

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 665 285**

51 Int. Cl.:

**A61K 35/74** (2015.01)

**A61P 25/14** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.11.2009 PCT/US2009/063487**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.05.2010 WO10059436**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.11.2009 E 09756881 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.01.2018 EP 2358376**

54 Título: **Tratamiento temprano y prevención del aumento de la tonicidad muscular**

30 Prioridad:

**20.11.2008 US 116575 P**

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

**25.04.2018**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**BLUMENFELD, ANDREW M. y  
IRVINE, RYAN A.**

74 Agente/Representante:

**MARTÍN BADAJOZ, Irene**

ES 2 665 285 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

Tratamiento temprano y prevención del aumento de la tonicidad muscular

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a toxina botulínica para uso de métodos para prevenir trastornos musculares asociados con lesiones de neuronas motoras superiores.

10 **Antecedentes de la invención**

Las lesiones en las neuronas motoras superiores pueden conducir a una multitud de síntomas, uno de los cuales incluyen la espasticidad muscular. Hasta la fecha, los músculos espásticos se tratan usando toxinas botulínicas una vez que la espasticidad se ha desarrollado y es evidente. La toxina botulínica se administra comúnmente a los músculos espásticos, debilitándolos o paralizándolos. Una vez que los músculos se han debilitado o incluso se han paralizado usando una de las muchas toxinas botulínicas disponibles en el mercado, los músculos se pueden volver a trabajar bajo terapia física intensa.

La bacteria anaerobia, Gram positiva, *Clostridium botulinum*, produce una potente neurotoxina polipeptídica, toxina botulínica, que produce una enfermedad neuroparalítica en seres humanos y animales denominada botulismo. Las esporas de *Clostridium botulinum* se encuentran en el suelo y pueden crecer en envases de alimentos esterilizados y sellados incorrectamente de producciones de conservas caseras, que son la causa de muchos de los casos de botulismo. Los efectos del botulismo por lo general aparecen de 18 a 36 horas después de comer los alimentos infectados con un cultivo de *Clostridium botulinum* o esporas. La toxina botulínica puede pasar aparentemente sin atenuar a través del revestimiento del intestino y muestra una gran afinidad hacia las neuronas motoras colinérgicas. Los síntomas de intoxicación por toxina botulínica perjudicial pueden evolucionar desde dificultad para caminar, tragar y hablar hasta parálisis de los músculos respiratorios y muerte.

Aproximadamente 50 picogramos de una toxina botulínica de tipo A disponible en el mercado (complejo de neurotoxina purificada) tiene una DL<sub>50</sub> en ratones (es decir, 1 unidad). Una unidad de BOTOX® (toxina botulínica de tipo A, Allergan, Inc., Irvine, CA) contiene aproximadamente 50 picogramos (aproximadamente 56 atomoles) del complejo toxina botulínica de tipo A. Una unidad (U) de toxina botulínica se define como la DL<sub>50</sub> después de inyección intraperitoneal en ratones Swiss Webster hembra que pesan de 18 a 20 gramos cada uno.

Se han caracterizado siete neurotoxinas botulínicas generalmente inmunológicamente distintas, que son, respectivamente, los serotipos A, B, C<sub>1</sub>, D, E, F y G de neurotoxina botulínica, cada uno de los cuales se distingue por neutralización con anticuerpos específicos de tipo. Los diferentes serotipos de toxina botulínica varían en las especies animales a las que afectan y en la gravedad y duración de la parálisis que provocan. Por ejemplo, se ha determinado que la toxina botulínica de tipo A es 500 veces más potente, tal como se mire mediante la tasa de parálisis producida en la rata, que la toxina botulínica de tipo B. Además, se ha determinado que la toxina botulínica de tipo B no es tóxica en primates a una dosis de 480 U/kg que es aproximadamente 12 veces la DL<sub>50</sub> de los primates para la toxina botulínica de tipo A (Moyer E et ál., *Botulinum Toxin Type B: Experimental and Clinical Experience*, siendo el capítulo 6, páginas 71-85 de "Therapy With Botulinum Toxin", editado por Jankovic, J. et ál. (1994), Marcel Dekker, Inc.).

Independientemente del serotipo, parece que el mecanismo molecular de la indicación de toxina es similar e implica al menos tres etapas o estadios. Una discusión en profundidad de estas etapas, así como diversos usos de las toxinas botulínicas, se puede encontrar en la sección de antecedentes de muchos documentos de patente, tales como, por ejemplo, los documentos de Patente de Estados Unidos N.ºs 6.641.820; 7.255.866 y 7.438.921. Toda la actividad tóxica de las toxinas botulínica y del tétano está contenida en la cadena L de la holotoxina; la cadena L es una endopeptidasa de cinc (Zn<sup>2+</sup>) que escinde de forma selectiva proteínas esenciales para el reconocimiento y replicación de vesículas que contienen neurotransmisores con la superficie citoplasmática de la membrana plasmática, y fusión de las vesículas con la membrana plasmática. La neurotoxina del tétano, toxina botulínica de tipos B, D, F, y G causan degradación de la sinaptobrevina (también denominada proteína de membrana asociada a vesículas (VAMP)), una proteína de la membrana sinaptosómica. La mayoría de las VAMP presentes en la superficie citoplasmática de la vesícula sináptica se retira como resultado de uno cualquiera de estos sucesos de escisión. Los serotipos A y E de la toxina botulínica escinden la proteína 25 asociada a la membrana sinaptosómica (SNAP-25, 25 kDa). Originalmente se pensó que el serotipo C<sub>1</sub> de la toxina botulínica escindía la sintaxina, pero se encontró que escindía la sintaxina y SNAP-25. Cada una de las toxinas botulínicas extiende de forma específica un enlace diferente, excepto la toxina botulínica de tipo B (y la toxina del tétano) que extiende el mismo enlace. Cada una de estas escisiones bloquea el proceso de replicación de la membrana de la vesícula, evitando de ese modo la exocitosis del contenido de la vesícula.

Aunque todos los serotipos de toxinas botulínicas inhiben aparentemente la liberación del neurotransmisor acetilcolina a la unión neuromuscular, éstos lo realizan influyendo en diferentes proteínas neurosecretoras y/o escindiendo estas proteínas en diferentes sitios. Por ejemplo, los tipos A y E de botulina ambos escinden la SNAP-25, pero se dirigen a diferentes secuencias de aminoácidos dentro de esta proteína. Las toxinas botulínicas de tipos B, D, F y G actúan sobre VAMP, con cada serotipo escindiendo la proteína en un sitio diferente. Por último, se ha mostrado que la toxina botulínica de tipo C<sub>1</sub> escinde tanto la sintaxina como la SNAP-25. Estas diferencias en el mecanismo de acción pueden influir en la potencia y/o duración de la acción relativos de los diversos serotipos de toxina botulínica. Aparentemente, un sustrato para una toxina botulínica se puede encontrar en una diversidad de diferentes tipos de células. Véase por ejemplo Biochem J 1; 339 (pt 1): 159-65: 1999, y Mov Disord, 10 (3): 376: 1995 (las células B del islote pancreático contienen al menos SNAP-25 y sinaptobrevina).

El peso molecular del componente neurotóxico de diversas toxinas botulínicas, para los siete serotipos de toxina botulínica conocidos, es de aproximadamente 150 kD. Curiosamente, las toxinas botulínicas son liberadas por la bacteria *Clostridial* en forma de complejos que comprenden la molécula de proteína toxina botulínica de 150 kD junto con proteínas no toxinas asociadas. Por lo tanto, la bacteria *Clostridial* puede producir el complejo de toxina botulínica de tipo A como formas de 900 kD, 500 kD y 300 kD. Los tipos de toxina botulínica de tipos B y C<sub>1</sub> se producen aparentemente como solo un complejo de 700 kD o 500 kD. La toxina botulínica de tipo D se produce como complejos de 300 kD y 500 kD. Por último, los tipos E y F de toxina botulínica se producen solo como complejos de aproximadamente 300 kD. Se cree que los complejos (es decir, peso molecular mayor que aproximadamente 150 kD) contienen una proteína de hemaglutinina no toxina y una proteína de no hemaglutinina no toxina y no tóxica. Estas dos proteínas no toxinas (que junto con la toxina botulínica forman parte del complejo neurotóxico pertinente) pueden actuar para proporcionar estabilidad frente a la desnaturalización con respecto a la molécula de toxina botulínica y protección contra ácidos digestivos cuando se ingiere una toxina botulínica. Además, es posible que los complejos de toxina botulínica más grandes (más de aproximadamente 150 kD de peso molecular) puedan dar como resultado a una velocidad de difusión de la toxina botulínica más lenta lejos de un sitio de inyección de un complejo de toxina botulínica.

La toxina botulínica para uso terapéutico se obtiene estableciendo y haciendo crecer cultivos de *Clostridium botulinum* en un fermentador y a continuación cosechando y purificando la mezcla fermentada de acuerdo con procedimientos conocidos. Todos los serotipos de toxina botulínica se sintetizan inicialmente como proteínas monocatenarias inactivas que deben ser escindidas o melladas por las proteasas para convertirse en neuroactivas. Las cepas bacterianas que producen los serotipos A y G de toxina botulínica poseen proteasas endógenas y, por lo tanto, los serotipos A y G se pueden recuperar de cultivos bacterianos y predominantemente en su forma activa. Por el contrario, los serotipos C<sub>1</sub>, D y E de la toxina botulínica se sintetizan mediante cepas no proteolíticas y, por lo tanto, por lo general se inactivan cuando se recuperan del cultivo. Los serotipos B y F son producidos tanto por cepas proteolíticas como no proteolíticas y, por lo tanto, se pueden recuperar en forma activa o inactiva. Sin embargo, incluso las cepas proteolíticas que producen, por ejemplo, el serotipo de toxina botulínica tipo B solo escinden una parte de la toxina producida. La proporción exacta de moléculas melladas con respecto a no melladas depende de la duración de la incubación y la temperatura del cultivo. Por lo tanto, es probable que un cierto porcentaje de cualquier preparación de, por ejemplo, la toxina botulínica de tipo B sea inactiva, posiblemente representando la conocida potencia significativamente menor de la toxina botulínica de tipo B en comparación con la toxina botulínica de tipo A. La presencia moléculas de toxina botulínica inactiva en una preparación clínica contribuirá a la carga proteínica global de la preparación, que se ha relacionado con un aumento de la antigenicidad, sin contribuir a su eficacia clínica.

La toxina botulínica de tipo A altamente cristalina se puede producir a partir de la cepa Hall A de *Clostridium botulinum* con características de  $\leq 3 \times 10^7$  U/mg, una A<sub>260</sub>/A<sub>278</sub> de menos de 0,60 y con patrón distinto de formación de bandas en electroforesis sobre gel. El proceso de Shantz conocido se puede usar para obtener toxina botulínica de tipo A cristalina, tal como se presenta en Shantz, E. J., et ál. (Properties and use of Botulinum toxin and Other Microbial Neurotoxins in Medicine, Microbiol Rev. 56: 80-99, 1992). Generalmente, el complejo de toxina botulínica de tipo A se puede aislar y purificar a partir de una fermentación anaerobia cultivando el tipo A de *Clostridium botulinum* en un medio adecuado. El proceso conocido también se puede usar, después de separación de las proteínas no toxinas, para obtener toxinas botulínicas puras, tal como por ejemplo: toxina botulínica de tipo A purificada con un peso molecular de aproximadamente 150 kD con una potencia específica de  $1-2 \times 10^8$  DL<sub>50</sub> U/mg o superior; toxina botulínica de tipo B purificada con un peso molecular de aproximadamente 156 kD con una potencia específica de  $1-2 \times 10^8$  DL<sub>50</sub> U/mg o superior, y; toxina botulínica de tipo F purificada con un peso molecular de aproximadamente 155 kD con una potencia específica de  $1-2 \times 10^7$  DL<sub>50</sub> U/mg o superior.

Una composición farmacéutica que contiene toxina botulínica disponible en el mercado se comercializa con el nombre comercial BOTOX® (disponible en Allergan, Inc., de Irvine, Calif.). El BOTOX® consiste en un complejo de toxina botulínica de tipo A purificada, albúmina y cloruro sódico envasados en forma estéril, secada al vacío. La toxina botulínica de tipo A se prepara a partir de un cultivo de la cepa Hall de *Clostridium botulinum* cultivada en un medio que contiene N-Z amina y extracto de levadura. El complejo de toxina botulínica de tipo A se purifica a partir

de la solución de cultivo mediante una serie de precipitaciones con ácido hasta un complejo cristalino que consiste en la proteína de toxina de peso molecular elevado activa y una proteína hemaglutinina asociada. El complejo cristalino se vuelve a disolver en una solución que contiene solución salina y albúmina y se filtra de forma estéril (0,2 micrómetros) antes de secar al vacío. El producto secado al vacío se almacena en un congelador a una inferior o igual a -5 °C. El BOTOX® se puede reconstituir con solución salina no conservada, estéril antes de la inyección, tal como mediante inyección intradérmica, intramuscular o subcutánea, por ejemplo. Cada vial de BOTOX® contiene aproximadamente 100 unidades (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 secada al vacío, estéril sin un conservantes.

Para reconstituir el secado BOTOX® al vacío, se usa una solución salina normal estéril sin un conservante, (Inyección de Cloruro Sódico al 0,9 %) extrayendo la cantidad apropiada de diluyente en la jeringa de tamaño apropiado. Dado que el BOTOX® se puede desnaturalizar mediante burbujeo o agitación violenta similar, el diluyente se inyecta suavemente en el vial. Por razones de esterilidad, el BOTOX® se administra preferentemente dentro de las cuatro horas después de retirar el vial del congelador y se reconstituye. Durante estas cuatro horas, el BOTOX® reconstituido se puede almacenar en un refrigerador de aproximadamente 2 °C a aproximadamente 8 °C. Se ha informado que el BOTOX®refrigerado, reconstituido retiene su potencia durante al menos aproximadamente dos semanas.

Se ha informado que la toxina botulínica de tipo A se ha usado en entornos clínicos como sigue a continuación:

(1) aproximadamente 75-125 unidades de BOTOX® por inyección intramuscular (múltiples músculos) para tratar la distonía cervical;

(2) 5-10 unidades de BOTOX® por inyección intramuscular para tratar las líneas glabellares (surcos de cejas) (5 unidades inyectadas por vía intramuscular en el músculo piramidal y 10 unidades inyectadas por vía intramuscular en cada músculo corrugador superciliar);

(3) aproximadamente 30-80 unidades de BOTOX® para tratar el estreñimiento mediante inyección intraesfinteriana del músculo puborrectal;

(4) aproximadamente 1-5 unidades por músculo de BOTOX® inyectado por vía intramuscular para tratar el blefaroespasmio inyectando en el músculo ocular orbicular pretarsal lateral del párpado superior y el músculo ocular orbicular pretarsal lateral del párpado inferior;

(5) para tratar el estrabismo, se han inyectado por vía intramuscular entre aproximadamente 1-5 unidades de BOTOX® en los músculos extraoculares, con la cantidad inyectada variando basándose en el tamaño del músculo a inyectar y en el grado de parálisis muscular deseado (es decir, cantidad de corrección de dioptrías deseada);

(6) para tratar la espasticidad de las extremidades superiores después de apoplejía mediante inyecciones intramusculares de BOTOX® en cinco músculos flexores de las extremidades superiores diferentes, como sigue a continuación:

(a) flexor común profundo de los dedos de las manos: de 7,5 U a 30 U

(b) flexor superficial común de los dedos de las manos: de 7,5 U a 30 U

(c) flexor cubital del carpo: de 10 U a 40 U

(d) flexor radial del carpo: de 15 U a 60 U

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

(7) para tratar la migraña, una inyección pericraneal de 25 U de BOTOX® (inyectado de forma simétrica en los músculos glabellar, frontal y temporal) ha mostrado un beneficio significativo como un tratamiento profiláctico de la migraña en comparación con el vehículo tal como se mide mediante la disminución de las medidas de la frecuencia de la migraña, gravedad máxima, vómitos asociados y uso de medicación aguda durante el periodo de tres meses después de la inyección de 25 U.

Se sabe que la toxina botulínica de tipo A puede tener una eficacia de hasta 12 meses (European J. Neurology 6 (Sup 4): S111-S1150: 1999), y en algunas circunstancias durante tanto tiempo como 27 meses, cuando se usa para

tratar glándulas, tal como en el tratamiento de hiperhidrosis. Véase 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 de una inyección intramuscular de BOTOX® por lo general es de aproximadamente 3 a 4 meses.

5 El éxito de la toxina botulínica de tipo A para tratar una diversidad de afecciones clínicas ha llevado a tener interés en otros serotipos de toxina botulínica. Algunos ejemplos de preparaciones de toxina botulínica de tipo A disponibles en el mercado para su uso en seres humanos son BOTOX® disponible en Allergan, Inc., de Irvine, Calif., y DYSPOORT® disponible en Beaufour Ipsen, Porton Down, Inglaterra. Una preparación de toxina botulínica de tipo B (MYOBLOC®/NEUROBLOC®) está disponible en Elan Pharmaceuticals de San Francisco, Calif. Otra toxina botulínica de tipo A está disponible con el hombre comercial Xeomin®, una preparación que contiene el componente neurotóxico de aproximadamente 150 kD, libre de proteínas formadas de complejos, que está disponible en Merz Pharmaceuticals de Alemania. A partir de diversos fabricantes hay disponibilidad de preparaciones de toxina botulínica adicionales para uso terapéutico.

15 Una toxina botulínica también se ha propuesto para o se ha usado para tratar heridas cutáneas (documento de Patente de Estados Unidos N.º 6,447,787), diversas disfunciones nerviosas autonómicas (documento de Patente de Estados Unidos N.º 5.766.605), dolor de cabeza tensional, (documento de Patente de Estados Unidos N.º 6.458.365), dolor de cabeza de tipo migraña (documento de Patente de Estados Unidos N.º 5.714.468), dolor post-operatorio y dolor visceral (documento de Patente de Estados Unidos N.º 6.464.986), crecimiento del cabello y retención del cabello (documento de Patente de Estados Unidos N.º 6.299.893), psoriasis y dermatitis (documento de Patente de Estados Unidos N.º 5.670.484), músculos lesionados (documento de Patente de Estados Unidos N.º 6.423.319) diversos cánceres (documento de Patente de Estados Unidos N.º 6.139.845), trastornos del músculo liso (documento de Patente de Estados Unidos N.º 5.437.291), síndromes de tratamiento nervioso (Solicitud de Patente Publicada de Estados Unidos 20030224019, presentada el 27 de febrero de 2003), acné (documento WO 03/011333) e inflamación neurogénica (documento de Patente de Estados Unidos N.º 6.063.768). Se conocen implantes de toxina de liberación controlada (léanse por ejemplo documentos de Patente de Estados Unidos N.ºs 6.306.423 y 6.312.708) tal como lo es la administración de toxina botulínica transdérmica (Solicitud de Patente Publicada de Estados Unidos No. 20040009180, N.º de Ser. 10/194.805 presentada el 11 de julio de 2002; Solicitud de Patente Publicada de Estados Unidos N.º 20050175636, N.º de Ser. 10/675,020 presentada el 29 de septiembre de 2003). Algunos ejemplos de formulaciones útiles que contienen toxina botulínica se pueden encontrar, por ejemplo, en la Solicitud de Patente Publicada de Estados Unidos con Números 20020064536 (N.º de Ser. 10/047.058, presentada el 14 de enero de 2002), 20030118598 (N.º de Ser. 10/288.738, presentada el 5 de noviembre de 2002), 20080213315 (N.º de Ser. 12/109.486, presentada el 25 de abril de 2008), 20060269575 (N.º de Ser. 11/499.432, presentara el 4 de agosto de 2006) y 20080108570 (N.º de Ser. 11/932,910, presentada el 31 de octubre de 2007).

40 Se sabe que una toxina botulínica se puede usar para debilitar el músculo de masticación o de mordida de la boca de modo que se pueden curar las que heridas autoinfligidas y las úlceras resultantes (Payne M., et ál., *Botulinum toxin as a novel treatment for self mutilation in Lesch-Nyhan syndrome*, *Ann Neurol* septiembre de 2002; 52 (3 Sup 1):S157); para permitir la curación de lesiones o tumores quísticos benignos (Blugerman G., et ál., *Multiple eccrine hidrocystomas: A new therapeutic option with botulinum toxin*, *Dermatol Surg* mayo de 2003; 29 (5): 557-9); para tratar fisuras anales (Jost W., *Ten years' experience with botulinum toxin in anal fissure*, *Int J Colorectal Dis* septiembre de 2002; 17 (5): 298-302); y para tratar ciertos tipos de dermatitis atópica (Heckmann M., et ál., *Botulinum toxin type A injection in the treatment of lichen simplex: An open pilot study*, *J Am Acad Dermatol* abril de 2002; 46 (4): 617-9).

50 Además, una toxina botulínica tiene un efecto en los dedos de los pies espásticos (Suputtitada, A., *Local botulinum toxin type A injections in the treatment of spastic toes*, *Am J Phys Med Rehabil* October 2002; 81 (10): 770-5); marcha de puntillas idiopática (Tacks, L., et ál., *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 ál., *Injections of botulinum toxin A in foot dystonia*, *Neurology* abril de 1993; 43 (4 Supl 2)).

55 La toxina del tétano, así como derivados (es decir con un resto de dirección no nativo), fragmentos, híbridos y quimeras de la misma también pueden tener utilidad terapéutica. La toxina del tétano porta muchas similitudes con las toxinas botulínicas. Por lo tanto, tanto la toxina del tétano como las toxinas botulínicas son polipéptidos formados por especies de *Clostridium* muy relacionadas (*Clostridium tetani* y *Clostridium botulinum*, respectivamente). Además, tanto la toxina del tétano como las toxinas botulínicas son proteínas de doble cadena formadas por una cadena ligera (Peso molecular de aproximadamente 50 kD) unidas de forma covalente mediante un solo enlace disulfuro a una cadena pesada (peso molecular de aproximadamente 100 kD). Por lo tanto, el peso molecular de la toxina del tétano y de cada una de las siete toxinas botulínicas (sin forma complejo) es de aproximadamente 150 kD. Además tanto para la toxina del tétano como para las toxinas botulínicas, la cadena ligera porta el dominio que presenta que actividad biológica intracelular (proteasa), mientras que la cadena pesada comprende los dominios de

unión a receptor (inmunogénico) y de translocación de la membrana celular.

Además, tanto la toxina del tétano como las toxinas botulínicas presentan una afinidad específica elevada hacia receptores gangliósidos en la superficie de las neuronas colinérgicas presinápticas. La endocitosis mediada por receptores de la toxina del tétano mediante neuronas colinérgicas periféricas da como resultado transporte axonal retrogrado, bloqueo de la liberación de neurotransmisores inhibitorios de sinapsis centrales y una parálisis espástica. Por el contrario, la endocitosis mediada por receptores de la toxina botulínica mediante neuronas colinérgicas periféricas da como resultado un transporte retrogrado pequeño, si lo hubiera, inhibición de exocitosis de acetilcolina a partir de las neuronas motoras periféricas intoxicadas y una parálisis flácida.

Por último, la toxina del tétano y las toxinas botulínicas se parecen entre sí tanto en la biosíntesis como en la arquitectura molecular. Por lo tanto, existe una identidad global de un 34 % entre las secuencias de proteínas de la toxina del tétano y la toxina botulínica de tipo A, y una identidad de secuencias tan elevada como un 62 % para algunos dominios funcionales. (Binz T. et ál., *The Complete Sequence of Botulinum Neurotoxin Type A and Comparison with Other Clostridial Neurotoxins*, J Biological Chemistry 265 (16); 9153-9168: 1990).

Sin embargo, el uso de las toxinas botulínicas disponibles comúnmente y tratamientos conocidos deja mucho que desear. Es común que la espasticidad en los músculos afectados como resultado de una lesión en las neuronas motoras superiores implique cambios en el sistema nervioso central que se desarrollan con el tiempo y comúnmente conducen a una plasticidad neuronal inadecuada, que es permanente. Los tratamientos actuales con toxina botulínica por lo general se retrasan hasta que la plasticidad neuronal inadecuada es clínicamente evidente y el paciente está físicamente impedido (por ejemplo, la espasticidad ya se haya establecido), ha desarrollado características físicamente poco atractivas o ambas. Aunque los usos actuales de toxinas botulínicas para tratar músculos espásticos clínicamente evidentes y/o músculos que presentan una plasticidad neuronal inadecuada después de una lesión en las neuronas motoras superiores pueden tener efectos radicalmente beneficiosos para un paciente, es necesario desarrollar métodos que puedan tratar los músculos afectados antes de la aparición de espasticidad o la manifestación clínica de plasticidad neuronal inadecuada. Si se desarrollaran métodos de este tipo, los resultados podrían ser altamente ventajosos y podrían cambiar la vida de un paciente.

En el presente documento se describen métodos de tratamiento mediante los cuales se puede evitar la espasticidad muscular y/o atenuar su desarrollo. Esto es beneficioso para un paciente porque una gran cantidad de la espasticidad muscular encontrada después de una lesión en las neuronas motoras superiores es debilitante en diversos grados, dependiendo de la gravedad de la lesión en las neuronas motoras. Como tal, podría ser altamente ventajoso y podría cambiar la vida de un paciente si se pudieran desarrollar métodos en los que la espasticidad y la plasticidad neuronal inadecuada se pudieran evitar.

### Sumario de la invención

Aunque la presente invención se describe en el presente documento dentro del contexto más amplio de métodos para tratar la plasticidad neuronal inadecuada, se debe entender que la invención reivindicada no se extiende a métodos de tratamiento como tal. En su lugar, la invención se refiere a toxina botulínica para su uso en métodos de ese tipo. Por ejemplo, la invención se refiere a toxina botulínica para su uso en un método para prevenir la plasticidad neuronal inadecuada, que comprende la etapa de administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una toxina botulínica al menos a una parte de un aferente sensorial 1A de al menos un músculo antes del inicio de la espasticidad y/o antes de que la plasticidad neuronal inadecuada llegue a ser clínicamente evidente y en el que dicha administración previene o atenúa el desarrollo de dicha plasticidad neuronal inadecuada. La invención también se refiere a toxina botulínica para su uso en un método para prevenir plasticidad neuronal inadecuada que resulta de una aparición de una lesión en las neuronas motoras superiores, que comprende la etapa de administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de toxina botulínica de tipo A al menos a una parte de un aferente sensorial 1A de al menos un músculo de la extremidad superior o inferior antes de desarrollar una plasticidad neuronal inadecuada, siendo dicha cantidad terapéuticamente eficaz lo suficientemente baja como para no inducir atrofia en dicho al menos un músculo, y dicha cantidad terapéuticamente eficaz no afecta sustancialmente a los órganos tendinosos de Golgi de dicho al menos un músculo, y la toxina botulínica se administra dentro de los seis meses de la aparición de la lesión en las neuronas motoras superiores.

En la actualidad se describen métodos para prevenir la plasticidad neuronal inadecuada que resulta de lesiones en las neuronas motoras superiores por inyección de una dosis baja de toxina botulínica en la parte media o parte contráctil de al menos un músculo, específicamente a los aferentes 1A de las fibras intrafusales. Los métodos se centran en la modulación del componente sensorial del sistema nervioso que conduce a la afección. Al inyectar toxina botulínica a una dosis suficientemente baja, en la parte contráctil de un músculo por ejemplo, que dará como resultado parálisis, atrofia, o incluso debilidad del músculo, el componente sensorial del sistema nervioso central se puede modular y el paciente no desarrollará, o desarrollará en un menor grado, espasticidad en la región tratada y/o plasticidad neuronal inadecuada.

Además, en otra realización, se describe el método para prevenir la plasticidad neuronal inadecuada en un paciente con necesidad del mismo, que comprende la etapa de administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una toxina botulínica al menos a una parte de un aferente sensorial 1A de al menos un músculo y en el que la administración previene el desarrollo de la plasticidad neuronal inadecuada.

En una realización del método, la plasticidad neuronal inadecuada es un resultado de al menos una lesión en las neuronas motoras periódicas que es un resultado de una afección seleccionada entre el grupo que consiste en una apoplejía, esclerosis múltiple, lesión de la médula espinal, o una combinación de las mismas. Una plasticidad neuronal inadecuada puede resultar de diversos tipos de lesión cerebral, tal como, por ejemplo, traumatismo cerebral.

En una realización, la cantidad terapéuticamente eficaz es lo suficientemente baja como para no inducir atrofia y/o parálisis sustancial en al menos un músculo. En otra realización, el aferente sensorial 1A al que se dirige, mediante administración de neurotoxina se sitúa dentro de la parte contráctil del al menos un músculo. En otra realización más, la administración de la toxina botulínica no afecta de forma sustancial a los órganos tendinosos de Golgi del al menos un músculo.

En una realización del método, el músculo se sitúa en una extremidad superior como inferior. El músculo de la extremidad superior se puede seleccionar entre, por ejemplo y no se limita a, el grupo que consiste en bíceps, tríceps, deltoides, trapecio, flexor común profundo de los dedos de las manos, extensor común de los dedos de las manos, o combinaciones de los mismos. El músculo de la extremidad inferior se puede seleccionar, por ejemplo y no se limita a, entre el grupo que consiste en tibial anterior, peroneo largo y corto, gastrocnemio medial y/o lateral, sóleo, aductor mayor, bíceps femoral o combinaciones de los mismos.

En otra realización, se describe el método para prevenir una plasticidad neuronal inadecuada que resulta de una lesión en las neuronas motoras superiores n en un paciente con necesidad del mismo, que comprende la etapa de administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de toxina botulínica de tipo A al menos a una parte de un aferente sensorial 1A de al menos un músculo de la extremidad superior o inferior antes de desarrollar una plasticidad neuronal inadecuada, siendo la cantidad terapéuticamente eficaz lo suficientemente baja como para no inducir atrofia en el al menos un músculo, y la cantidad terapéuticamente no influye de forma sustancial en los aparatos tendinosos de Golgi del al menos un músculo.

### Descripción detallada de la invención

En el presente documento se describen métodos para prevenir una plasticidad neuronal inadecuada en al menos un músculo en un paciente que ha padecido una lesión en las neuronas motoras superiores usando dosis bajas/no paralíticas de toxina botulínica. Los métodos comprenden la etapa de administra una cantidad terapéuticamente eficaz de una toxina botulínica al menos a una parte de un aferente sensorial 1A, o aferente 1A, de al menos un músculo antes de desarrollar espasticidad y/o plasticidad neuronal inadecuada.

Una "cantidad terapéuticamente eficaz" de toxina botulínica como se usa en el presente documento es generalmente una cantidad de la toxina que no da como resultado debilidad o parálisis de un músculo o músculos cuando se administra, tal como mediante inyección, en las fibras intrafusales que se encuentran en la parte contráctil del músculo. La cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad que no hará daño físicamente a un paciente o sustancialmente no causará cualquier efecto secundario significativo. Además, la cantidad terapéuticamente eficaz de toxina botulínica administrada a un músculo es una cantidad que no afecta de forma sustancial al órgano tendinoso de Golgi del músculo. Los órganos tendinosos de Golgi se sitúan en la unión del músculo y la inserción del tendón, y se evitan mediante administración de toxina, tal como mediante inyección, a la sección media del músculo. Para encontrar La región de la placa terminal motora con la detección de potenciales de placa final se puede usar electromiografía (EMG). Normalmente se encuentran en las partes centrales del músculo. La dosificación de toxina botulínica para debilidad muscular, tal como con toxina botulínica de tipo A (por ejemplo, BOTOX® o DYSPORT®) por ejemplo, se ha establecido bien para todos los grupos. Una dosis terapéutica a modo de ejemplo usada en la presente invención es una cantidad que no da como resultado debilidad muscular. Una dilución a modo de ejemplo inútil es de 2-4 cc de solución salina fisiológica no conservada (0,9 %) por 100 unidades de toxina botulínica (por ejemplo, una toxina botulínica de tipo A, tal como BOTOX®, por ejemplo). Como un ejemplo, para el bíceps usando una toxina botulínica de tipo A (por ejemplo, BOTOX®): por ejemplo la debilidad muscular puede resultar de la administración de aproximadamente 25 unidades o más de BOTOX®, una dosis subterapéutica útil a 1A sensorial es de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 5 unidades.

Como un ejemplo, de aproximadamente un 10 por ciento a aproximadamente un 25 por ciento de un límite inferior conocido de una dosis que podría causar debilidad muscular puede ser útil de acuerdo con la presente invención, pero por supuesto, se debe entender que se pueden utilizar otras dosis útiles de acuerdo con las enseñanzas en el

presente documento, en un paciente mediante formulación de toxina botulínica, patente, y en una base individual. Las determinaciones de este tipo, es decir, una determinación de una dosis útil para un paciente/caso en particular, basándose en esa presentación del paciente en particular, es de rutina en la prescripción de agentes terapéuticos en las técnicas médicas. Por ejemplo, es algo de rutina para los expertos, cuando se tratan músculos espasmódicos, valorar las dosis de toxina botulínica hasta una cantidad que induzca la parálisis deseada (por ejemplo, "Blepharospasm and hemifacial spasm: A protocol for titration of botulinum toxin dose to the individual patient and for the management of refractory cases". Ortisi E et ál. Eye 2006; 20 (8): 916-922). De este modo en consecuencia, lo contrario se determina fácilmente, que es y está de acuerdo con un aspecto de la presente invención, la determinación de una cantidad terapéuticamente eficaz de toxina botulínica que es lo suficientemente baja como para no dar como resultado atrofia muscular y/o y la parálisis no deseada se determina fácilmente.

Los pacientes que sufren lesiones de las neuronas motoras superiores incluyen los que han sufrido un suceso traumático tal como una apoplejía, una lesión cerebral traumática o una lesión en la columna vertebral traumática. En los pacientes que sufren sucesos traumáticos de este tipo, es casi axiomático que el paciente sufra en ocasiones espasticidad muscular y plasticidad neuronal inadecuada. Un objeto de los presentes métodos es administrar la toxina botulínica al aferente sensorial 1A de al menos un músculo antes de que la espasticidad sea evidente y antes de que los cambios en la plasticidad neuronal inadecuada de sistema nervioso central se hayan desarrollado y pena ser clínicamente evidentes.

La administración de toxina botulínica se dirige a la fibra muscular intrafusal, o huso muscular, específicamente, el aferente sensorial 1A del músculo o músculos seleccionados. Aunque las causas y mecanismos de la espasticidad muscular y plasticidad del sistema nervioso central que resultan de lesiones de las neuronas motoras superiores no se conocen bien, y sin desear quedar ligado por la teoría, los Solicitantes proponen que se puede usar una toxina botulínica para inducir una depresión de la conducción/entrada aferentes sensoriales 1A al sistema nervioso central y de ese modo prevenir, tratar, y/o modular afecciones asociadas con lesiones de las neuronas motoras superiores. Esto puede resultar de una reducción de la liberación de diversos neuropéptidos/neurotransmisores mediante nervios dirigidos.

Comúnmente en un músculo espástico, la neurona motora gamma se activa mediante centros corticales a través de rutas de la médula espinal que resulta de una lesión en las neuronas motoras superiores. Esta activación da como resultado un acortamiento del huso muscular conduciendo de ese modo a un aumento de las descargas en los aferentes 1A y de ese modo a su vez produciendo un aumento de la salida de neuronas motoras alfa. El aumento de la salida de las neuronas motoras alfa conduce a la contracción de las fibras extrafusales de músculos dando como resultado espasticidad y en ocasiones plasticidad neuronal inadecuada.

Los métodos actuales para tratar la espasticidad muscular implican la administración de toxina botulínica, a dosis suficientes, en las fibras musculares extrafusales del órgano tendinoso de Golgi, para de ese modo paralizar, debilitar Y producir atrofia al músculo o músculos en el área general de tratamiento.

Los presentes métodos, por el contrario, no paralizan, atroflan o incluso debilitan sustancialmente un músculo con el fin de prevenir, tratar y/o modular afecciones asociadas con o que resultan de lesiones de las neuronas motoras superiores. En su lugar, la toxina botulínica se administra, a dosis más bajas, a la fibra muscular intrafusal, o huso muscular, específicamente, el aferentes sensoriales 1A del músculo o músculos afectados, antes de que la espasticidad sea evidente o que la plasticidad neuronal inadecuada sea clínicamente evidente. El objetivo de los métodos es modular o sustancialmente terminar la descarga del aferente 1A. por lo tanto, después de una lesión en las neuronas motoras superiores, cuando los centros más elevados del sistema nervioso central comienzan a descargar las neuronas motoras gamma, los aferentes 1A no se descargaran. Como resultado, las neuronas motoras alfa no estimularán la contracción de las fibras musculares y la espasticidad del músculo no resultará o resultará en una menor medida.

Además se tiene la teoría la falta de descarga de las neuronas motoras alfa, a pesar de la estimulación de las neuronas motoras gamma por los centros superiores del sistema nervioso central, estimulará el sistema nervioso central para volver a reasignar las vías neurológicas para que sean controladas por una parte funcional del cerebro o la médula espinal. De hecho, existe evidencia documentada de que los centros superiores del sistema nervioso central comienzan a reasignarse después de una lesión de la neurona motora superior. Si el sistema es capaz de reasignarse correctamente, el resultado puede ser restablecimiento de la función motora para el músculo o músculos afectados con poca o ninguna espasticidad aparente o plasticidad neuronal inadecuada como resultado de la lesión en las neuronas motoras superiores.

Por lo tanto, de acuerdo con un aspecto, con los métodos actuales la toxina botulínica se administra antes del inicio de la espasticidad muscular o antes de que la plasticidad neuronal inadecuada sea clínicamente evidente. "Clínicamente evidente" o "manifestación clínica" como se usa en el presente documento cuando se describe la plasticidad neuronal inadecuada se refiere a la situación en la que un médico puede determinar que se ha desarrollado una plasticidad inadecuada que afecta de forma negativa al menos a un músculo de un paciente. La

manifestación clínica puede ser visual, tonicidad anómala, debilidad anómala, atrofia o similares, es decir, aquellas manifestaciones de espasticidad de las extremidades superiores o inferiores bien conocidas en la técnica.

5 En una realización, la toxina botulínica se administra inmediatamente después del suceso que conduce a la lesión en las neuronas motoras superiores. En otra realización, la toxina botulínica se administra dentro de 1 día del suceso traumático, o 1 semana del suceso traumático, o dentro de los 6 meses o incluso dentro de 1 año después del suceso traumático. Independientemente, es importante que la administración de la toxina botulínica se produzca antes del inicio de la espasticidad muscular y la plasticidad neuronal inadecuada. La plasticidad neuronal inadecuada se puede manifestar clínicamente en horas, días o incluso meses después de la lesión de la neurona  
10 motora superior o suceso traumático que conduce a los síntomas. El inicio de la espasticidad muscular y la manifestación clínica de la plasticidad neuronal inadecuada es única para cada paciente y los sucesos que conducen a los efectos del sistema nervioso central.

15 Los presentes métodos requieren la administración de toxina botulínica a los aferentes 1A de uno o más músculos. Los métodos de administración de la toxina botulínica a un paciente pueden incluir prácticamente cualquier método de administración local de neurotoxinas conocido por los expertos en la materia. En una realización, la toxina botulínica se puede inyectar por vía intramuscular. En otra realización, la toxina botulínica se puede administrar mediante un implante de liberación lenta al músculo o los músculos de un paciente (los implantes a modo de ejemplo se describen en los documentos de Patente de Estados Unidos N.ºs 6.306.423, 6.312.708, el uso  
20 transdérmico de toxina botulínica a modo de ejemplo se discute en, por ejemplo, el documento de Patente de Estados Unidos N.º 7.384.918 y en la Solicitud de Patente Publicada de Estados Unidos N.º. 20040009180, presentada el 11 de julio de 2002). En la técnica se conocen otros métodos de administración local de toxina botulínica y se consideran dentro del alcance de la presente divulgación.

25 Además, la toxina botulínica se puede administrar en una o más composiciones diferentes. Aunque una composición a modo de ejemplo solo puede contener un único tipo de neurotoxina, tal como toxina botulínica de tipo A, como el principio activo para suprimir la descarga aferente 1A, otras composiciones terapéuticas pueden incluir dos o más tipos de neurotoxinas, que pueden proporcionar un aumento de los efectos terapéuticos de los trastornos. Por ejemplo, una composición administrada a un paciente puede incluir toxina botulínica de tipo A y toxina botulínica tipo  
30 B. La administración de una única composición que contenga dos neurotoxinas diferentes puede permitir que la concentración eficaz de cada una de las neurotoxinas sea menor que si se administra una sola neurotoxina al paciente mientras que aún se consiguen los efectos terapéuticos deseados.

35 La toxina botulínica se puede inyectar además en el músculo del paciente en una o más ubicaciones dentro de los aferentes 1A. El médico puede determinar de forma individual el patrón de inyecciones, el número de inyecciones, los sitios de inyección, la cantidad de toxina por sitio de inyección, por ejemplo, como se sabe por lo general en las técnicas medicinales relacionadas con el uso terapéutico de toxinas botulínicas para el tratamiento de diversas afecciones neuromusculares.

40 Las toxinas botulínicas usadas en el presente documento inhiben al menos una parte de los aferentes 1A de un paciente. Los efectos supresores proporcionados por la toxina pueden persistir durante al menos 4 semanas, varios meses, tal como de aproximadamente 1 mes a aproximadamente 12 meses, o de aproximadamente 1 mes a aproximadamente 6 meses. En una realización, la supresión puede durar años, por ejemplo hasta aproximadamente  
45 2 años.

Las composiciones que contienen toxina botulínica, disponibles en el mercado, a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, BOTOX® (complejo de neurotoxina de toxina botulínica de tipo A con albúmina de suero humano y cloruro sódico) disponible en Allergan, Inc., de Irvine, California en viales de 100 unidades en forma de un polvo liofilizado para su reconstitución con cloruro sódico al 0,9 % antes de su uso); DYSPORT® (complejo de hemaglutinina de toxina de *Clostridium botulinum* de tipo A con albúmina de suero humano y lactosa en la  
50 formulación), disponible en Ipsen Limited, Berkshire, Reino Unido, en forma de un polvo para su reconstitución con cloruro sódico al 0,9 % antes de su uso) que se puede usar de aproximadamente 3 a aproximadamente 4 veces las cantidades de BOTOX® tal como se establece en el presente documento en cada caso (es decir, una cantidad que no induce parálisis o atrofia muscular, es decir, la cantidad terapéuticamente útil determinada fácilmente por alguien con una experiencia habitual en la materia para su uso de acuerdo con las enseñanzas que se presentan en el presente documento); y MYOBLOC® (una solución inyectable que comprende toxina botulínica de tipo B, albúmina de suero humano, succinato sódico y cloruro sódico a pH de aproximadamente 5,6, disponible en Solstice Neurosciences, Inc., South San Francisco, California) que se puede usar de aproximadamente 30 a aproximadamente 50 veces las cantidades de BOTOX® tal como se establece en el presente documento en cada caso, como se sabe en la técnica. XEOMIN® (una formulación de toxina botulínica de tipo A de 150 kDa disponible en Merz Pharmaceuticals, Alemania) es otra neurotoxina útil (que comprende el componente neurotóxico) que se  
60 puede usar de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 veces las cantidades de BOTOX® tal como se establece en el presente documento en cada caso.

La cantidad de toxina administrada de acuerdo con un método dentro del alcance de la presente divulgación puede variar de acuerdo con las características particulares de la afección inducida por lesión en las neuronas motoras superiores que se está tratando, previniendo o modulando, incluyendo su gravedad y otras diversas variables del paciente incluyendo el músculo o músculos que se están inyectando (número y masa), tamaño, peso, edad, y capacidad de respuesta del paciente en particular a la terapia con neurotoxina botulínica. Generalmente, sin embargo, los presentes métodos requieren dosis bajas de toxina botulínica que no deben como resultado debilidad muscular, atrofia o parálisis. Esa cantidad se determina en una base individual. Como una directriz general para el experto en medicina, por lo general, se administra una cantidad no inferior a aproximadamente 1 unidad y no superior a aproximadamente 500 unidades de una toxina botulínica de tipo A (tal como BOTOX®) por sitio de inyección (es decir a cada aferente 1A), posesión de tratamiento para el paciente (por ejemplo, y en una realización, mediante inyección, de aproximadamente 5 unidades de toxina botulínica de tipo A, tales como las que se pueden obtener en el mercado en forma de BOTOX®, o aproximadamente 20 unidades de DYSPORT®, otra composición de toxina botulínica de tipo A disponible en el mercado, o aproximadamente 200 unidades de MYOBLOC®, una preparación de toxina botulínica de tipo B disponible en el mercado por ejemplo, al músculo de la extremidad superior tal como músculo bíceps, siendo utilizada más o menos toxina basándose en la masa del músculo a tratar y del paciente/caso en particular). Para aplicaciones tópicas, se puede usar más neurotoxina. Para una toxina botulínica de tipo A tal como DYSPORT®, preferentemente se administran una cantidad superior a aproximadamente 1 unidad y no superior a aproximadamente 2000 unidades de la toxina botulínica de tipo A por administración o sitio de inyección, por sesión de tratamiento para el paciente. Para una toxina botulínica de tipo B tal como MYOBLOC®, preferentemente se administra una cantidad no inferior a aproximadamente 1 unidad y no superior a aproximadamente 20.000 unidades de la toxina botulínica de tipo B por administración o sitio de inyección, por sesión de tratamiento para el paciente. Una cantidad inferior a aproximadamente 1 unidad (de BOTOX®, DYSPORT® y MYOBLOC® respectivamente) puede fallar en conseguir un efecto terapéutico deseado, mientras que una cantidad superior a aproximadamente 500, 2000 o 25000 unidades (de BOTOX®, DYSPORT® y MYOBLOC® respectivamente) puede dar como resultado efectos no deseados clínicamente observables (por ejemplo, parálisis muscular) que puede variar dependiendo del método de administración, sitio y paciente en particular. Por ejemplo y en realizaciones en particular, un implante que libera lentamente una cantidad terapéuticamente eficaz de toxina botulínica puede contener una cantidad de toxina (es decir, de unidades) que puede ser más elevada que una cantidad que por lo general se administra (por ejemplo, mediante inyección intramuscular a la parte contráctil del músculo que da como resultado debilidad, atrofia o similar). Como un ejemplo ilustrativo, aunque puede no ser deseable administrar 100 unidades de BOTOX® de una vez a un eferente 1A de un músculo mediante una jeringa, incluso estas mismas 100 Unidades (o incluso 500 unidades o cualquier cantidad deseada, por ejemplo), cuando se incorporan en un implante de liberación lenta que se coloca por vía intramuscular cerca del eferente 1A, puede como tal proporcionar ahora una dosificación/liberación lenta, a largo plazo de dosis bajas de neurotoxina botulínica en cantidades terapéuticamente eficaces de acuerdo con la presente invención.

En realizaciones adicionales, se administra una cantidad no inferior a aproximadamente 1 unidad y no superior a aproximadamente 400 unidades de BOTOX®; se administra una cantidad no inferior a aproximadamente 1 unidad y no superior a aproximadamente 1600 unidades de DYSPORT®, y; se administra una cantidad no inferior a aproximadamente 1 unidad y no superior a aproximadamente 20000 unidades de MYOBLOC® por sitio, por sesión de tratamiento para el paciente.

Además en realizaciones adicionales, se administra una cantidad muy inferior a aproximadamente ,5 unidades y no superior a aproximadamente 10 unidades de BOTOX®; se administra una cantidad no inferior a aproximadamente 1 unidad y no superior a aproximadamente 40 unidades de DYSPORT®, y; se administra una cantidad no inferior a aproximadamente 1 unidad y no superior a aproximadamente 500 unidades de MYOBLOC® por sitio (por ejemplo, por músculo), por sesión de tratamiento para el paciente. Puede haber múltiples sitios de inyección (es decir, un patrón de inyecciones o patrón de músculos) para cada sesión de tratamiento para el paciente con el fin de distribuir la neurotoxina sobre un área diana deseada o conjunto de músculos deseados, tales como músculos extensores o músculos flexores, por ejemplo. Se debe entender que, y de acuerdo con la presente invención, la cantidad de toxina botulínica utilizada se va a determinar en una base individual (tal como es el caso con la administración de cualquier agente terapéutico). Por ejemplo, aunque una dosis de 50 unidades de una toxina botulínica de tipo A, todas a un músculo pequeño de la mano, puede dar como resultado una parálisis muscular no deseada (y conseguir un resultado que es contrario a las enseñanzas en el presente documento) de ese músculo pequeño de la mano, esa misma dosis de 50 unidades, tal como lo entiende alguien con una experiencia habitual en la materia (tomando lo que se sabe sobre la dosificación de toxina botulínica durante los últimos 20 años y en la presente divulgación a tratar) estas 50 unidades se pueden distribuir a, por ejemplo, de 5 a 10 músculos, por ejemplo, y de ese modo administra 50 unidades de toxina botulínica (o cualquier cantidad útil de toxina botulínica de acuerdo con la presente divulgación) sin inducir una parálisis o atrofia muscular no deseadas, distribuyendo simplemente la toxina del modo que mejor se adapte para la presentación de un paciente en particular (cantidad/por músculo o músculos).

Aunque se proporcionan ejemplos de vías de administración y dosificaciones, la vía de administración y dosificación apropiadas generalmente se determinan en una base individual por el médico tratante, como se saben las técnicas de toxina botulínica, y la valoración de la dosificación para una terapéuticamente eficaz, para un paciente/afección en particular, se lleva a cabo de forma rutinaria. Tales determinaciones son rutinarias para un experto en la materia (véase por ejemplo, Harrison's Principles of Internal Medicine (1998), editado por Anthony Fauci et ál., 14ª edición, y publicado por McGraw Hill). Por ejemplo, la vía y la dosificación para la administración de una neurotoxina *Clostridial*, o de forma más específica una toxina botulínica, de acuerdo con la presente invención divulgada se pueden seleccionar basándose en criterios tales como las características de solubilidad de la neurotoxina elegida así como la intensidad y alcance de la lesión en las neuronas motoras superiores.

Además, en algunas realizaciones, un médico puede tener que alterar la dosificación en cada caso (es decir, paciente) de acuerdo con la evaluación de la gravedad de la afección, como se hace generalmente cuando se trata a pacientes con una afección/trastorno. Además, en algunas realizaciones, el tratamiento puede tener que repetirse al menos durante un periodo de tiempo adicional, en algunos casos varias veces, dependiendo de la gravedad de la afección y la salud general del paciente. Si, por ejemplo, un paciente no se considera físicamente adecuado para una administración completa de toxina botulínica, o si no se desea una administración completa por alguna razón, se ha demostrado que dosis más pequeñas en múltiples ocasiones pueden resultar eficaces. Si se observa parálisis muscular no deseada para una dosificación en particular, la cantidad de toxina botulínica administrada se puede reducir para evitar la parálisis muscular y, por lo tanto, la dosis de tratamiento se valora de forma apropiada de acuerdo con los métodos/uso tal como se desvela en el presente documento.

Los métodos que se describen en el presente documento requieren que se administre una toxina botulínica antes del inicio de la espasticidad y/o antes de que la plasticidad neuronal inadecuada se vuelva clínicamente evidente. Por lo tanto, la toxina botulínica se debería administrar al paciente antes del inicio de la espasticidad y/o antes de que la plasticidad neuronal inadecuada sea clínicamente evidente. El momento de la administración se puede medir a partir del momento de la lesión en las neuronas motoras superiores, por ejemplo dentro de 1 año de una lesión, preferentemente dentro de los 6 meses.

Las toxinas botulínicas de acuerdo con los métodos en el presente documento se administran de forma específica a aferentes 1A encontrados en y dentro de fibras intrafusales. Las fibras intrafusales se encuentran dentro de los músculos esquelético y liso. Se cree que la administración de toxina botulínica a aferentes 1A, como se ha descrito anteriormente, modula un componente sensorial del sistema nervioso central. Además, la administración de toxina botulínica a fibras extrafusales, huso muscular o los aparatos tendinosos de Golgi podría tener un efecto inhibitorio sobre la modulación del componente del sistema nervioso central. Por lo tanto, los presentes métodos evitan de forma específica la administración de toxina botulínica en áreas tales como fibras extrafusales, huso muscular y el aparato tendinoso de Golgi.

La administración de toxina botulínica a aferentes 1A de músculos puede incluir uno o más músculos o grupos o musculares para los que la administración es apropiada. El músculo o los músculos a tratar pueden ser, por ejemplo y no se limitan a, los seleccionados entre el grupo que consiste en esplenio de la cabeza, esternocleidomastoideo, complejo escaleno, elevador de la escápula, semiespinal, longísimo de la cabeza, longísimo cervical, multifido, oblicuo de la cabeza inferior, oblicuo de la cabeza superior, recto posterior mayor de la cabeza, recto posterior menor de la cabeza, trapecio/porción horizontal, trapecio/porción cervical, músculos suprahioides, músculos infrahioides, digástrico, pterigoideo medial, pterigoideo lateral, masetero, temporal, orbicular de los ojos, nasal, prócer, corrugador superciliar, depresor del ángulo de la boca, depresor del labio inferior, frontal, elevador del labio superior, elevador del labio superior y del ala nasal, orbicular de la boca, risorio, cigomático menor, cigomático mayor, deltoides, tríceps braquial, braquiorradial, bíceps braquial, pronador cuadrado pronador redondo, flexor radial del carpo, flexor cubital del carpo, flexor largo del pulgar, oponentes interóseos, lumbricales, aductor del pulgar, flexor corto del pulgar, flexor superficial de los dedos de las manos, flexor superficial común de los dedos de las manos flexor común profundo de los dedos de las manos, grupo aductor, cuádriceps femoral, tríceps sural, tibial posterior, flexor largo del dedo gordo del pie, tibial anterior, extensor largo del dedo gordo del pie, extensor largo de los dedos de las manos, flexor corto del dedo gordo del pie, flexor corto del dedo de las manos, y músculos paraverterbrales, por ejemplo.

De acuerdo con los presentes métodos se pueden tratar dos clases de músculos incluyendo músculos extensores y músculos flexores. Un músculo extensor es cualquier músculo que abre una articulación aumentando el ángulo entre los componentes de una extremidad. Como alternativa, un músculo flexor es un músculo cuya contracción dobla una articulación, disminuyendo el ángulo entre los componentes de una extremidad. En algunas realizaciones, es útil inyectar en un conjunto particular de músculos extensores y flexores para una extremidad o articulación en particular. Además, en algunas realizaciones, es ventajoso inyectar en un músculo flexor y no en un músculo extensor o viceversa. En ciertos grupos musculares, puede haber más de un extensor o flexor en relación con una articulación en particular, y en tales casos, al menos uno de los músculos se debería tratar de acuerdo con los métodos que se describen en el presente documento.

Algunos conjuntos de músculos flexores y extensores a modo de ejemplo que se pueden tratar de acuerdo con los métodos que se describen en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, músculos del brazo superior incluyendo bíceps braquial y tríceps braquial, parte superior de la pierna tales como el cuádriceps femoral; parte inferior de la pierna tales como el bíceps femoral, semitendinoso, tibial anterior, gastrocnemio y sóleo, entre otros, por ejemplo.

Además, los músculos de las manos y la muñeca se pueden tratar de acuerdo con los presentes métodos. Algunos músculos de las manos a modo de ejemplo tratados de acuerdo con los presentes métodos incluyen, pero no se limitan a, aductor del pulgar, flexor corto del pulgar, flexor superficial de los dedos de las manos y flexor profundo de los dedos de las manos. Cualquier combinación de músculos, incluyendo los que no se mencionan en el presente documento, puede ser útil para prevenir la espasticidad dentro del alcance de la presente descripción.

En una realización más, los músculos de la cara y el cuello se pueden tratar de acuerdo con los presentes métodos. En una realización, el músculo masetero responsable de la contracción de la mandíbula se puede tratar de acuerdo con los métodos que se describen en el presente documento.

### **Ejemplo 1**

#### **20 Lesión en la Médula Espinal**

Un hombre de 52 años que pesa 100 kg en condición estable se presenta en la unidad de cuidados intensivos en un hospital local después de un accidente automovilístico grave que lo dejó con una lesión severa en el cuello que altera la actividad motora del cerebro a las extremidades superiores. Han pasado 24 horas desde que el hombre fue sacado de una cirugía de emergencia inmediatamente después del accidente. Tras el examen, un neurólogo y un fisioterapeuta determinan que, basándose en la lesión de la médula espinal, el hombre tiene un alto riesgo de espasticidad en ambos brazos debido a la interrupción de la transferencia de señales de las neuronas motoras superiores. Con el fin de prevenir la aparición inminente de espasticidad en las extremidades superiores, se inyecta una dosis baja de 5 unidades de toxina botulínica de tipo A (por ejemplo, BOTOX®) en cada músculo bíceps braquial, dirigidas de forma específica a los aferentes 1A dentro de la parte contráctil del músculo. Con el fin de evitar una mayor debilidad en el paciente, se tiene cuidado de que la toxina botulínica no se inyecte adyacente (como un ejemplo, al menos aproximadamente 2,54 centímetros de distancia) a las fibras extrafusales o el aparato tendinoso de Golgi.

Después de seis meses de tratamiento y rehabilitación intensivos, el paciente no desarrolla espasticidad en ninguna de las extremidades superiores. Se administra una dosis de mantenimiento de toxina botulínica (2,5 unidades) en los músculos del bíceps braquial cada 6 meses para prevenir el inicio de futura espasticidad en la parte superior de los brazos como resultado de la lesión de la médula espinal. Después de la administración no hay debilidad clínica del bíceps presente.

### **Ejemplo 2**

#### **Tratamiento Después de Apoplejía**

Una mujer de 72 años descansa cómodamente en la unidad de cuidados intensivos de un hospital local después de una apoplejía severa en el hemisferio izquierdo del cerebro. Un neurólogo y un fisioterapeuta determinan que, en función de la gravedad y la ubicación de la apoplejía, la mujer corre el riesgo de sufrir espasticidad y plasticidad ocasional en el lado derecho del cuerpo. Esta espasticidad ocasional probablemente afectará al grupo de músculos flexores de las extremidades superiores y al grupo de músculos extensores de las extremidades inferiores.

Como tratamiento preventivo, 12 horas después de la apoplejía, los aferentes 1A de los músculos principales del lado derecho del cuerpo se tratan con dosis bajas de toxina botulínica de tipo A mediante inyección en la parte contráctil central de los músculos. La mano derecha se trata con 1,5 unidades (por ejemplo, BOTOX®) por inyección en el aductor del pulgar, flexor corto del pulgar, flexor superficial de los dedos de las manos y flexor profundo de los dedos de las manos. Además, el lado derecho también se trata con 5 unidades inyectadas en cada uno de los músculos bíceps braquial, cuádriceps femoral, gastrocnemio medial y lateral y sóleo.

Después de seis meses de tratamiento y rehabilitación intensivos, la paciente no ha desarrollado espasticidad en ninguna parte en su lado derecho. Una dosis de mantenimiento de 2.5 unidades de toxina botulínica de tipo A se administra en cada músculo tratado cada 6 meses para prevenir el inicio de la espasticidad.

### **Ejemplo 3**

### Tratamiento de las Manos Después de Apoplejía

Un hombre de 80 años descansa cómodamente en la unidad de cuidados intensivos de un hospital local después de una fuerte apoplejía en el hemisferio derecho del cerebro. Un neurólogo y un fisioterapeuta determinan que, en función de la gravedad y la ubicación de la apoplejía, el hombre corre el riesgo de sufrir espasticidad en ambas manos. La espasticidad de las manos izquierda y derecha podría dejar al hombre incapacitado para funcionar normalmente porque podría perder la función de ambas manos.

Como tratamiento preventivo, 1 mes después de la apoplejía, los aferentes 1A de los músculos mayores en las manos derecha e izquierda se tratan con dosis bajas de toxina botulínica de tipo A. Las manos derecha e izquierda se tratan con 1,5 unidades por inyección (por ejemplo, BOTOX®) en el aductor del pulgar, flexor corto del pulgar, flexor superficial de los dedos de las manos y flexor profundo de los dedos de las manos.

Después de seis meses de tratamiento y rehabilitación intensivos, el paciente no ha desarrollado espasticidad en ninguna parte de sus manos. Una dosis de mantenimiento de 0,5 unidades de toxina botulínica para cada una de las partes contráctiles de los músculos mencionados anteriormente se administra cada 6 meses para prevenir el inicio de la espasticidad.

Aunque los intervalos a modo de ejemplo de una toxina botulínica en particular (en el presente documento una neurotoxina botulínica de tipo A, por ejemplo tal como BOTOX®) se expresan de forma específica en los Ejemplos mencionados anteriormente, también se pueden utilizar otros tipos de toxina botulínica de acuerdo con las enseñanzas de la presente invención, tal como observarán claramente las personas con una experiencia habitual en la materia.

A menos que se indique de otro modo, se debe entender que todos los números que expresan cantidades de ingredientes, propiedades tales como peso molecular, condiciones de reacción, etc., usados en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones están modificados en todos los casos con el término "aproximadamente". Por consiguiente, A menos que se indique de otro modo, los parámetros numéricos que se presentan en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas son aproximaciones que pueden variar dependiendo de las propiedades deseadas que se busca obtener con la presente invención. Por lo menos, y no como un intento de limitar la aplicación de la doctrina de equivalentes al alcance de las reivindicaciones, cada parámetro numérico se debería interpretar al menos a la vista del número de dígitos significativos informados y mediante la aplicación de técnicas de redondeo habituales. A pesar de que los intervalos numéricos y los parámetros que establecen el amplio alcance de la invención son aproximaciones, los valores numéricos establecidos en los ejemplos específicos se informan de la manera más precisa posible. Sin embargo, cualquier valor numérico contiene inherentemente ciertos errores que resulta necesariamente de la desviación estándar encontrada en sus respectivas mediciones de ensayo.

Se debe interpretar que los términos "un", "uno", "el" y referentes similares usados en el contexto de la descripción de la invención (especialmente en el contexto de las reivindicaciones que siguen a continuación) cubren tanto el singular como el plural, a menos que se indique de otro modo en el presente documento o el contexto lo contradiga claramente. La mención de intervalos de valores en el presente documento pretende simplemente servir como un método abreviado para hacer referencia de forma individual a cada valor separado que se encuentre dentro del intervalo. A menos que se indique de otro modo en el presente documento, cada valor individual se incorpora en la memoria descriptiva como si se mencionará de forma individual en el presente documento. Todos los métodos que se describen en el presente documento se pueden realizar en cualquier orden adecuado a menos que se indique de otro modo en el presente documento o el contexto lo contradiga claramente. El uso de todos y cada uno de los ejemplos, o expresiones a modo de ejemplo (por ejemplo, "tal como") proporcionados en el presente documento pretende simplemente aclarar mejor la invención y no plantea una limitación en el alcance de la invención reivindicada de otro modo. Ninguna expresión en la memoria descriptiva se debería interpretar como un elemento no reivindicado esencial para la práctica de la invención.

Los grupos de elementos alternativos o realizaciones de la invención que se desvelan en el presente documento no se deben interpretar como limitaciones. Se puede hacer referencia a cada miembro del grupo y reivindicar de forma individual o en cualquier combinación con otros miembros del grupo u otros elementos que se encuentran en el presente documento. Se anticipa que uno o más miembros de un grupo se pueden incluir o eliminar de un grupo por razones de conveniencia y/o patentabilidad. Cuando se produce dicha inclusión o eliminación, se considera que la memoria descriptiva contiene el grupo modificado, cumpliendo de ese modo la descripción escrita de todos los grupos de Markush usados en las reivindicaciones adjuntas.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Toxina botulínica para uso en un método para prevenir la plasticidad neuronal inadecuada, que comprende la etapa de administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una toxina botulínica al menos a una parte de un aferente sensorial 1A de al menos un músculo antes del inicio de la espasticidad y/o antes de que la plasticidad neuronal inadecuada llegue a ser clínicamente evidente y en el que dicha administración previene o atenúa el desarrollo de dicha plasticidad neuronal inadecuada.
- 10 2. Toxina botulínica para uso en el método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicha cantidad terapéuticamente eficaz es lo suficientemente baja como para no inducir atrofia en dicho al menos un músculo.
- 15 3. Toxina botulínica para uso en el método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicha plasticidad neuronal inadecuada es un resultado de al menos una lesión en las neuronas motoras superiores.
- 20 4. Toxina botulínica para uso en el método de acuerdo con la reivindicación 3, en el que dicha lesión en las neuronas motoras superiores es un resultado de una afección seleccionada entre el grupo que consiste en una apoplejía, esclerosis múltiple, lesión de la médula espinal, o una combinación de las mismas.
- 25 5. Toxina botulínica para uso en el método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho aferente sensorial 1A se sitúa dentro de la parte contráctil de dicho al menos un músculo.
- 30 6. Toxina botulínica para uso en el método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicha administración de dicha toxina botulínica no afecta de forma sustancial a los órganos tendinosos de Golgi de dicho al menos un músculo.
- 35 7. Toxina botulínica para uso en el método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho músculo se sitúa en una extremidad superior o inferior.
- 40 8. Toxina botulínica para uso en un método para prevenir la plasticidad neuronal inadecuada que resulta de una aparición de una lesión en las neuronas motoras superiores, que comprende la etapa de administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de toxina botulínica de tipo A al menos a una parte de un aferente sensorial 1A de al menos un músculo de la extremidad superior o inferior antes del desarrollo de plasticidad neuronal inadecuada, siendo dicha cantidad terapéuticamente eficaz lo suficientemente baja como para no inducir atrofia en dicho al menos un músculo, y dicha cantidad terapéuticamente eficaz no afecta de forma sustancial a los órganos tendinosos de Golgi de dicho al menos un músculo, y la toxina botulínica se administra dentro de los 6 meses de la aparición de la lesión en las neuronas motoras superiores.
- 45 9. Toxina botulínica para uso en el método de acuerdo con la reivindicación 1 u 8, en el que dicho músculo situado en dicha extremidad superior se selecciona entre el grupo que consiste en bíceps, tríceps, deltoides, trapecio, flexor común profundo de los dedos de las manos, extensor común de los dedos de las manos, o combinaciones de los mismos.
- 50 10. Toxina botulínica para uso en el método de acuerdo con la reivindicación 1 u 8, en el que dicho músculo situado en dicha extremidad inferior se selecciona entre el grupo que consiste en tibial anterior, músculo de la pantorrilla, músculo del muslo, o combinaciones de los mismos.
11. Toxina botulínica para uso en el método de acuerdo con la reivindicación 1 u 8, en el que la toxina botulínica se administra inmediatamente después del suceso que conduce a la lesión en las neuronas motoras superiores.
12. Toxina botulínica para uso en el método de acuerdo con la reivindicación 1 u 8, en el que la toxina botulínica se administra dentro de 1 semana, preferentemente dentro de 1 día después del suceso que conduce a la lesión en las neuronas motoras superiores.