

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 729 247**

51 Int. Cl.:

A61K 38/48	(2006.01)
A61P 27/02	(2006.01)
A61P 25/06	(2006.01)
A61B 10/02	(2006.01)
A61B 17/34	(2006.01)
A61B 17/00	(2006.01)
A61B 34/20	(2006.01)
A61B 90/00	(2006.01)
A61N 1/372	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.09.2013 PCT/EP2013/068515**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **13.03.2014 WO14037531**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.09.2013 E 13760029 (2)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.03.2019 EP 2892436**

54 Título: **Tratamiento del dolor de cabeza por inyección de sustancia neuroinhibidora al ganglio esfenopalatino o al ganglio ótico**

30 Prioridad:

06.09.2012 GB 201215949
06.09.2012 GB 201215950

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
31.10.2019

73 Titular/es:

NORWEGIAN UNIVERSITY OF SCIENCE AND TECHNOLOGY (NTNU) (100.0%)
Sem Sælands vei 14
7491 Trondheim, NO

72 Inventor/es:

BRATBAK, DANIEL FOSSUM y
NORDGÅRD, STÅLE

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 729 247 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 del dolor de cabeza por inyección de sustancia neuroinhibidora al ganglio esfenopalatino o al ganglio ótico

5 La invención se refiere a la prevención o tratamiento de la cefalea en un paciente que implica la inyección de una sustancia neuroinhibidora como la toxina botulínica (a menudo se vende con el nombre comercial Botox, que es la toxina botulínica A) que se encuentra muy cerca del ganglio esfenopalatino (SPG) o del ganglio ótico (OG). En particular, la invención se relaciona con la inyección de la sustancia neuroinhibidora de forma infra cigomática para permitir que la sustancia neuroinhibidora se administre muy cerca del SPG u OG sin riesgo de dañar otras estructuras cercanas críticas como el cerebro y los ojos. Estas rutas de administración también permiten el acceso al SPG sin pasar a través de un hueso grande.

Antecedentes

15 La migraña es un dolor de cabeza primario que se puede caracterizar como un dolor de cabeza unilateral asociado con síntomas como náuseas, fotofobia y fonofobia. Más del 50% de los pacientes de migraña también tienen síntomas craneales autónomos, como lagrimeo, inyección conjuntival, congestión nasal y rinorrea.

20 Un posible mecanismo para un ataque de migraña es la activación parasimpática con óxido de nitrógeno (NO), ya que el transmisor induce la dilatación de los vasos sanguíneos craneales, la extravasación de proteínas plasmáticas y la liberación de sustancias inflamatorias. La enzima catalizadora de NO NOS (NO sintasas) se localizó en las fibras nerviosas perivasculares de las arterias cerebrales y se remonta al ganglio esfenopalatino (SPG) y al ganglio ótico (OG), como lo describe Olesen J. en "El papel del óxido nítrico (NO) en migraña, cefalea tensional y cefalea en racimos", *Pharmacology and Therapeutics*, 2008; 120; 157-171.

25 El bloqueo del SPG por la aplicación de lidocaína ha demostrado ser efectivo en estudios controlados aleatorios del tratamiento agudo de la migraña (ver Maizels M, Scott B, Cohen W y Chen W, "Lidocaína intranasal para el tratamiento de la migraña: un ensayo aleatorio, doble ciego, controlado" *JAMA*, 1996; 276 (4): 319-21 y Maizels M y Geiger AM, "Lidocaína intranasal para la migraña: un ensayo aleatorio y un seguimiento abierto", *Headache*, 1999; 39 (8): 543-51). El bloqueo a través de la toxina botulínica (Botox) también se describe en la técnica anterior, por ejemplo, en el documento US 7981433.

35 Las cefaleas autonómicas del trigémino (TAC, por sus siglas en inglés) son un grupo de trastornos de cefalea primarios caracterizados por un dolor de cabeza unilateral que se presenta en asociación con características autonómicas craneales ipsilaterales, como lagrimeo, inyección conjuntival y síntomas nasales. Los TAC incluyen hemicránea continua, hemicránea paroxística, cefalea neuralgiforme unilateral de corta duración con inyección conjuntival y lagrimeo/características autonómicas craneales (SUNCT/SUNA) y cefalea en racimo.

40 La cefalea en racimo es una cefalea unilateral severa asociada con síntomas autonómicos ipsilaterales y caracterizada por una periodicidad circanual y circadiana (Ver Goadsby PJ, Cittadini E, Burns B y Cohen A, "Cefaleas trigémicas autonómicas: desarrollos diagnósticos y terapéuticos" *Curr Opin Neurol*, 2008; 21: 323-330). Aproximadamente el 90% sufre de la forma episódica y el 10% de la forma crónica. Sobre la base de la neuroimagen funcional que es fundamental para la fisiopatología de la enfermedad, se puede encontrar una anomalía en la función hipotalámica que facilita una cascada de eventos metabólicos y otros eventos bioquímicos que desencadenan un ataque (Ver Cohen AS y Goadsby PJ, "Neuroimagen funcional de los trastornos de cefalea primaria" *Expert Rev Neurother*, 2006; 6 (8): 1159-1171). Esto desencadena un sistema de retroalimentación positiva que involucra al sistema trigeminovascular como la extremidad aferente y el flujo parasimpático del núcleo salivatorio superior a través del nervio facial a través del SPG y la OG como la extremidad eferente (Ver Goadsby PJ, "Fisiopatología de la cefalea en racimos: una cefalea autónoma del trigémino" *Lancet Neurol*. 2002; 1: 251-57). Por lo tanto, la vasodilatación de los grandes vasos craneales y la duramadre que producen dolor inicia una activación refleja de los agentes vasodilatadores parasimpáticos que activan las terminaciones del trigémino para producir el dolor insoportable y los síntomas parasimpáticos (lagrimeo y congestión/secreción nasal) que se observan en las cefaleas en racimos. Además, la inflamación de la carótida conduce a una lesión neuropraxica del plexo simpático que rodea la arteria, dando como resultado un síndrome de Horner ipsilateral parcial (ptosis, miosis e inyección conjuntival).

55 Las estrategias actuales para el tratamiento quirúrgico de estos dolores de cabeza incluyen procedimientos neurodestrutivos dirigidos al sistema trigémino (extremidad aferente) y SPG (extremidad eferente), y procedimientos de neuroestimulación dirigidos al gran nervio occipital y la materia gris del hipotálamo (estimulación cerebral profunda, DBS). Por lo tanto, se cree que los ganglios craneales autonómicos, y especialmente SPG y OG, tienen un papel en el desarrollo de dolores de cabeza primarios y se han establecido tratamientos dirigidos a SPG.

60 Los dolores de cabeza primarios pueden ser difíciles de tratar y la necesidad de tratamientos preventivos es enorme. Además del antagonismo de CGRP, la inhibición de la vía del NO puede considerarse el objetivo mejor documentado y más prometedor para el tratamiento de la cefalea primaria (como lo describe Olesen J. en la referencia anterior).

65

El nervio trigémino está involucrado en todos los tipos de dolor de cabeza, incluidos los dolores de cabeza secundarios, es decir, los dolores de cabeza causados por otras patologías.

Las poliposis nasosinusales son una enfermedad hiperplásica crónica de la mucosa nasal y los senos paranasales. Existe una asociación bien establecida entre poliposis y rinitis. Las causas subyacentes a la asociación podrían deberse a una inflamación crónica, muy probablemente inducida por un control nervioso inestable autónomo de la actividad vasomotora nasal. Esto puede preceder a la aparición de pólipos nasales. La rinitis vasomotora parece estar relacionada con un desequilibrio en el sistema autónomo craneal entre la actividad parasimpática y simpática. Las terapias incluyen vidianectomía y otras formas de denervación autonómica que bloquea la actividad parasimpática a través del SPG. La vidianectomía y otras formas de denervación autonómica también han sido una opción para tratar la rinitis alérgica y las nuevas técnicas quirúrgicas modificadas dan resultados optimistas.

El bloqueo de la actividad parasimpática que pasa a través del SPG por la neurectomía vidiana ha demostrado ser eficaz en la rinitis alérgica (ver Wan-Fu SU, Shao-Cheng Liu, Feng-Shiang Chiu y Chia-Hsuan Lee. Neurectomía vidiana transesfenoidal anterógrada: análisis de resultados quirúrgicos a corto plazo. *Am J Rhinol Allergy* 2011; 25: e217-e220), rinitis vasomotora y rinosinusitis con poliposis (ver Cassano M, Mariano G, Russo L, Cassano P. Ligadura de la arteria fenopalatina con resección nerviosa en pacientes con rinitis vasomotora y poliposis: una investigación prospectiva, aleatorizada, doble ciego. *Acta Oto-Laringología* 2012; 132 (5): 525-32).

Casi todos los pacientes que se someten a una parotidectomía desarrollarán en cierta medida el síndrome de Frey (síndrome auriculotemporal o sudoración gustativa) después de la cirugía, debido a la regeneración aberrante de las fibras parasimpáticas cortadas entre el ganglio ótico y los vasos subcutáneos. El síndrome de Frey también puede ocurrir después de la extirpación de la glándula submandibular, la fractura condilar mandibular y el traumatismo obstétrico causado por los fórceps. Las causas no traumáticas son la simpatectomía, la neuropatía autonómica en la diabetes mellitus, la infección por herpes zoster y las enfermedades metabólicas. El síndrome de Frey puede causar una gran vergüenza y una incapacidad social debido al enrojecimiento y la sudoración profusa al comer. El bloqueo de la actividad parasimpática a través de la OG puede constituir un tratamiento eficaz para estos pacientes.

Los ganglios craneales autonómicos, y especialmente el SPG y la OG, son, por lo tanto, objetivos interesantes para tratar tales entidades, pero no son fáciles de alcanzar para intervenciones como la infiltración con sustancias farmacológicas.

Hay cuatro ganglios parasimpáticos craneales pareados: ganglio esfenopalatino (pterigopalatino) (SPG), ganglio ótico (OG), ganglio ciliar y ganglio submandibular.

El SPG tiene forma piramidal con un diámetro medio de 3.5 mm. Está suspendido del nervio maxilar por los nervios esfenopalatinos. Las fibras parasimpáticas preganglionares forman el nervio intermedio de la sinapsis del nervio facial con fibras posganglionares que inervan la glándula lagrimal, la mucosa de la cavidad nasosinusal y los vasos sanguíneos cerebrales. Las fibras simpáticas posganglionares del ganglio cervical superior pasan a través del ganglio, así como los nervios sensoriales del nervio maxilar que inerva el paladar y la epifaringe. El SPG puede identificarse mediante MRI.

El SPG está situado en la fosa esfenopalatina (pterigopalatina) (SF) y tiene la forma de un embudo aplanado en el plano coronal. Es más ancho en sentido superior y luego se estrecha hacia abajo con el vértice apuntando hacia abajo en el canal palatino mayor. El SF tiene los siguientes límites; superior con la fisura infraorbitaria, lateralmente con la fisura pterigomaxilar, medialmente con el hueso palatino, posteriormente con las placas pterigoides, anterior con la pared posterior del seno maxilar e inferiormente con el canal palatino. Además, se comunica con la cavidad nasal a través del foramen esfenopalatino y la fosa craneal media a través del canal vidiano y el foramen rotundo. Se puede dividir en tres compartimentos, un compartimento anterior que contiene principalmente vasos sanguíneos, un compartimento central que contiene principalmente tejido adiposo y un compartimento posterior que contiene principalmente estructuras neurales.

La arteria maxilar ingresa a la SF a través de la fisura pterigomaxilar y se ramifica hacia la arteria esfenopalatina, la arteria palatina descendente, la arteria infraorbitaria, las arterias alveolares y la arteria del canal pterigoideo. El SF a menudo carece de venas endoscópicas identificables. Los vasos sanguíneos de la SF están apretados, ya que forman un bucle en el compartimento anterior y, por lo tanto, una intervención lateromedial es más probable que cause un sangrado que un abordaje anteroposterior.

La distancia promedio desde el SPG al canal vidiano es de 2.7 mm, a la fisura infraorbitaria de 20.3 mm y al foramen redondo de 4.7 mm. Normalmente se ubica en el mismo plano vertical y horizontal que el canal vidiano y posteriormente en el foramen esfenopalatino. El foramen esfenopalatino está orientado verticalmente, ubicado en la esquina superomedial de SF con un diámetro de 5-6 mm y típicamente ubicado debajo del extremo posterior de la línea de unión del cornete medio y la cresta etmoidal, pero esto puede variar. La distancia promedio desde la abertura piriforme es de 48 mm con un ángulo de elevación desde el piso nasal de 22 grados.

Tal información de las distancias desde SPG a puntos de referencia identificables en CT se puede usar para marcar el SPG para intervenciones guiadas por imágenes cuando la MRI está contraindicada o no está disponible.

OG es una estructura ovalada que mide aproximadamente 4 mm x 3 mm x 1.5 mm. Está compuesto por fibras parasimpáticas que surgen en el núcleo salivatorio inferior de la médula, las fibras simpáticas forman el ganglio simpático cervical superior y las fibras motoras de la rama mandibular del nervio trigémino. La OG suministra fibras secretoras y sensoriales a la glándula parótida y la fibra parasimpática a los vasos sanguíneos cerebrales. Está situado justo detrás de la placa pterigoidea lateral debajo del foramen oval en la fosa infratemporal y adyacente a la arteria meníngea media, el nervio mandibular y el nervio bucal.

Los inventores se han dado cuenta de que para una intervención mínimamente invasiva en el SF hay tres enfoques quirúrgicos, cada uno con sus ventajas y desventajas; un abordaje lateral a través de la fisura pterigomaxilar, un abordaje transnasal medial a través del foramen esfenopalatino y un abordaje transoral a través del canal palatino mayor. Todos los enfoques proporcionan un acceso relativamente fácil a SF para alguien experto en la técnica, pero los presentes inventores se han dado cuenta de que existen diferencias fundamentales si se necesita una intervención de alta precisión en la proximidad del SPG. Por ejemplo, el SF está lleno de grasa a través de la cual sustancias como la toxina botulínica se difunden lentamente. Por lo tanto, no puede inyectar la toxina botulínica en el SF con la esperanza de que eventualmente se difunda al SPG. Los presentes inventores se han dado cuenta de que necesita inyectar la toxina botulínica cerca del SPG y, por lo tanto, necesita saber dónde está el SPG. El SPG puede ubicarse con MRI y enfocarse mediante cirugía guiada por imagen (IGS).

La IGS fue desarrollado para mejorar la precisión y la precisión. Dicha tecnología se utiliza para ayudar en la orientación al mostrar la posición de un puntero o instrumento quirúrgico en una imagen médica. Los sistemas sin brazos pueden estar basados en luz, ondas de sonido o campos magnéticos. Con el uso de una plataforma informática, se puede calibrar un sistema de rastreo y un marcador corporal, un puntero u otro instrumento para que el sistema de navegación muestre la punta del instrumento correctamente. Los instrumentos son calibrados por adelantado por el fabricante o el cirujano puede usar un sistema de integración de instrumentos universal para calibrar básicamente cualquier instrumento. Este sistema se basa en un conjunto de abrazaderas universales unidas al instrumento. Hay varias limitaciones para esta solución. En primer lugar, colocar las pinzas puede ser un desafío y se puede mover fácilmente, por lo que da una impresión errónea de la ubicación real del instrumento en la imagen médica. En segundo lugar, Los instrumentos semirrígidos no son adecuados para la calibración porque pueden doblarse después de la calibración, como, por ejemplo, una aguja fina o una pinza larga.

Los presentes inventores se han dado cuenta de que para una intervención de alta precisión cerca del SPG se prefiere un enfoque infracigomático. Además, esto se puede realizar bajo anestesia local. Usando el enfoque infracigomático hay una línea recta a través de los tejidos blandos desde la piel hasta el SF, SPG, órbita y el foramen esfenopalatino. La distancia desde la piel hasta el SF o SPG es de aproximadamente 6 a 9 cm, lo que hace casi imposible lograr una infiltración de alta precisión sin el uso de IGS.

Los inventores han podido localizar el SPG en la RMN y, por lo tanto, pueden determinar la ubicación exacta del SPG en cualquier paciente. La reconstrucción en 3D de imágenes fusionadas de MRI y CT es el método ideal para predecir el mejor enfoque en cada caso. Este trabajo ha dejado claro que el enfoque supra cigomático tiene grandes limitaciones.

En el enfoque supra cigomático, que se describe en el documento US 7981433, por ejemplo, el hueso esfenoides normalmente obstruirá el acceso a SF y siempre bloqueará el acceso al SPG, lo que lo hace bastante seguro, pero no aplicable para intervenciones de alta precisión. Debido a la baja velocidad de difusión de la toxina botulínica y al hecho de que el SF contiene principalmente tejido adiposo, una sustancia hidrófila inyectada con estas técnicas rara vez alcanzará su objetivo.

Los inventores también se han dado cuenta de que el abordaje transnasal medial ofrece una solución alternativa, aunque es difícil de realizar bajo anestesia local debido a la región posterior sensible de la cavidad nasal, y el uso de anestesia general hace que sea mucho menos deseable. Debido a la compleja anatomía nasosinusal, el abordaje transnasal medial normalmente lo realiza un rinólogo. Para alguien experto en la técnica, sin embargo, este enfoque es el más preciso, principalmente debido a la baja distancia entre el sitio de punción y el SPG. Normalmente, este tipo de abordaje se realiza al hacer avanzar la aguja a través del foramen esfenopalatino, con el riesgo de dañar la arteria/arterias esfenopalatinas. El hueso palatino, que constituye el borde anterior del foramen esfenopalatino, es bastante delgado, y se puede hacer avanzar una aguja adecuada a través del hueso, evitando posibles daños en la arteria esfenopalatina.

El abordaje transoral se puede realizar con anestesia local. Sin embargo, debido a la dirección del canal palatino hacia la parte anterior de la SF, no son factibles las intervenciones de alta precisión dirigidas al SPG con este enfoque.

La intervención dirigida a la OG se puede realizar a través de un abordaje lateral como se describe en las intervenciones dirigidas al ganglio trigémino a través del foramen oval, o abordajes laterales con los mismos sitios de inyección descritos anteriormente, es decir, infracigomático supra cigomático. También es posible aplicar un abordaje

de imagen medial transnasal a través del ostium y la pared posterior del seno maxilar y avanzar adyacente a la placa pterigoidea lateral. Con este abordaje medial transnasal se pueden evitar importantes nervios y vasos sanguíneos y se realizó sin complicaciones ni efectos secundarios.

5 Los ganglios parasimpáticos craneales, incluidos el SPG y la OG, están rodeados por estructuras neuronales críticas y órganos como, por ejemplo, el cerebro y los ojos. El impacto farmacológico de estas estructuras puede causar complicaciones graves y debe evitarse. Además, algunos medicamentos se difunden lentamente y deben inyectarse con una precisión milimétrica para alcanzar su objetivo. Como resultado, la precisión es importante en varias situaciones:

- 10 1) Cuando se usa un medicamento o implante que solo funciona exactamente donde se inyecta /coloca
- 2) Uso de un medicamento difusible que debe inyectarse a una distancia segura de las estructuras sensibles (por ejemplo, cerebro u ojo)
- 15 3) Cuando use un medicamento o implante que puede causar complicaciones graves si se inyecta accidentalmente en el lugar equivocado.
- 4) Para inyección en un área donde la aguja pueda dañar otras estructuras cercanas.

20 Los cuatro factores son importantes cuando se trata de inyecciones de toxinas botulínicas o neurotoxinas similares a la SPG o OG, y algunos o todos los factores también se aplican a otros medicamentos que uno puede usar en el bloqueo de los ganglios parasimpáticos craneales.

25 Como se señaló anteriormente, la técnica anterior, tal como el documento US 7981433, describe la administración (tópica y mediante inyecciones) de neurotoxinas (por ejemplo, Botox) a los nervios parasimpático (incluyendo SPG), trigémino y occipital en el tratamiento de dolores de cabeza, entre otras cosas.

30 El documento US 7981433 describe una técnica de inyección, específicamente un abordaje lateral, que es un abordaje supra cigomático convencional. Este enfoque hace que sea imposible depositar sustancias con precisión, ya que el hueso esfenoides normalmente obstruirá el acceso a la fosa esfenopalatina y siempre a SPG, lo que lo hace bastante seguro, pero no aplicable para intervenciones de alta precisión. Debido a la baja velocidad de difusión de la toxina botulínica y el hecho de que el SF contiene principalmente tejido adiposo, una sustancia hidrófila rara vez alcanzará su objetivo. En el documento US 7981433 no se tienen en cuenta las técnicas necesarias para llegar a otros ganglios parasimpáticos (lo más importante es la OG).

35 El documento US2010/0030187 describe un dispositivo para la administración de anestesia para tratar dolores de cabeza. El documento US6351659 describe un sistema de neuro navegación. Day (Current Review of Pain, Vol. 3, No. 5, 1 de octubre de 1999), p. 342-347, describe varias técnicas para bloquear el SPG. La técnica se basa en fluoroscopia y emplea una aguja curva.

40 Existe una importante necesidad insatisfecha de un sistema seguro y de alta precisión para la detección de ganglios parasimpáticos craneales en el cuerpo humano o animal con productos farmacéuticos.

45 Resumen de la invención

Vista desde un primer aspecto, la invención proporciona una sustancia neuroinhibidora para su uso en un método para tratar o prevenir el dolor de cabeza que comprende inyectar una sustancia neuroinhibidora muy cerca del ganglio esfenopalatino o ganglio ótico en la que un dispositivo de inyección que comprende dicha sustancia neuroinhibidora se lleva a 5 mm del ganglio esfenopalatino o ganglio ótico insertando dicho dispositivo de inyección en el paciente de forma infra cigomática y la sustancia neuroinhibidora inyectada muy cerca del SPG o OG;

50 en la que la sustancia neuroinhibidora es toxina botulínica, neurotoxina tetánica, toxina alfa estafilocócica y toxina acilpoliamina; y

55 en la que el dispositivo de inyección define una línea recta desde la penetración de la piel/mucosa hasta el punto cercano al SPG y OG donde se produce la liberación de la sustancia neuroinhibidora.

60 Visto desde otro aspecto, la invención proporciona una sustancia neuroinhibidora para usar en un método para tratar o prevenir la rinitis, la rinosinusitis, síndrome de Frey o hipersecreción de lágrimas que comprende inyectar una sustancia neuroinhibidora como la toxina botulínica en proximidad cercana al ganglio esfenopalatino u ganglio ótico en la que un dispositivo de inyección que comprende dicha sustancia neuroinhibidora se coloca dentro de los 5 mm del ganglio esfenopalatino o ganglio ótico insertando dicho dispositivo de inyección en el paciente de forma infra cigomática e inyectando la sustancia neuroinhibidora cerca del SPG u OG;

65

en la que la sustancia neuroinhibidora es toxina botulínica, neurotoxina tetánica, toxina alfa estafilocócica y toxina acilpoliamina; y

5 en la que el dispositivo de inyección define una línea recta desde la penetración de la piel/mucosa hasta el punto cercano al SPG y OG donde se produce la liberación de la sustancia neuroinhibidora.

Descripción detallada de la invención

10 Esta invención se refiere a la inyección de sustancias neuroinhibitorias tales como la toxina botulínica en estrecha proximidad con el SPG u OG. Tenga en cuenta que el dispositivo de inyección no debe penetrar el SPG u OG. La inyección se logra para tratar o prevenir el dolor de cabeza y se puede lograr sin dañar las estructuras críticas circundantes dentro de la cabeza. Un neuroinhibidor se define como cualquier sustancia que afecta la transmisión en una estructura neural, lo que resulta en cualquier cambio de transmisión, que puede disminuir o aumentar la actividad neural. La sustancia neuroinhibidora es preferiblemente una neurotoxina.

15 Al administrar el principio activo cerca del ganglio esfenopalatino o del ganglio ótico, la toxina botulínica u otra sustancia neuroinhibidora en cuestión se administra tan cerca del SPG o OG que causa el efecto técnico deseado, por ejemplo, la prevención o el tratamiento de la cefalea, etc. La sustancia neuroinhibidora se inyecta dentro de los 5 mm del SPG u OG, preferiblemente dentro de los 4 mm, tal como dentro de los 3 mm, especialmente dentro de los 2 mm. Lo ideal es que la inyección del ingrediente activo tenga lugar a 2 mm o menos del SPG objetivo o OG. Esto se puede medir utilizando el dispositivo y la tecnología informática asociada que se describe detalladamente a continuación.

20 Con el fin de garantizar que la inyección se realice cerca del SPG o OG, es posible utilizar un equipo de navegación quirúrgica (o procedimientos de cirugía guiada por imagen) para ayudar al operador a colocar la aguja.

25 De este modo, la invención puede implicar la navegación quirúrgica de dicho dispositivo cerca del ganglio esfenopalatino o ganglio ótico e inyectar la sustancia neuroinhibidora cerca del SPG o OG.

30 La inyección del neuroinhibidor debe ocurrir infra cigomática para garantizar que se logre una inyección segura y cercana del neuroinhibidor. El término infracigomático es un término de esta técnica.

35 El término infracigomático por lo tanto requiere que la inyección tenga lugar inferior al arco cigomático en cualquier lado de la mandíbula, típicamente anterior o a través de la muesca mandibular. Las figuras 10a y b muestran la ubicación del SPG en la cabeza. El dispositivo se muestra acercándose a la SPG de forma infra cigomática. Las figuras 12a y b muestran el enfoque infracigomático de la OG con la aplicación de línea recta.

40 El acceso al SPG u OG desde el exterior del cuerpo se logra de forma infra cigomática mediante la inserción del dispositivo de inyección, de manera que el dispositivo define una línea recta entre SPG u OG (o más específicamente, el punto cercano al SPG y OG donde se producirá la liberación del principio activo) y el punto en la que se penetra la piel o mucosa externa. Esto se ilustra en las figuras 10 y 12.

45 Por lo tanto, el enfoque infracigomático permite que el dispositivo de inyección pase a través de la piel y luego del tejido blando al SPG u OG. Esto se puede lograr en línea recta y, por lo tanto, con un dispositivo de inyección recto. Eso significa que la inyección puede ser dirigida con mucha precisión cerca del SPG o OG. Este método de administración permite la aplicación bajo anestesia local.

50 La invención se refiere al tratamiento o prevención de los dolores de cabeza, en particular a cualquier tipo de dolor de cabeza primario o secundario. El tratamiento o la prevención pueden relacionarse, por lo tanto, con cefaleas en racimos, migraña, cefalea tensional, cefalea neuralgiforme unilateral de corta duración con inyección conjuntival y lagrimeo/características autonómicas craneales (SUNCT/SUNA), hemicránea continua o hemicránea paroxística.

55 La hemicránea paroxística es un trastorno de cefalea primario que involucra ataques frecuentes de dolor unilateral, peri-orbital y temporal, que generalmente duran menos de 30 minutos. El dolor puede asociarse con inyección conjuntival, lagrimeo, congestión nasal, rinorrea, ptosis y edema del párpado.

60 SUNCT/SUNA es un trastorno de cefalea primario caracterizado por múltiples ataques de dolor unilateral, peri-orbital y temporal que generalmente duran menos de 2 minutos. El dolor se asocia con inyección conjuntival, lagrimeo, congestión nasal, rinorrea y edema del párpado. Este dolor de cabeza puede estar asociado con la neuralgia del trigémino.

Hemicránea continua es un trastorno de dolor de cabeza primario caracterizado por un dolor de cabeza estrictamente unilateral que responde a la indometacina. El dolor se asocia con inyección conjuntival, lagrimeo, congestión nasal, rinorrea, ptosis y edema del párpado.

Se apreciará que el término tratamiento aquí se refiere a la reducción del dolor experimentado por un paciente y/o una reducción de la frecuencia con la que se produce el dolor de cabeza. El término prevención significa prevenir la aparición de dolores de cabeza, por ejemplo, tan frecuentemente como antes.

5 La sustancia neuroinhibidora es una que es capaz de prevenir o tratar el dolor de cabeza cuando se administra cerca de la SPG o OG. Los inhibidores son toxina botulínica, por ejemplo, neurotoxina tetánica tipo A (producida por Clostridium tetani), alfa toxina estafilocócica y toxinas de acilpoliamina (por ejemplo, AR636 y AG489).

10 En general, la modalidad terapéutica utilizada para tratar y/o prevenir el dolor de cabeza es una neurotoxina presináptica. "Neurotoxina presináptica", como se usa en el presente documento, se refiere a aquellas neurotoxinas y sus derivados que se sabe que producen parálisis flácida localizada y reversible de mamíferos que no produce degeneración de tejido muscular o nervioso.

15 Sin embargo, se prefiere si el inhibidor es la toxina botulínica. Esta es una proteína y neurotoxina producida por la bacteria Clostridium botulinum y está disponible comercialmente. Se prefiere que la toxina botulínica sea de los tipos A, B, C, D, E, F o G, como la toxina botulínica tipo A. La toxina botulínica se puede administrar, por ejemplo, de la manera y forma descritas en el documento US 7981433.

20 Las neurotoxinas presinápticas se administrarán preferiblemente como una composición en un vehículo farmacéuticamente adecuado. Para este propósito, las composiciones de neurotoxinas presinápticas se prepararán para la administración combinando una toxina del grado deseado de pureza con vehículos estériles fisiológicamente adecuados. En una realización preferida, la preparación de tales composiciones implica típicamente mezclar la neurotoxina presináptica con tampones, antioxidantes como el ácido ascórbico, polipéptidos de bajo peso molecular (menos de aproximadamente 10 residuos), proteínas, aminoácidos, carbohidratos que incluyen glucosa o dextrinas, agentes quelantes como EDTA, glutatión y otros estabilizantes y excipientes.

Para facilitar la administración, las neurotoxinas presinápticas pueden formularse en forma de dosis unitaria. Las neurotoxinas presinápticas pueden suministrarse, por ejemplo, como una solución estéril en un vial.

30 En general, la cantidad de neurotoxinas presinápticas utilizadas para el tratamiento estará determinada por la edad, el sexo, la condición de presentación y el peso del paciente, teniendo en cuenta la potencia de la neurotoxina presináptica. La potencia de una toxina se expresa como un múltiplo del valor LD50 para un mamífero de referencia. Una "unidad" de toxina es la cantidad de toxina que mata al 50% de un grupo de mamíferos que estaban libres de enfermedad antes de la inoculación con la toxina. Por ejemplo, una unidad de toxina botulínica se define como la LD50
35 después de la inyección intraperitoneal en ratones Swiss Webster hembra que pesan entre 18 y 20 gramos cada una. Un nanogramo de la toxina botulínica tipo A disponible comercialmente contiene típicamente alrededor de 40 unidades de ratón. La potencia en humanos del producto de toxina botulínica tipo A que actualmente suministra Allergan, Inc. como "BOTOX (R)" se estima en alrededor de LD50 = 2,730 unidades.

40 Suponiendo una potencia aproximada de LD50 = 2,730 unidades, la neurotoxina presináptica se puede administrar en una dosis de hasta aproximadamente 1,000 unidades; sin embargo, dosis de tan solo 2.5 a 5 unidades tendrán una eficacia terapéutica. Normalmente se utilizarán dosis entre 2,5 o 5 unidades y hasta 250 unidades, y en una realización, las dosis individuales serán de aproximadamente 25 a 75 unidades. Por lo general, la neurotoxina presináptica se administrará como una composición en una dosis que sea proporcionalmente equivalente a un rango de entre 1 cc-5
45 cc/100 unidades, que se traduce en 100 unidades/cc-20 unidades/cc. El ajuste de estas dosis en función de la mayor o menor potencia de las neurotoxinas presinápticas y los factores identificados anteriormente deben ser fácilmente determinados por los expertos en la técnica.

50 En una realización, la dosis utilizada será la más baja, que todavía es terapéuticamente efectiva (es decir, la dosis que resulta en la detección por parte del paciente de una reducción en la aparición y/o la magnitud del dolor de dolor de cabeza experimentado por el paciente, aunque pueden persistir otros síntomas asociados con el dolor, como el aura premonitoria). La sensibilidad y tolerancia del paciente a la neurotoxina presináptica se puede determinar en el tratamiento inicial mediante la administración de una dosis baja en un sitio. Se pueden proporcionar administraciones adicionales de la misma o diferentes dosis según sea necesario.

55 La frecuencia de las inyecciones necesarias puede ser cada 3 a 8 meses, pero dependerá del paciente.

60 La invención se basa en la capacidad de inyectar la sustancia neuroinhibidora, especialmente la toxina botulínica, directamente en el lugar donde se necesita. El dispositivo de inyección que se utiliza es, por lo tanto, uno que puede administrar de forma fiable el principio activo de forma precisa y, de manera ideal, depende de la rigidez del dispositivo. Se debe tener cuidado al llevar a cabo la invención, ya que vulnerar el foramen esfenopalatino podría resultar en una epistaxis posterior complicada. La vulneración de la fisura infraorbitaria podría dañar el tejido intraorbital. Vulnerar el foramen esfenopalatino e inyectar toxina botulínica en la cavidad nasal puede causar la aspiración o la digestión de este compuesto altamente tóxico. La vulneración de la fisura infraorbitaria y la inyección de toxina botulínica pueden
65 causar diplopía. La precisión es por lo tanto muy importante.

Esto se puede lograr utilizando el dispositivo descrito en detalle a continuación.

5 La invención puede llevarse a cabo utilizando un dispositivo para intervenciones dentro del cuerpo, comprendiendo el dispositivo: una pieza final para su inserción en el cuerpo en un extremo distal del mismo, incluyendo la pieza final una luz rígida para sujetar un instrumento y guiar el instrumento al extremo distal de la pieza final; y una sección del cuerpo que soporta el lumen y que está conectada rígidamente al mismo, la sección del cuerpo que incluye una matriz de navegación para guiar el dispositivo utilizando un sistema de navegación quirúrgica y/o que incluye un punto de anclaje para una matriz de navegación estándar.

10 Por lo tanto, el dispositivo incluye un lumen rígido para guiar un instrumento, como una aguja, por ejemplo, y entregándolo a un punto dentro del cuerpo, esta luz se proporciona en combinación con la capacidad de trabajar con un sistema de navegación quirúrgica para permitir que el dispositivo se dirija con precisión a una ubicación en el cuerpo, por ejemplo, el SPG como se explicó anteriormente. Si bien las matrices de navegación están disponibles con conexiones tipo abrazadera que pretenden unirse a cualquier instrumento, estas no proporcionan una conexión rígida
15 confiable y, por lo tanto, el movimiento entre la matriz de navegación y el instrumento conduce a imprecisiones. Además, incluso si fuera posible garantizar la precisión, en ausencia de la luz rígida, podría producirse una deformación del instrumento una vez más, dejando de lado la falta de precisión. Como se explicó anteriormente, la colocación precisa del instrumento es de suma importancia y sin el uso de un dispositivo que sea rígido y gobernable, no se puede obtener la máxima precisión.

20 El extremo distal de la pieza final es el extremo que se encuentra en el cuerpo cuando está en uso, con un extremo proximal de la pieza final que se une a la sección del cuerpo. El extremo distal de la pieza final puede comprender una punta para perforar el cuerpo. Preferiblemente, la punta tiene un perfil cónico que se estrecha hacia un punto de manera que puede penetrar fácilmente en los tejidos corporales y el hueso, si la transición a través del tejido corporal y/o el hueso es necesaria para la aproximación seleccionada al sitio objetivo deseado. La pieza final puede comprender una escala u otra marca para mostrar la profundidad de inserción en el cuerpo.

25 El lumen debe ser lo suficientemente rígido para permitir la colocación de una punta de la pieza final con una precisión milimétrica sin deformación, ya que el lumen penetra en los tejidos corporales intermedios o navega a través de una cavidad abierta como la cavidad nasal, y mientras está sujeto a momentos de flexión que pueden surgir a medida que se maniobra a lo largo del enfoque seleccionado hacia el sitio objetivo, por ejemplo, el SPG. Para las inyecciones hacia el SPG, una pieza final para el abordaje medial tendría que ser más rígida que para el abordaje lateral debido a la necesidad de penetración del hueso y para una pieza final más larga. En una realización preferida, el dispositivo está diseñado para la orientación de la OG o especialmente al SPG a través de un acercamiento lateral y el lumen
30 tiene una rigidez suficiente para limitar la desviación de la aguja a medida que avanza a lo largo del acercamiento lateral a un máximo de 3 mm por 10 cm de longitud de la aguja, preferiblemente un máximo de 2 mm por 10 cm y más preferiblemente 1.5 mm por 10 cm.

35 Las piezas finales adecuadas pueden tener un diámetro interno en el intervalo de 0.7 a 1.8 mm y un espesor de pared de al menos 0.05 mm, en algunas realizaciones al menos 0.1 mm. Normalmente, la pieza final tendrá un diámetro exterior cónico, que se adelgaza hacia el extremo distal. El estrechamiento puede tener cualquier perfil adecuado, y en realizaciones preferidas, la pieza final tendrá una región de diámetro exterior constante en el extremo proximal, con una región de estrechamiento en el extremo distal. En general, el diámetro interno será constante en toda la pieza final. Con un diámetro exterior cónico y un diámetro interior constante, el espesor de la pared en el extremo proximal será mayor que el espesor mínimo de la pared, que estará en el extremo distal. El grosor de la pared en el extremo proximal puede ser de al menos 0.5 mm, en algunas realizaciones al menos de 0.75 mm. Los diámetros exteriores típicos en el extremo proximal pueden estar en el rango de 2 a 4 mm, por ejemplo, alrededor de 3 mm.

40 Un material preferido para la pieza final, que proporcionará la rigidez requerida con las dimensiones mencionadas anteriormente, es el titanio beta. El acero inoxidable es otro material posible.

45 En general, la pieza final y/o el lumen se pueden hacer tan rígidos como el estándar para los instrumentos gobernables disponibles comercialmente en el mercado. La pieza final y/o el lumen pueden tener una rigidez que es al menos el 60% de la rigidez del instrumento vendido bajo el nombre VectorVision™ Pointer, con extremo romo, según lo suministrado por BrainLAB AG de Alemania, la rigidez se mide durante una prueba de deflexión con el lumen/instrumento apoyado en forma de voladizo y una carga aplicada en la punta. La rigidez puede ser equivalente o superior a la del VectorVision™ Pointer.

50 La matriz de navegación puede comprender marcadores ópticos o sensores de ubicación electromagnéticos, por ejemplo, reflectores ópticos, tales como bolas reflectoras o bobinas electromagnéticas. Se puede utilizar cualquier sistema de navegación adecuado. La matriz de navegación puede comprender una pluralidad de marcadores situados en el plano entre sí y en ubicaciones conocidas con respecto a la pieza final. En una realización preferida hay al menos tres marcadores, por ejemplo, puede haber cuatro o cinco marcadores. La matriz de navegación debe estar rígidamente conectada a la sección del cuerpo y, por lo tanto, rígidamente conectada a la pieza final. La pieza final puede tener una orientación y tamaño conocidos en relación con la matriz de navegación, o puede realizarse una secuencia de calibración para proporcionar datos apropiados con respecto a la orientación y el tamaño de la pieza
55

final en relación con la matriz de navegación. Se prefiere una conexión rígida e integrada de la matriz de navegación con la sección del cuerpo, ya que proporciona el menor riesgo de inexactitud y en la desalineación del sistema de navegación con la pieza final. Alternativamente, cuando se proporciona un punto de anclaje, el punto de anclaje debe estar dispuesto para una conexión rígida de la matriz de navegación a la sección del cuerpo. El punto de anclaje puede ser, por ejemplo, para la conexión a una matriz del tipo suministrado bajo los nombres comerciales SureTrack® Universal tracker de Medtronic and Brainlab Instrument Adapter System de Brainlab.

En realizaciones preferidas, la matriz de navegación se mantiene en una pista en la sección del cuerpo que permite un movimiento deslizable con relación a la sección del cuerpo, y la matriz de navegación está conectada rígidamente al instrumento. Por lo tanto, la matriz está rígidamente fijada al instrumento, mientras que tanto la matriz como el instrumento pueden moverse con relación a la pieza final y la sección del cuerpo del dispositivo. Esto significa que a medida que el instrumento avanza o se retrae a través del lumen, la matriz de navegación permanecerá en la misma posición con respecto al instrumento. La orientación del instrumento puede ser más simple con este enfoque, y ventajosamente facilita el uso del dispositivo como un puntero dinámico. Por ejemplo, el instrumento podría ser una varilla, que se puede colocar cerca de un sitio objetivo en el cuerpo utilizando la luz rígida, y luego avanzar más cerca del cuerpo sin la necesidad de mover más las partes principales del dispositivo. Con esta característica, el dispositivo también puede tener la capacidad de bloquear la matriz de navegación en su lugar en la pista para permitir su uso en un modo alternativo con la matriz de navegación que se usa para monitorear el movimiento de la pieza final y la ubicación del instrumento que se está monitoreando, ya sea por dispositivos de navegación adicionales o por una escala en el dispositivo.

Preferiblemente, el dispositivo comprende una pieza proximal para sujetar un extremo proximal del instrumento. La pieza proximal puede colocarse en un extremo proximal de la pieza final y puede conectarse a la pieza final directamente o a través de la sección del cuerpo. La pieza proximal se puede montar en la sección del cuerpo en un extremo opuesto de la sección del cuerpo a la pieza final. Es preferible que la pieza proximal comprenda piezas que se puedan mover con relación a la pieza final y que sean para conexión fija al instrumento. Dichas piezas se pueden utilizar en la manipulación del instrumento como se describe a continuación.

En una realización particularmente preferida, la pieza proximal comprende una o más abrazaderas para la fijación del instrumento. Se puede proporcionar ventajosamente una abrazadera o abrazaderas en la pieza proximal para fijar el instrumento en su lugar con respecto a la pieza final y el extremo distal del mismo.

Cuando el dispositivo se ha insertado en el cuerpo hasta un punto adecuado con referencia a un sitio objetivo, el instrumento puede operarse mediante la manipulación del extremo proximal del instrumento en la pieza proximal. Por ejemplo, el instrumento puede extenderse desde el extremo distal de la pieza final para acercarlo al sitio objetivo. Cuando el instrumento es una aguja, esto permite una inyección dirigida altamente precisa sin el riesgo de dañar el sitio objetivo con la pieza final rígida y de mayor diámetro. Preferiblemente, se proporciona una escala en la pieza proximal para mostrar el movimiento del instrumento, por ejemplo, hasta qué punto se ha insertado el instrumento.

La pieza proximal puede comprender dos abrazaderas para la conexión liberable al instrumento, con una abrazadera deslizable con relación a la escala y, por lo tanto, utilizable para indicar el movimiento del instrumento. Alternativamente, o, además, la pieza proximal puede comprender marcadores de posición, por ejemplo, en el caso de un sistema óptico, reflectores, para indicar la distancia. Por ejemplo, un marcador de posición puede deslizarse a lo largo de la pieza proximal conectada a una de las pinzas asociada, que a su vez puede ser para una conexión fija al instrumento durante el uso, de modo que el marcador de posición se mueva junto con el instrumento. En una realización preferida, la pieza proximal incluye un asa, tal como una pieza de anillo, para permitir al usuario empujar o tirar del instrumento con el pulgar o un dedo.

Las partes móviles de la pieza proximal, que son para la conexión al instrumento, se pueden conectar de manera ventajosa a la matriz de navegación cuando la matriz de navegación se mantiene en una pista en la sección del cuerpo como se describe anteriormente. De este modo, la conexión rígida de la matriz de navegación al instrumento puede ser a través de un acoplamiento entre las partes móviles de la pieza proximal y la matriz de navegación.

El dispositivo puede incluir un tope para la barbilla para evitar que el instrumento avance demasiado dentro del cuerpo.

El dispositivo es para uso craneal, por ejemplo, para la orientación del SPG. Por lo tanto, el dispositivo puede incluir un lumen y una pieza terminal con suficiente rigidez para avanzar fácilmente a lo largo del enfoque seleccionado, que en realizaciones preferidas es el enfoque lateral. Por ejemplo, la rigidez puede ser suficiente para limitar la desviación de la aguja a medida que avanza a lo largo del acercamiento lateral a un máximo de 2 mm por 10 cm u otro valor de desviación, como se explicó anteriormente.

La pieza final puede tener una punta adaptada para doblar el instrumento a medida que se empuja a través del lumen y sale de la punta. Por ejemplo, la punta puede ser una punta angulada y/o la punta puede comprender contornos internos dentro del extremo de la punta para que la aguja forme un ángulo al salir de un agujero en el extremo de la punta o al salir de un agujero en el lado de la punta. Se puede usar una punta inclinada a 45 grados para un dispositivo destinado al abordaje transnasal medial del SPG, ya que esto permite al dispositivo dirigir una aguja u otro instrumento

más cercano al SPG. Puede ser preferible utilizar contornos internos, ya que en comparación con una punta en ángulo no hay una interrupción adicional al tejido corporal cuando la pieza final se inserta en el cuerpo.

5 El dispositivo puede usarse ventajosamente con cualquier instrumento capaz de pasar a través del lumen. En realizaciones preferidas, cuando el dispositivo es para la inyección de sustancias en el cuerpo, la pieza final es para recibir y guiar una aguja. Para algunas realizaciones, el lumen está diseñado para recibir una aguja 18G o más pequeña, más preferiblemente una aguja 25G o más pequeña. La aguja se puede incluir como parte del dispositivo reivindicado.

10 Una aguja preferida está provista de una punta de aguja que tiene un extremo ligeramente redondeado. Esto actúa para minimizar el riesgo de daños al sitio objetivo. La aguja comprende preferiblemente aberturas en cada lado de la punta en lugar de en el extremo de la punta. Esto significa que el tejido de cada lado está infiltrado por la sustancia farmacológica inyectada y, además, disminuye el riesgo de inyección de una sustancia directamente en el ganglio. El extremo proximal de la aguja, o algún punto intermedio de la aguja, por ejemplo, en la sección del cuerpo, puede estar provisto de un dispositivo de bloqueo luer para conectarse a una fuente apropiada de la sustancia farmacológica.

15 En una realización preferida, un vaso tal como una ampolla o jeringa está unido a la aguja en la sección del cuerpo o en la pieza proximal. Con la característica de la ampolla, el dispositivo puede estar provisto de un mecanismo de bloqueo para bloquear la pieza proximal y/o el instrumento en su posición, por ejemplo, utilizando una primera palanca o accionador, y un segundo mecanismo para aspirar y luego inyectar una sustancia desde la ampolla, por ejemplo, usando una segunda palanca o accionador, ventajosamente puede haber dos palancas de diferentes longitudes para facilitar la operación.

20 En la planificación preoperatoria, se puede usar una estación de planificación IGS estándar (por ejemplo, iPlan de Brainlab) para definir la mejor elección del sitio de inyección (donde hay una línea recta a través del tejido blando hacia el SPG).

25 Ciertas realizaciones preferidas se describirán ahora solo a modo de ejemplo y con referencia a los dibujos adjuntos, en los que:

30 La figura 1 muestra un ejemplo de un dispositivo de intervención en vista lateral;

35 La figura 2 es una vista detallada que muestra las características de una aguja utilizada con el dispositivo de intervención de la figura 1;

La figura 3 muestra las disposiciones para la punta del dispositivo de intervención de la figura 1;

La figura 4 es una vista en perspectiva de otro ejemplo de un dispositivo de intervención;

40 La figura 5 muestra el dispositivo de la figura 4 con la adición de un dispositivo de mano montado en el cuerpo del dispositivo de intervención;

Las figuras 6 y 7 son vistas laterales y finales de un dispositivo similar al dispositivo de la figura 5;

45 Las figuras 8 y 9 muestran un ejemplo adicional de un dispositivo de intervención que incluye una base opcional para un dispositivo de mano y un tapón de mejilla opcional;

50 Las figuras 10a y b muestran la ubicación del SPG en la cabeza. El dispositivo se muestra acercándose al SPG de forma infra cigomática;

La figura 11 muestra el enfoque transnasal con un dispositivo que tiene una punta en ángulo, en la que la pieza final pasa a través de la cavidad nasal y, por lo tanto, solo penetra en la mucosa en el punto mostrado; esta realización está ahora fuera de las reivindicaciones;

55 Las figuras 12a y b muestran el enfoque infracigomático de la OG;

La figura 13 muestra el enfoque transnasal a la OG. El enfoque está definido por una línea recta; esta encarnación está ahora fuera de las reivindicaciones

60 Las figuras 14a y 14b muestran otro ejemplo, en la que el dispositivo de intervención está equipado con un endoscopio y un teléfono inteligente.

65 La figura 1 muestra un dispositivo de intervención para intervenciones guiadas por imágenes de alta precisión dirigidas a los ganglios craneales autónomos. El dispositivo también se puede utilizar siempre que sea aplicable para inyecciones.

El dispositivo consta de una pieza 2 proximal, cuerpo 4 y una pieza 6 final con una punta 8. Está hecho de un material rígido para evitar la imprecisión de la navegación. Esto es de suma importancia ya que no hay forma de que el intervencionista sea consciente de las deformaciones de un instrumento tan pronto como se perfora la piel o la mucosa y el instrumento se encuentra dentro del cuerpo.

5 La pieza 6 final comprende una luz rígida a través de la cual puede pasar un objeto como una aguja 10. El lumen puede ser de cualquier diámetro, longitud y forma adecuados, siempre que tenga la longitud suficiente para penetrar en el sitio de inyección. En esta realización de ejemplo, está dimensionada para su uso en un abordaje medial lateral o transnasal al SPG y, por lo tanto, la pieza 6 final se separa del cuerpo 4 aproximadamente 15 cm, lo que permite una longitud suficiente para penetrar en la piel y alcanzar el SPG, que puede estar a una distancia de 6 a 9 cm de la piel, como se indicó anteriormente. El lumen de la pieza 6 final está hecho de un material rígido para evitar la imprecisión de la navegación y debe ser lo suficientemente rígido para permitir la colocación de la punta 8 con una precisión milimétrica sin deformación, a medida que el lumen penetra en los tejidos corporales intermedios y se somete a momentos de flexión que pueden surgir a medida que se maniobra a lo largo del enfoque seleccionado hacia el SPG (que puede ser transnasal o lateral). El lumen de este ejemplo tiene un diámetro lo suficientemente grande como para una aguja de 25G con espacio apropiado.

20 La pieza 6 final tiene marcas de centímetros para proporcionar una indicación de la profundidad de inserción debajo de la piel. La pieza 6 final se extiende a través del cuerpo 4 y está unida a la pieza 2 proximal para permitir que la aguja 10 se extienda a lo largo de la pieza proximal como se describe a continuación. La luz está abierta en el extremo proximal para proporcionar acceso a la aguja 10. La punta 8 puede estar afilada como se muestra o redondear para minimizar el daño al tejido. Las posibles adaptaciones al diseño de la punta 8 se explican a continuación en relación con la figura 3. El diámetro exterior de la pieza 6 final puede disminuir desde el extremo proximal al extremo distal de la pieza 6 final. El extremo muy distal de la pieza final puede ser aproximadamente 20-22G. Por lo general, el diámetro interior será lo suficientemente grande para transportar la aguja 25G preferida.

30 El cuerpo 4 está conectado y sostiene la pieza 6 final y la pieza 2 proximal. El cuerpo 4 incluye un mango ergonómico con forma 12 que permite el uso con una sola mano. El cuerpo 4 también sostiene una matriz 14 con bolas reflectoras para un sistema de guía óptica montado en un punto de anclaje adecuado 16. Esta matriz 14 de guía óptica se puede utilizar junto con otras bolas 18 reflectoras montadas en la pieza proximal para obtener la mejor precisión y para permitir que el sistema de navegación también monitoree la posición de la aguja 10 dentro de la pieza 6 final. El cuerpo 4 en este ejemplo también tiene un punto de anclaje 20 universal, que se forma para adaptarse a los sujetadores universales provistos por los fabricantes, y también un ancla 22 electromagnética. Los diversos puntos 16, 20, 22 de anclaje permiten el uso de sistemas de guía alternativos para la guía de la aguja. Para el sistema de navegación electromagnética, cualquier punto de conexión provisto por el fabricante podría estar integrado.

40 El cuerpo 4 incluye opcionalmente un punto de montaje (por ejemplo, como se describe a continuación en relación con las figuras 5 a 7) para un dispositivo de mano que reemplaza la plataforma de computadora tradicional, como una tableta, teléfono inteligente, iPod™ o similar. La pantalla de visualización del dispositivo de mano se puede usar durante la navegación para mostrar al operador qué movimiento de la pieza final se requiere. Dicho dispositivo puede incluir un software que, mediante la animación (por ejemplo, tridimensional) de la imagen médica con objetivos y barras, proporcionará orientación al operador en relación con el sitio de la punción, la alineación de la pieza final y la distancia al objetivo junto con advertencias si el dispositivo está fuera de lugar. El software puede mostrar una vista ampliada de una región de interés en la imagen de navegación en la pantalla del dispositivo de mano. El software apropiado también podría integrarse en el software de la plataforma informática provisto por los fabricantes de sistemas de navegación, ya sea además del software en un dispositivo de mano y capaz de interactuar con el dispositivo de mano o como una alternativa que permite el uso de una plataforma de computadora separada sin un dispositivo de mano. Esto puede hacer que el procedimiento de intervención sea más seguro y preciso. Además, puede hacer que el procedimiento esté disponible no solo para cirujanos especializados, sino también para cirujanos con menos experiencia en este campo, así como potencialmente para otros profesionales médicos, como neurólogos y anestesiólogos. Esto es importante ya que la facilidad para realizar un procedimiento y, por lo tanto, su disponibilidad para los pacientes es tan importante como la existencia de dicho procedimiento. El dispositivo de mano puede comunicarse con una plataforma informática a través de Wi-Fi, Bluetooth o similar. La plataforma de la computadora se puede integrar en un bastidor de seguimiento, lo que lo hace conveniente para el almacenamiento y el transporte, y por lo tanto para el uso ambulatorio o similar. El dispositivo puede incluir un sensor en el cuerpo del dispositivo conectado al dispositivo de mano que registra los movimientos de la aguja y/o de la pieza proximal, esto se hace con o sin uso de la posibilidad de rastrear movimientos por marcadores en la pieza proximal.

60 La pieza 2 proximal está unida a la pieza 6 final y al cuerpo 4. La pieza proximal comprende dos abrazaderas 24 para la unión de la aguja 10. Estas abrazaderas 24 se utilizan para fijar la aguja 10 en su lugar con respecto a la punta 8. Con la guía adecuada de un sistema de navegación óptica o similar, la guía de la aguja se puede empujar hacia adelante utilizando la punta 8 y la pieza 6 final para penetrar la piel y el tejido corporal. Cuando la punta 8 está a una distancia adecuada del sitio objetivo, el extremo distal de la aguja 10 puede extenderse desde la punta 8 mediante la manipulación del extremo proximal de la aguja 10 en la pieza proximal. Una escala provista en la pieza proximal muestra cuán lejos se ha insertado la aguja. De esta manera, el dispositivo evita el riesgo de daño tisular que de otra manera podría ser causado por la pieza final más grande del dispositivo que se acerca al sitio objetivo. Extender y

luego retraer la aguja 10 también se puede usar para evitar el reflujó de una sustancia farmacológica a medida que uno retrae el dispositivo.

5 Otra forma de medir la distancia que se ha movido la aguja 10 es el uso de marcadores de posición, por ejemplo, en el caso de un sistema óptico, reflectores, para calcular la distancia. En la realización mostrada, una de las bolas 18 reflectoras podría deslizarse a lo largo de la pieza 2 proximal conectada a una abrazadera 24 asociada y, por lo tanto, proporcionar una indicación de la distancia que la aguja 10 se ha movido. En tales casos, con el software apropiado, la posición de la aguja se puede ver en una pantalla de navegación u otro dispositivo de computadora.

10 El dispositivo estará hecho de un material rígido para evitar inexactitudes de IGS. Cualquier instrumento guiado por el dispositivo puede ser semirrígido, en este caso la aguja 10, ya que el dispositivo en sí mismo proporciona la rigidez necesaria para garantizar que la intervención sea precisa.

15 La aguja 10 en este ejemplo es una aguja 25G provista de una punta 26 especialmente diseñada para la aguja, que se muestra en la figura 2. La punta 26 tiene un extremo ligeramente redondeado para minimizar el riesgo de daño en el sitio objetivo (el SPG en un ejemplo) y hay aberturas en cada lado de la punta 26, de modo que el tejido de cada lado está infiltrado por la sustancia farmacológica. La figura 2 también muestra detalles del extremo proximal de la aguja 10, que está provisto de un dispositivo de cierre luer para conectarse a una fuente apropiada de la sustancia farmacológica, por ejemplo, una jeringa.

20 La figura 3 muestra diseños alternativos potenciales para la punta 8 del lumen, con adaptaciones para doblar la aguja 10 cuando se empuja hacia afuera de la punta 8 y, por lo tanto, para alejarla de la línea de la pieza 6 final. Esto permite apuntar a sitios de inyección que no están en una ubicación a la que se puede acceder fácilmente en línea recta desde un sitio de punción adecuado. Dado que se conocerá el efecto de la punta con forma 8 en la posición final de la aguja 10 cuando se extiende, entonces se puede tener en cuenta el recorrido en ángulo de la aguja 10 cuando se determina el camino deseado para la inserción de la pieza 6 final en el cuerpo. La figura 3 muestra tres posibles arreglos, que incluyen una punta 8 en ángulo y dos sistemas que utilizan contornos internos dentro de la punta 8 para angular la aguja 10, ya que sale por un orificio al final de la punta 8 o cuando sale por un orificio en el lado de la punta. Un uso ventajoso para una punta en ángulo 8 se muestra en la figura 11, donde el SPG se dirige utilizando un enfoque transnasal (ya no está dentro de las reivindicaciones).

25 Otro dispositivo de intervención ejemplar se muestra en las figuras 4 y 5. Este dispositivo generalmente tiene características similares a las del dispositivo descrito en relación con la figura 1 y comprende las mismas partes principales, con una pieza 2 proximal, una sección 4 del cuerpo y una pieza 6 final. Con las vistas en perspectiva de las figuras 4 y 5, se puede ver más claramente la disposición de la matriz 14 de bolas reflectoras, en particular la separación de los pares de bolas delanteras y traseras 14. Esta disposición también se encuentra en el dispositivo de la figura 1.

30 El dispositivo de ejemplo de las figuras 4 y 5 incluye varias características adicionales o alternativas en comparación con el dispositivo de la figura 1. Las diferencias se encuentran en la pieza 2 proximal y la sección 4 del cuerpo, y también en el suministro de fluido a la aguja. Si no se describe lo contrario, las características restantes se pueden considerar similares o idénticas a las características descritas anteriormente para la figura 1. La pieza 2 proximal incluye un asa en forma de anillo 30 para permitir al usuario empujar o tirar del instrumento con el pulgar o un dedo. De esta manera, la aguja se puede mover en una operación con una sola mano, mientras que el asa 12 de la sección del cuerpo se sujeta con la misma mano. Un reflector 18 está unido al anillo 30 para permitir que el sistema de navegación determine la posición de la aguja a medida que se mueve con el movimiento del anillo 30. Para suministrar fluido a la aguja, el dispositivo de este segundo ejemplo incluye una ampolla 32 unida a la aguja dentro de la sección 4 del cuerpo. También hay otras características para accionar el dispositivo en forma de dos palancas 34, 36 de gatillo. La sección 4 del cuerpo incorpora un mecanismo de bloqueo para bloquear la aguja en su lugar y evitar un mayor movimiento de la pieza proximal, y se acciona utilizando una primera palanca 34 más corta. Se proporciona una segunda palanca 36, más larga, para accionar un mecanismo que aspira y luego inyecta una sustancia de la ampolla 32.

35 Se verá que la figura 5 incluye una característica adicional de un dispositivo 38 de mano, que no se encuentra en la figura 4. El dispositivo 38 de mano está montado en la sección 4 del cuerpo y puede funcionar como se explicó anteriormente para ayudar al usuario con la navegación.

40 Las figuras 6 y 7 muestran un dispositivo similar al que se muestra en la figura 5, pero con una característica adicional de un tope 40 para la barbilla. Las otras características son las que se muestran en la figura 5, aunque para este ejemplo se omite el anillo 30. La figura 6 es una vista lateral y la figura 7 es una vista de un extremo mirando a lo largo de la línea de la pieza 6 final desde la punta 8 hacia la sección 4 del cuerpo. También se debe tener en cuenta que mientras las figuras 4 y 5 muestran la aguja 10 en una posición retraída, retirada dentro de la pieza 6 final y por lo tanto no visible, La figura 6 muestra la aguja 10 extendida fuera de la punta 8 de la pieza 6 final. El reflector 18 sujeto a la aguja 10 en la pieza 2 proximal se mueve hacia adelante por la misma distancia que la aguja 10 se ha movido.

65

Las figuras 8 y 9 muestran otro dispositivo de ejemplo, que una vez más es ampliamente similar a los otros ejemplos descritos aquí. En estas figuras, los números de referencia muestran características similares a las descritas anteriormente, incluyendo la pieza 2 proximal, la sección 4 del cuerpo, la pieza 6 final y la punta 8. La matriz 14 de navegación tiene tres reflectores similares al ejemplo de las figuras 8 y 9. El dispositivo de las figuras 8 y 9 tiene una jeringa 44 conectada a la aguja 10 a través de la pieza 2 proximal. La jeringa 44 puede acoplarse a la aguja 10 utilizando cualquier mecanismo de acoplamiento adecuado, por ejemplo, una llave de paso de tres vías. El dispositivo incluye además una base 48 para un dispositivo de mano 38. El dispositivo 38 de mano se puede usar como se describe anteriormente para ayudar en el procedimiento de intervención. También está presente un tapón 40 en la mejilla. Se apreciará que el dispositivo de las figuras 14a y b podría usarse sin la cuna 48 y el tope 40 de la mejilla, si fuera necesario.

El dispositivo de las figuras 8 y 9 incluye además una pista 46 en la sección 4 del cuerpo, en la que está montada la matriz 14 de navegación. La pista 46 permite que la matriz 14 de navegación se deslice a lo largo de la sección del cuerpo, aunque en la disposición de las figuras, esta característica no está en uso y la matriz de navegación en su lugar estaría fija. Cuando se usa la conexión deslizante, el instrumento (la aguja 10 en este ejemplo) se conectará a la matriz 14 de navegación a través de un acoplamiento entre la pieza 2 proximal y la matriz 14. Esto es para permitir que la matriz 14 esté conectada rígidamente al instrumento y, por lo tanto, refleje la ubicación del instrumento dentro del cuerpo.

Otro ejemplo de dispositivo se muestra en las figuras 14^a y 14b. Las características principales son similares al ejemplo de las figuras 8 y 9, pero la jeringa no está presente y en su lugar se monta un endoscopio 52 en la sección 4 del cuerpo. Ventajosamente, el endoscopio 52 se puede vincular a la pantalla de un teléfono 38 inteligente montado en la base 48 del teléfono inteligente, de modo que el teléfono 38 inteligente muestre la alimentación de imágenes del endoscopio 52. Esto permite que el usuario vea fácilmente la vista desde el endoscopio 52 y también que se alinee con la orientación del dispositivo/pieza 6 final. Ajustar el dispositivo con un endoscopio 52 permite el uso combinado conveniente del endoscopio 52 con otros instrumentos, como una aguja 10, sin riesgo de colisión de los dos instrumentos.

Cabe señalar que las características de la punta de la aguja descritas en relación con la figura 2 y las diversas formas de realización alternativas de la punta 8 de la pieza 6 final que se muestran en la figura 3 también pueden utilizarse en los dispositivos que se muestran en las figuras 4 a 14. De manera similar, Las características adicionales de las figuras 4 a 14 relacionadas con el dispositivo de mano 38/cuna 48, anillo 30, ampolla 32 y sistema de palanca, la guía deslizante 46, la jeringa 44, el endoscopio 52 o el tapón de la mejilla 40, etc. también se pueden usar con el dispositivo de la figura 1 o como características opcionales para cualquiera de los otros dispositivos de las figuras 2 a 14.

Los dispositivos descritos anteriormente hacen que sea seguro utilizar el enfoque lateral que apunta al SPG, lo que reduce significativamente el riesgo de complicaciones como la destrucción del tejido de estructuras adyacentes por el mismo instrumento en uso o eventos adversos debido a la colocación incorrecta de la aguja mientras se inyecta la sustancia farmacológica. Al mismo tiempo, el posicionamiento de la inyección será altamente preciso, lo que hará posible el uso de pequeños volúmenes con mínimas posibilidades de difusión en estructuras adyacentes. Dicha precisión también garantiza un suministro óptimo de las sustancias farmacológicas y, por lo tanto, un efecto de tratamiento óptimo.

La pieza 6 final también puede ajustarse en diseño al proporcionarle puntos de anclaje para endoscopios flexibles o rígidos. El uso de un endoscopio facilita la localización del mejor punto de entrada en la pared lateral de la cavidad nasal cuando se utiliza la vía transnasal, lo que hace que el procedimiento sea más fácil de usar y más accesible, ya que el procedimiento podría realizarse bajo anestesia local. Alternativamente, se puede montar un endoscopio en la sección del cuerpo del dispositivo. En el caso de la navegación electromagnética, que se puede utilizar como alternativa o además de la navegación óptica, una bobina se puede incrustar en la punta 8 y/o en la pieza 6 final.

Las dimensiones de ejemplo para la pieza final se muestran en la siguiente tabla. Las piezas finales de ejemplo están fabricadas de titanio beta y están disponibles en Futaku Precision Machinery Industry Company de Kyoto, Japón. Por supuesto, podrían utilizarse tamaños alternativos, siempre que tengan la rigidez suficiente.

Punta recta/en ángulo	Longitud		Diámetro exterior		Diámetro interior (mm)
	Al segmento angulado (cm)	Total (cm)	Proximal(mm)	Distal (mm)	
Recto		14	3,048/1,651	1,10	0,9
45 grados	14	16	3,048	1,270	1,1
Recto		16	3,048	1,40	1,1
20 grados	14	16	3,048	1,651	1,3
40 grados	14	16	3,048	1,70	1,6
Recto		16	3,048	1,270	0,9
20 grados	14	16	3,048	1,270	1,1
40 grados	14	16	3,048	1,45	1,3
Recto		18	3,048	2,10	1,6

Si bien la invención se ha descrito en relación con el dolor de cabeza, también se cree que la rinitis, la rinosinusitis, el síndrome de Frey o la hipersecreción de lágrimas/lagrimo se pueden tratar o prevenir usando el mismo agente activo y el mismo modo de administración.

5 En particular, por lo tanto, visto desde otro aspecto, la invención proporciona toxina botulínica para uso en un método para tratar o prevenir rinitis, rinosinusitis, el síndrome de Frey o hipersecreción de lágrimas que comprende inyectar toxina botulínica cerca del ganglio esfenopalatino u ganglio ótico, en la que un dispositivo de inyección que comprende dicha toxina botulínica se pone muy cerca del ganglio esfenopalatino o del ganglio ótico insertando dicho dispositivo de inyección en el paciente de forma infra cigomática y la toxina botulínica inyectada cerca del SPG o OG.

La rinitis en cuestión podría por lo tanto ser

15 °Rinitis alérgica

°Rinitis vasomotora

°Rinitis medicamentosa

20 °Rinitis poliposa

°Cualquier tipo de rinitis no estructural.

• Rinosinusitis

25 °Sin pólipos

°Con pólipos

30 °Cualquier tipo de rinosinusitis.

Se prefiere particularmente si el SPG está dirigido como terapia para la rinitis, rinosinusitis e hipersecreción de lágrimas. Se prefiere la orientación de la OG para el tratamiento del síndrome de Frey.

35 Si bien la invención se ha descrito en relación con la administración de sustancias neuroinhibitorias como la toxina botulínica, el método de inyección descrito aquí se puede usar para la inyección de otras sustancias activas como los anestésicos locales (por ejemplo, lidocaína o marcain) y los corticosteroides (por ejemplo, triamcinolona). A continuación, se detallan varios procedimientos de ejemplo que utilizan el dispositivo descrito anteriormente.

40 Ejemplo 1 (enfoque infracigomático)

Se trató a una paciente con hemicránea continua refractaria mediante inyección de Botox alrededor del SPG. Debido a un neuroestimulador occipital, la MRI estaba contraindicada y la identificación de SPG en la RMN no fue posible. Antes de la operación, la posición calculada del SPG se marcó en una tomografía computarizada con diapositivas de 1 mm basándose en el conocimiento de las distancias promedio de los puntos de referencia como se indicó anteriormente. En el sistema de planificación de la navegación se realizó un sitio de pinchadura y una trayectoria preplanificados. En el lado sintomático se avanzó una guía de aguja navegable a través del foramen esfenopalatino y hacia el SPG. La aguja se pasó a través de la guía y se confirmó que la punta de la aguja estaba a 1 mm del SPG mediante el sistema de navegación, mientras que se inyectaron 75 UI de toxina botulínica tipo A.

50 Durante un período de dos meses antes del tratamiento, el paciente tuvo una intensidad promedio de dolor de cabeza de 8.1 (escala 1-10) y normalmente experimentó de uno a cuatro ataques diarios de dolor de cabeza. De 4 a 10 semanas después del tratamiento, el paciente no tuvo un solo ataque durante todo el período y la intensidad promedio de dolor de cabeza fue de 6.3. El paciente no experimentó ninguna complicación durante los 4 meses de seguimiento.

55 Ejemplo 2 (enfoque infracigomático)

60 Se trató a una paciente con cefalea crónica refractaria mediante inyección de lidocaína alrededor de la OG. Antes de la operación, la posición calculada del SPG se marcó en una tomografía computarizada con diapositivas de 1 mm. En el sistema de planificación de la navegación se realizó un sitio de pinchadura y una trayectoria preplanificados. En el lado sintomático se avanzó una guía de aguja navegable a través del ostium maxilar y la pared posterior del seno maxilar, y luego en los aspectos laterales de la placa pterigoidea lateral a la OG. Se inyectaron 5 ml de lidocaína 20 mg/ml. El paciente tuvo un breve alivio del dolor de cabeza como se esperaba con anestesia local de acción corta.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una sustancia neuroinhibidora para usar en un método para tratar o prevenir el dolor de cabeza que comprende inyectar una sustancia neuroinhibidora en las proximidades del ganglio esfenopalatino u ganglio ótico en la que un dispositivo de inyección que comprende dicha sustancia neuroinhibidora se lleva a 5 mm del ganglio esfenopalatino o ganglio ótico insertando dicho dispositivo de inyección en el paciente de forma infra cigomática y la sustancia neuroinhibidora inyectada muy cerca del SPG o OG;
- 10 en la que la sustancia neuroinhibidora es toxina botulínica, neurotoxina tetánica, toxina alfa estafilocócica y toxina acilpoliamina; y
- en la que el dispositivo de inyección define una línea recta desde la penetración de la piel/mucosa hasta el punto cercano al SPG y OG donde se produce la liberación de sustancias neuroinhibitorias.
- 15 2. Una sustancia neuroinhibidora para uso según cualquier reivindicación precedente, en la que la sustancia neuroinhibidora se inyecta muy cerca del SPG.
3. Una sustancia neuroinhibidora para uso según cualquier reivindicación precedente en la que la sustancia se inyecta dentro de 2 mm del SPG o OG.
- 20 4. Una sustancia neuroinhibidora para uso según cualquier reivindicación precedente en la que la sustancia neuroinhibidora es toxina botulínica A.
5. Una sustancia neuroinhibidora para uso según las reivindicaciones 1 a 4, en la que dicho dispositivo de inyección comprende:
- 25 una pieza final para la inserción en el cuerpo en un extremo distal del mismo, incluyendo la pieza final una luz rígida para sujetar un instrumento que guía el instrumento hasta el extremo distal de la pieza final; y
- 30 una sección del cuerpo que soporta el lumen y está conectada rígidamente a la misma, la sección del cuerpo incluye una matriz de navegación para guiar el dispositivo utilizando un sistema de navegación quirúrgica y/o incluyendo un punto de anclaje para una matriz de navegación estándar.
- 35 6. Una sustancia neuroinhibidora para uso según la reivindicación 5, en la que el extremo distal de la pieza final comprende una punta para perforar el cuerpo, teniendo la punta un perfil afilado que se estrecha hacia un punto.
7. Una sustancia neuroinhibidora para uso según la reivindicación 5 a 6, que tiene una matriz de navegación conectada rígidamente a la misma, la matriz que comprende una pluralidad de marcadores ópticos o electromagnéticos situados en el plano entre sí y en ubicaciones conocidas con respecto a la pieza final.
- 40 8. Una sustancia neuroinhibidora para uso según las reivindicaciones 1 a 4, en la que el dispositivo se guía hasta una posición cercana al SPG u OG utilizando navegación quirúrgica.
- 45 9. Una sustancia neuroinhibidora para usar en un método para tratar o prevenir la rinitis, la rinosinusitis, El síndrome de Frey o la hipersecreción de lágrimas que comprende inyectar una sustancia neuroinhibidora muy cerca del ganglio esfenopalatino u ganglio ótico, en la que un dispositivo de inyección que comprende dicha sustancia neuroinhibidora se lleva a 5 mm del ganglio esfenopalatino o ganglio ótico insertando dicho dispositivo de inyección en el paciente de forma infra cigomática y la sustancia neuroinhibidora inyectada muy cerca del SPG o OG;
- 50 en la que la sustancia neuroinhibidora es toxina botulínica, neurotoxina tetánica, toxina alfa estafilocócica y toxina acilpoliamina; y
- 55 en la que el dispositivo de inyección define una línea recta desde la penetración de la piel/mucosa hasta el punto cercano al SPG y OG donde se produce la liberación de la sustancia neuroinhibidora.

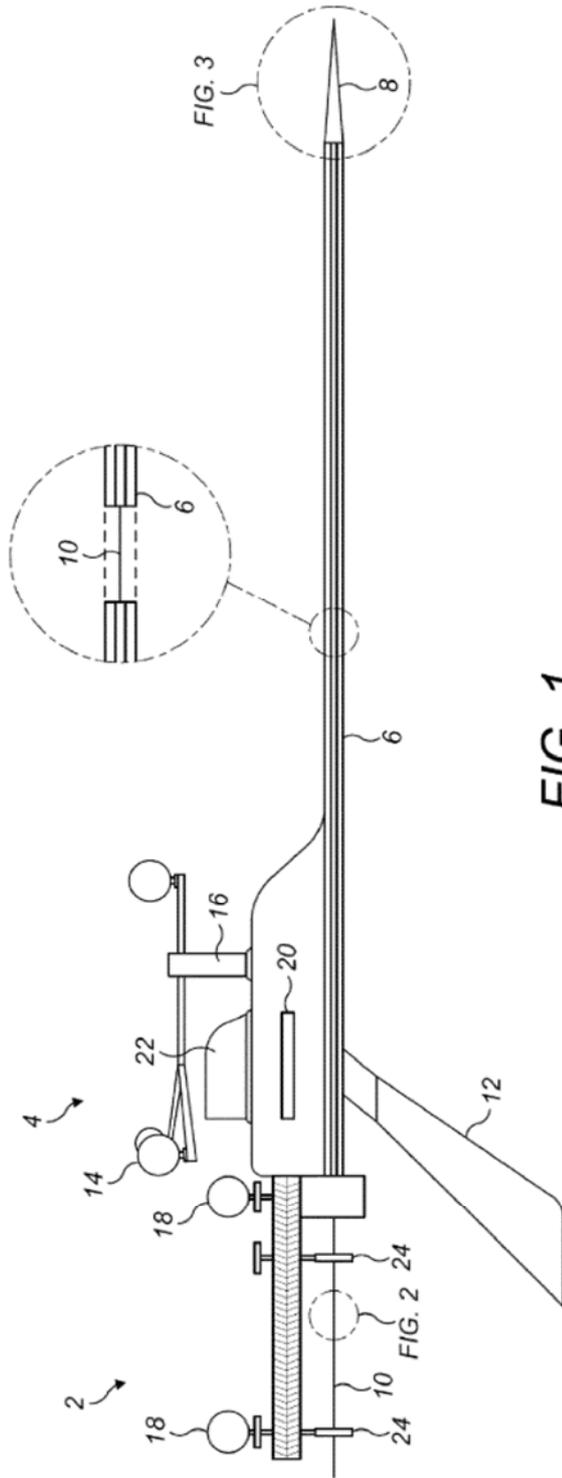


FIG. 1

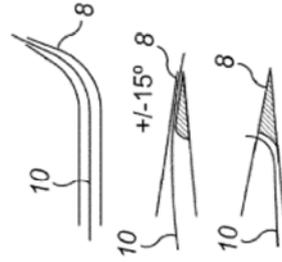


FIG. 3

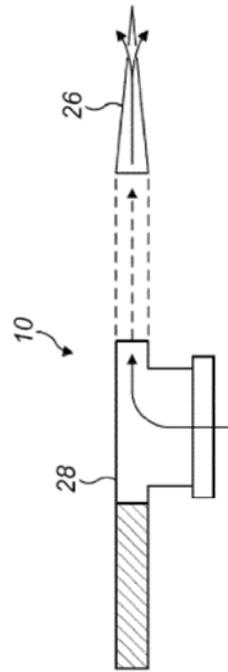


FIG. 2

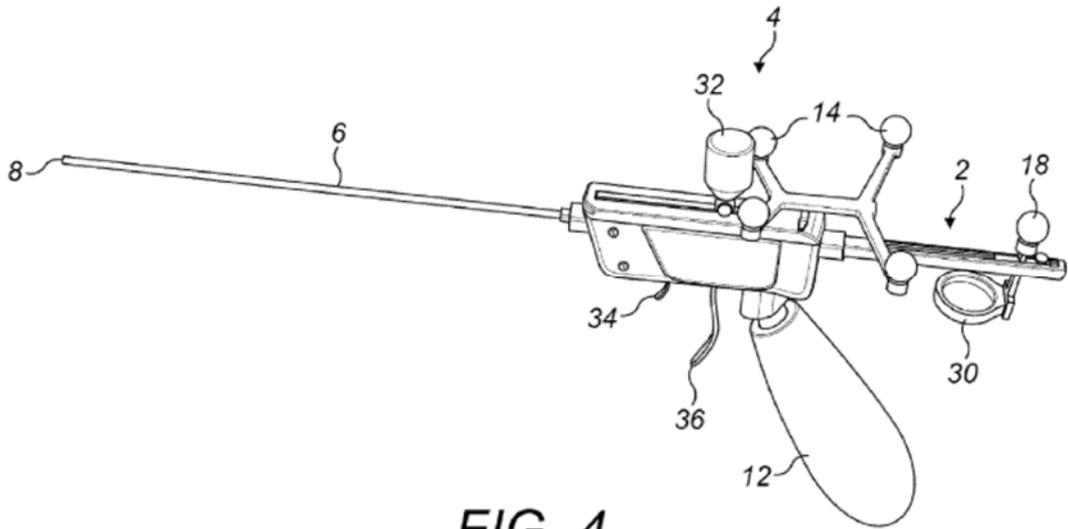


FIG. 4

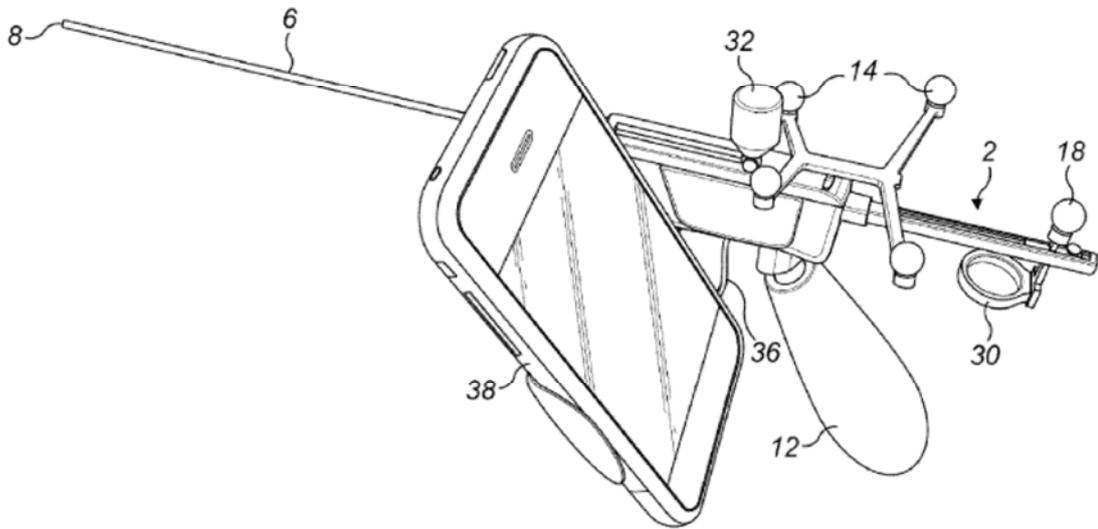


FIG. 5

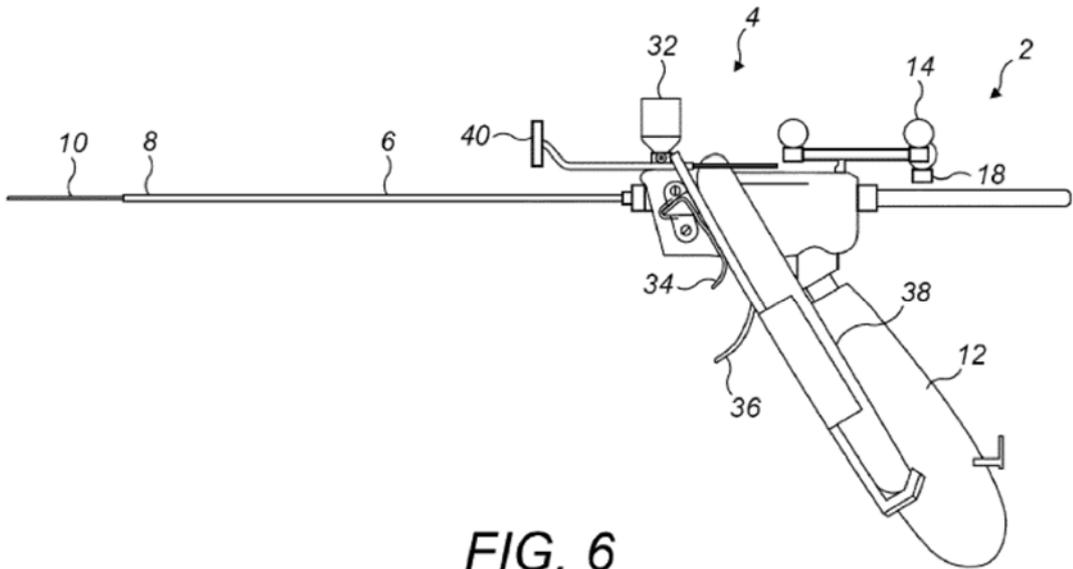


FIG. 6

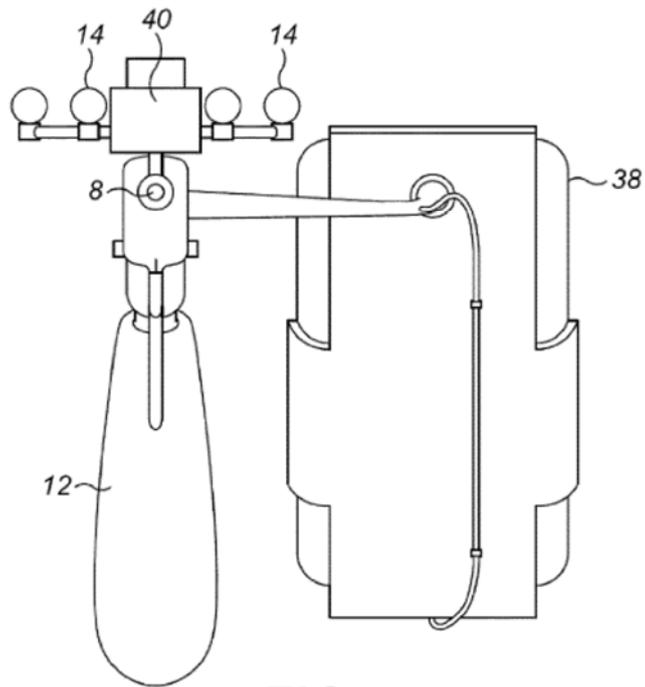


FIG. 7

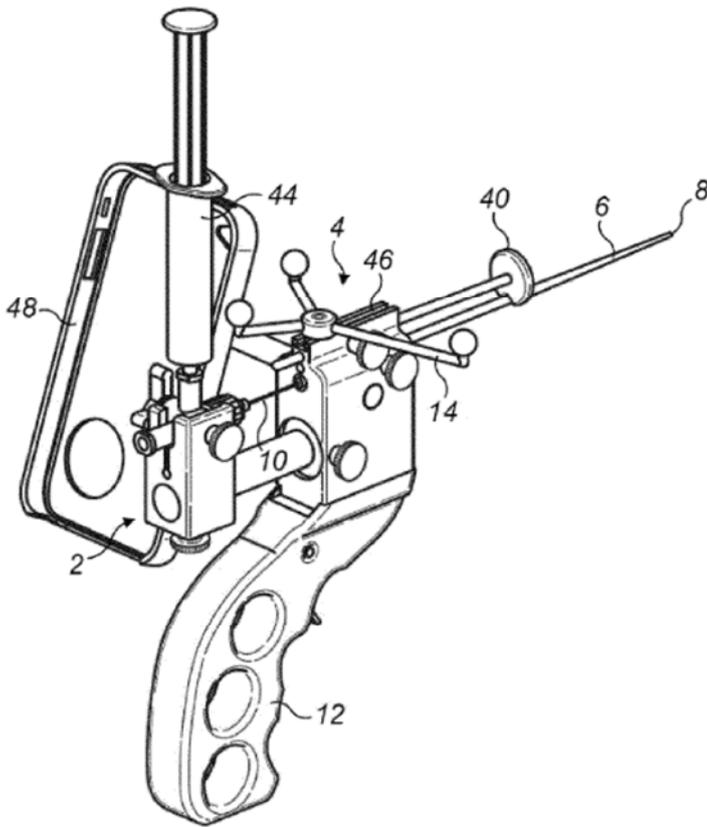


FIG. 8

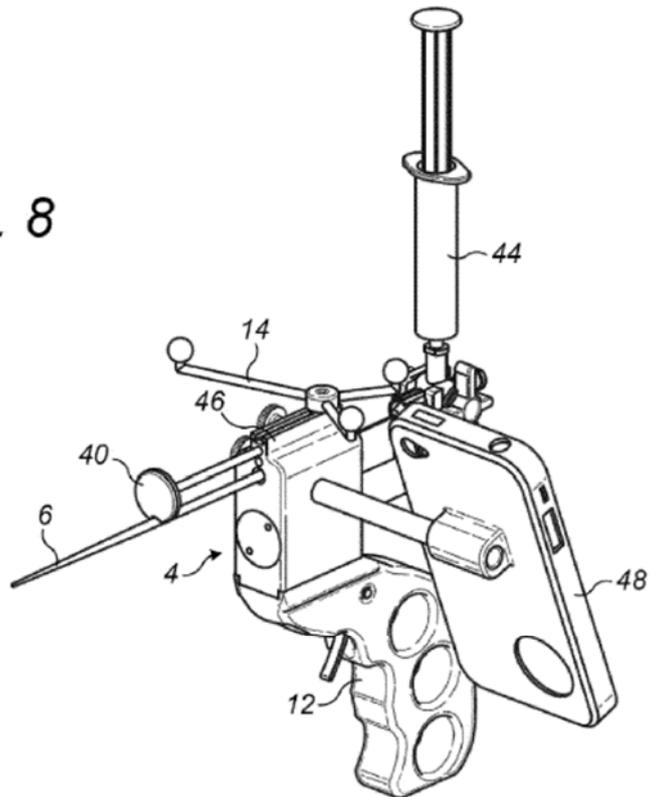
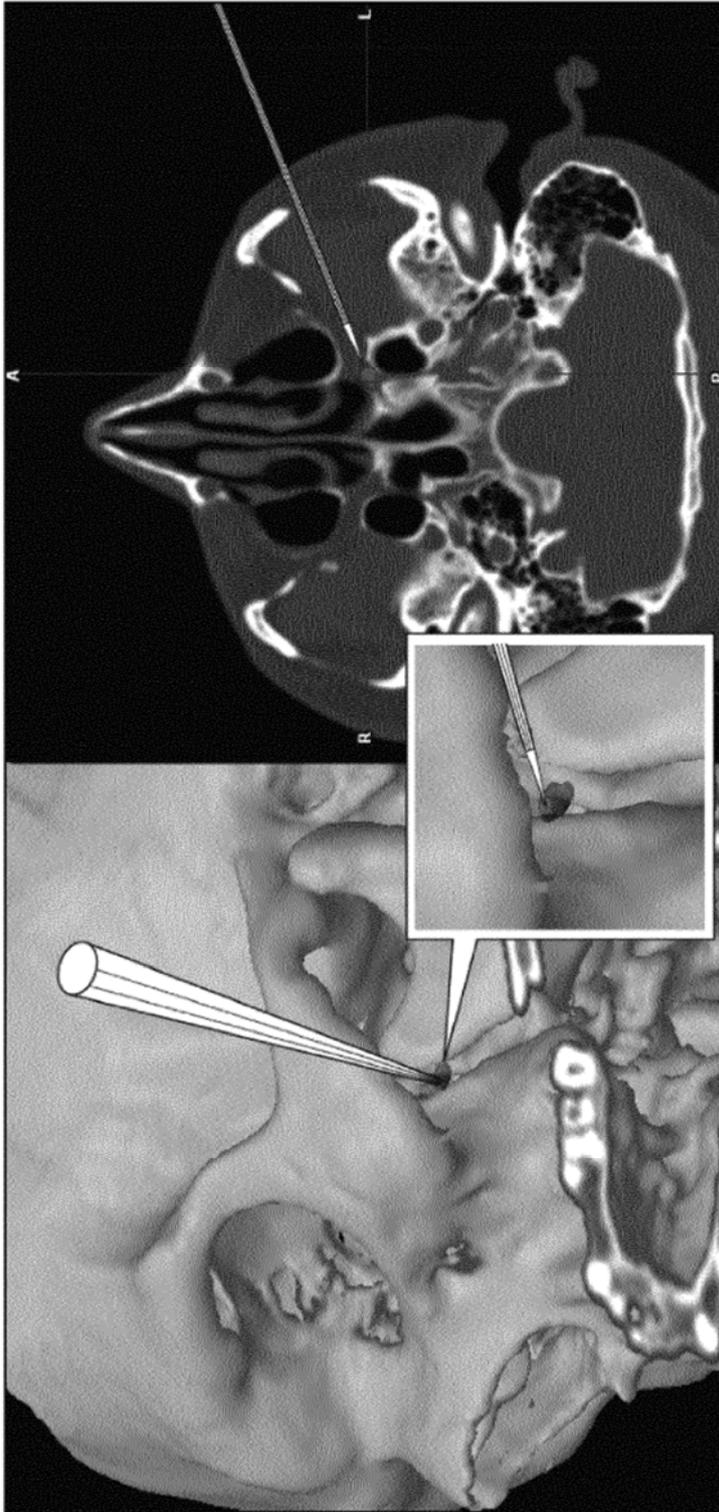


FIG. 9



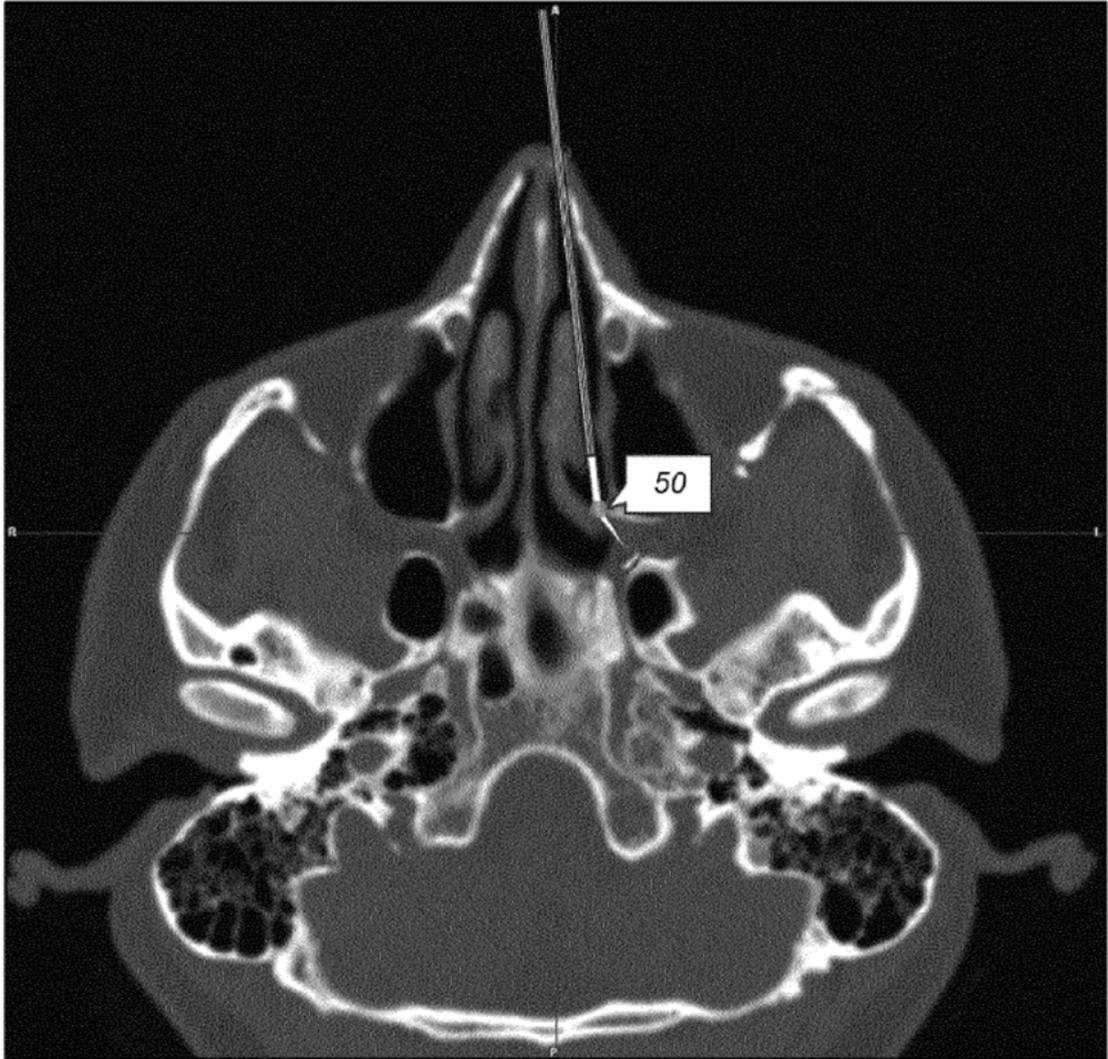


FIG. 11

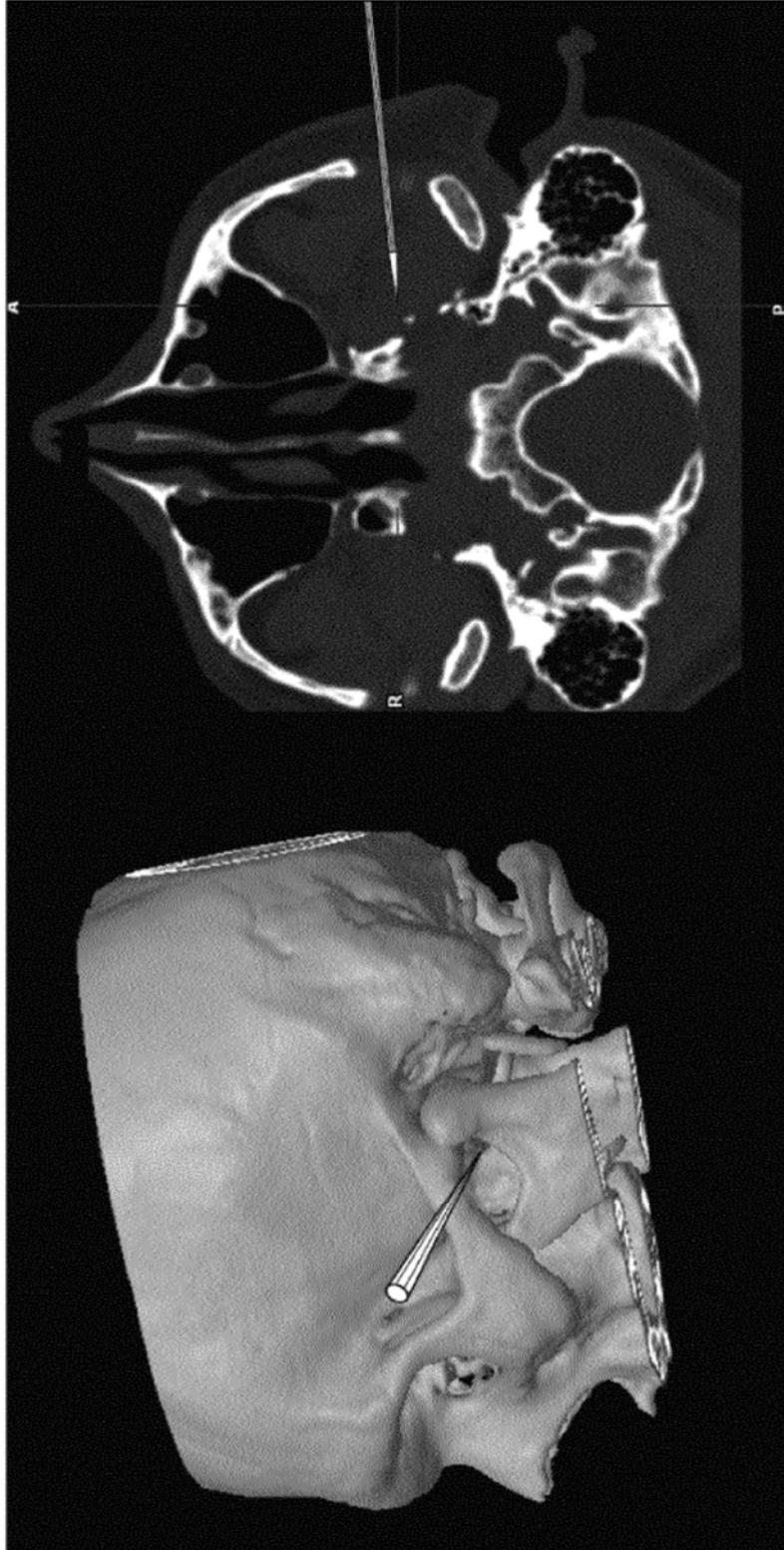


FIG. 12a

FIG. 12b

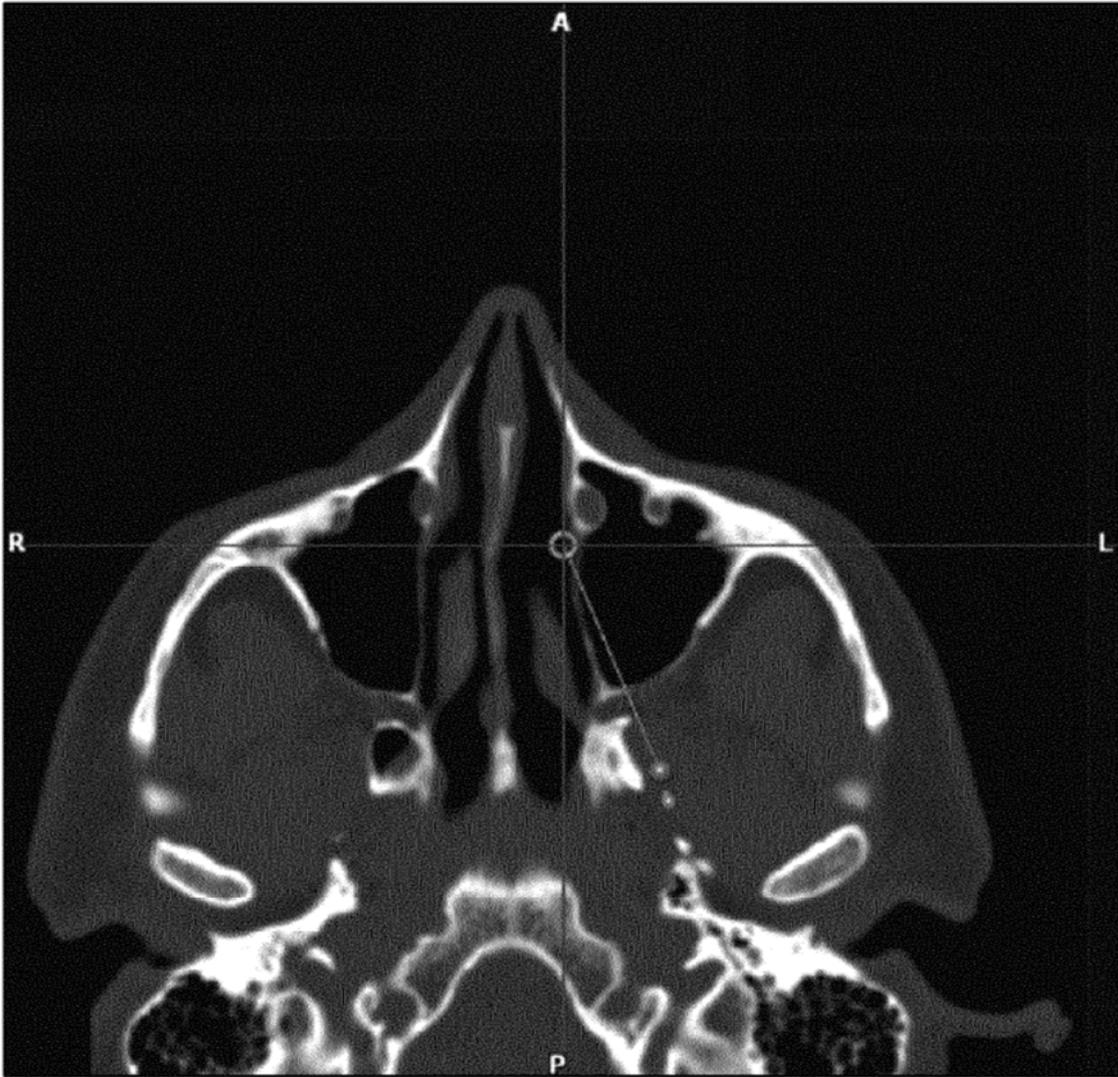


FIG. 13

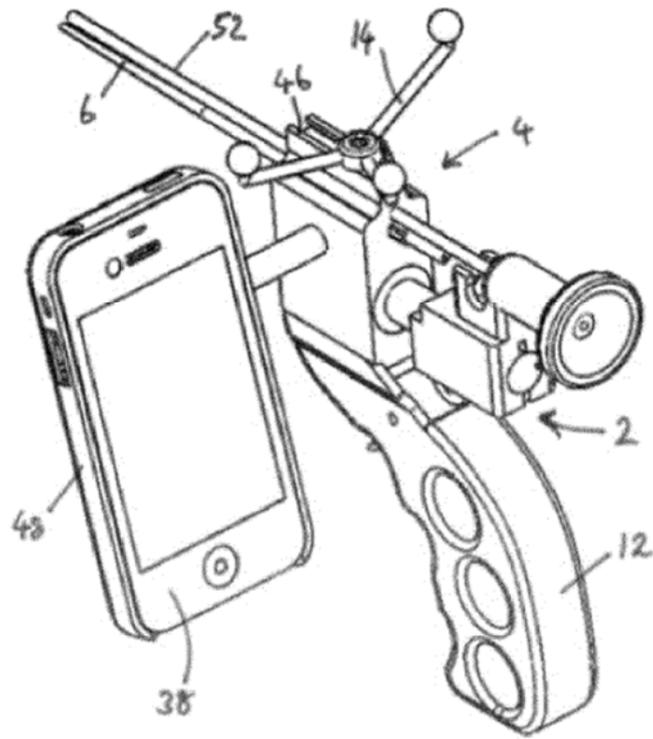


Fig. 14a

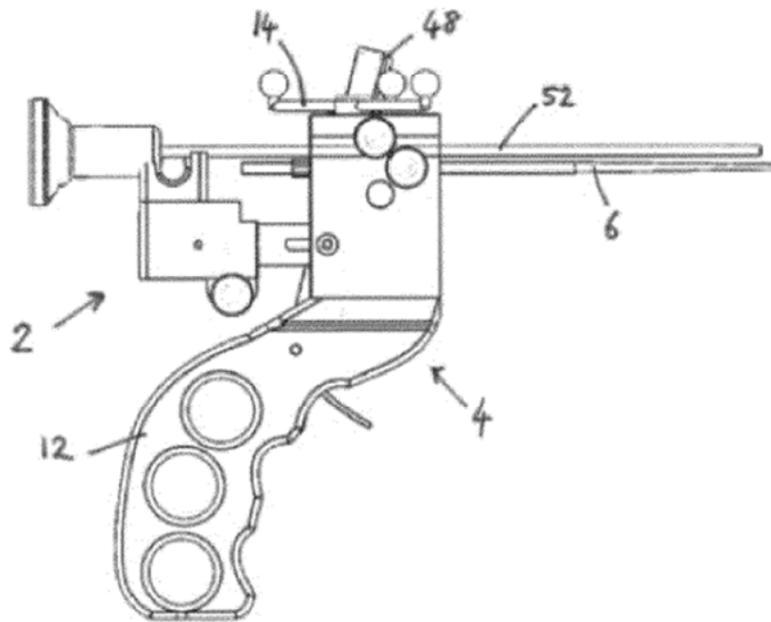


Fig. 14b