

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 759 478**

51 Int. Cl.:

A61K 39/08 (2006.01)

A61P 25/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.05.2013 E 17184030 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.10.2019 EP 3257526**

54 Título: **Tratamiento de las cefaleas por migraña con neurotoxina presináptica**

30 Prioridad:

12.03.2012 US 201261609817 P

23.05.2012 US 201213478876

23.05.2012 US 201213478828

23.05.2012 US 201213478640

23.05.2012 US 201213478602

23.05.2012 US 201213478922

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

11.05.2020

73 Titular/es:

**BINDER, WILLIAM J. (100.0%)
120 S. Spalding Drive, Suite 340
Beverly Hills, CA 90212, US**

72 Inventor/es:

BINDER, WILLIAM J.

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 759 478 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 de las cefaleas por migraña con neurotoxina presináptica

5 Antecedentes de la invención

1. Campo de la Invención

La presente invención se refiere al tratamiento de las cefaleas por migraña y afecciones asociadas con las mismas.

10

2. Antecedentes de la Técnica

Las toxinas botulínicas se han usado para tratar la cefalea por migraña. Esto está bien establecido en la técnica. A manera de ejemplo solamente, ver el documento Patente de los Estados Unidos núm. 5,714,468; 5,721,215; 6,458,365; 7,655,244; 7,704,511 y 7,981,433. Estas patentes incluyen: El aglutinante; las inyecciones de toxina botulínica en la cabeza para la migraña, técnica de Blumenfeld; las inyecciones de toxina botulínica en el ganglio esfenopalatino, el abordaje nasal y el abordaje vascular, la técnica de línea de sutura (estos no son agujeros foraminales ni puntos de salida); técnica de Aoki; el tratamiento de cefalea tipo tensión con toxina botulínica y Turkel; 31 sitios en lo que respecta al protocolo aprobado por la FDA para la migraña crónica.

15

20

La Onabotulinumtoxin A se ha aprobado por la FDA para la migraña crónica y la dosis usada es de 155 a 195 unidades, con una dilución de 2 cc por 100 unidades de una toxina botulínica A. Las dosis en el intervalo de 25 a 260 unidades se han usado para tratar varios trastornos de la cefalea. Estos han implicado inyecciones intramusculares en sitios fijos y siguen los sitios de dolor.

25

Los efectos secundarios de la toxina botulínica se deben generalmente a la difusión local hacia los músculos circundantes produciendo una debilidad indeseada.

Resumen de la invención

30

La presente invención se refiere al tratamiento de las cefaleas por migraña y afecciones asociadas en ese sentido, por ejemplo, el vértigo asociado a la migraña (MAV). En particular, la presente invención se refiere a una neurotoxina presináptica de invertebrados en una forma farmacéuticamente segura, particularmente una toxina botulínica, para su uso en el tratamiento del vértigo asociado a la migraña. (Se indica que, como se usa en la presente descripción, la "neurotoxina presináptica de invertebrados" se refiere tanto a las toxinas de invertebrados como a los fragmentos de péptidos biológicamente activos de las toxinas de invertebrados de origen proteico).

35

La presente descripción incluye un método para la selección y el tratamiento de la cefalea por migraña de causa externa, dicho método comprende:

40

identificar un grupo de pacientes con cefalea por migraña;
del grupo de pacientes identificado, determinar un paciente específico con una cefalea por migraña postraumática; y
administrar al paciente seleccionado una cantidad con eficacia terapéutica de una neurotoxina presináptica de invertebrados en una forma farmacéuticamente segura a la cabeza del paciente seleccionado.

45

Se describe además, un método para tratar un paciente humano con cefalea por migraña, dicho método comprende:
administrar al paciente una cantidad con eficacia terapéutica de una neurotoxina presináptica de invertebrados en una forma farmacéuticamente segura;
la administración se realiza en el sistema cervical del trigémino para permitir el transporte de la neurotoxina de los sitios distales a los centrales, dicha administración comprende la inyección extramuscular de la neurotoxina sobre la fascia aponeurótica del cuero cabelludo, lo que permite que la neurotoxina se difunda en los nervios sensoriales distales, con el fin de permitir la concentración sobre la región occipital-parietal-frontal del cráneo.

50

Se describe además, un método para tratar un paciente humano con cefalea por migraña, dicho método comprende:

55

administrar al paciente una cantidad con eficacia terapéutica de una neurotoxina presináptica de invertebrados en una forma farmacéuticamente segura;

la administración que comprende la inyección extramuscular intraoral de la neurotoxina en un agujero foraminal del ganglio esfenopalatino para permitir la difusión de la neurotoxina al ganglio; y

60

la administración se realiza en el sistema cervical del trigémino, lo que permite el transporte axonal de la neurotoxina desde los sitios distales a los centrales.

Se describe además, un método para tratar un paciente humano con cefalea por migraña, dicho método comprende:
administrar al paciente una cantidad con eficacia terapéutica de una neurotoxina presináptica de invertebrados en una forma farmacéuticamente segura; y

65

la administración comprende la inyección extramuscular de la neurotoxina a puntos de los nervios emergentes en la cara y el cuello que incluyen los sitios foraminales para permitir el acceso de la neurotoxina a haces nerviosos concentrados en los puntos de salida del agujero foraminal.

5 Finalmente, de acuerdo con la invención, se proporciona una toxina botulínica en una forma farmacéuticamente segura para usar en el tratamiento de un vértigo asociado a migraña.

En la presente invención se prefieren las siguientes limitaciones:

10 De acuerdo con la presente invención, la neurotoxina presináptica es una toxina botulínica. Más particularmente, en el método de la presente invención, la toxina botulínica puede ser toxina botulínica A, B, C, D, E, F o G.

En una modalidad de la invención, la toxina botulínica es la toxina botulínica A.

15 En otra modalidad de la invención, la neurotoxina comprende una Endotoxina, preferentemente en donde la Endotoxina es una endopeptidasa derivada de la toxina botulínica.

20 Preferentemente, la toxina botulínica se diluye con solución salina, por ejemplo solución salina normal. Con mayor preferencia, la toxina botulínica se diluye en al menos aproximadamente 1 cc de solución salina por 100 unidades de toxina botulínica, por ejemplo de aproximadamente 1 cc a 10 cc de solución salina por 100 unidades de toxina botulínica.

25 Generalmente, la presente invención tiene como objetivo minimizar los efectos secundarios de la toxina botulínica presentes con las técnicas de inyección anteriores y usa un enfoque novedoso de inyección para conseguir este objetivo. Además, la presente descripción tiene como objeto aumentar la eficacia a través de múltiples tipos de cefalea con la inclusión de la migraña crónica y episódica, cefalea postraumática, cefalea poscraneotomía, cefalea de tipo tensional y cefalea por uso excesivo de medicamentos. Esta invención enfoca el medicamento en los sitios de beneficio máximo; es decir, los nervios trigéminos cervicales.

30 Por lo tanto, la presente descripción se dirige preferentemente a tratar las cefaleas por migraña con la toxina botulínica (y/o endopeptidasa) mediante el ajuste de la concentración y el volumen de la toxina para establecer la difusión óptima de toxina en áreas no relacionadas con músculo de la cabeza y el cuello, o puntos de salida de los nervios en ese sentido. Esto evita los efectos secundarios tales como la parálisis muscular y reduce las dosis en general mediante el uso de concentración alta/volumen bajo de inyecciones en los puntos de salida del nervio que resulta, además, en la reducción del dolor de la inyección debido a la expansión del tejido menos rápida tras la inyección.

35 Breve descripción de los dibujos figuras

Las ventajas y características de la presente invención se comprenderán mejor mediante la siguiente descripción cuando se considere junto con los dibujos adjuntos, en los cuales:

40 La Figura 1 es un diagrama de los sitios de inyección de acuerdo con la presente invención que muestra la fascia aponeurótica frontal (10), parietal (20) y occipital (30) en el cráneo 14;

45 La Figura 2 es un diagrama de los sitios de inyección de acuerdo con la presente invención; y se refiere específicamente al foramen palatino mayor y menor (20) que son puntos de salida de nervios para el nervio palatino y el foramen incisivo (30), un punto de salida de nervios para el nervio nasopalatino; y

La Figura 3 ilustra los puntos de salida nerviosa adecuados en la cabeza y el cuello.

Descripción detallada de la invención

50 Con respecto al primer aspecto antes mencionado de la presente descripción, se ha documentado que el traumatismo aumenta la frecuencia de la cefalea por migraña y es un factor de riesgo para la conversión de migraña episódica a crónica.

55 La ansiedad y la depresión se asocian más frecuentemente con la migraña crónica que con la migraña episódica, mientras que el traumatismo puede implicarse en el inicio o empeoramiento de la migraña. Hay varias modalidades de traumatismo diferentes que pueden involucrarse en este proceso, tales como:

1. Lesión cerrada de cráneo, esto incluye lesiones por estallido
- 60 2. Lesión abierta de cráneo, con lesiones intraparenquimatosas tales como hematomas y contusiones
3. Poscraneotomía con traumatismo secundario a efectos quirúrgicos así como también la afección subyacente
4. Traumatismo psicológico, tales como la depresión, la ansiedad, el síndrome postraumático y el trastorno de estrés
- 65 postraumático (PTSD)

5. Lesión por latigazo cervical, así como también otras lesiones en los tejidos blandos alrededor del área de la cabeza y el cuello

La Sociedad Internacional de Cefalea clasifica la cefalea y la migraña postraumática por separado. La cefalea postraumática requiere que la cefalea se inicie dentro de la primera semana del traumatismo. Si la cefalea persiste durante menos de 3 meses después de esto se denomina como una cefalea aguda postraumática. Si la cefalea persiste por más de 3 meses, se le denomina cefalea crónica postraumática. Estas cefaleas se subdividen, además, en leves, moderadas o severas en dependencia de la extensión de la lesión que causó la cefalea. Además, existe una categoría para las cefaleas atribuidas a la lesión por latigazo cervical. Las características reales de la cefalea postraumática no se describen en la clasificación, pero pueden parecerse a las características de la migraña. Además, la migraña episódica puede transformarse en migraña crónica como resultado de un traumatismo craneal. En estos casos existe una historia previa de migraña, que aumenta en frecuencia después del trauma.

Se ha informado de que casi el cuarenta por ciento (40%) de los soldados tuvieron migrañas o migrañas probables durante sus turnos de servicio, pero pocos tuvieron antecedentes de migrañas antes de su despliegue. De acuerdo con la presente invención, puede identificarse un grupo de pacientes mediante la encuesta. Por ejemplo, el diecinueve por ciento (19 %) de los 2,687 soldados encuestados al regresar del servicio cumplían los criterios para migrañas definidas, dieciocho por ciento (18 %) tenían migrañas probables y once por ciento (11 %) cefaleas de tipo no migrañoso. Aquellos con migrañas definidas tuvieron un promedio de 3,5 días/mes de migraña.

Sólo el cinco por ciento (5%) de los soldados tuvieron antecedentes de migraña antes de su despliegue en Irak.

Como ejemplo, después del regreso a casa de Irak, los soldados se enviaron a un sitio de procesamiento médico. Miembros de una brigada completaron una encuesta validada de 17 preguntas sobre cefaleas. Basado en sus respuestas a la encuesta, los soldados se dividieron en tres grupos: migrañas definidas, migrañas probables o cefaleas no migrañosas, un sistema de clasificación similar al usado en el Estudio Americano de la Migraña.

La edad media de los encuestados fue 27 años. El grupo era noventa y cinco por ciento (95%) masculino y cinco por ciento (5%) femenino.

Los soldados clasificaron sus cefaleas por migraña como una media de 6,5 en una escala de gravedad de 10 puntos, lo que duró un promedio de 5,2 horas. Sin embargo, sólo el 2% recibió triptanes, el estándar de cuidado para el tratamiento de las migrañas agudas.

Los hallazgos de una encuesta de seguimiento de 3 meses indican que muchos soldados continúan teniendo tasas elevadas de migrañas después de retornar a su país.

La selección y tratamiento de la cefalea por migraña causada externamente incluye generalmente, identificar un grupo de pacientes que tiene cefalea por migraña, y del grupo de pacientes identificado, determinar un paciente específico con una cefalea por migraña postraumática. Más tarde, al paciente seleccionado se le administra una cantidad con eficacia terapéutica de una neurotoxina presináptica de invertebrados en una forma farmacéuticamente segura a la cabeza del paciente seleccionado.

La presente descripción se dirige, además, al tratamiento de cefaleas por migraña postraumática con la toxina botulínica (y/o endopeptidasa) mediante el ajuste de la concentración y el volumen de toxina para establecer una difusión óptima de la toxina en las áreas no relacionadas con músculo de la cabeza y el cuello, tales como inyecciones de fascia al cuero cabelludo o puntos de salida de nervios en la boca y el cuello. Esta mejoría, por ejemplo, el uso de inyecciones de concentración alta/volumen bajo en los puntos de salida de los nervios y las inyecciones de concentración baja/volumen alto en la fascia sobre el cuero cabelludo, evita los efectos secundarios tales como la parálisis muscular y reduce las dosis totales.

Así, de esa manera, como se describió anteriormente, la presente descripción incluye, pero no se limita a, herida cerrada de cráneo, incluyendo lesiones por explosión; lesión abierta de cráneo, con lesiones intraparenquimatosas tales como hematomas y contusiones, poscraneotomía con traumatismo secundario a efectos quirúrgicos; traumatismo psicológico, tales como depresión, ansiedad y trastorno de estrés postraumático; y lesiones por latigazo cervical, así como también otras lesiones de tejidos blandos alrededor del área de la cabeza y el cuello.

La administración ventajosamente incluye, pero no se limita a, la inyección extramuscular de la neurotoxina de dilución adecuada (a) sobre la fascia aponeurótica para permitir que la neurotoxina se difunda en los nervios sensoriales distales, con el fin de concentrar la neurotoxina sobre la región occipital-parietal-frontal del cráneo, o (b) intraoralmente, en un agujero foraminal del ganglio esfenopalatino para permitir la difusión de la neurotoxina al ganglio, o (c) a puntos de salida de los nervios emergentes incluyendo los sitios foraminales para permitir que una dilución más concentrada de la neurotoxina acceda a los haces nerviosos concentrados en los puntos de salida de los agujeros foraminales.

La presente descripción incluye, además, el tratamiento de las cefaleas por migraña, que pueden o no ser resultado de estrés postraumático, con la toxina botulínica (y/o endopeptidasa) mediante el ajuste de la concentración y el volumen de

toxina para establecer la difusión óptima de la toxina en las áreas no relacionadas con músculos de la cabeza, tales como las inyecciones de fascia en el cuero cabelludo. Este método de tratamiento evita los efectos secundarios como la parálisis muscular y reduce las dosis en general, mediante el uso de inyecciones de baja concentración/volumen elevado en la fascia del cuero cabelludo.

5 Generalmente, se diluye la toxina botulínica: aproximadamente de 4 a 10 cc de solución salina por 100 unidades de toxina botulínica se inyecta sobre la fascia aponeurótica, no en el músculo, lo que permite que la toxina se difunda en las terminaciones nerviosas sensoriales distales que se concentran sobre las regiones occipital-parietal-frontal de la cabeza. (No hay músculo en esta localización) No hay debilidad muscular, ya que todas las inyecciones están en regiones no musculares. La toxina se difunde en un área amplia debido a la dilución; lo que permite una disminución en el número de sitios de inyección. La toxina botulínica se administra a las terminaciones nerviosas sensoriales distales 10 en el cuero cabelludo 14. Ver la Figura 1. Estas incluyen las fibras C no mielinizadas.

Es importante destacar que la presente invención usa el transporte axonal proximal de las toxinas botulínicas desde sitios distales a centrales.

15 Como se refirió anteriormente, la toxina botulínica diluida: aproximadamente 1 cc de solución salina por 100 unidades de toxina botulínica, se inyecta en el ganglio esfenopalatino, lo que permite que la toxina se difunda en las terminaciones nerviosas sensoriales distales. Esto puede usarse, además, para tratar cefaleas por migraña que resultan del estrés postraumático o de otra manera. (No hay músculo en esta localización). Alternativamente, la toxina se inyecta en un agujero foraminal del ganglio esfenopalatino. No hay debilidad muscular, ya que todas las inyecciones son en regiones no musculares.

20 Las inyecciones intraorales se realizan en la región de los agujeros foraminales del ganglio esfenopalatino. Esto permite la difusión de la toxina al ganglio sin una inyección profunda a través del músculo. Por lo tanto, pueden usarse dosis más bajas. No hay riesgo de traumatismo muscular, que incluye hemorragia intramuscular relacionada con el seguimiento de las agujas a través del músculo para alcanzar el ganglio esfenopalatino. La dilución para estas inyecciones es preferentemente de aproximadamente 1 cc de solución salina por 100 unidades de toxina botulínica, para prevenir la difusión a otras estructuras intraorales. Ver la Figura 2.

25 Existen dos posibles abordajes intraorales para el ganglio esfenopalatino. De nuevo, ver la Figura 2. El primer método intraoral implica la inserción de la aguja en la región del pliegue mucobucal (no mostrado) en el segundo molar maxilar y el avance de la aguja en una dirección posterior, superior y medial, en la región de la fosa pterigopalatina. El segundo abordaje intraoral al ganglio esfenopalatino 20 es a través del canal palatino mayor. La apertura de este se ubica entre el medio del segundo molar y el medio del tercer molar. Este sitio estará aproximadamente a 7 mm del final del paladar duro.

30 Además, las modalidades que se describen, indicadas anteriormente, usan la misma administración descrita en los procedimientos, anteriores, para suministrar endotoxinas a los mismos sitios para tratar cefaleas por migraña que resultan del estrés postraumático o de otra manera. Las endotoxinas no causan debilidad muscular, ya que están dirigidas a los nervios sensoriales, sin embargo, la técnica actual de las inyecciones intramusculares todavía puede causar efectos secundarios relacionados con el traumatismo del músculo por la aguja y la necesidad de realizar múltiples inyecciones.

35 Generalmente, un tratamiento a un paciente con cefalea por migraña de acuerdo con la presente descripción incluye el uso de una cantidad con eficacia terapéutica de una neurotoxina presináptica de invertebrados en una forma farmacéuticamente segura. La administración incluye la inyección extramuscular de la neurotoxina a los puntos de los nervios emergentes en la cabeza y el cuello para permitir el acceso de la neurotoxina a los haces nerviosos concentrados en los puntos de salida de los agujeros foraminales.

40 Finalmente, la invención se refiere al tratamiento del vértigo asociado a la migraña. El vértigo asociado a la migraña (MAV) o la migraña vertiginosa es una enfermedad reconocida que consiste en mareos y/o vértigo. Otros términos que se usan para describir esta afección incluyen migraña vestibular, vértigo migrañoso o vestibulopatía relacionada con migraña. Si bien se cree que está relacionado con la cefalea por migraña, los pacientes diagnosticados con MAV y similares no tienen la cefalea por migraña clásica, o tienen cefaleas crónicas no específicas que no se ajustan a la clasificación de migraña desarrollada por la Sociedad Internacional de Cefalea.

45 Las personas con MAV a menudo describen mareos crónicos y desequilibrio en forma de una sensación de "balanceo". A veces, los efectos vertiginosos se describen como episodios de vértigo rotacional, cambios en la visión, "nieve" visual, náuseas e intolerancia severa al movimiento. Los exámenes neurológicos (con la inclusión de neuroimágenes) a menudo son completamente normales. Los pacientes con mareos crónicos a menudo no experimentan vértigo rotacional agudo o incluso el dolor de una cefalea por migraña.

50 Los medicamentos comúnmente recetados para el vértigo incluyen clorhidrato de meclizina (Antivert), difenhidramina (Benadryl), parche transdérmico de escopolamina (Transderm-Scop) y clorhidrato de prometazina (Phenergan).

55 Por lo tanto, se proporciona toxina botulínica para su uso en la reducción de los síntomas del vértigo asociado a la migraña, o migraña vertiginosa, que comprende administrar a un ser humano que tiene dicho vértigo una cantidad con eficacia terapéutica de una neurotoxina presináptica en una forma farmacéuticamente segura, en donde el uso comprende el uso

de cualquiera de las técnicas de inyección descritas anteriormente para administrar una neurotoxina presináptica de invertebrados, por ejemplo, toxina botulínica, para reducir los síntomas de vértigo asociado a la migraña, o migraña vertiginosa.

5 También se describen los siguientes métodos de tratamiento de la cefalea por migraña:

El método, en donde la neurotoxina se administra a la cara, al cráneo y al cuello.

El método en donde la cefalea por migraña causada externamente es un trastorno de estrés postraumático (PTSD).

10

El método en donde la cefalea por migraña causada externamente es una lesión cerebral traumática (TBI).

Las técnicas actuales de inyección conocidas en la técnica usan hoy día un sistema de inundación de las estructuras potenciales implicadas en la patogénesis de la migraña con el medicamento, pero esto puede conducir a efectos secundarios no deseados. Esta invención evita esto dirigiéndose a los sitios de mayor beneficio, es decir, ver las Figuras. 1-3, con la mayor eficiencia. La técnica utiliza también ajustes en las concentraciones para establecer la difusión del medicamento en áreas no relacionadas con músculos.

15

Es importante destacar que la presente invención usa el transporte axonal proximal de las toxinas botulínicas desde sitios distales a centrales.

20

La técnica, de acuerdo con la presente invención, implica 3 modalidades de administración diferentes para permitir maximizar la dosis y, por lo tanto, el efecto sobre el sistema cervical trigeminal y el sistema ganglionar esfenopalatino; mientras que se minimizan los efectos secundarios.

25 Modalidades de inyección:

1. Diluir la toxina botulínica: aproximadamente de 4 a 10 cc por 100 unidades se inyecta sobre la fascia aponeurótica, no en el músculo, lo que permite que la toxina se difunda en las terminaciones nerviosas sensoriales distales que se concentran sobre las regiones occipital-parietal-frontal de la cabeza. (No hay músculo en esta localización). No hay debilidad muscular, ya que todas las inyecciones son en regiones no musculares. La toxina se difunde en un área amplia debido a la dilución; lo que permite una disminución en el número de sitios de inyección. La toxina botulínica se administra a las terminaciones nerviosas sensoriales distales en el cuero cabelludo. Ver la Figura 1.

30

2. Las inyecciones intraorales se realizan en la región de los agujeros foraminales del ganglio esfenopalatino, esto permite la difusión de la toxina al ganglio sin una inyección profunda a través del músculo. Por lo tanto, pueden usarse dosis más bajas. No hay riesgo de traumatismo muscular, que incluye hemorragia intramuscular relacionada con el seguimiento de las agujas a través del músculo para alcanzar el ganglio esfenopalatino. La dilución para estas inyecciones es de aproximadamente 1 cc por 100 unidades de toxina botulínica, para evitar la difusión a otras estructuras intraorales. Ver la Figura 2.

35

3. Los puntos de los nervios emergentes, que incluyen sitios de inyección foraminales y sitios de inyección foraminales profundos a la capa muscular, permiten el acceso de la toxina botulínica a los haces nerviosos concentrados en los puntos de salida y así, de esa manera, pueden lograrse dosis menores con una eficacia mejorada y menos efectos secundarios y adversos. El plexo cervical emerge de la porción posterior del músculo esternomastoideo y las inyecciones en este sitio pueden abarcar toda la distribución del plexo cervical. La dilución para estas inyecciones es de aproximadamente 1 cc por 100 unidades de toxina botulínica. La solución concentrada previene la difusión al músculo local y la colocación exacta de la aguja permite que el medicamento se administre en el sitio donde será más efectivo. Ver la Figura 3.

40

Con referencia a la Figura 3, las ramificaciones sensoriales de los nervios trigéminos (V1 oftálmico, V2 maxilar y V3 mandibular) salen del cráneo a través de tres agujeros foraminales separados; en el siguiente orden: la fisura orbitaria superior, el foramen redondo y el foramen oval.

50

V1 lleva información desde el cuero cabelludo (de la frente al vértice) párpado superior y ojo, nariz y mucosa nasal, meninges y senos frontales.

55

V2 lleva información desde el párpado inferior, mejilla, labio superior, dentición, meninges bucales y senos (etmoides y esfenoides).

V3 lleva información desde el labio inferior, dentición, mandíbula, oído externo, meninges.

60

Observe que todas las 3 divisiones suministran las meninges.

A modo de ilustración, se hacen inyecciones en los sitios 10 sobre un cuero cabelludo 14 en cada lado de la fascia aponeurótica 18 con una dilución de 4-10 cc, lo que permite una amplia difusión de la toxina botulínica, ver la Figura 1. Sin embargo, para las inyecciones de haz nervioso foraminal y emergente se usa una dilución de 1 cc para evitar la difusión a los músculos circundantes, ver las Figuras 2 y 3.

65

La anatomía foraminal es la siguiente:

Región frontal - agujero supraorbital - nervio supraorbital

Agujero supratroclear - nervio supratroclear

5 Maxilar - agujero incisivo - nervio nasopalatino (Tabique)

Palatino: agujero palatino mayor y menor - nervios palatinos mayor y menor

Maxilar - Fisura/foramen orbital inferior - nervios zigomáticos e infraorbitales y ramificación orbitaria del ganglio pterigopalatino (SPG).

10 Existen dos posibles abordajes intraorales para el ganglio Esfenopalatino. Ver la Figura 2. El primer método intraoral implica la inserción de la aguja en la región del pliegue mucobucal (no mostrado) en el segundo molar del maxilar y el avance de la aguja en una dirección posterior, superior y medial, en la región de la fosa pterigopalatina. El segundo abordaje intraoral al ganglio Esfenopalatino 20 es a través del canal palatino mayor. La apertura de este se ubica entre el medio del segundo molar y el medio del tercer molar. Este sitio estará aproximadamente a 7 mm del final del paladar duro.

15 Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar la presente invención o proporcionar antecedentes relevantes en ese sentido.

Ejemplos clínicos:

20 Primer aspecto.

Caso 1

25 Hombre de 18 años de edad regresa de Irak donde sufre una lesión cerrada de cráneo por estallido y desde entonces tiene cefaleas diarias que tienen características sugestivas de cefalea por migraña. Él no responde a los antidepresivos tricíclicos ni a los cursos de biorretroalimentación. La toxina onabotulínica se inyecta usando el protocolo aprobado por la FDA para la onabotuliumtoxinA. Él tolera bien el procedimiento. Él no tiene efectos secundarios. Después de 10 semanas no reporta cefaleas adicionales.

30 Caso 2

Hombre de 22 años de edad regresa de Irak donde sufre una lesión cerrada de cráneo por estallido y desde entonces tiene cefaleas diarias que tienen características sugestivas de cefalea por migraña. Él no responde a los antidepresivos tricíclicos ni a los cursos de biorretroalimentación. Él reúne los criterios para la migraña crónica complicada con cefalea por uso excesivo de medicamentos. Además, él no responde a numerosos medicamentos preventivos tales como Topiramato y Propranolol. Él se trata con onabotuliumtoxinA usando el protocolo de inyección PREEMPT con inyecciones en sitios fijos y de seguimiento del dolor. Dosis total dada 195 unidades. Él desarrolla dolor de cuello, ptosis de la frente y no muestra mejoría en la frecuencia de cefalea después de tres (3) ciclos de tratamiento.

40 Luego, él se trata con la concentración variable enfocada en el protocolo de inyección como se describe en esta invención.

La onabotulinumtoxinA se diluye como sigue: 100 unidades en 8 cc de solución salina normal (0,1 ml contiene 1,25 unidades) y 100 unidades en 1 cc de solución salina normal (0,1 ml contiene 10 unidades).

45 Sitios de inyección y dosificación como sigue:

Dilución de 8 cc

Fascia aponeurótica frontal 5 unidades de cada lado

Fascia aponeurótica parietal 5 unidades de cada lado

Occipital aponeurótica parietal 5 unidades de cada lado

50 Subtotal 30 unidades

Dilución 1 cc

Ángulo supramedial de la cresta orbitaria sobre los nervios supratrocleares y supraorbitales 5 unidades de cada lado del agujero infraorbital 5 unidades de cada lado

55 Foramen mental 5 unidades de cada lado

Aspecto posterior, sección media del músculo esternocleidomastoideo 5 unidades de cada lado

Foramen occipital 5 unidades de cada lado

Nervio auriculotemporal justo anterior e inferior al trago, 5 unidades de cada lado

Inyección intraoral mucosal superior al segundo molar intraoral 5 unidades de cada lado

60 Subtotal 60 unidades

Dosis total dada 100 unidades.

65 Se usa la dosis más baja de onabotulinumtoxinA, ya que el medicamento se suministra en un foco donde tendrá el mayor beneficio; es decir: no hay inundación innecesaria del medicamento en sitios no deseados. Se realizan 20 inyecciones en lugar de las más convencionales 39. Ninguno de estos sitios coincide con el protocolo de inyección PREEMPT aprobado para la migraña. Él tolera bien el procedimiento. Él no tiene efectos secundarios. El paciente no desarrolla debilidad o

dolor en el cuello ya que la musculatura del cuello no se inyecta. El paciente no desarrolla ptosis de la frente, ya que el músculo frontal no se inyecta. Después de 10 semanas no reporta cefaleas adicionales.

Caso 3

5 Hombre de 19 años de edad, regresa de Irak con una historia de cefaleas por migraña presentes en 4 días de cada semana. Él estuvo en Irak por más de un año, pero durante este tiempo no sufrió lesiones en particular ninguna lesión en el cráneo. Antes del despliegue, él no sufría dolores de cabeza. Sus cefaleas actuales son generalizadas, de naturaleza palpitante, asociadas con náuseas y fotofobia. Ello interfiere con su capacidad para trabajar. Se le evalúa como que tiene migraña crónica desencadenada por el estrés con relación a su despliegue. Él se trata con éxito con onabotulinumtoxinA de acuerdo con la metodología de inyección establecida en el Caso 1.

Caso 4

15 Mujer de 28 años está involucrada en un accidente automovilístico con un traumatismo craneal contundente que causa un hematoma epidural izquierdo agudo. A ella se le realiza una craneotomía urgente. El hematoma se evacua a través de una craneotomía parieto temporal izquierda. Se recupera gradualmente, pero su curso se complica por las cefaleas en curso sobre el hemisferio izquierdo. Estas son de naturaleza palpitante, interfieren con sus actividades y se asocian con náuseas y vómitos. Estas cefaleas se presentan casi diariamente. Ella se trata con éxito con onabotulinumtoxinA de acuerdo con la metodología de inyección descrita en el caso 1 anterior.

Aspecto 2.

Caso 1

25 Mujer de 43 años de edad, con una larga historia de migraña, sufre con cefalea veinte (20) días de cada mes y requiere medicación con triptán doce (12) días de cada mes para tratar de controlar sus cefaleas cada vez más incapacitantes. Ella reúne los criterios para la migraña crónica complicada con cefalea por uso excesivo de medicamentos. Ella no responde a numerosos medicamentos preventivos tales como Topiramato y Propranolol. Ella se trata con onabotulinumtoxinA mediante el uso del protocolo de inyección PREEMPT con inyecciones en sitios fijos y de seguimiento del dolor. Dosis total dada 195 unidades. Ella ha desarrollado dolor de cuello, ptosis de la frente y ninguna mejoría en su frecuencia de cefalea después de tres (3) ciclos de tratamiento.

35 Luego ella se trata con el protocolo de inyección enfocado, como se describió en esta invención.

La onabotulinumtoxinA se diluye como sigue: 100 unidades en 8 cc de solución salina normal (0,1 ml contiene 1,25 unidades).

Sitios de inyección y dosificación como sigue:

Dilución de 8 cc

Fascia aponeurótica frontal 5 unidades de cada lado (0,4 cc por lado)

Fascia aponeurótica parietal 5 unidades de cada lado (0,4 cc por lado)

Occipital aponeurótica 5 unidades cada lado (0,4 cc por lado)

45 Dosis total: 30 unidades

El paciente informa menos cefaleas por migraña de menor duración e intensidad. El paciente no desarrolla debilidad o dolor en el cuello ya que la musculatura del cuello no se inyecta. El paciente no desarrolla ptosis de la frente, ya que el músculo frontal no se inyecta.

50 Se usa la dosis más baja de onabotulinumtoxinA porque el medicamento se administra en un foco donde tendrá el mayor beneficio; es decir: no hay inundación innecesaria o extravasación del medicamento a sitios no deseados.

Caso 2

55 Hombre de 38 años de edad, con un historial de cefaleas por migraña crónica que se trata con éxito con la onabotulinumtoxinA usando los sitios de inyección PREEMPT. Desafortunadamente, él desarrolla degeneración en el temporal que le da una apariencia de reloj de arena debido a la toxina que afecta adversamente la región del músculo temporal. Se le consulta para revisar otras opciones de tratamiento. Debido a que los tratamientos con onabotulinumtoxinA han tenido éxito, él desea continuar con estos, pero quiere evitar los efectos secundarios que experimentó. Se trata con éxito utilizando el método de onabotulinumtoxinA descrito en la invención anterior.

65 100 unidades de onabotulinumtoxinA se diluyen en 4 cc de solución salina normal. La solución más concentrada se elige en este caso para limitar cualquier posible difusión a la región del músculo temporal. Cada 0,1 ml contiene 2,5 unidades de onabotulinumtoxinA.

Fascia aponeurótica frontal 5 unidades (2,5 unidades en 2 localizaciones aproximadamente a 1 pulgada de distancia) en cada lado (0,2 cc).

Fascia aponeurótica parietal 5 unidades (2,5 unidades en 2 localizaciones a 1 pulgada de distancia) en cada lado (0,2 cc).

Fascia aponeurótica occipital 5 unidades (2,5 unidades en 2 localizaciones a 1 pulgada de distancia) en cada lado (0,2 cc).

Total de 30 unidades.

El tratamiento se tolera bien y el paciente no desarrolla ninguna degeneración en el temporal.

Caso 3:

Hombre calvo de 64 años que tiene una larga historia de migrañas que se remonta a su adolescencia. Ahora se presenta con cefaleas que afectan principalmente al vértice de la cabeza. Estos ocurren aproximadamente 8 días al mes. Son incapacitantes, se empeoran por el movimiento de la cabeza y se asocian con la sensibilidad a la luz y al ruido. Estos se diagnostican como migraña episódica. Su examen neurológico y los estudios de imágenes cerebrales son normales para la edad. La única excepción es que tiene ptosis senil.

Las opciones de tratamiento se revisan con el paciente. Él quiere probar un enfoque preventivo para evitar estas cefaleas incapacitantes. Él quiere probar la onabotulinumtoxinA. Sin embargo, las inyecciones de los frontales están contraindicadas, ya que empeorarán la ptosis senil de la frente y además las cefaleas sólo se localizan sobre el vértice de la cabeza.

La onabotulinumtoxinA se utiliza con éxito para tratar sus cefaleas usando el método descrito en esta invención.

100 unidades de onabotulinumtoxinA se diluyen en 10 cc de solución salina normal. La toxina se levanta en jeringas de 1 cc con una aguja de calibre 30 de media pulgada que se usa para la administración en el área del vértice de la cabeza. El vértice se divide en un área de tipo rejilla con inyecciones colocadas en el centro de cada cuadrado.

Cada inyección es de 0,2 cc contiene 2 unidades de onabotulinumtoxinA: 10 cc de dilución por 100 unidades (0,1 unidad por 1 cc). La anchura del cuadrado es de una pulgada, ya que abarca el área de difusión de esta toxina diluida. La rejilla consiste en 9 cuadrados similares a un diagrama tic tac toe con cada cuadrado que mide una pulgada de manera que el área total tratada sea de 3 pulgadas por 3 pulgadas. Las inyecciones se realizan en el centro de cada cuadrado y en las 4 esquinas exteriores para un total de 13 sitios. La aguja se inserta profundamente en la fascia aponeurótica. Dosis total administrada 26 unidades. La frecuencia e intensidad de la cefalea del paciente mejoran y no hay empeoramiento de la ptosis senil de la frente.

Aspecto 3

Caso 1

Mujer de 43 años de edad, con una larga historia de migraña, sufre de cefalea veinte (20) días de cada mes y requiere tratamiento con triptán doce (12) días de cada mes para controlar sus cefaleas más incapacitantes. Ella reúne los criterios para la migraña crónica complicada con cefalea por uso excesivo de medicamentos. Ella no responde a numerosos medicamentos preventivos tales como Topiramato y Propranolol. Ella se trata con onabotulinumtoxinA mediante el uso del protocolo de inyección PREEMPT con inyecciones en sitios fijos y de seguimiento del dolor. Dosis total dada 195 unidades. Ella desarrolla dolor de cuello, ptosis de la frente y ninguna mejoría en su frecuencia de cefalea después de tres (3) ciclos de tratamiento.

Después, ella se trata con éxito con el protocolo de inyección como se describió en esta invención mediante el uso de la onabotulinumtoxinA diluida como sigue: 100 unidades en 1 cc de solución salina normal. Las inyecciones se realizan con una aguja de calibre 30 de 1 pulgada unida a una jeringa de 1 cc. La aguja se inserta a 45 grados inclinando la aguja posterior, medial y superior con el punto de entrada en el pliegue mucobucal adyacente al segundo molar del maxilar izquierdo. Se inyectan 45 unidades en la región del ganglio esfenopalatino izquierdo y 45 unidades de manera similar en la región del ganglio esfenopalatino derecho; para una dosis total de 90 unidades. El paciente no desarrolla debilidad o dolor en el cuello ya que la musculatura del cuello no se inyecta y el paciente no desarrolla ptosis de la frente, ya que el músculo frontal no se inyecta.

Caso 2

Hombre de 38 años presenta una larga historia de migrañas episódicas frecuentes. Él promedia de 10-14 días de cefalea al mes. Sus cefaleas se bloquean lateralmente y sólo involucran la región peri-orbitaria derecha. Él trabaja como mago. Él no desea usar ningún medicamento que pueda interferir con su concentración, destreza o expresiones faciales. Como resultado, él es un candidato pobre para medicamentos preventivos orales tales como topiramato que puede causar

disminución cognitiva, amitriptilina que puede causar somnolencia y Botox mediante el uso del protocolo PREEMPT, ya que esto podría resultar en cierta pérdida de la expresión facial debido a inyecciones de los músculos frontal, del ceño y prócer. El se trata con éxito mediante el uso del método de administración de la onabotulinumtoxinA descrito en esta invención, como sigue:

5 100 unidades de onabotulinumtoxinA se diluyen con 1 cc de solución salina normal. El paciente está acostado con la cabeza inclinada hacia atrás y la boca abierta de manera que el paladar de la boca sea totalmente visible. Una aguja de calibre 27, de 1,5 pulgadas de largo se inserta 7 mm posterior al borde del paladar duro entre el segundo y tercer molar inclinada hacia arriba. Se administran 25 unidades en la región del ganglio esfenopalatino bilateralmente para un total de
10 50 unidades. La aguja se inserta profundamente en el paladar duro, lo que limita cualquier debilidad del paladar. El paciente no tiene pérdida de la expresión facial por la administración de onabotulinumtoxinA en este método.

Se usa la dosis más baja de onabotulinumtoxinA, ya que el medicamento se suministra en un foco donde tendrá el mayor beneficio; es decir: no hay inundación innecesaria del medicamento en sitios no deseados.

15 Aspecto 4.

Caso 1

20 Mujer de 43 años de edad, con una larga historia de migraña, sufre de cefalea veinte (20) días de cada mes y necesita medicamento de triptán doce (12) días de cada mes para tratar de controlar las cefaleas más incapacitantes. Ella reúne los criterios para la migraña crónica complicada con cefalea por uso excesivo de medicamentos. Ella no responde a numerosos medicamentos preventivos tales como Topiramato y Propranolol. Ella se trata con onabotulinumtoxinA mediante el uso del protocolo de inyección PREEMPT con inyecciones en sitios fijos y de seguimiento del dolor. La dosis
25 total dada es de 195 unidades. Ella desarrolla dolor de cuello, ptosis de la frente y poca mejoría en su frecuencia de cefalea después de tres (3) ciclos de tratamiento.

Luego ella se trata con el protocolo de inyección como se describe en esta invención.

30 Dilución 1 cc: 100 unidades de toxina botulínica A en 1 cc de solución salina
Ángulo supramedial de la cresta orbitaria sobre los nervios supratrocleares y supraorbitales 5 unidades de cada lado
Foramen infraorbital 5 unidades de cada lado
Foramen mental 5 unidades de cada lado
35 Aspecto posterior, sección media del músculo esternocleidomastoideo 5 unidades de cada lado
Foramen occipital 5 unidades de cada lado
Nervio auriculotemporal justo anterior e inferior al trago, 5 unidades de cada lado
Inyección intraoral mucosal superior al segundo molar intraoral 5 unidades de cada lado
Dosis total dada 60 unidades.

40 El paciente no desarrolla debilidad o dolor en el cuello ya que la musculatura del cuello no se inyecta. El paciente no desarrolla ptosis de la frente, ya que el músculo frontal no se inyecta. El paciente experimenta menos dolor desde las inyecciones que desde el tratamiento convencional. Los síntomas de cefalea por migraña del paciente mejoran con menos frecuencia y menos intensidad.

45 Se usa dosis más baja de onabotulinumtoxinA, ya que el medicamento se administra en un foco donde tendrá el mayor beneficio; es decir: no hay inundación innecesaria del medicamento ni volumen de diluyentes a sitios no deseados.

Caso 2

50 Mujer de 60 años de edad con migraña episódica frecuente y fobia aguda a la aguja, se ha tratado con onabotulinumtoxinA mediante el uso del protocolo PREEMPT en el pasado. Debido a su fobia a las agujas, su método de tratamiento se cambia con un método de administración enfocada de onabotulinumtoxinA en los puntos de los nervios emergentes. Este método se elige para limitar los efectos secundarios de las inyecciones intramusculares y para lograr un alto nivel de
55 eficacia con el menor número posible de inserciones de agujas. El paciente se trata acostado. La onabotulinumtoxinA se diluye con 1 cc de solución salina normal por 100 unidades; es decir: 0,1 cc contiene 10 unidades. En cada sitio de inyección sólo se administran 0,05 cc. El menor volumen de inyección de la onabotulinumtoxinA produce menos incomodidad debido a una expansión menos rápida del tejido. Para la administración se usa una aguja de calibre 31 de media pulgada. Sin embargo, puede usarse también, una aguja de calibre 30 o calibre 32. Se inyectan los siguientes
60 sitios:

65 Se palpa la cresta ósea orbitaria. A medio camino a lo largo de la cresta, se palpa la muesca supraorbitaria. Este es un punto sensible y se correlaciona con el nervio supraorbital emergente. Después de inyectar en este sitio, la cresta se palpa sobre el aspecto superomedial, justo adyacente a la nariz, se localiza un punto sensible que se correlaciona con el nervio supratroclear. Este sitio se inyecta. La dosificación en estos dos sitios es: Ángulo supramedial de la cresta orbitaria sobre los nervios supratrocleares y supraorbitales 5 unidades (0,05cc) cada sitio y esto se repite en el lado opuesto. La dosis total administrada en estas localizaciones es de 20 unidades.

5 Se palpa la cresta infraorbitaria. En línea con el punto medio pupilar, se sigue la línea vertical inferior a una región blanda situada justo debajo del margen orbital. Esto se correlaciona con el nervio infraorbital emergente. La dosis inyectada en este sitio es de 5 unidades (0,05 cc) y ésta se repite en el lado opuesto. La dosis total administrada en estos sitios es de 10 unidades.

Se le pide al paciente que gire la cabeza hacia su hombro e incline la cabeza hacia abajo hacia el pecho. Esto activa el músculo esternomastoideo. El músculo se palpa entre el pulgar del examinador y los dedos índices.

10 El examinador agarra este músculo cuando el paciente gira la cabeza de regreso a la posición de la línea media. Se palpa el borde posterior del músculo y en la parte media del músculo esternomastoideo se localiza un punto suave. Esto se correlaciona con la rama cervical emergente, se inyecta 10 unidades (0,1) en este sitio y se repite en el lado opuesto. La dosis total administrada en estos sitios es de 20 unidades.

15 El foramen occipital se palpa a medio camino a lo largo de la cresta nugal entre la protuberancia occipital y el proceso mastoideo. Este es también un punto sensible y se correlaciona con la emergencia del nervio occipital mayor, 5 unidades de onabotulinumtoxinA, 0,05 cc, se inyectan en cada lado de la misma manera. La dosis total administrada en estos sitios es de 10 unidades.

20 El nervio auriculotemporal emergente se inyecta justo (una punta del dedo) anterior e inferior al trago y se administran 5 unidades (0,05 cc) de onabotulinumtoxinA en cada lado. La dosis total dada a estos sitios es de 10 unidades.

La dosis total administrada al paciente para este tratamiento es de 70 unidades.

25 El tamaño de aguja más pequeño, la solución de onabotulinumtoxinA más concentrada y los sitios de inyección enfocados limitan el dolor asociado con la administración. El procedimiento se tolera bien y los síntomas de cefalea por migraña se tratan con éxito.

Aspecto 5

30 Caso 1: Vértigo asociado a la migraña

Un hombre de 54 años se presentó con una larga historia de vértigo. El inicio del vértigo comenzó con episodios menores mientras el paciente estaba en la universidad. Luego se presentó agudamente con un episodio incapacitante. Al año siguiente, el vértigo se repitió periódicamente. Luego, el paciente tuvo un episodio que duró 1 mes con síntomas de giro y desequilibrio. El paciente se trabajó diagnósticamente por especialistas en oído, otólogos, neurólogos. Las pruebas de alergia fueron negativas. Todas las numerosas tomografías computarizadas y resonancias magnéticas y pruebas del oído interno demostraron ser normales sin evidencia de tumores o lesiones vasculares. Numerosos especialistas confirmaron el diagnóstico de vértigo asociado a migraña o de posible origen vascular. El tratamiento incluyó varios antihistamínicos tales como difenhidramina, clorhidrato de meclizina y escopolamina que no controlaron los síntomas de vértigo.

40 Durante los últimos 12 meses, antes de la consulta inicial, el vértigo se volvió a veces incapacitante, por lo cual el paciente se quedó en cama por períodos de 24 a 48 horas. Durante los últimos 6 meses, el paciente experimentó una frecuencia de dos episodios de vértigo al mes, cada uno duraba de 2-3 días, y luego dejaba al paciente con períodos prolongados de desequilibrio residual. El paciente se trató recientemente con un ensayo de dosis alta de prednisona sin éxito.

45 El tratamiento inicial consistió en el uso de OnabotulinumtoxinA con una dilución de 4 cc por 100 unidades. Cada inyección comprendía entre 0,1 cc (2,5 unidades) y 0,2 cc (5 unidades) que se aplicó a múltiples sitios sobre la glabella, la frente, las áreas temporales, occipitales y suboccipitales de la cabeza y el cuello. Además, las inyecciones se aplicaron a áreas del cuello con la inclusión del músculo trapecio. El número de unidades usadas en el tratamiento inicial fue de aproximadamente 150 unidades de OnabotulinumtoxinA. El paciente se vio 3 meses después e informó que los síntomas de vértigo se eliminaron completamente. El paciente se trató luego, en períodos consecutivos de intervalos de 3 meses con variaciones entre 150 - 175 unidades de onabotulinumtoxinA. El vértigo fue consistentemente eliminado con cada tratamiento. El paciente sólo informó un episodio cuando el período de tratamiento se extendió más allá de 4 meses. El paciente ha continuado las inyecciones de onabotulinumtoxinA como terapia preventiva para el vértigo.

55 Caso 2:

60 Una mujer de 58 años con vértigo crónico incapacitante se presenta para evaluación y tratamiento. Ella se ha diagnosticado con otolitos en sus canales semicirculares y un cambio en la posición de la cabeza provoca el vértigo. Si ella se da la vuelta en la cama, se despierta con vértigo severo. Ella ha probado medicamentos orales sin beneficio, tales como meclizina. Ella se trató con fuerza centrífuga por un otorrinolaringólogo sin cambios. Todos sus escaneos por MRI han sido normales.

65 Ella se trata con onabotulinumtoxinA: dilución de 2 cc por 100 unidades. Inyecciones dadas como sigue: inyecciones de 0,1 cc (5 unidades) en 5 sitios en cada músculo y área temporal, y 0,1 cc (5 unidades) en 5 sitios en cada músculo y área occipital. El procedimiento se tolera bien sin efectos secundarios. Seis semanas después, ella observa una mejora

progresiva en su vértigo. Inicialmente se requieren estímulos mayores para causar los síntomas. A las 12 semanas, ella tiene su segundo tratamiento con onabotulinumtoxinA en los mismos sitios y dosificación. Después de esto, ella desarrolla progresivamente más días sin vértigo. Como resultado, ella puede volver a trabajar como cajera.

5 la neurotoxina se difunde en los nervios sensoriales distales, con el fin de permitir la concentración sobre la región occipital-parietal-frontal de la cabeza, o
el método comprende un método para tratar un paciente humano con cefalea por migraña y dicho método comprende:
administrar al paciente una cantidad con eficacia terapéutica de una neurotoxina presináptica de invertebrados en una
forma farmacéuticamente segura;
10 la administración que comprende la inyección extramuscular intraoral de la neurotoxina en un agujero foraminal del ganglio esfenopalatino para permitir la difusión de la neurotoxina al ganglio; y

la administración es en el sistema cervical del trigémino, lo que permite el transporte axonal de la neurotoxina desde los
sitios distales a los centrales, o
15 el método comprende un método para tratar un paciente humano con cefalea por migraña y dicho método comprende:
administrar al paciente una cantidad con eficacia terapéutica de una neurotoxina presináptica de invertebrados en una
forma farmacéuticamente segura; y
la administración que comprende la inyección extramuscular de la neurotoxina a puntos nerviosos emergentes en la cara
y el cuello que incluyen los sitios foraminales para permitir el acceso de la neurotoxina a haces nerviosos concentrados
20 en los puntos de salida del agujero foraminal, o
el método comprende un método para reducir los síntomas del vértigo asociado con la migraña que comprende administrar
a un ser humano que tiene vértigo asociado con la migraña una cantidad terapéuticamente efectiva de una neurotoxina
presináptica en una forma farmacéuticamente segura.

25 2. El método de la modalidad 1 que comprende la selección y el tratamiento de la migraña causada externamente, dicho método comprende:

identificar un grupo de pacientes con cefalea por migraña;
del grupo de pacientes identificado, determinar un paciente específico con una cefalea por migraña postraumática; y
30 administrar al paciente seleccionado una cantidad con eficacia terapéutica de una neurotoxina presináptica de invertebrados en una forma farmacéuticamente segura a la cabeza del paciente seleccionado.

3. El método de la modalidad 1 que comprende un método para tratar a un paciente humano con cefalea por migraña,
dicho método comprende:

35 administrar al paciente una cantidad con eficacia terapéutica de una neurotoxina presináptica de invertebrados en una
forma farmacéuticamente segura;
la administración se realiza en el sistema cervical del trigémino para permitir el transporte de la neurotoxina de los sitios
distales a los centrales, dicha administración comprende la inyección extramuscular de la neurotoxina sobre la fascia
40 aponeurótica del cuero cabelludo, lo que permite que la neurotoxina se difunda en los nervios sensoriales distales, con el
fin de permitir la concentración sobre la región occipital-parietal-frontal del cráneo.

4. El método de la modalidad 1 que comprende un método para tratar a un paciente humano con cefalea por migraña,
dicho método comprende:

45 administrar al paciente una cantidad con eficacia terapéutica de una neurotoxina presináptica de invertebrados en una
forma farmacéuticamente segura;
la administración que comprende la inyección extramuscular intraoral de la neurotoxina en un agujero foraminal del ganglio
esfenopalatino para permitir la difusión de la neurotoxina al ganglio; y
50 la administración se realiza en el sistema cervical del trigémino, lo que permite el transporte axonal de la neurotoxina
desde los sitios distales a los centrales.

5. El método de la modalidad 1 que comprende un método para tratar a un paciente humano con cefalea por migraña,
dicho método comprende:

55 administrar al paciente una cantidad con eficacia terapéutica de una neurotoxina presináptica de invertebrados en una
forma farmacéuticamente segura; y
la administración comprende la inyección extramuscular de la neurotoxina a puntos de los nervios emergentes en la cara
y el cuello que incluyen los sitios foraminales para permitir el acceso de la neurotoxina a haces nerviosos concentrados
60 en los puntos de salida del agujero foraminal.

6. El método de la modalidad 1 que comprende un método para reducir los síntomas del vértigo asociado a la migraña
que comprende administrar a un ser humano que tiene vértigo asociado a la migraña una cantidad con eficacia terapéutica
de una neurotoxina presináptica en una forma farmacéuticamente segura.

65 7. El método de la modalidad 1 en donde dicha cefalea por migraña es una cefalea por migraña crónica.

8. El método de la modalidad 1 en donde la neurotoxina presináptica es una toxina botulínica.
- 5 9. El método de la modalidad 8 en donde la neurotoxina presináptica es una toxina botulínica A.
10. El método de la modalidad 7 en donde la neurotoxina comprende una Endotoxina.
11. El método de la modalidad 10 en donde la Endotoxina es una endopeptidasa derivada de la toxina botulínica.
- 10 12. El método de la modalidad 8 en donde la toxina botulínica se diluye con solución salina.
13. El método de la modalidad 12 en donde la toxina botulínica se diluye hasta al menos aproximadamente 1 cc de solución salina por 100 unidades de toxina botulínica.
- 15 14. Un método de acuerdo con la modalidad 1 en donde la cefalea causada externamente es un trastorno de estrés postraumático (PTSD).
- 20 15. El método de acuerdo con la modalidad 1 en donde la cefalea causada externamente es una lesión cerebral traumática (TBI).
16. El método de acuerdo con la modalidad 3 en donde la administración a la fascia aponeurótica incluye la dilución de aproximadamente 4 a 10 cc de solución salina normal por 100 unidades de toxina botulínica.
- 25 17. El método de acuerdo con la modalidad 2 en donde la neurotoxina presináptica de invertebrados es toxina botulínica y la administración comprende la inyección extramuscular de toxina botulínica (a) sobre la fascia aponeurótica para permitir que la toxina botulínica se difunda en los nervios sensoriales distales, con el fin de concentrar la toxina botulínica sobre la región occipital-parietal-frontal del cráneo, o (b) intraoralmente, en un agujero foraminal del ganglio esfenopalatino para permitir la difusión de la toxina botulínica al ganglio, o (c) a puntos emergentes de salida de los nervios con la inclusión de los sitios foraminales para permitir que la toxina botulínica acceda a los haces nerviosos concentrados en los puntos de salida de los agujeros foraminales.
- 30 18. El método de acuerdo con la modalidad 17 en donde las administraciones de acuerdo con (b) y (c) están en una dilución de aproximadamente 1 cc de solución salina normal por 100 unidades de toxina botulínica.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una toxina botulínica en una forma farmacéuticamente segura para usar en el tratamiento de un vértigo asociado a migraña.
2. La toxina botulínica para usar de conformidad con la Reivindicación 1, en donde la toxina botulínica se inyecta extramuscularmente en la fascia aponeurótica y/o en los puntos de salida de los nervios emergentes en la cara y/o el cuello.
- 10 3. La toxina botulínica para usar de conformidad con la Reivindicación 1 o 2, en donde se inyecta extramuscularmente una concentración baja/volumen alto de la toxina botulínica en la fascia aponeurótica del cuero cabelludo para concentrar la toxina botulínica en las terminaciones nerviosas sensoriales distales sobre la región occipital-parietal-frontal del cráneo.
- 15 4. La toxina botulínica para usar de conformidad con la Reivindicación 3, en donde se inyecta 4 cc a 10 cc de una solución salina normal por 100 unidades de la toxina botulínica extramuscularmente en la fascia aponeurótica del cuero cabelludo.
- 20 5. La toxina botulínica para usar de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1-4, en donde se inyecta extramuscularmente una concentración alta/volumen bajo de la toxina botulínica a los puntos de salida de los nervios emergentes en la cara y/o cuello para concentrar la toxina botulínica en las terminaciones nerviosas sensoriales distales del plexo cervical.
- 25 6. La toxina botulínica para usar de conformidad con la Reivindicación 5, en donde la concentración de la toxina botulínica es 1 cc de solución salina normal por 100 unidades.
7. La toxina botulínica para usar de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1-6, en donde la toxina botulínica se inyecta extramuscularmente a los nervios sensoriales distales de la cara y/o cuello.
- 30 8. La toxina botulínica para usar de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1-7, en donde los puntos de salida de los nervios emergentes son uno o más de los puntos de salida del nervio Auricular mayor, Auriculotemporal, Supraorbital, Supratroclear, Infratroclear, Infraorbital o Mental.
- 35 9. La toxina botulínica para usar de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1-8, en donde la toxina botulínica se inyecta extramuscularmente mediante el uso de una aguja de calibre 30, calibre 31 o calibre 32 en los puntos de salida de los nervios emergentes en la cara y/o el cuello,
- 40 10. La toxina botulínica para usar de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1-9, en donde la toxina botulínica es una toxina botulínica A o una toxina botulínica B.
11. La toxina botulínica para usar de conformidad con la Reivindicación 10, en donde la toxina botulínica A es Onabotulinumtoxin A.

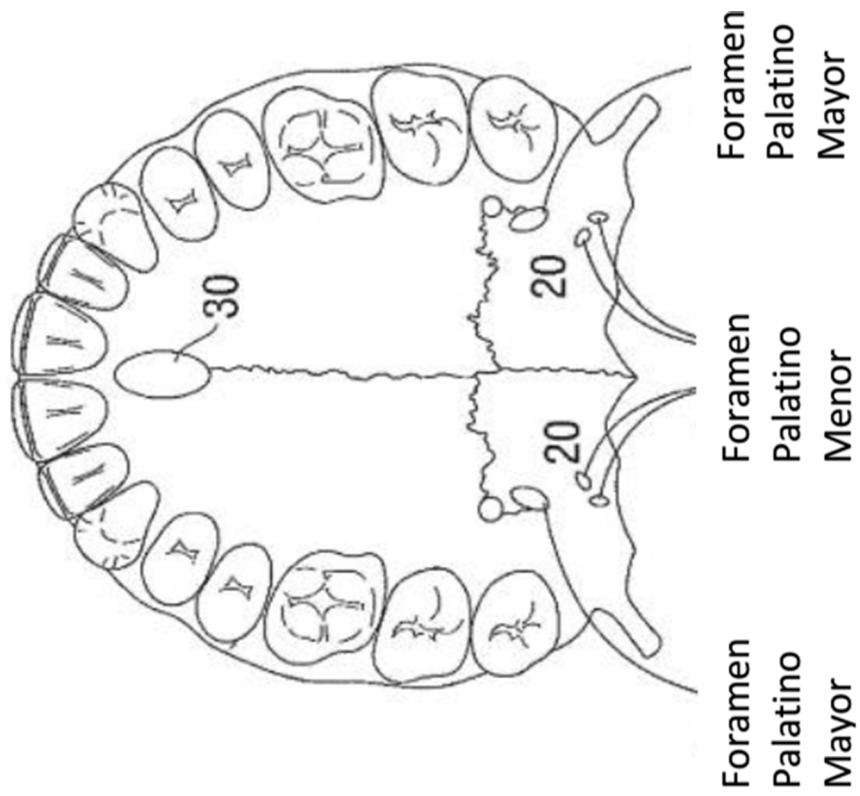


FIG. 2

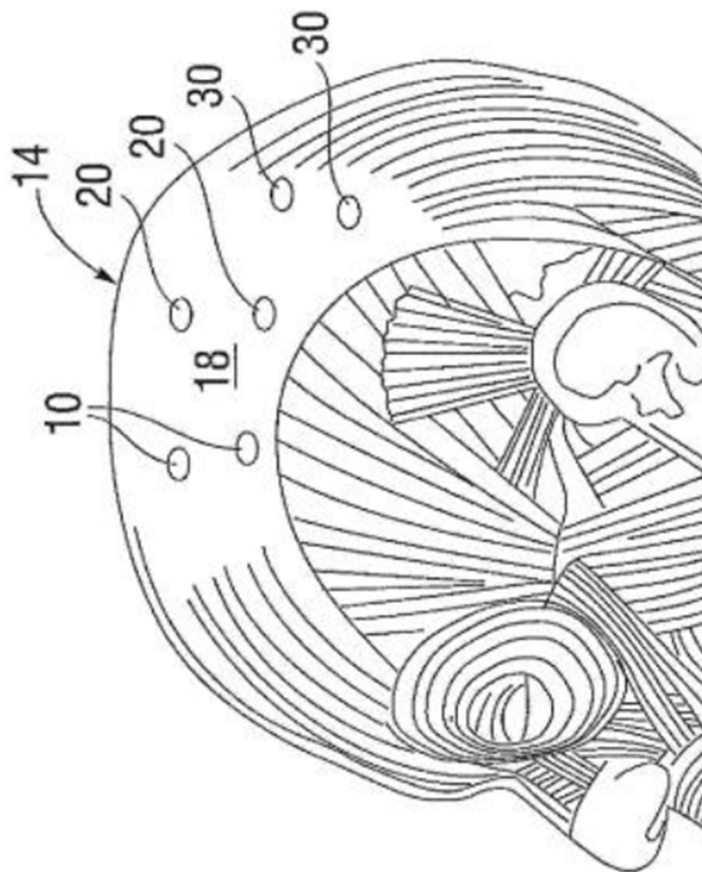


FIG. 1

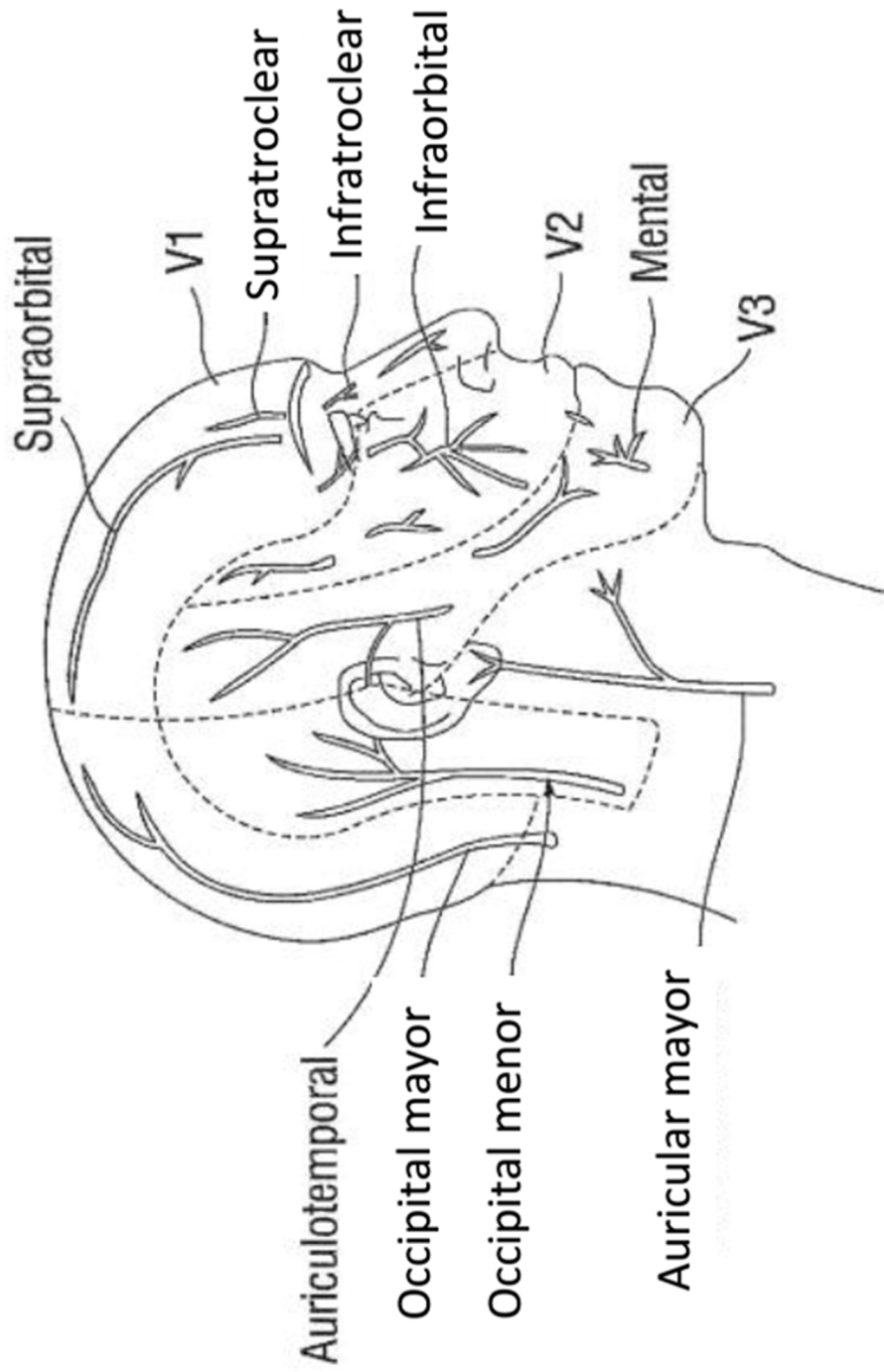


FIG. 3