa 16 (una en cada lado de su cabeza) y se limpia su cuero cabelludo con alcohol de frotar. Utilizando una aguja de 5,08 centímetros, con un calibre 27, se inserta la aguja sustancialmente paralela a la superficie craneal, en el punto 22 de penetración de la aguja (por ejemplo) en el lado izquierdo de la cabeza de la paciente, y regresando a lo largo de la sutura escamosa 16, y en el entorno de la misma, evitando la penetración del periostio. Una vez se inserta la aguja

hasta aproximadamente su longitud completa, se retira progresivamente la aguja según se oprime el émbolo, de forma que se administran 500 unidades de toxina botulínica tipo B de forma continua lineal a lo largo de la sutura escamosa 16, y en el entorno de la misma. Se lleva a cabo la misma administración en el lado derecho de la cabeza de la paciente, lugar en el que se administran otras 500 unidades de forma lineal y continua a lo largo de la sutura escamosa 16 en el lado derecho del cráneo. De forma similar, el doctor administra 1000 unidades de una toxina botulínica tipo B a lo largo de la sutura sagital 8, y en el entorno de la misma, al insertar la aguja de la jeringa en el punto 17 de penetración (como se muestra de forma ejemplar en la FIG. 3), por lo que se inserta la aguja sustancialmente paralela a la superficie craneal y se empuja hacia delante hacia la frente/parte delantera de la paciente, y una vez se ha insertado la aguja hasta aproximadamente su longitud completa, se retira de nuevo progresivamente según se oprime el émbolo, de forma que se administran 1000 unidades de toxina botulínica tipo B de forma continua lineal a lo largo de la sutura sagital 8, y en el entorno de la misma. Durante una sesión de seguimiento 6 meses después, la paciente indica que ya no experimenta cefaleas hormonales que coincidan con sus periodos menstruales. Dos meses después de su sesión de seguimiento, regresa a la consulta del doctor para indicar que la cefalea que coincide con la menstruación ha vuelto, y se le administra otra ronda inyecciones de toxina botulínica tipo B como antes, lo que le proporciona un alivio a la paciente durante aproximadamente otros 6 meses.

Ejemplo 4

Un ama de casa de 54 años indica a su doctor que desde la jubilación de su marido ha estado afligida con cefaleas en racimo que están asociadas con un dolor pulsante/punzante intenso en el lado izquierdo de la cabeza y en torno a la oreja izquierda, al igual que una nariz congestionada y un ojo izquierdo lacrimoso. Se decide que recibirá 100 unidades de una toxina botulínica tipo A (BOTOX®) a lo largo de su sutura escamosa 16, y en torno a la misma, en el lado izquierdo de su cabeza. Se reconstituyen 100 unidades de toxina botulínica tipo A (BOTOX®) en 0,5 ml de solución salina sin conservantes. Se traza y se marca la sutura escamosa 16 izquierda de la paciente, y se limpia con alcohol el punto 22 de penetración de la aguja (ejemplificado en la FIG. 1). Se inserta la aguja (3,81 centímetros, calibre 30) de la jeringa que contiene la toxina botulínica tipo A en el punto 22 de penetración de la aguja, se coloca y se inserta hacia atrás y a través del tejido subcutáneo craneal, del músculo craneal y la fascia aponeurótica, sustancialmente paralela al cráneo y en el entorno de la línea de sutura escamosa 16 izquierda, y a lo largo de la misma, de la paciente. Una vez se ha insertado completamente la longitud de la aguja, se retira la aguja de forma progresiva a lo largo de la línea de sutura escamosa 16, mientras que se oprime al mismo tiempo el émbolo de la jeringa, administrando las 100 unidades de toxina botulínica tipo A, proporcionando, de esta manera, una distribución subcutánea lineal y continua de la neurotoxina botulínica a lo largo de la sutura escamosa 16 izquierda de la paciente. En una sesión de seguimiento 4 meses después de la administración de toxina botulínica, la paciente indica que no tiene dolor por cefalea desde que se le administró la neurotoxina y no sufre de un exceso de lágrimas y tiene la nariz despejada.

Ejemplo 5

Un trabajador de la construcción de 32 años indica a su doctor que desde que se cayó y se lesionó las vértebras C4-5 en el trabajo hace 2 años, está afligido con cefaleas que han sido diagnosticadas como cefaleas cervicogénicas. Como resultado, el paciente sufre un intervalo reducido de movimiento del cuello y un dolor por cefalea que está localizado en la porción trasera inferior de su cráneo. El doctor determina administrarle 100 unidades de una toxina botulínica tipo A (BOTOX®) en una configuración de "V" invertida a lo largo de al menos una porción de la sutura lambdaidea 10, y superpuesta sobre la misma, del paciente, comenzando en el vértice en el que se unen las líneas de sutura sagital 8 y de sutura lambdaidea 10 del paciente en la parte trasera de su cráneo (como se ejemplifica en la FIG. 5) y avanza hacia abajo y en diagonal, siguiendo la línea de sutura lambdaidea 10. Se reconstituyen 100 unidades de una toxina botulínica tipo A (BOTOX®) en un vehículo de loción. El doctor traza la sutura lambdaidea 10 del paciente, separa el cabello del paciente en consecuencia y aplica de forma tópica, utilizando un aplicador de bastoncillo, portando el vehículo de loción la toxina botulínica al cuero cabelludo del paciente a lo largo de la longitud de la sutura lambdaidea 10 (con una forma de "V" invertida).

El paciente regresa 3 meses después e indica que solo ha experimentado una cefalea cervicogénica desde la aplicación tópica de la toxina botulínica a lo largo de sus líneas de sutura. Además, el paciente hace notar que su intervalo de movimiento del cuello ha aumentado desde la aplicación de la toxina botulínica y que el dolor por cefalea asociado anteriormente con el giro de su cabeza demasiado a la izquierda ya no se manifiesta.

La neurotoxina botulínica puede administrarse mediante cualquier procedimiento adecuado determinado por el médico encargado. Los procedimientos de administración dados a conocer en el presente documento permiten que la neurotoxina se administre localmente a una o más líneas de sutura objetivo seleccionadas. Los procedimientos de administración incluyen la inyección de una disolución o composición que contiene la neurotoxina, como se ha descrito anteriormente, y también pueden incluir la implantación de un sistema de liberación controlada a lo largo de una línea de sutura objetivo, y en el entorno de la misma, que libera de forma controlada la neurotoxina. Tales sistemas de liberación controlada reducen la necesidad de inyecciones de refresco. La difusión de la actividad biológica de una toxina botulínica en un tejido parece ser una función de la dosis y puede graduarse. Jankovic J., et al. *Therapy With Botulinum Toxin*, Marcel Dekker, Inc., (1994), página 150. Por lo tanto, la difusión de la toxina botulínica puede controlarse para reducir los efectos secundarios potencialmente no deseables que pueden afectar a

las capacidades cognitivas del paciente. Por ejemplo, la neurotoxina puede administrarse de forma que la neurotoxina afecte principalmente a los sistemas neurales que se cree que están implicados en la generación del dolor por cefalea y/o la inflamación, y no tiene efectos adversos negativos sobre otros sistemas neurales. La toxina botulínica puede administrarse según las enseñanzas proporcionadas en el presente documento por vía transdérmica (por ejemplo, mediante la aplicación de una toxina Clostridial en una crema, un parche o un vehículo de loción, como es conocido en la técnica: véase, por ejemplo, solicitud publicada de patente de EE.UU. N° 20040009180 A1, n° de serie 10/194.805, presentada el 11 de julio de 2002, de forma tópica en toda la longitud o una porción de la misma de al menos una línea de sutura del paciente que se encuentra más próxima a un dolor por cefalea.

Además, aunque se ha hecho referencia anteriormente a suturas particulares, se debe comprender que las enseñanzas de la presente invención pueden usarse en referencia a cualquier línea de sutura del cráneo, según lo determine un profesional médico encargado. Por ejemplo, las suturas útiles de ejemplo que pueden usarse según las enseñanzas de la presente revelación incluyen, sin limitación, la sutura frontonasal, la sutura coronalis (también conocida como la sutura coronal), la sutura frontomaxilar, la sutura esfenofrontal, la sutura frontocigomática, la sutura squamosa (también conocida como la sutura escamosa), la sutura frontolacrimal, la sutura esfenofrontal, la sutura lambdoidea, la sutura parietomastoidea, la sutura esfenocigomática, la sutura escamomastoidea, la sutura occipitomastoidea, la sutura lacrimomaxilar, la sutura temporocigomática, la sutura nasomaxilar, y la sutura cigomaticamaxilar, por ejemplo.

Aunque se ha enumerado una inyección mediante aguja como un ejemplo de la administración, la administración local de una neurotoxina botulínica por medio de un implante puede proporcionar un nivel terapéutico local elevado de la toxina. Un polímero de liberación controlada que tiene capacidad para una administración local a largo plazo de una toxina Clostridial a un objetivo permite una dosificación eficaz en una línea deseada de sutura. Un implante adecuado, como se define en la patente de EE.UU. N° 6.306.423 titulada "Neurotoxin Implant" permite la introducción directa de un agente quimioterapéutico en un tejido objetivo, por ejemplo en el entorno de una línea de sutura, por medio de un polímero de liberación controlada. Los polímeros de implante utilizados son, preferentemente, hidrófobos, de forma que protejan la neurotoxina incorporada en el polímero contra una descomposición inducida por agua hasta que se libera la neurotoxina en el entorno del tejido objetivo, aquí a lo largo de al menos una línea de sutura del cráneo seleccionada como objetivo.

El procedimiento para tratar una cefalea según la invención dada a conocer en el presente documento tiene muchas ventajas, incluyendo las siguientes:

1. evita la inundación de estructuras superficiales que están asociadas con técnicas actuales de inyección.
2. proporciona una administración específica al paciente de un medicamento, tal como una neurotoxina botulínica, a la superficie ósea del cráneo de un paciente donde se puede acceder a las terminaciones nerviosas.
3. en general, se requiere una dosis menor, dado que la administración está centrada.
4. reduce el potencial de efectos secundarios no deseados, por ejemplo debilidad muscular no deseada.

Se han citado diversas publicaciones, patentes y/o referencias en el presente documento, los contenidos de las cuales se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad.

Aunque la presente invención se ha descrita con detalle con respecto a ciertos procedimientos preferentes, son posibles otras realizaciones, versiones y modificaciones dentro del alcance de la presente invención. Por ejemplo, se puede utilizar de forma eficaz una amplia variedad de neurotoxinas en los procedimientos de la presente invención. Además, la presente invención incluye procedimientos de administración para aliviar un dolor por cefalea en los que se administran de forma simultánea o consecutiva dos o más neurotoxinas, tales como dos o más toxinas botulínicas, en el entorno de al menos una línea de sutura, y a lo largo de la misma, de un paciente en necesidad de las mismas. Por ejemplo, la toxina botulínica tipo A (por ejemplo, BOTOX®) puede administrarse hasta una pérdida de respuesta clínica o se desarrollan anticuerpos neutralizantes, seguido de la administración de toxina botulínica tipo B (MYOBLOC®) en una cantidad de aproximadamente 40-50 veces las unidades de BOTOX® utilizadas.

De forma alternativa, se puede administrar localmente una combinación de cualesquiera dos o más serotipos A-G de toxina botulínica para controlar el inicio y la duración del resultado terapéutico deseado. Además, los compuestos que no son neurotoxina pueden administrarse antes de, simultáneamente con o después de la administración de la neurotoxina para proporcionar un efecto adjunto tal como un inicio mejorado o más rápido de denervación antes de que la neurotoxina, tal como una toxina botulínica, comience a ejercer su efecto terapéutico. Se puede administrar una toxina botulínica por sí sola o en combinación con uno o más serotipos de otras toxinas botulínicas. La toxina botulínica puede ser una toxina botulínica creada de forma recombinante o híbrida.

La presente invención también incluye dentro de su alcance el uso de una neurotoxina, tal como una toxina botulínica, en la preparación de un medicamento para tratar un paciente que padezca cefaleas, que comprende la

etapa de administrar una toxina clostridial a un nervio ubicado en el entorno, es decir a menos de 1,5 cm, de al menos una línea de sutura del cráneo del paciente, aliviando la administración al menos un síntoma de la cefalea. Además, se debe comprender que toda la longitud de la línea de sutura seleccionada como objetivo no necesita tener una toxina botulínica administradas a la misma, es decir, la cantidad/longitud de la línea de sutura a la que se administra la toxina botulínica es determinada caso por caso por el profesional médico encargado.

5

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una toxina clostridial para usar en un procedimiento para tratar a un paciente que sufre cefalea, que comprende la etapa de administrar la toxina clostridial a un nervio ubicado a menos de 1,5 cm de al menos una línea de sutura del cráneo del paciente, en la que la administración alivia al menos un síntoma de la cefalea, tratando de ese modo al paciente que sufre la cefalea.
2. La toxina clostridial para usar en un procedimiento según la reivindicación 1, en la que el procedimiento comprende además determinar la ubicación de al menos una línea de sutura.
- 10 3. La toxina clostridial para usar en un procedimiento según la reivindicación 1, en la que la cefalea se selecciona del grupo que consiste en una cefalea por sinusitis, una cefalea por tensión, una cefalea migrañosa, una cefalea en racimo y una cefalea cervicogénica, preferentemente una migraña episódica o una migraña crónica.
4. La toxina clostridial para usar en un procedimiento según la reivindicación 1, siendo la neurotoxina clostridial una toxina botulínica, seleccionada, preferentemente, del grupo que consiste en toxina botulínica tipos A, B, C₁, D, E, F y G, y más preferentemente la toxina botulínica tipo A.
- 15 5. Una toxina clostridial para su uso en un procedimiento para tratar una cefalea de un paciente en necesidad de la misma, comprendiendo las etapas de:
 - (a) determinar una localización del dolor asociado con la cefalea del paciente;
 - (b) determinar una localización de al menos una línea de sutura del paciente que se encuentra más próxima a la localización del dolor, con respecto a otras líneas de sutura;
 - y
 - 20 (c) administrar la neurotoxina clostridial al paciente, siendo la administración continua linealmente y estando sustancialmente superpuesta a lo largo de la longitud de al menos una línea de sutura, y a menos de 1,5 cm de la misma, del paciente, tratando de ese modo la cefalea del paciente.
- 25 6. La toxina clostridial para su uso en un procedimiento de la reivindicación 5, en el que la neurotoxina clostridial es una toxina botulínica seleccionada del grupo que consiste en toxina botulínica tipos A, B, C₁, D, E, F y G, y es preferentemente toxina botulínica tipo A.
- 30 7. La toxina clostridial para su uso en un procedimiento de la reivindicación 6, en el que la etapa de administración incluye la etapa de insertar una aguja de una jeringa que contiene toxina botulínica tipo A en un punto de penetración de la aguja, y colocar la aguja a lo largo de la menos una línea de sutura, de forma que se administre la toxina botulínica tipo A de forma lineal a lo largo de al menos una sutura y, opcionalmente, la etapa de recolocar la aguja, en el punto de penetración de la aguja, para depositar linealmente la toxina botulínica a lo largo de una segunda línea de sutura,
8. La toxina clostridial para su uso en un procedimiento de la reivindicación 6, en el que al menos una sutura se selecciona del grupo que consiste en sutura frontal, sutura escamosa, sutura coronal, sutura lambdaoidea, sutura occipitomastoide y sutura sagital.
- 35 9. Una toxina clostridial para su uso en un procedimiento para aliviar un dolor por cefalea, que comprende la etapa de administrar la toxina botulínica tipo A a un paciente en necesidad de la misma, administrándose la toxina botulínica tipo A al paciente a menos de 1,5 cm de una línea de sutura del paciente, y la administración alivia el dolor por cefalea dentro de siete días y el dolor por cefalea permanece aliviado entre aproximadamente 2 y 6 meses.
- 40 10. La toxina clostridial para su uso en un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 9, en la que la sutura se selecciona del grupo que consiste en sutura frontal, sutura escamosa, sutura coronal, sutura lambdaoidea, sutura occipitomastoide y sutura sagital.
11. La toxina clostridial para su uso en un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 9, en la que la cantidad de de toxina botulínica tipo A administrada es de aproximadamente 5 unidades a aproximadamente 4.000 unidades.
- 45 12. La toxina clostridial para su uso en un procedimiento de acuerdo con la reivndicación 9, en la que la etapa de adminiostración de la toxina botulínica de tipo A comprende además usar una aguja insertada a través del tejido subcutáneo craneal, el músculo craneal y la fascia aponeurótica y a menos de 1,5 cm y a lo largo de la línea de sutura del paciente, y retirar la aguja gradualmente a lo largo de la línea se sutura al tiempo que libera la toxina botulínica de tipo A, con el fin de proporcionar una distribución continua subcutánea lineal de la toxina botulínica de tipo A a lo largo y a menos de 1,5 cm de la línea de sutura.
- 50 13. La toxina clostridial para su uso en un procedimiento de acuerdo con la reivndicación 9, en la que se administra la toxina botulínica de tipo A en dos o más de las suturas frontal, escamosa, coronal, lambdaoidea y sagtal

14. Una toxina clostridial para su uso en un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 9, en la que un punto de penetración se usa para administrar la toxina botulínica de tipo A a lo largo de la línea de sutura y a menos de 1,5 cm de al menos dos líneas de sutura.

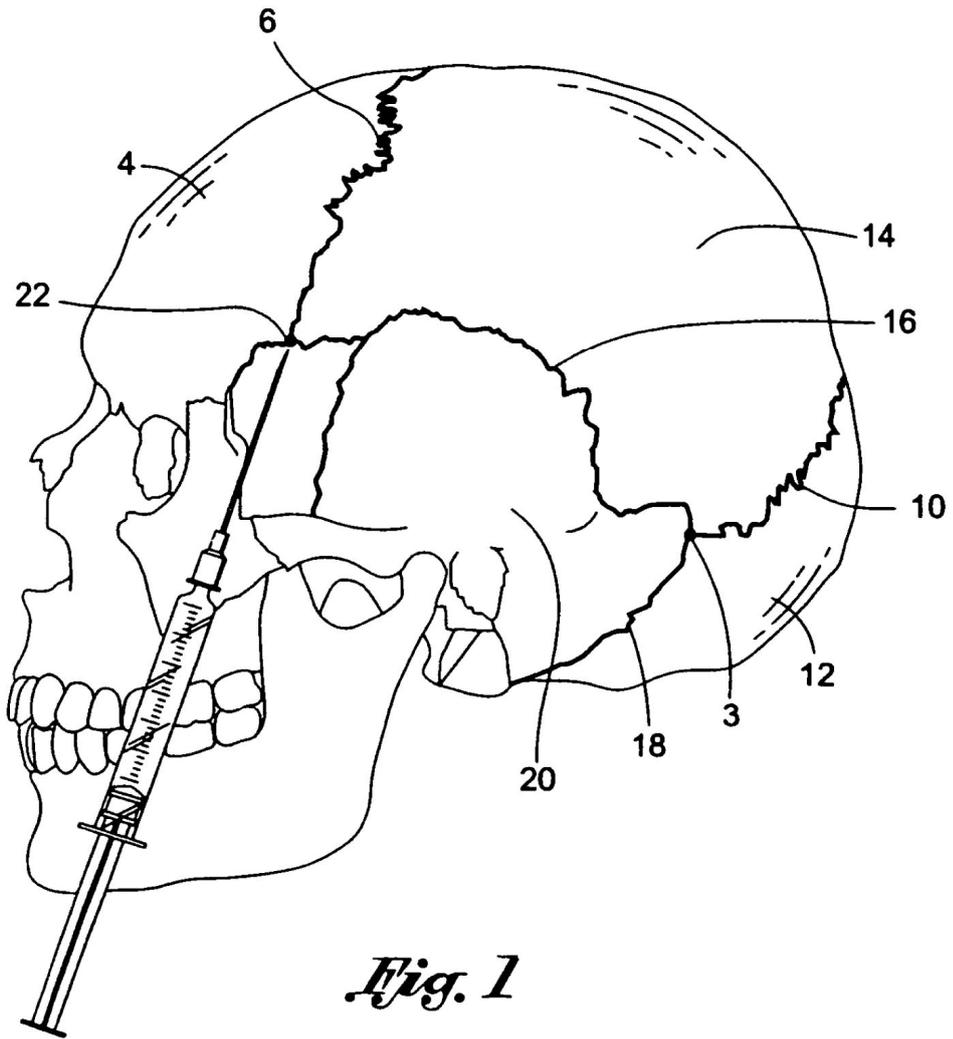


Fig. 1

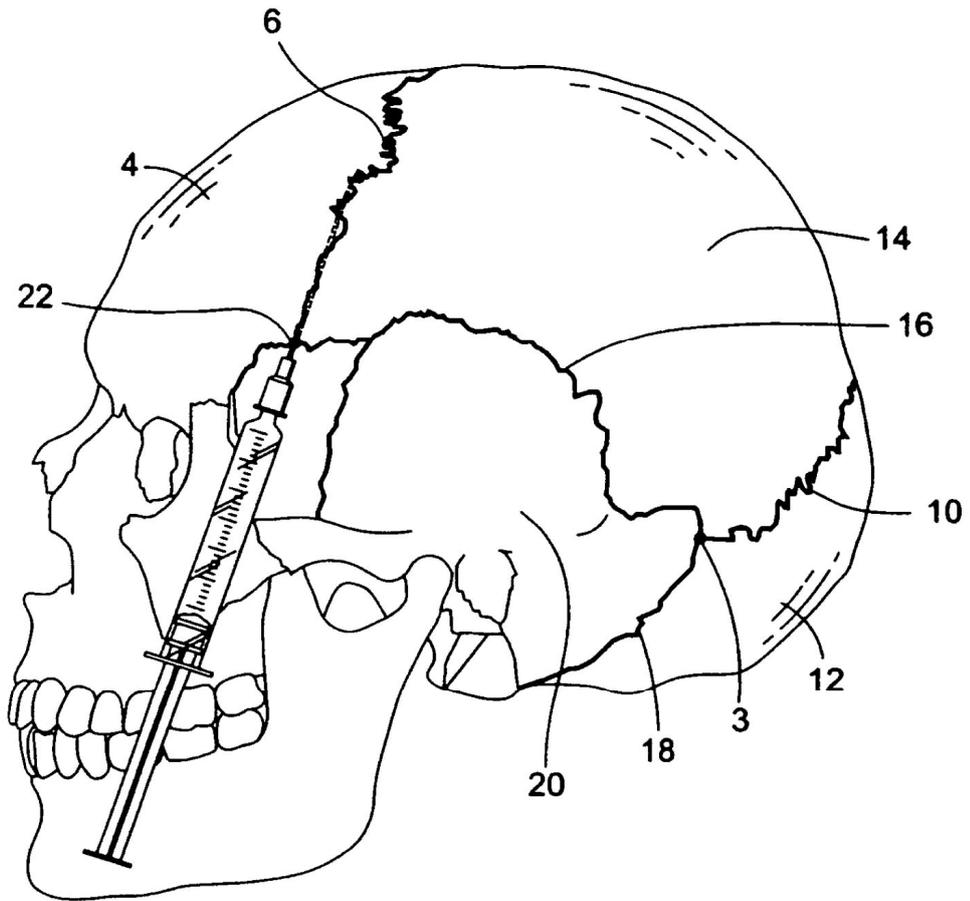


Fig. 2

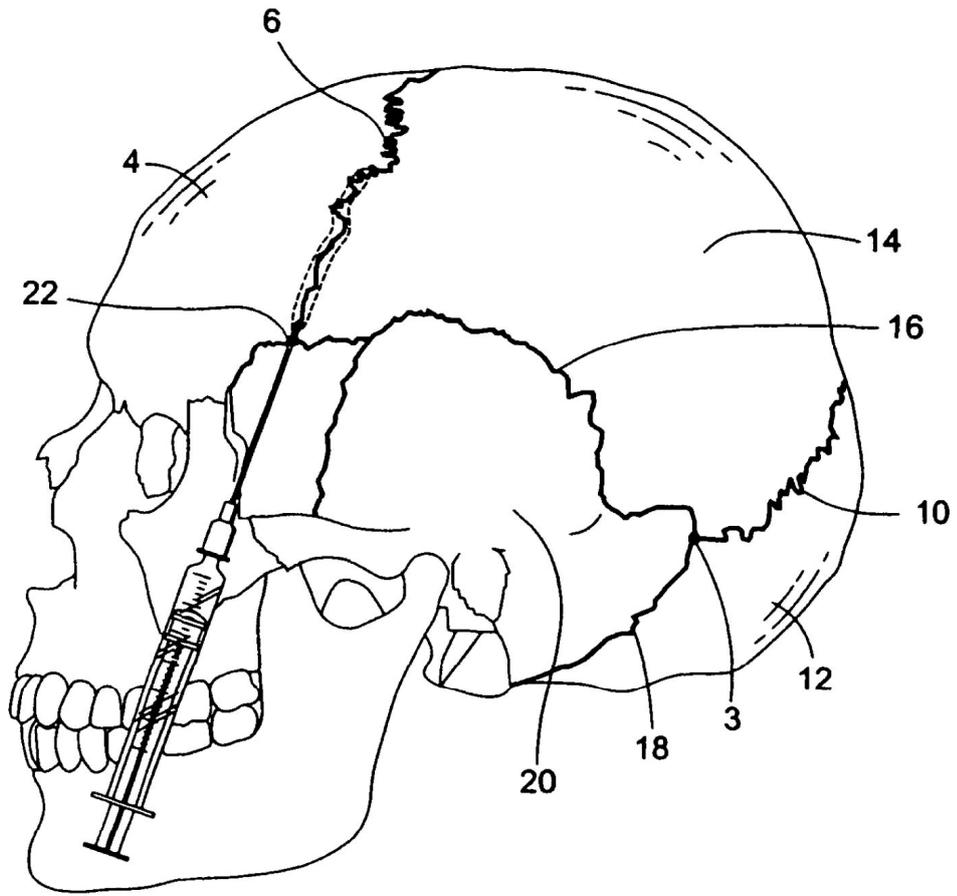


Fig. 3

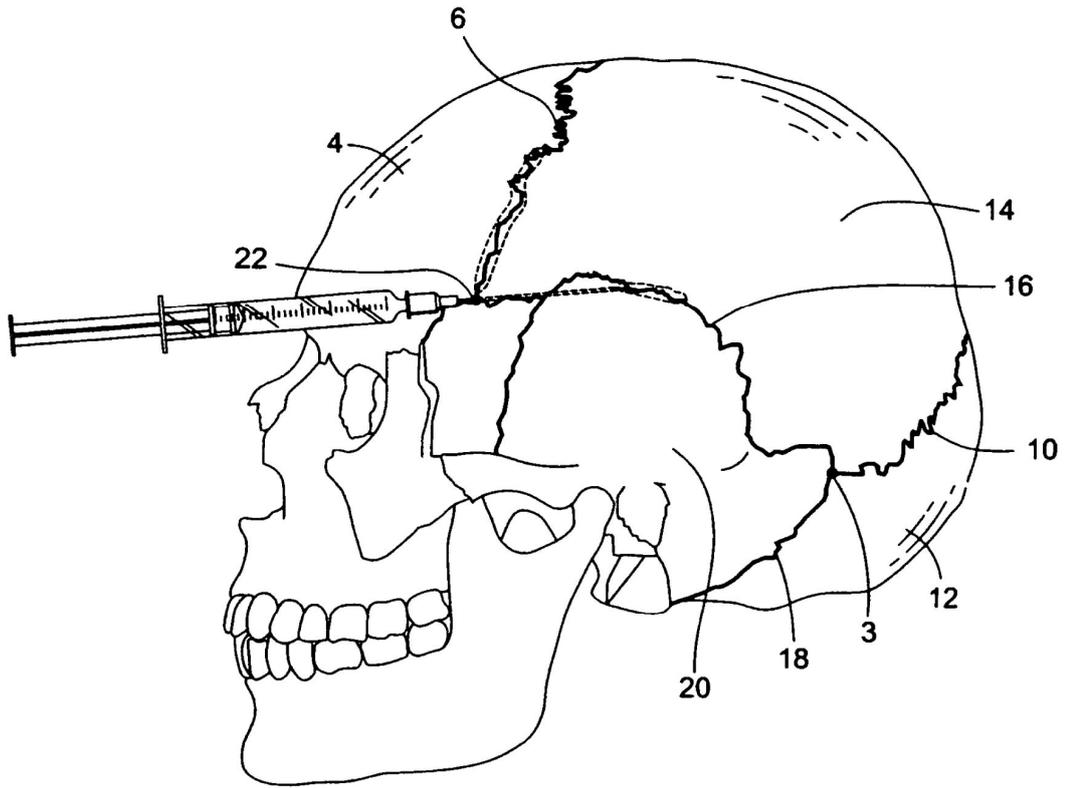


Fig. 1

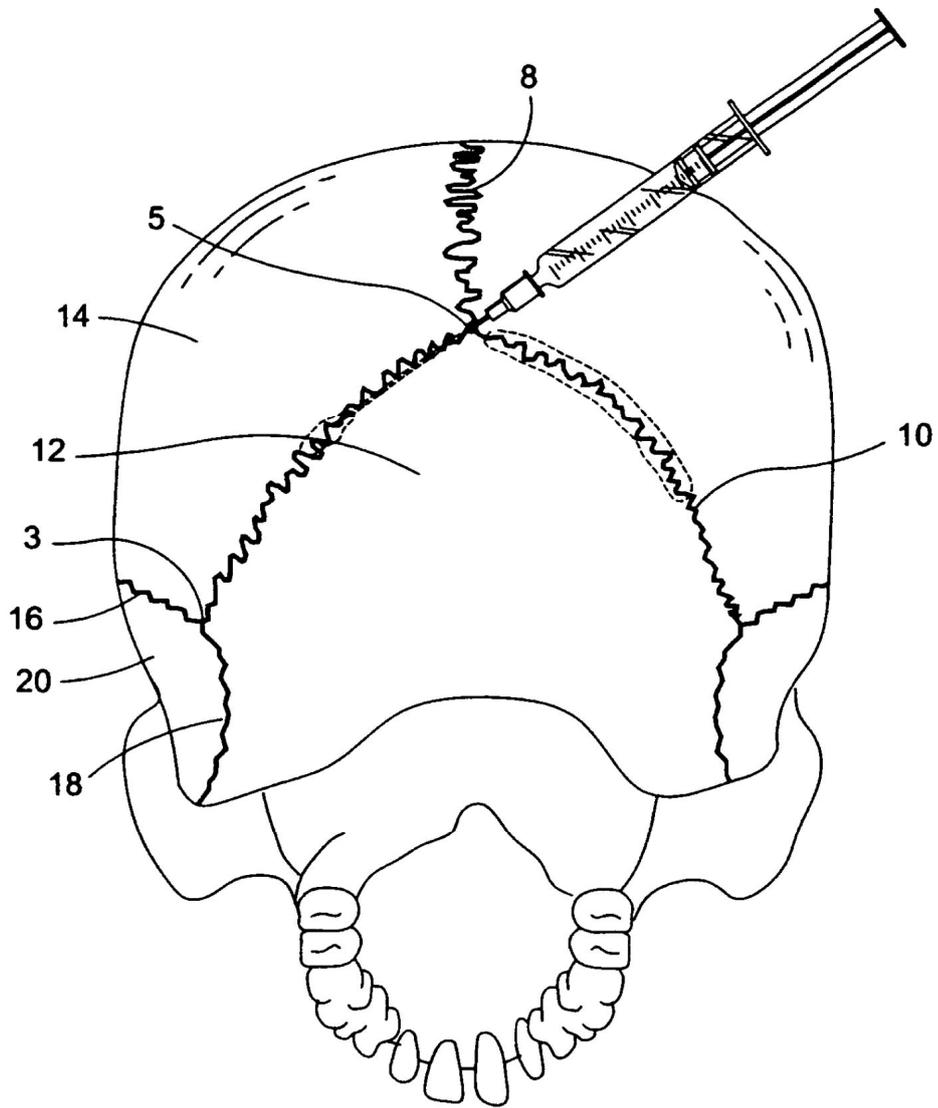


Fig. 5

