



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 336 389**

⑤① Int. Cl.:
A61K 39/08 (2006.01)
A61P 25/08 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑨⑥ Número de solicitud europea: **08158950 .9**
⑨⑥ Fecha de presentación : **26.10.2004**
⑨⑦ Número de publicación de la solicitud: **1992357**
⑨⑦ Fecha de publicación de la solicitud: **19.11.2008**

⑤④ Título: **Tratamiento de trastornos neurológicos y neuropsiquiátricos con toxina botulínica.**

③⑩ Prioridad: **29.10.2003 US 515362 P**
24.03.2004 US 556150 P
26.05.2004 US 574957 P

⑦③ Titular/es: **ALLERGAN, Inc.**
2525 Dupont Drive
Irvine, California 92612, US

④⑤ Fecha de publicación de la mención BOPI:
12.04.2010

⑦② Inventor/es: **Blumenfeld, Andrew M.**

④⑤ Fecha de la publicación del folleto de la patente:
12.04.2010

⑦④ Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 336 389 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 trastornos neurológicos y neuropsiquiátricos con toxina botulínica.

5 **Antecedentes**

La presente invención está dirigida a medicamentos y procedimientos para tratar (que incluye aliviar y/o prevenir) trastornos neuropsiquiátricos y/o neurológicos, incluidos trastornos neurológicos crónicos, tales como trastornos neurológicos mediados o influenciados por el tálamo. En particular, la presente invención está dirigida a un medicamento que contiene una toxina botulínica para tratar un trastorno neuropsiquiátrico y/o neurológico crónico mediante la administración de la toxina botulínica a un nervio trigémino.

Un trastorno neurológico es un funcionamiento defectuoso del sistema nervioso central. El sistema nervioso central incluye al cerebro. El cerebro incluye el extremo dorsal de la médula espinal, la médula, el tronco encefálico, protuberancias, el cerebro y la corteza.

Epilepsia

La epilepsia describe una afección en la que una persona tiene convulsiones recurrentes debidas a un proceso crónico, subyacente. Una convulsión es un acontecimiento paroxístico debido a descargas anormales, excesivas, hipersíncronas de un agregado de neuronas del sistema nervioso central. Entre las muchas causas de la epilepsia, hay diversos síndromes de epilepsia en los que las características clínicas y patológicas son distintivas y sugieren una etiología subyacente específica. La prevalencia de la epilepsia se ha estimado en 5 a 10 personas por cada 1000 individuos. El traumatismo de cráneo grave, penetrante se asocia con un riesgo de hasta el 50% de provocar epilepsia. Otras causas de epilepsia incluyen el ictus, la infección y la susceptibilidad genética.

La terapia con fármacos antiepilépticos es el pilar del tratamiento para la mayoría de los pacientes con epilepsia y se han usado una diversidad de fármacos. Véase por ejemplo, Fauci; A.S. y col., Harrison's Principles of Internal Medicine, McGraw-Hill, 14ª Edición (1998), página 2321. El veinte por ciento de los pacientes con epilepsia son resistentes a la terapia con fármacos a pesar de los esfuerzos por encontrar una combinación de fármacos antiepilépticos eficaz. La cirugía puede entonces ser una opción. El control por medio de videoelectroencefalografía (vídeo-EEG) puede utilizarse para definir la localización anatómica del foco de las convulsiones y para correlacionar la actividad electrofisiológica anormal con las manifestaciones conductuales de las convulsiones. Los registros rutinarios del cuero cabelludo o del cuero cabelludo esfenoidal son por lo general suficientes para la localización. Para identificar lesiones estructurales se utiliza de manera rutinaria una exploración por IRM de alta resolución. Los estudios funcionales de imágenes tales como SPECT y PET son pruebas complementarias que pueden ayudar a verificar la localización de una región epileptogénica evidente con una anomalía anatómica.

Una vez identificada la presunta localización del inicio de las convulsiones, pueden usarse otros estudios, que incluyen pruebas neuropsicológicas y la prueba intracarotídea con amobarbital (prueba de Wada) para evaluar la localización del lenguaje y de la memoria y para determinar las posibles consecuencias funcionales de la extirpación quirúrgica de la región epileptogénica. En algunos casos, la extensión exacta de la resección a realizar puede determinarse realizando un mapeo cortical durante el procedimiento quirúrgico. Esto incluye registros electrofisiológicos y estimulación cortical del paciente despierto para identificar el grado de trastornos epileptiformes y la función de las regiones corticales en cuestión.

El procedimiento quirúrgico más común para los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal implica la resección del lóbulo temporal anteromedial (lobotomía temporal) o una extirpación más limitada del hipocampo y de la amígdala subyacentes. Las convulsiones focales que se presentan a partir de regiones extratemporales pueden suprimirse por medio de una resección neocortical focal. Desafortunadamente, aproximadamente el 5% de los pacientes pueden aún desarrollar complicaciones clínicamente significativas de la cirugía y aproximadamente el 30% de los pacientes tratados con lobectomía temporal aún tendrán convulsiones.

La epilepsia focal puede afectar a casi cualquier parte del cerebro y generalmente es el resultado de una lesión localizada de anomalía funcional. Un tipo de epilepsia focal es la convulsión psicomotora. La terapia actual incluye el uso de un EEG para localizar las ondas espiga anormales que se originan en las áreas de enfermedad orgánica del cerebro que predisponen a los ataques epilépticos focales, seguido por la extirpación quirúrgica del foco para prevenir ataques futuros.

60 *Dolor crónico*

Aproximadamente un tercio de una población experimentará dolor crónico. En los Estados Unidos el dolor crónico es la causa más común de incapacidad a largo plazo, que incapacita parcialmente o totalmente a aproximadamente cincuenta millones de personas. A medida que la población envejece, puede esperarse que aumente el número de personas que necesita tratamiento para el dolor crónico por trastornos de la espalda, enfermedades degenerativas de las articulaciones, afecciones reumatológicas, fibromialgia, enfermedades viscerales y cánceres.

Diversos acontecimientos tales como las lesiones tisulares pueden provocar señales de dolor para el cerebro. Estos impulsos eléctricos son llevados por finos nervios no mielinizados denominados nociceptores (fibras C) que crean sinapsis con las neuronas del asta dorsal de la médula espinal. Del asta dorsal, la señal del dolor se transmite a través del tracto espinotalámico a la corteza cerebral, donde se percibe, se localiza y se interpreta.

El dolor crónico no es sólo una versión prolongada del dolor agudo. A medida que las señales de dolor se generan de manera repetida, las vías nerviosas experimentan cambios fisicoquímicos que hacen al sistema nervioso central hipersensible a las señales del dolor y resistente a la contribución antinociceptiva. Esto se denomina sensibilización central.

La fibromialgia es un síndrome de dolor crónico que se cree se debe a la sensibilización central. Los síntomas característicos de la fibromialgia incluyen dolor generalizado, fatiga, anomalías del sueño y angustia. Los pacientes con fibromialgia muestran signos psicofísicos de hiperalgesia, que es una respuesta aumentada a los estímulos mecánicos, térmicos y eléctricos en diversos puntos sensibles o puntos gatillo. En la fibromialgia, la sensación en estos puntos sensibles es mucho más pronunciada y los pacientes tienen un umbral de dolor disminuido y responden incluso a cantidades mínimas de presión. El Simposio de Fibromialgia de Copenhague definió la fibromialgia como una situación en la que un paciente tiene al menos 11 de 18 puntos sensibles especificados, presentes en los cuatro cuadrantes del cuerpo. La hiperalgesia primaria se desarrolla en un área en la que se ha producido una lesión tisular y la hiperalgesia secundaria puede encontrarse en tejidos sin daños. Las anomalías periféricas y centrales de la nocicepción también se han descrito en la fibromialgia. Los importantes sistemas nociceptores en la piel y en los músculos parecen experimentar cambios profundos en los pacientes con fibromialgia a través de mecanismos desconocidos. Estos incluyen la sensibilización del receptor vainilloide, de receptores de canales iónicos sensibles a los ácidos y receptores de purinas. Los mediadores tisulares de los factores de inflamación y del crecimiento de los nervios pueden excitar estos receptores y causar extensos cambios en la sensibilidad al dolor, pero los pacientes con fibromialgia carecen de indicios coherentes para las anomalías inflamatorias de los tejidos blandos. Por consiguiente, investigaciones recientes se han centrado en los mecanismos del sistema nervioso central del dolor en la fibromialgia. Los tratamientos para la fibromialgia incluyen inyecciones de esteroides en los puntos gatillo y medicaciones tales como antidepresivos tricíclicos, neurontin y narcóticos, pero todos estos tienen efectos secundarios negativos.

Dolor postictus

El dolor puede ser debilitante y no es infrecuente atribuir el dolor generalizado en los ancianos a la osteoartritis dentro de las estructuras espinales de la columna y de las articulaciones periféricas o a otras afecciones musculoesqueléticas. Sin embargo, si el dolor es generalizado y exhibe características neuropáticas, tales como disestesias (sensaciones de ardor mal localizadas que se presentan después de aplicar un estímulo), alodinia (provocada por los estímulos que normalmente no son dolorosos o el dolor que se presenta en un área diferente a la estimulada), hiperpatía (dolor aumentado por estímulos normalmente dolorosos) e hiperalgesia, puede ser el resultado de una lesión o de un trastorno tal como el Síndrome del Dolor Talámico o Dolor Central Postictus (CPSP) que se origina en el sistema nervioso central. La fuente del dolor es a través del tálamo, el centro de procesamiento sensorial dentro del sistema nervioso central.

Un ictus es el resultado de la pérdida de suministro de sangre a una parte del cerebro y puede dar lugar a debilidad y dificultades del habla. El CPSP se desarrolla en aproximadamente el 8% de los pacientes con ictus, presentándose en el plazo de uno a seis meses tras el ictus. Los analgésicos comunes con frecuencia no tienen ningún efecto en este dolor, aunque algunas medicaciones desarrolladas para la epilepsia y la depresión pueden reducir dolor tras los ictus. El CPSP se ha tratado también con lidocaína intravenosa u opioides orales, así como con amitriptilina, carbamazepina, tegretol y lamotrigina, pero estas medicaciones tienen efectos secundarios adversos.

Síndrome de dolor regional

El síndrome de dolor regional complejo (CRPS) (también llamado Síndrome de distrofia simpático refleja) es una afección crónica caracterizada por dolor ardiente grave, cambios patológicos en huesos y piel, sudoración excesiva, hinchazón de tejidos y sensibilidad extrema al tacto. El síndrome es un trastorno nervioso que se presenta en el sitio de una lesión (más frecuentemente en los brazos o las piernas), y el trastorno es único en que afecta simultáneamente los nervios, la piel, los músculos, los vasos sanguíneos y los huesos. Se presenta especialmente después de lesiones por impactos de elevada velocidad tales como los causados por balas o por metralla. Sin embargo, puede presentarse sin herida evidente. Se cree que el CRPS es el resultado de la disfunción en el sistema nervioso central o periférico. El CRPS I está provocado con frecuencia por lesiones tisulares; el término describe a todos los pacientes con los síntomas anteriores pero sin herida nerviosa subyacente. Los pacientes con CRPS II experimentan los mismos síntomas pero sus casos se asocian claramente a una herida nerviosa. El CRPS puede aparecer en cualquier edad pero es más común entre las edades de 40 y 60 años, aunque el número de casos de CRPS entre adolescentes y adultos jóvenes está aumentando. El CRPS afecta a hombres y a mujeres, aunque la mayoría de los expertos están de acuerdo en que es más común en mujeres jóvenes. Un signo visible de CRPS cerca del sitio de la herida es la piel de color rojo brillante, caliente, que más tarde se vuelve fría y azulada.

El dolor que refieren los pacientes es desproporcionado con relación a la gravedad de la herida y empeora, más que mejorar, con el tiempo. Finalmente las articulaciones se vuelven rígidas por la falta de uso, y la piel, los músculos y los huesos se atrofian. Los síntomas del CRPS varían en gravedad y duración, y el tratamiento temprano con frecuencia

da lugar a la remisión. Si se retrasa el tratamiento, sin embargo, el trastorno puede propagarse rápidamente a todo el miembro, y los cambios en huesos y músculos pueden llegar a ser irreversibles. En el 50 por ciento de los casos de CRPS, el dolor persiste durante más de 6 meses y a veces durante años. Los médicos utilizan una diversidad de fármacos para tratar el CRPS. La elevación de la extremidad y la fisioterapia también se utilizan para tratar el CRPS. La inyección de un anestésico local es generalmente la primera etapa en el tratamiento. La TENS (estimulación eléctrica transcutánea), un procedimiento en el que se aplican breves pulsos de electricidad a las terminaciones nerviosas debajo de la piel, ha ayudado a algunos pacientes a aliviar el dolor crónico. En algunos casos, se realiza la simpatectomía quirúrgica o química (interrupción del(los) nervio(s) afectado(s) del sistema nervioso simpático) para aliviar el dolor, pero estos tratamientos pueden también destruir otras sensaciones.

10 *Dolor del miembro fantasma*

El dolor del miembro fantasma es una sensación consciente de un miembro doloroso, después de la amputación del miembro. El cerebro crea un “mapa del cuerpo entero” que permanece intacto aún cuando una parte del cuerpo ya no existe y la sensación o el dolor fantasma pueden ser el resultado de los mensajes que envía el cerebro permanentemente a los miembros que ya no están presentes. El dolor o las sensaciones fantasma pueden variar en tipo e intensidad. Por ejemplo, una forma leve puede experimentarse como un dolor punzante, agudo e intermitente que causa una sacudida del miembro en reacción al dolor. Un ejemplo de un tipo más grave puede ser la sensación que el miembro faltante se está aplastando. Normalmente, el dolor del miembro fantasma disminuye en frecuencia e intensidad con el tiempo. Para una pequeña cantidad de personas amputadas, sin embargo, el dolor del miembro fantasma puede llegar a ser crónico y debilitante por la frecuencia y la gravedad del dolor. Los anestésicos tales como la lidocaína, marcaína, novocaína, pontocaína y xilocaína se usan con frecuencia para evitar que las células nerviosas transmitan mensajes de dolor y aliviar de esta manera los puntos gatillo y reducir el dolor del muñón, pero sus efectos son transitorios. Los antiinflamatorios (acetaminofeno, aspirina, ibuprofeno), los antidepresivos (Amitriptilina, Elavil, Parnelor, Paxil, Prozac, Zolof), los anticonvulsivos (Tegratol, Neurontin) y los narcóticos (Codeína, Demerol, Morfina, Percodan, Percocet) son otras medicaciones también usadas para tratar el dolor fantasma, pero éstas tienen frecuentemente efectos secundarios adversos.

30 *Dolor de la enfermedad desmielinizante*

Las enfermedades desmielinizantes tales como la esclerosis múltiple (MS), la leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML), la leucoencefalopatía necrotizante diseminada (DNL), la encefalomyelitis aguda diseminada y la enfermedad de Schilder son enfermedades inflamatorias, crónicas adquiridas que dan lugar a la destrucción de la mielina, el aislamiento graso que normalmente recubre las fibras nerviosas que ayuda en la transmisión de los impulsos nerviosos. La desmielinización da lugar a la transmisión deteriorada de los potenciales de acción a lo largo de los axones expuestos, produciendo una multiplicidad de deficiencias neurológicas, por ejemplo, pérdida sensorial, debilidad, pérdida de visión, vértigo, descoordinación, trastornos de esfínteres y alteración cognitiva. La MS se caracteriza normalmente por un curso de recaída-remisión en los estadios tempranos, con recuperación completa o casi completa, inicialmente. Con el tiempo, la enfermedad entra en una fase progresiva irreversible de déficit neurológico. Las recaídas agudas son causadas por la desmielinización inflamatoria, mientras que la progresión de la enfermedad se piensa que es el resultado de la pérdida axonal. El proceso de la enfermedad afecta las vías de fibras mielinizadas, tales como los nervios ópticos y las vías de la materia blanca del cerebro y de la médula espinal. Esto puede dar lugar a una diversidad de síntomas, tales como trastornos visuales, disfunción de vejiga, de intestino o sexual, debilidad motora y espasticidad, síntomas sensoriales (entumecimiento, disestesia), síntomas cerebelosos (temblor y ataxia) y otros síntomas (fatiga, deterioro cognitivo y complicaciones psiquiátricas). Las terapias usadas para tratar los trastornos desmielinizantes pueden clasificarse como terapias de modificación de la enfermedad, fármacos usados en exacerbaciones agudas y fármacos usados para tratar las complicaciones de la enfermedad. Hasta ahora, no se ha encontrado ninguna terapia de modificación de la enfermedad que detenga la progresión de la enfermedad o mejore el estado neurológico.

Por esta razón, el principal soporte del tratamiento sigue siendo el manejo sintomático. Las terapias actuales influyen predominantemente en el sistema inmunológico y están dirigidas a los procesos inflamatorios que están implicados en la patología de la enfermedad. Los interferones beta (interferón beta-1b, conocido como Betaferon), el acetato del glatiramer (Copaxone) y la mitoxantrona se han utilizado por sus efectos inmunomoduladores. Estos incluyen la inhibición de la proliferación de leucocitos y la presentación de antígenos, la inhibición de la migración de los linfocitos T a través de la barrera hematoencefálica y la modulación de la producción de citocinas para producir un ambiente antiinflamatorio. Los esteroides orales, tales como la prednisolona, pueden ser eficaces para acortar los ataques agudos de MS. Otras terapias potenciales están sometándose a la evaluación clínica, incluidas la vacunación con linfocitos T, la interleucina 10, los inhibidores de metaloproteinasas de la matriz, la plasmaféresis, la vitamina D, el ácido retinoico, el ganciclovir, el valaciclovir, el trasplante de médula ósea y el trasplante autólogo de células madre.

Como se indicó, están disponibles diversos tratamientos terapéuticos como tratamientos para diversos trastornos neurológicos, tales como los trastornos mediados por vía talámica. Sin embargo, estos tratamientos terapéuticos tienen varios efectos secundarios adversos. Estos efectos secundarios pueden atribuirse al hecho de que los agentes farmacéuticos se administran típicamente por vía sistémica, y por consiguiente, los agentes tienen una acción relativamente no específica con respecto a los diversos sistemas biológicos del paciente. Por ejemplo, la administración de benzodiazepinas puede dar lugar a sedación y a relajación muscular. Además, puede desarrollarse tolerancia a estos fármacos, así como también pueden desarrollarse convulsiones por abstinencia. Las estrategias terapéuticas actuales también requieren la administración constante y repetida de los agentes para alcanzar los efectos deseados.

Trastornos neuropsiquiátricos

Un trastorno neuropsiquiátrico es una alteración neurológica que se etiqueta típicamente según cuál de las cuatro facultades mentales esté afectada. Por ejemplo, un grupo de trastornos neuropsiquiátricos incluye los trastornos del pensamiento y de la cognición, tales como la esquizofrenia y el delirio. Un segundo grupo de trastornos neuropsiquiátricos incluye trastornos del humor, tales como los trastornos afectivos y la ansiedad. Un tercer grupo de trastornos neuropsiquiátricos incluye trastornos del comportamiento social, tales como los defectos del carácter y los trastornos de la personalidad. Y un cuarto grupo de trastornos neuropsiquiátricos incluye trastornos del aprendizaje, de la memoria y la inteligencia, tales como el retraso mental y la demencia. Por consiguiente, los trastornos neuropsiquiátricos abarcan la esquizofrenia, el delirio, la enfermedad de Alzheimer, la depresión, la manía, los trastornos de déficit de atención, la adicción a drogas, la demencia, la agitación, la apatía, la ansiedad, la psicosis, los trastornos de la personalidad, los trastornos bipolares, los trastornos obsesivo-compulsivos, los trastornos de la alimentación, los trastornos del estrés postraumático, la irritabilidad y la desinhibición.

15 *Esquizofrenia*

La esquizofrenia es un trastorno que afecta aproximadamente al uno por ciento de la población mundial. Tres síntomas generales de la esquizofrenia se denominan a menudo síntomas positivos, síntomas negativos y síntomas desorganizados. Los síntomas positivos pueden incluir los delirios (creencias anormales), las alucinaciones (percepciones anormales) y el pensamiento desorganizado. Las alucinaciones de la esquizofrenia pueden ser auditivas, visuales, olfativas o táctiles. El pensamiento desorganizado puede manifestarse en sí mismo en pacientes esquizofrénicos por el discurso inconexo y la incapacidad para mantener procesos lógicos del pensamiento. Los síntomas negativos pueden representar la ausencia del comportamiento normal. Los síntomas negativos incluyen el abatimiento emocional o ausencia de expresión y pueden estar caracterizados por introversión social, energía disminuida, motivación disminuida y actividad disminuida. La catatonia puede también asociarse con síntomas negativos de la esquizofrenia. Los síntomas de la esquizofrenia deben persistir continuamente con una duración de aproximadamente seis meses para que se diagnostique al paciente como esquizofrénico. Según los tipos de síntomas que un paciente revela, la esquizofrenia puede clasificarse en subtipos que incluyen la esquizofrenia catatónica, la esquizofrenia paranoide y la esquizofrenia desorganizada.

Los cerebros de los pacientes esquizofrénicos se caracterizan con frecuencia por los ventrículos laterales agrandados, que pueden estar asociados con una reducción del hipocampo y un aumento en el tamaño de los ganglios basales. Los pacientes esquizofrénicos pueden también tener agrandado el tercer ventrículo y ensanchamiento de los surcos. Estas caracterizaciones anatómicas señalan una reducción en el tejido cortical.

Aunque no se conoce con exactitud la causa de la esquizofrenia, hay varias hipótesis. Una hipótesis es que la esquizofrenia está asociada con la actividad aumentada de la dopamina dentro de las áreas cortical y límbica del cerebro. Esta hipótesis está respaldada por los efectos terapéuticos alcanzados por los fármacos antipsicóticos que bloquean ciertos receptores de la dopamina. Además, el uso de anfetaminas puede asociarse con síntomas psicóticos análogos a la esquizofrenia, y se sabe que las anfetaminas actúan en los receptores de la dopamina.

Los ejemplos de fármacos antipsicóticos que pueden utilizarse para tratar a pacientes esquizofrénicos incluyen las fenotiazinas, tales como clorpromazina y trifluopromazina; los tioxantenos, tales como clorprotixeno; flufenazina; las butirofenonas, tales como haloperidol; loxapina; mesoridazina; molindona; quetiapina; tiotixeno; trifluoperazina; perfenazina; tioridazina; risperidona; las dibenzodiazepinas, tales como clozapina; y olanzapina. Aunque estos agentes pueden aliviar los síntomas de la esquizofrenia, su administración puede dar lugar a efectos secundarios indeseables que incluyen síntomas análogos a la enfermedad de Parkinson (temblor, rigidez muscular, pérdida de expresión facial); distonía; desasosiego; discinesia tardía; aumento de peso; problemas de la piel; sequedad de boca; estreñimiento; visión borrosa; somnolencia; dificultades del habla y agranulocitosis.

Se cree que los fármacos antipsicóticos actúan principalmente en los receptores de la dopamina con una afinidad particular para los receptores D₂, D₃ y D₄. Se cree que los receptores D₃ y D₄ pueden tener una afinidad más alta para ciertos antipsicóticos, tales como clozapina, comparado con los otros. Los cerebros de los pacientes esquizofrénicos parecen tener mayor número de receptores D₂ en el núcleo caudado, núcleo accumbens (estriado ventral) y el tubérculo olfatorio.

Las neuronas dopaminérgicas pueden organizarse en cuatro subsistemas principales: el sistema tuberoinfundibular; el sistema nigroestriatal; el sistema mesolímbico; y el sistema mesocortical. El sistema dopaminérgico tuberoinfundibular se origina en los cuerpos celulares del núcleo arcuado del hipotálamo y se proyecta al tallo pituitario. Este sistema puede estar involucrado en anomalías neuroendócrinas secundarias en la esquizofrenia. El sistema dopaminérgico nigroestriatal se origina en la sustancia negra y se proyecta principalmente al putamen y al núcleo caudado. El sistema dopaminérgico mesolímbico se origina en el área tegmental ventral y se proyecta al componente mesial del sistema límbico, que incluye el núcleo accumbens, los núcleos de la *stria terminalis*, partes de la amígdala y del hipocampo, los núcleos septal lateral, y la corteza mesial frontal, cingulada anterior y entorrinal. El núcleo accumbens es un sitio de convergencia de la amígdala, el hipocampo, el área entorrinal, el área cingulada anterior y partes del lóbulo temporal. Por consiguiente, la proyección del sistema dopaminérgico mesolímbico puede modular y transformar la información transportada desde el núcleo accumbens al tabique, al hipotálamo, al área cingulada anterior y a los lóbulos frontales, y la modulación hiperactiva de la salida del núcleo accumbens a estas áreas puede contribuir con síntomas

positivos asociados a la esquizofrenia. El sistema dopaminérgico mesocortical se origina en el área ventral tegmental y se proyecta al neocórtex y de manera importante a la corteza prefrontal. Este componente puede ser importante en los síntomas negativos de la esquizofrenia.

5 El área tegmental ventral, que es la fuente de origen de la entrada dopaminérgica al núcleo accumbens, recibe una entrada colinérgica de los núcleos pedunculopontinos del tronco cerebral. El núcleo pedunculopontino proporciona una entrada colinérgica excitadora al área ventral tegmental (Clarke y col., Innervation of substantia nigra neurons by cholinergic afferents from the pedunculopontine nucleus in the rat. *Neuroanatomical and electrophysiological evidence, Neuroscience*, 23:1011-1019, 1987). Se ha informado que los pacientes esquizofrénicos tienen un número
10 aumentado de neuronas colinérgicas en los núcleos pedunculopontinos (García-Rill y col., Mesopontine neurons in schizophrenia, *Neuroscience*, 66(2):321-335, 1995). Sin embargo, estos resultados no se confirmaron en un estudio (German y col., Mesopontine cholinergic and non-cholinergic neurons in schizophrenia, *Neuroscience*, 94(1):33-38, 1999).

15 *Manía*

La manía es una forma sostenida de euforia que afecta a millones de personas en los Estados Unidos que sufren depresión. Los episodios maníacos pueden estar caracterizados por un humor elevado, expansivo, o irritable que dura varios días, y está acompañado a menudo por otros síntomas, por ejemplo, hiperactividad, excesiva locuacidad, intrusismo social, energía aumentada, presión de ideas, grandiosidad, distractibilidad, necesidad de sueño disminuida e imprudencia. Los pacientes maníacos pueden también experimentar delirios y alucinaciones.

Los trastornos depresivos pueden involucrar a los sistemas neuronales serotoninérgico y noradrenérgico en base a los regímenes terapéuticos actuales que están dirigidos a los receptores de serotonina y noradrenalina. Las vías serotoninérgicas se originan de los núcleos del rafe del tronco cerebral, y las vías noradrenérgicas se originan en el *locus ceruleus*. La disminución de la actividad eléctrica de las neuronas en el *locus ceruleus* puede asociarse con los efectos mediados por las medicaciones para la depresión.

La manía puede ser el resultado de un desequilibrio en ciertos mensajeros químicos dentro del cerebro. Se ha
30 propuesto que la manía se atribuye a un descenso de la acetilcolina. Un descenso de acetilcolina puede dar lugar a un nivel relativamente mayor de norepinefrina. Se ha informado que la administración de fosfatidilcolina alivia los síntomas de la manía.

35 *Ansiedad*

Los trastornos de ansiedad pueden afectar aproximadamente entre el diez y el treinta por ciento de la población, y pueden caracterizarse por la presentación frecuente de síntomas de miedo que incluyen el despertar, desasosiego, reactividad aumentada, sudoración, taquicardia, tensión arterial aumentada, sequedad de boca, un deseo de correr o de escapar, y comportamiento evasivo. La ansiedad generalizada persiste durante varios meses, y se asocia con tensión
40 motora (temblor, movimientos nerviosos, dolores musculares, desasosiego); hiperactividad autonómica (respiración entrecortada, palpitaciones, taquicardia, sudoración, manos frías), y vigilancia y exploración (sensación de estar en el límite, respuesta exagerada de susto, dificultad para concentrarse).

Las benzodiazepinas, que aumentan los efectos inhibidores del receptor de tipo A del ácido gamma aminobutírico (GABA), se utilizan con frecuencia para tratar la ansiedad. La buspirona es otro tratamiento eficaz para la ansiedad.

Enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer es un trastorno degenerativo del cerebro caracterizado por síntomas neuropsiquiá-
50 tricos cognitivos y no cognitivos, que explican aproximadamente el 60% de todos los casos de demencia para los pacientes con más de 65 años de edad. Los síntomas psiquiátricos son comunes en la enfermedad de Alzheimer, con psicosis (alucinaciones y delirios) presente en aproximadamente el cincuenta por ciento de los pacientes afectados. De manera similar a la esquizofrenia, los síntomas psicóticos positivos son comunes en la enfermedad de Alzheimer. Los delirios se presentan típicamente más con frecuencia que las alucinaciones. Los pacientes de Alzheimer pueden también exhibir síntomas negativos, tales como desinterés, apatía, sensibilidad emocional disminuida, pérdida de volición e iniciativa disminuida.

Los pacientes con enfermedad de Alzheimer pueden también exhibir agrandamiento del tercer ventrículo y de los ventrículos laterales así como atrofia de estructuras temporales.

Es posible que los síntomas psicóticos de la enfermedad de Alzheimer impliquen un cambio en la concentración de dopamina o de acetilcolina, que pueden aumentar un equilibrio dopaminérgico/colinérgico, dando como resultado de esta manera el comportamiento psicótico. Por ejemplo, se ha propuesto que una liberación aumentada de dopamina puede ser responsable de los síntomas positivos de la esquizofrenia. Esto puede dar lugar a una interrupción posi-
65 va del equilibrio dopaminérgico/colinérgico. En la enfermedad de Alzheimer, la reducción de neuronas colinérgicas reduce eficazmente la liberación de acetilcolina dando como resultado una interrupción negativa del equilibrio dopaminérgico/colinérgico. De hecho, los agentes antipsicóticos que se utilizan para aliviar la psicosis de la esquizofrenia son también útiles para aliviar la psicosis en los pacientes de Alzheimer.

Varios de los síntomas asociados con trastornos neuropsiquiátricos parecen estar, al menos en parte, atribuidos a la hiperexcitabilidad (es decir, a la sensibilización a los impulsos aferentes de los nervios periféricos) de las neuronas dentro del cerebro. Esta interpretación está respaldada por la farmacología asociada con los tratamientos terapéuticos actuales. Por ejemplo, muchos de los tratamientos antipsicóticos están dirigidos a interferir en la unión de la dopamina a los receptores de dopamina, como se discutió anteriormente. De manera similar, la manía y la ansiedad se tratan frecuentemente con benzodiazepinas, que aumentan los efectos inhibidores de la inhibición mediada por GABA. La Patente de EEUU N° 6.306.403 describe la administración intracranéana de una toxina botulínica para tratar diversos trastornos del movimiento. Además, se sabe que pueden usarse procedimientos estereotácticos para administrar un compuesto farmacéutico a un área concreta del cerebro para aliviar satisfactoriamente un temblor parkinsoniano. Véase por ejemplo, Pahapill P.A., y col., Tremor arrest with thalamic microinjections of muscimol in patients with essential tremor, *Ann Neur* 46(2); 249-252 (1999).

Sin embargo, los actuales tratamientos terapéuticos dan como resultado efectos secundarios adversos graves. Estos efectos secundarios pueden atribuirse al hecho de que los agentes farmacéuticos se administran típicamente por vía sistémica y, por consiguiente, los agentes tienen una acción relativamente inespecífica con respecto a los diversos sistemas biológicos del paciente. Por ejemplo, la administración de benzodiazepinas puede dar lugar a sedación y a relajación muscular. Además, puede desarrollarse tolerancia a estos fármacos, así como también pueden desarrollarse convulsiones por abstinencia. Las estrategias terapéuticas actuales también requieren la administración constante y repetida de los agentes para alcanzar los efectos deseados.

Nervio trigémino

El nervio trigémino tiene tres ramas principales, una serie de ramas más pequeñas y es el gran nervio sensorial de la cabeza y el cuello, que lleva señales de tacto, temperatura, dolor y propiocepción (sentido de la posición) de la cara y del cuero cabelludo al tronco cerebral. Las fibras sensoriales del trigémino se originan en la piel, se dirigen hacia el ganglio del nervio trigémino (un cuerpo celular del nervio sensorial), pasan a través del ganglio del nervio trigémino y siguen el recorrido dentro del nervio trigémino hacia el núcleo sensorial del nervio trigémino situado en el tronco cerebral.

Los tres ramas principales del nervio trigémino son las ramas oftálmica (V_1 , sensorial), maxilar (V_2 , sensorial) y mandibular (V_3 , sensorial y motora). La gran raíz sensorial del trigémino y una raíz más pequeña motora del trigémino salen del tronco cerebral en la superficie medio lateral del puente de Varolio. La raíz sensorial termina en mayor de los núcleos de los nervios craneales que se extiende desde el puente de Varolio hasta el final del segundo nivel cervical de la médula espinal. La raíz sensorial se junta con el ganglio del nervio trigémino o semilunar entre las capas de la duramadre en una depresión en la base de la fosa craneana media. La raíz motora del trigémino se origina en las células situadas en el núcleo motor masticador del nervio trigémino localizado en el puente medio del tronco cerebral. La raíz motora pasa a través del ganglio del nervio trigémino y se combina con la raíz sensorial correspondiente para convertirse en el nervio mandibular. Se distribuye a los músculos de la masticación, al músculo milohioideo y al vientre anterior del digástrico. Las tres ramas sensoriales del nervio trigémino provienen de los ganglios para formar las tres ramas del nervio trigémino. Las ramas oftálmica y maxilar recorren la pared del seno cavernoso justo antes de dejar el cráneo. La rama oftálmica viaja a través de la fisura orbital superior y pasa a través de la órbita para alcanzar la piel de la frente y de la parte superior de la cabeza. El nervio maxilar entra en el cráneo a través del agujero redondo vía la fosa pterigopalatina. Sus ramas sensoriales alcanzan la fosa pterigopalatina vía la fisura orbital inferior (cara, mejilla y dientes superiores) y el canal pterigopalatino (paladar blando y duro, cavidad nasal y faringe). También hay ramas sensoriales meníngeas que entran en el ganglio del nervio trigémino dentro del cráneo. La parte sensorial del nervio mandibular está compuesta por ramas que pueden llevar información sensorial general desde las membranas mucosas de la boca y de la mejilla, los dos tercios anteriores de la lengua, los dientes inferiores, la piel de la mandíbula inferior, lateral de la cabeza y del cuero cabelludo y de las meninges de las fosas craneales anterior y media.

Los núcleos sensoriales del nervio trigémino están localizados dentro del tronco cerebral, en el puente dorsolateral. El tracto mesencefálico y el núcleo motor del nervio trigémino se encuentran en posición más medial. El pedúnculo cerebeloso superior se encuentra en posición posterior. Es continuo hacia la parte inferior con el núcleo espinal del nervio trigémino que se extiende al interior de la médula. Hacia la parte superior, los núcleos sensoriales en cada lado son continuos con el núcleo mesencefálico.

En gran medida, los núcleos sensoriales del nervio trigémino reciben fibras aferentes (entrada sensorial) de: (1) la división oftálmica del nervio trigémino (por ejemplo, sensación general del área supraorbital, córnea, iris, senos del etmoides), (2) la división maxilar del nervio trigémino (por ejemplo, sensación de la sien, mejilla, cavidad oral, faringe superior), y (3) la división mandibular del nervio trigémino (por ejemplo, sensación de la fosa craneal media, mejilla inferior, dos tercios anteriores de la lengua, barbilla), (4) el nervio facial (por ejemplo, sensación del conducto auditivo externo), (5) el nervio glossofaríngeo (por ejemplo, sensación general del oído medio, amígdalas, orofaringe, tercio posterior de la lengua), (6) el nervio vago (ramas auricular, meníngea, laríngea interna y laríngea recurrente).

Por consiguiente, las principales neuronas en el ganglio del nervio trigémino hacen sinapsis en el núcleo sensorial del nervio trigémino principal y en el núcleo del nervio trigémino espinal en el tronco cerebral. El núcleo espinal del sistema del nervio trigémino se extiende hacia la columna cervical superior, donde existen conexiones con dermatomas cervicales. Estos dermatomas están inervados por el plexo cervical, que tiene ramas sensoriales desde C1 hasta C4.

El nervio trigémino también inerva receptores de tensión en los músculos de la masticación. Los cuerpos celulares de estas neuronas están en el núcleo del nervio trigémino mesencefálico en el cerebro medio y protuberancias.

Según se indica en la Figura 1, las neuronas del trigémino ascendentes (aférentes) de segundo orden del núcleo del nervio trigémino sensorial, y las neuronas ascendentes de segundo orden del núcleo del nervio trigémino espinal ascienden y forman sinapsis en el tálamo. Las proyecciones desde el tálamo son para la representación facial de la corteza sensorial. Las proyecciones centrales desde el núcleo del nervio trigémino mesencefálico son para la corteza motora. Las proyecciones talámicas hacia la corteza sensorial siguen una organización somatotópica. La mano y la cara tienen una representación desproporcionadamente mayor en un mapa del homúnculo. Este mapa del cuerpo no es estático, está controlado de manera dinámica por el patrón de uso, dando lugar al uso aumentado a la representación cortical aumentada. Particularmente, la corteza somatosensorial primaria en la circunvolución postcentral, recibe entrada desde el tálamo y se proyecta hacia la corteza sensorial somática secundaria en el opérculo parietal. También hay conexiones aférentes desde la corteza sensorial hacia la corteza motora. Particularmente, el nervio trigémino es un nervio muy grande y sólo a él está dedicado el 28% de la corteza sensorial.

Toxina botulínica

El género *Clostridium* tiene más de ciento veintisiete especies, agrupadas según su morfología y sus funciones. La bacteria anaerobia grampositiva *Clostridium botulinum* produce una potente neurotoxina polipeptídica, la toxina botulínica, que causa una enfermedad neuroparalítica en seres humanos y en animales, denominada botulismo. Las esporas de *Clostridium botulinum* se encuentran en el suelo y pueden crecer en envases de alimentos de conservas caseras esterilizados y sellados inadecuadamente, que son la causa de muchos de los casos de botulismo. Los efectos del botulismo aparecen típicamente de 18 a 36 horas tras la ingestión de los alimentos infectados con un cultivo o con esporas de *Clostridium botulinum*. La toxina botulínica puede pasar aparentemente a través de las paredes del intestino sin que se atenúen sus efectos y muestra una gran afinidad por las neuronas motoras colinérgicas. Los síntomas de la intoxicación por la toxina botulínica pueden progresar desde la dificultad para caminar, tragar y hablar hasta la parálisis de los músculos respiratorios y muerte.

La toxina botulínica tipo A es el agente biológico natural más letal conocido por el hombre. Aproximadamente 50 picogramos de una toxina botulínica tipo A disponible comercialmente (complejo de neurotoxina purificada, disponible de Allergan, Inc., de Irvine, California bajo el nombre comercial BOTOX® en viales de 100 unidades) es una DL50 en ratones (es decir, 1 unidad). Una unidad de BOTOX® contiene aproximadamente 50 picogramos (aproximadamente 56 atomoles) de complejo de toxina botulínica tipo A. De modo interesante, en base molar, la toxina botulínica tipo A es aproximadamente 1,8 mil millones de veces más letal que la difteria, aproximadamente 600 millones de veces más letal que el cianuro de sodio, aproximadamente 30 millones de veces más letal que la toxina de la cobra y aproximadamente 12 millones de veces más letal que el cólera. Singh; Critical Aspects of Bacterial Protein Toxins, páginas 63-84 (capítulo 4) de Natural Toxins II, editado por B. R. Singh y col., Plenum Press, Nueva York (1976) (en el que la citada DL50 de la toxina botulínica tipo A de 0,3 ng que es igual a 1 U se corrige por el hecho de que aproximadamente 0,05 ng de BOTOX® es igual a 1 unidad). Una unidad (U) de toxina botulínica se define como la DL50 por inyección intraperitoneal en ratones hembra Swiss Webster que pesan desde 18 hasta 20 gramos cada uno.

Se han caracterizado en general siete toxinas botulínicas inmunológicamente distintas, siendo éstas respectivamente los serotipos A, B, C₁, D, E, F y G de toxina botulínica, cada una de las cuales se distingue por la neutralización con un tipo específico de anticuerpo. Los diferentes serotipos de toxina botulínica varían en la especie animal a la que afectan y en la gravedad y duración de la parálisis que provocan. Por ejemplo, se ha determinado que la toxina botulínica tipo A es 500 veces más potente, medida según la tasa de parálisis producida en la rata, que la toxina botulínica tipo B. Además, se ha determinado que la toxina botulínica tipo B no es tóxica en primates a una dosis de 480 U/kg que es aproximadamente 12 veces la DL50 de los primates para la toxina botulínica tipo A. Moyer, E y col., Botulinum Toxin Type B: Experimental and Clinical Experience, capítulo 6, páginas 71-85, de "Therapy With Botulinum Toxin", editado por Jankovic, J. y col. (1994), Marcel Dekker, Inc. La toxina botulínica se une aparentemente con elevada afinidad a las neuronas colinérgicas motoras, se transloca dentro de la neurona y bloquea la liberación de acetilcolina. Otra captación puede tener lugar a través de receptores de baja afinidad, así como también por fagocitosis y pinocitosis.

Independientemente del serotipo, el mecanismo molecular de la intoxicación por la toxina parece ser similar e incluye al menos tres etapas o estadios. En la primera etapa del proceso, la toxina se une a la membrana presináptica de la neurona diana a través de una interacción específica entre la cadena pesada (la cadena H o HC), y un receptor de la superficie celular. Se cree que el receptor es diferente para cada tipo de toxina botulínica y para la toxina del tétanos. El segmento carboxilo terminal de la HC parece ser importante para dirigir la toxina botulínica hacia la superficie celular.

En una segunda etapa, la toxina botulínica atraviesa la membrana plasmática de la célula diana. En primer lugar la célula envuelve a la toxina botulínica a través de endocitosis mediada por receptores, y se forma un endosoma que contiene a la toxina botulínica. A continuación la toxina escapa del endosoma hacia el citoplasma de la célula. Se cree que esta etapa está mediada por el segmento amino terminal de la HC, el HN, que provoca un cambio conformacional de la toxina en respuesta a un pH de aproximadamente 5,5 o inferior. Se sabe que los endosomas poseen una bomba de protones que disminuye el pH intraendosómico. El cambio conformacional expone residuos hidrófobos en la toxina, que permiten la inclusión de la toxina botulínica misma en la membrana endosómica. La toxina botulínica (o al menos la cadena ligera del botulinum) a continuación se transloca a través de la membrana endosómica hacia el citoplasma.

La última etapa del mecanismo de actividad de la toxina botulínica parece incluir la reducción del enlace disulfuro que une la cadena pesada, cadena H, y la cadena ligera, cadena L. La actividad tóxica total de las toxinas botulínica y tetánica está contenida en la cadena L de la holotoxina; la cadena L es una endopeptidasa de cinc (Zn⁺⁺) que escinde selectivamente proteínas esenciales para el reconocimiento y el acople de vesículas que contienen neurotransmisores con la superficie citoplásmica de la membrana plasmática, y la fusión de las vesículas con la membrana plasmática. La neurotoxina del tétanos, toxina botulínica de los tipos B, D, F y G causan degradación de la sinaptobrevina (también denominada proteína de membrana asociada a vesículas (VAMP)), una proteína de la membrana sinaptosomal. La mayoría de las VAMP presentes en la superficie citoplásmica de la vesícula sináptica se eliminan como resultado de alguno de estos acontecimientos de escisión. Los serotipos A y E de la toxina botulínica escinden SNAP-25. Originalmente se pensaba que el serotipo C1 de la toxina botulínica escindía la syntaxina, pero se encontró que escinde la syntaxina y la SNAP-25. Cada una de las toxinas botulínicas escinde un enlace diferente, excepto la toxina botulínica tipo B (y la toxina del tétanos) que escinden el mismo enlace. Cada una de estas escisiones bloquea el proceso de acople vesícula-membrana, evitando de esta manera la exocitosis del contenido de la vesícula.

Las toxinas botulínicas se han usado en entornos clínicos para el tratamiento de trastornos neuromusculares caracterizados por músculos esqueléticos hiperactivos (es decir, trastornos motores). En 1989, se aprobó un complejo de toxina botulínica tipo A por la Food and Drug Administration de los EE. UU. para el tratamiento del blefarospasmo, el estrabismo y el espasmo hemifacial. Posteriormente, la FDA también aprobó una toxina botulínica tipo A para el tratamiento de la distonía cervical y para el tratamiento de líneas glabellares, y se aprobó una toxina botulínica tipo B para el tratamiento de la distonía cervical. Los serotipos de la toxina botulínica diferentes del tipo A tienen aparentemente menor potencia y/o una duración de actividad más corta comparados con la toxina botulínica tipo A. Los efectos clínicos de la toxina botulínica tipo A por vía intramuscular se observan usualmente durante la primera semana de la inyección. La duración típica del alivio sintomático de una única inyección intramuscular de toxina botulínica tipo A es en promedio de aproximadamente tres meses, aunque se han informado períodos significativamente más prolongados de actividad terapéutica.

Aunque todos los serotipos de toxinas botulínicas aparentemente inhiben la liberación del neurotransmisor acetilcolina en la unión neuromuscular, lo hacen afectando diferentes proteínas neurosecretoras y/o escindiendo estas proteínas en diferentes sitios. Por ejemplo, los tipos botulínicos A y E escinden ambos la proteína asociada al sinaptosoma de 25 kiloDalton (kD) (SNAP-25), pero sus dianas son secuencias de aminoácidos diferentes en esta proteína. Los tipos B, D, F y G de la toxina botulínica actúan sobre la proteína asociada a vesículas (VAMP, también llamada sinaptobrevina), escindiendo cada serotipo la proteína en un sitio diferente. Finalmente, se ha mostrado que la toxina botulínica tipo C1 escinde tanto la syntaxina como la SNAP-25. Estas diferencias en el mecanismo de acción pueden afectar a la potencia relativa y/o a la duración de la acción de los diversos serotipos de toxina botulínica. Aparentemente, puede encontrarse un sustrato para una toxina botulínica en una diversidad de tipos celulares diferentes. Véase por ejemplo Biochem J 1;339 (pt 1):159-165:1999 y Mov Disord, 10(3):376:1995 (las células β de los islotes pancreáticos contienen al menos SNAP-25 y sinaptobrevina).

El peso molecular de la molécula de proteína de la toxina botulínica, para los siete serotipos de toxina botulínica conocidos, es de aproximadamente 150 kD. De manera interesante, las toxinas botulínicas son liberadas por la bacteria de Clostridio en forma de complejos que comprenden la molécula de proteína de toxina botulínica de 150 kD junto con proteínas no asociadas a toxinas. Por consiguiente, la bacteria de Clostridio puede producir el complejo tipo A de toxina botulínica en formas de 900 kD, 500 kD y 300 kD. La toxina botulínica de los tipos B y C1 se produce aparentemente sólo como un complejo de 700 kD o 500 kD. La toxina botulínica tipo D se produce en forma de complejos tanto de 300 kD como de 500 kD. Finalmente, las toxinas botulínicas de los tipos E y F se producen sólo como complejos de aproximadamente 300 kD. Se cree que los complejos (es decir, con peso molecular mayor de aproximadamente 150 kD) contienen una proteína hemaglutinina que no actúa como toxina y una proteína que no actúa como toxina y diferente de la hemaglutinina no tóxica. Estas dos proteínas que no actúan como toxina (que junto con la molécula de toxina botulínica comprenden el complejo de neurotoxina relevante) pueden actuar para proporcionar estabilidad contra la desnaturalización de la molécula de toxina botulínica y protección frente a los ácidos digestivos cuando se ingiere la toxina botulínica. Además, es posible que los complejos de toxina botulínica mayores (mayores de aproximadamente un peso molecular de 150 kD) puedan dar como resultado una velocidad de difusión más lenta de la toxina botulínica lejos del lugar de la inyección intramuscular de un complejo de toxina botulínica.

Los estudios *in vitro* han indicado que la toxina botulínica inhibe la liberación tanto de acetilcolina como de norepinefrina inducida por el catión de potasio de los cultivos celulares primarios de tejido del tronco cerebral. Además, se ha informado que la toxina botulínica inhibe la liberación provocada tanto de glicina como de glutamato en los cultivos primarios de neuronas de neuronas de la médula espinal y que en las preparaciones de sinaptosomas de cerebro la toxina botulínica inhibe la liberación de cada uno de los neurotransmisores acetilcolina, dopamina, norepinefrina (Habermann E., y col., Tetanus Toxin and Botulinum A and C Neurotoxins Inhibit Noradrenaline Release From Cultured Mouse Brain, J. Neurochem 51 (2):522-527: 1988) CGRP, substance P and glutamate (Sánchez-Prieto, J., y col., Botulinum Toxin A Blocks Glutamate Exocytosis From Guinea Pig Cerebral Cortical Synaptosomes, Eur J. Biochem 165:675-681:1997. Por consiguiente, cuando se usan concentraciones adecuadas, la liberación provocada por estímulos de la mayoría de los neurotransmisores puede bloquearse mediante la toxina botulínica. Véase por ejemplo, Pearce, L.B., Pharmacologic Characterization of Botulinum Toxin For Basic Science and Medicine, Toxicol 35 (9):1373-1412 en 1393; Bigalke H., y col., Botulinum A Neurotoxin Inhibits Non-Cholinergic Synaptic Transmission in Mouse Spinal Cord Neurons in Culture, Brain Research 360:318-324:1985; Habermann E., Inhibition by Tetanus and Botulinum A Toxin of the release of [3H]Noradrenaline and [3H]GABA From Rat Brain Homogenate, Experien-

ES 2 336 389 T3

tia 44;224-226:1988, Bigalke H., y col., Tetanus Toxin and Botulinum A Toxin Inhibit Release and Uptake of Various Transmitters, as Studied with Particulate Preparations From Rat Brain and Spinal Cord, Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol 316;244-251:1981, y; Jankovic J. y col., Therapy With Botulinum Toxin, Marcel Dekker, Inc., (1994), página 5.

5 La toxina botulínica tipo A puede obtenerse estableciendo y haciendo crecer cultivos de *Clostridium botulinum* en un fermentador y a continuación recogiendo y purificando la mezcla fermentada conforme a procedimientos conocidos. Todos los serotipos de toxina botulínica se sintetizan inicialmente como proteínas de cadena única inactivas que deben escindirse o cortarse por medio de proteasas para volverse neuroactivas. Las cepas bacterianas que producen los
10 serotipos A y G de la toxina botulínica poseen proteasas endógenas y los serotipos A y G pueden, por consiguiente, recuperarse de los cultivos bacterianos predominantemente en su forma activa. Por el contrario, los serotipos C1, D y E de la toxina botulínica son sintetizados por cepas no proteolíticas y están, por consiguiente, típicamente inactivadas cuando se recuperan del cultivo. Los serotipos B y F son producidos tanto por cepas proteolíticas como no proteolíticas y, por consiguiente, pueden recuperarse bien en forma activa o inactiva. Sin embargo, incluso las cepas proteolíticas que producen, por ejemplo, el serotipo de toxina botulínica tipo B escinden sólo una porción de la toxina producida. La proporción exacta de moléculas cortadas respecto a las no cortadas depende de la duración de la incubación y de la temperatura del cultivo. Por consiguiente, es probable que un cierto porcentaje de cualquier preparación de, por ejemplo, la toxina botulínica tipo B sea inactiva, lo que explica posiblemente la causa de la potencia considerablemente inferior de la toxina botulínica tipo B comparada con la toxina botulínica tipo A. La presencia de moléculas de
20 toxina botulínica inactivas en una preparación clínica contribuirá a la carga total de proteína de la preparación, que se ha relacionado con un aumento en la antigenicidad, sin contribuir a su eficacia clínica. Además, se sabe que la toxina botulínica tipo B tiene, tras la inyección intramuscular, una duración más corta de su actividad y es también menos potente que la toxina botulínica tipo A, a igual nivel de dosificación.

25 Se puede producir toxina botulínica tipo A cristalina de alta calidad a partir de la cepa Hall A de *Clostridium botulinum* con características de $\geq 3 \times 10^7$ U/mg, una A260/A278 inferior a 0,60 y un patrón distinto de bandas en electroforesis en gel. Puede usarse el conocido procedimiento de Shantz para obtener toxina botulínica tipo A cristalina, como se describe en Shantz, E.J. y col., Properties and use of Botulinum toxin and Other Microbial Neurotoxins in Medicine, Microbiol Rev. 56: 80:99:1922. Generalmente, el complejo de toxina botulínica tipo A puede aislarse y purificarse a partir de una fermentación anaeróbica cultivando *Clostridium botulinum* tipo A en un medio adecuado. Este procedimiento conocido puede usarse también, tras separar las proteínas que no actúan como toxina, para obtener toxinas botulínicas puras, tales como por ejemplo: toxina botulínica tipo A purificada con un peso molecular de aproximadamente 150 kD con una potencia específica de $1-2 \times 10^8$ DL50 U/mg o mayor; toxina botulínica tipo B purificada con un peso molecular de aproximadamente 156 kD con una potencia específica de $1-2 \times 10^8$ DL50 U/mg o mayor, y; toxina botulínica tipo F purificada con un peso molecular de aproximadamente 155 kD con una potencia específica de $1-2 \times 10^7$ DL50 U/mg o mayor.
35

Las toxinas botulínicas y/o los complejos de toxina botulínica pueden obtenerse de List Biological Laboratories, Inc. Campbell, California; el Centre for Applied Microbiology and Research, Porton Down, R.U.; Wako (Osaka, Japón), Metabiologics (Madison, Wisconsin) así como de Sigma Chemicals de St. Louis, Missouri. La toxina botulínica pura puede también usarse para preparar una composición farmacéutica.
40

Como con las enzimas por lo general, las actividades biológicas de las toxinas botulínicas (que son peptidasas intracelulares) dependen, al menos en parte, de su conformación tridimensional. Por consiguiente, la toxina botulínica tipo A se destoxifica por calor, por diversos compuestos químicos que deforman la superficie y por secado de superficies. Además, se sabe que la dilución de un complejo de toxina botulínica obtenido del cultivo, fermentación y purificación conocidos hasta las concentraciones más bajas usadas para la formulación de la composición farmacéutica da como resultado la rápida destoxificación de la toxina a menos que esté presente un agente estabilizante adecuado. La dilución de la toxina desde cantidades de miligramos hasta una disolución que contiene nanogramos por mililitro presenta dificultades significativas por la rápida pérdida de toxicidad específica tras una dilución tan grande. Dado que la toxina botulínica puede usarse meses o años después de formularse la composición farmacéutica que contiene la toxina, la toxina puede estabilizarse con un agente estabilizante tal como albúmina y gelatina.
50

Una composición farmacéutica que contiene toxina botulínica comercialmente disponible se vende con el nombre comercial BOTOX[®] (disponible de Allergan, Inc., de Irvine, California). El BOTOX[®] está constituido por un complejo de toxina botulínica tipo A, albúmina y cloruro de sodio envasado en forma estéril, secada en vacío. La toxina botulínica tipo A se produce a partir de un cultivo de la cepa Hall de *Clostridium botulinum* cultivada en un medio que contiene amina N-Z y extracto de levadura. El complejo de toxina botulínica tipo A se purifica de la disolución del cultivo por una serie de precipitaciones ácidas hasta un complejo cristalino que está constituido por la proteína de toxina activa de alto peso molecular y una proteína hemaglutinina asociada. El complejo cristalino se redissuelve en una disolución que contiene disolución salina y albúmina y se filtra de manera estéril (0,2 micrómetros) previo al secado en vacío. El producto secado en vacío se almacena en un congelador a -5°C o menos. El BOTOX[®] puede reconstituirse con disolución salina estéril, sin conservantes, previo a la inyección intramuscular. Cada vial de BOTOX[®] contiene aproximadamente 100 unidades (U) de complejo de toxina tipo A de *Clostridium botulinum*, 0,5 miligramos de albúmina sérica humana y 0,9 miligramos de cloruro de sodio en una forma estéril, secada en vacío, sin conservantes.
65

Para reconstituir BOTOX[®] secado en vacío, se usa disolución salina normal estéril sin conservantes; (inyección de cloruro de sodio al 0,9%) extrayendo la cantidad adecuada de diluyente en la jeringuilla del tamaño adecuado. Dado

ES 2 336 389 T3

que el BOTOX[®] se desnaturaliza por burbujeo o por agitación violenta similar, el diluyente se inyecta suavemente en el vial. De preferencia, el BOTOX[®] debe administrarse dentro de las cuatro horas posteriores a la extracción del congelador y la reconstitución. Durante esas cuatro horas, el BOTOX[®] reconstituido puede almacenarse en un refrigerador a desde aproximadamente 2°C hasta aproximadamente 8°C. Se ha informado que el BOTOX[®] reconstituido, refrigerado mantiene su potencia durante al menos aproximadamente dos semanas. *Neurology*, 48:249-253:1997.

Se ha informado que la toxina botulínica tipo A se ha usado en entornos clínicos de la siguiente manera:

- (1) aproximadamente 75-125 unidades de BOTOX[®] por inyección intramuscular (múltiples músculos) para tratar la distonía cervical;
- (2) 5-10 unidades de BOTOX[®] por inyección intramuscular para tratar las líneas glabellares (arrugas de la frente) (5 unidades inyectadas por vía intramuscular en el músculo próceros y 10 unidades inyectadas por vía intramuscular en cada músculo superciliar);
- (3) aproximadamente 30-80 unidades de BOTOX[®] para tratar el estreñimiento por inyección intraesfínter del músculo puborrectal;
- (4) aproximadamente 1-5 unidades por músculo de BOTOX[®] inyectado por vía intramuscular para tratar el blefarospasmo inyectando el músculo orbicular ocular pretarsal lateral del párpado superior y el músculo orbicular ocular pretarsal lateral del párpado inferior.
- (5) para tratar el estrabismo, se inyectaron entre aproximadamente 1 y 5 unidades de BOTOX[®] por vía intramuscular a los músculos extraoculares, la cantidad inyectada varía en base al tamaño del músculo a inyectar y a la extensión de la parálisis deseada del músculo (es decir la cantidad de dioptrías de corrección deseadas).
- (6) para tratar la espasticidad de extremidades superiores tras el ictus mediante inyecciones intramusculares de BOTOX[®] en cinco diferentes músculos flexores de las extremidades superiores, como sigue:
 - (a) flexor profundo de los dedos: 7,5 U hasta 30 U
 - (b) flexor superficial de los dedos: 7,5 U hasta 30 U
 - (c) músculo cubital anterior: 10 U hasta 40 U
 - (d) músculo palmar mayor: 15 U hasta 60 U
 - (e) bíceps braquial: 50 U hasta 200 U. Cada uno de los cinco músculos indicados se inyectaron en la misma sesión del tratamiento, para que el paciente reciba desde 90 U hasta 360 U de BOTOX[®] en el músculo flexor de las extremidades superiores mediante inyección intramuscular en cada sesión de tratamiento.
- (7) para tratar las migrañas, inyectado por vía precraneal (inyectado de manera simétrica en los músculos glabellar, frontal y temporal), la inyección de 25 U de BOTOX[®] mostró beneficios significativos como un tratamiento profiláctico de la migraña en comparación con el vehículo según se midió por la disminución de las medidas de frecuencia de las migrañas, intensidad máxima, vómitos asociados y uso de medicación aguda durante el período de tres meses tras la inyección de 25 U.

Se sabe que la toxina botulínica tipo A tiene una eficacia de hasta 12 meses (*European J. Neurology* 6 (Supl. 4): S111-S115:1999), y en ciertas circunstancias de hasta 27 meses, cuando se usa para el tratamiento de glándulas, tal como en el tratamiento de la hiperhidrosis. Véase por ejemplo, Bushara K., *Botulinum toxin and rhinorrhea*, *Otolaryngol Head Neck Surg* 1996;114(3):507, y *The Laryngoscope* 109: 1344-1346:1999. Sin embargo, la duración habitual de una inyección intramuscular de BOTOX[®] es típicamente de aproximadamente 3 a 4 meses.

El éxito de la toxina botulínica tipo A para tratar una diversidad de afecciones clínicas ha conducido al interés en otros serotipos de toxinas botulínicas. Dos preparaciones de toxina botulínica tipo A disponibles comercialmente para uso en seres humanos son BOTOX[®] disponible de Allergan, Inc., de Irvine, California, y Dysport[®] disponible de Beaufour Ipsen, Porton Down, Inglaterra. Una preparación de toxina botulínica tipo B (MyoBloc[®]) está disponible de Elan Pharmaceuticals de San Francisco, California.

Además de tener acciones farmacológicas en localización periférica, las toxinas botulínicas también pueden tener efectos inhibidores en el sistema nervioso central. El trabajo realizado por Weigand y col., *Nauny-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 1976; 292, 161-165, y Habermann, *Nauny-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 1974; 281, 47-56 mostró que la toxina botulínica es capaz de ascender al área espinal por transporte retrógrado. Como tal, una toxina botulínica inyectada en una localización periférica, por ejemplo por vía intramuscular, puede transportarse de manera retrógrada a la médula espinal.

ES 2 336 389 T3

La Patente de EEUU N° 5.989.545 describe que una neurotoxina de clostridio modificada o un fragmento de la misma, de preferencia una toxina botulínica, químicamente conjugada o condensada de forma recombinante a un resto objetivo particular puede usarse para tratar el dolor mediante la administración del agente a la médula espinal.

5 Se ha informado que el uso de una toxina botulínica para tratar diversas afecciones musculares puede dar como resultado la disminución de la depresión y la ansiedad, mientras disminuye el espasmo muscular. Murry T., y col., Spasmodic dysphonia; emotional status and botulinum toxin treatment, Arch Otolaryngol 1994 Mar; 120(3): 310-316; Jahanshahi M., y col., Psychological functioning before and after treatment of torticollis with botulinum toxin, J Neurol Neurosurg Psychiatry 1992; 55(3): 229-231. Además, la solicitud de Patente Alemana DE 101 50 415 A1 analiza la inyección intramuscular de una toxina botulínica para tratar la depresión y los trastornos afectivos relacionados.

15 También se ha propuesto o se ha usado una toxina botulínica para tratar lesiones de la piel (Patente de EEUU 6.447.787), diversas disfunciones de nervios autónomos (Patente de EEUU 5.766.605), cefalea tensional, (Patente de EEUU 6.458.365), dolor de la cefalea migrañosa (Patente de EEUU 5.714.468), cefalea de senos (Solicitud de Patente de EEUU Número de serie 429069), dolor postoperatorio y dolor visceral (Patente de EEUU 6.464.986), neuralgia (Solicitud de Patente de EEUU Número de serie 630.587), crecimiento del cabello y retención del cabello (Patente de EEUU 6.299.893), dolencias relacionadas con los dientes (Solicitud de Patente de EEUU provisional Número de serie 60/418.789), fibromialgia (Patente de EEUU 6.623.742), diversos trastornos de la piel (Solicitud de Patente de EEUU Número de serie 10/731973), cinetosis (Solicitud de Patente de EEUU Número de serie 752.869), psoriasis y dermatitis (Patente de EEUU 5.670.484), lesiones de músculos (Patente de EEUU 6.423.319) diversos cánceres (Patente de EEUU 6.139.845), trastornos de músculos lisos (Patente de EEUU 5.437.291), descenso de las comisuras de la boca (Patente de EEUU 6.358.917), síndromes de atrapamiento de nervios (solicitud de Patente de EEUU 2003 0224019), diversos trastornos del impulso (Solicitud de Patente de EEUU Número de serie 423.380), acné (documento WO 03/01 1333) y la inflamación neurogénica (Patente de EEUU 6.063.768). Se conocen implantes de liberación controlada de toxina (véase por ejemplo Patentes de EEUU 6.306.423 y 6.312.708) como en la administración transdérmica de toxina botulínica (Solicitud de Patente de EEUU Número de serie 10/194.805).

20 Se ha usado la toxina botulínica tipo A para tratar la epilepsia parcial continua, un tipo de epilepsia motora focal. Bhattacharya K., y col., Novel uses of botulinum toxin type A: two case reports, Mov Disord 2000; 15(Supl. 2): 51-52.

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

30 Además, una toxina botulínica puede tener un efecto para reducir el dolor inflamatorio inducido en un modelo de la formalina en ratas. Aoki K., y col, Mechanisms of the antinociceptive effect of subcutaneous Botox: Inhibition of peripheral and central nociceptive processing, Cephalalgia, septiembre de 2003; 23(7):649. Además, se ha informado que el bloqueo de nervios con toxina botulínica puede causar una reducción del espesor epidérmico. Li Y, y col., Sensory and motor denervation influences epidermal thickness in rat foot glabrous skin, Exp Neurol 1997; 147:452-462 (véase página 459). Finalmente, se sabe que la administración de una toxina botulínica en el pie para tratar la sudoración excesiva del pie (Katsambas A., y col., Cutaneous diseases of the foot: Unapproved treatments, Clin Dermatol, noviembre-diciembre de 2002; 20(6):689-699; Sevim, S., y col., Botulinum toxin-A therapy for palmar and planfar hyperhidrosis, Acta Neurol Belg, diciembre de 2002; 102(4):167-70), pies espásticos (Suputtitada, A., Local botulinum toxin type A injections in the treatment of spastic toes, Am J Phys Med Rehabil, octubre de 2002; 81 (10):770-5), marcha de puntillas idiopática (Tacks, L., y col., Idiopathic toe walking: Treatment with botulinum toxin A injection, Dev Med Child Neurol 2002; 44 (Supl. 91):6), y distonía del pie (Rogers J., y col., Injections of botulinum toxin A in foot dystonia, Neurology, abril de 1993; 43(4 Supl. 2)).

35 El documento WO 03/094955 A1 (que representa la técnica anterior según el Art. 54(2) de la EPC para las presentes reivindicaciones siempre que estas no tengan derechos en la fecha de prioridad que se reivindica y en otro caso constituye técnica anterior según el Art. 54(3) de la EPC) describe un procedimiento para tratar un trastorno neuropsiquiátrico, procedimiento que comprende una etapa de administración intracraneal de una toxina botulínica. Este tratamiento alivia al menos un síntoma del trastorno neuropsiquiátrico.

40 La toxina tetánica, así como sus derivados (es decir con un resto marcador no nativo), fragmentos, híbridos y quimeras de la misma también puede tener utilidad terapéutica. La toxina del tétanos lleva muchas similitudes con la toxina botulínica. Por consiguiente, la toxina del tétanos y las toxinas botulínicas son polipéptidos producidos por especies estrechamente relacionadas de *Clostridium* (*Clostridium tetani* y *Clostridium botulinum*, respectivamente). Además, la toxina del tétanos y las toxinas botulínicas son proteínas de cadenas dobles compuestas por una cadena ligera (con peso molecular de aproximadamente 50 kD) unidas de manera covalente por medio de un único enlace disulfuro a una cadena pesada (con peso molecular de aproximadamente 100 kD). Por consiguiente, el peso molecular de la toxina del tétanos y de cada una de las toxinas botulínicas (no complejadas) es de aproximadamente 150 kD.

Además, para la toxina del tétanos y las toxinas botulínicas, la cadena ligera lleva el dominio que exhibe actividad (proteasa) biológica intracelular, mientras que la cadena pesada comprende la unión al receptor (inmunogénica) y los dominios de translocación de la membrana celular.

5 Además, tanto la toxina del tétanos como las toxinas botulínicas exhiben una elevada afinidad específica por los receptores de gangliósidos en la superficie de las neuronas colinérgicas presinápticas. La endocitosis mediada por receptores de la toxina del tétanos por neuronas colinérgicas periféricas da como resultado el transporte axonal retrógrado, bloqueo de la liberación de neurotransmisores inhibidores de las sinapsis centrales y una parálisis espástica. Por el contrario, la endocitosis mediada por receptores de la toxina botulínica por las neuronas colinérgicas periféricas da como resultado muy poco o ningún transporte retrógrado, inhibición de la exocitosis de acetilcolina de las neuronas motoras periféricas intoxicadas y parálisis flácida.

Finalmente, la toxina del tétanos y las toxinas botulínicas se parecen unas a otras en la biosíntesis y en la arquitectura molecular. Por consiguiente, existe una similitud general del 34% entre las secuencias de las proteínas de la toxina del tétanos y la toxina botulínica tipo A, y una similitud de secuencia tan alta como del 62% para algunos dominios funcionales. Binz T. y col., The Complete Sequence of Botulinum Neurotoxin Type A and Comparison with Other Clostridial Neurotoxins, J Biological Chemistry 265(16); 9153-9158: 1990.

Acetilcolina

20 Típicamente sólo se libera un único tipo de neurotransmisor de molécula pequeña por cada tipo de neurona en el sistema nervioso de un mamífero, aunque hay indicios que sugieren que la misma neurona puede liberar varios neuromoduladores. El neurotransmisor acetilcolina es secretado por las neuronas en muchas áreas del cerebro, pero específicamente por las células piramidales grandes de la corteza motora, por varias neuronas diferentes en los ganglios basales, por las neuronas motoras que inervan los músculos esqueléticos, por las neuronas preganglionares del sistema nervioso autónomo (simpático y parasimpático), por las fibras del saco 1 de la fibra del huso muscular, por las neuronas postganglionares del sistema nervioso parasimpático y por algunas de las neuronas postganglionares del sistema nervioso simpático. Esencialmente, solamente las fibras de nervios simpáticos postganglionares hacia las glándulas sudoríparas, los músculos piloerectores y unos pocos vasos sanguíneos son colinérgicas ya que la mayor parte de las neuronas postganglionares del sistema nervioso simpático secretan el neurotransmisor norepinefrina. En la mayoría de los casos la acetilcolina tiene un efecto excitatorio. Sin embargo, se sabe que la acetilcolina tiene efectos inhibitorios en algunas de las terminaciones de los nervios parasimpáticos periféricos, tal como la inhibición del ritmo cardíaco por el nervio vago.

35 Las señales eferentes del sistema nervioso autónomo se transmiten al cuerpo a través del sistema nervioso simpático o del sistema nervioso parasimpático. Las neuronas preganglionares del sistema nervioso simpático se extienden desde los cuerpos celulares de las neuronas simpáticas preganglionares situados en el asta intermediolateral de la médula espinal. Las fibras nerviosas simpáticas preganglionares, se extienden desde el cuerpo celular, hacen sinapsis con las neuronas postganglionares situadas en un ganglio simpático paravertebral o en un ganglio prevertebral. Puesto que, las neuronas preganglionares del sistema nervioso simpático y parasimpático son colinérgicas, la aplicación de acetilcolina al ganglio excitará ambos tipos de neuronas postganglionares, simpáticas y parasimpáticas.

La acetilcolina activa dos tipos de receptores, los receptores muscarínicos y los nicotínicos. Los receptores muscarínicos se encuentran en todas las células efectoras estimuladas por las neuronas del sistema nervioso parasimpático, postganglionares así como en las estimuladas por las neuronas colinérgicas postganglionares del sistema nervioso simpático. Los receptores nicotínicos se encuentran en la médula suprarrenal, así como dentro del ganglio autónomo, que está en la superficie celular de la neurona postganglionar en la sinapsis entre las neuronas preganglionares y postganglionares de los sistemas simpático y parasimpático. Los receptores nicotínicos también se encuentran en muchas terminaciones nerviosas no autónomas, por ejemplo en las membranas de las fibras del músculo esquelético en la unión neuromuscular.

La acetilcolina se libera desde las neuronas colinérgicas cuando las vesículas intracelulares pequeñas, transparentes, se funden con la membrana de la célula neuronal presináptica. Una gran diversidad de células secretoras no neuronales, tales como, las células de la médula suprarrenal (así como la línea celular PC12) y las células de los islotes pancreáticos liberan catecolaminas y hormona paratiroidea, respectivamente, desde vesículas grandes de núcleo denso. La línea celular PC12 es un clon de células del feocromocitoma de rata, usadas extensamente como modelo de cultura tisular para los estudios del desarrollo simpatoadrenal. La toxina botulínica inhibe la liberación de ambos tipos de compuestos desde ambos tipos de células *in vitro*, permeabilizadas (como por electroporación) o por inyección directa de la toxina en la célula denervada. Se sabe también que la toxina botulínica bloquea la liberación del neurotransmisor glutamato de los cultivos celulares de sinaptosomas corticales.

En el músculo esquelético se forma una unión neuromuscular por la proximidad de los axones a las células. Una señal transmitida a través del sistema nervioso da lugar a un potencial de acción en el axón terminal, con activación de los canales iónicos y la liberación resultante del neurotransmisor acetilcolina desde las vesículas sinápticas intraneuronales, por ejemplo en la placa terminal motora de la unión neuromuscular. La acetilcolina cruza el espacio extracelular para unirse con las proteínas del receptor de acetilcolina en la superficie de la placa terminal muscular. Una vez que se ha producido suficiente unión, un potencial de acción de la célula muscular causa cambios específicos en los canales iónicos de la membrana, dando como resultado la contracción de la célula muscular. A continuación, se libera la ace-

tilcolina de las células musculares y se metaboliza por las colinesterasas en el espacio extracelular. Los metabolitos se reciclan nuevamente dentro del axón terminal para convertirse nuevamente en más acetilcolina.

5 Por consiguiente, resulta necesario un procedimiento para tratar con eficacia trastornos neuropsiquiátricos y/o neurológicos, tales como los trastornos mediados por vía talámica, por medio de la administración periférica de un compuesto farmacéutico.

Resumen

10 La presente invención responde a esta necesidad y proporciona medicamentos y procedimientos para tratar de forma eficaz trastornos neuropsiquiátricos y/o neurológicos, como por ejemplo trastornos mediados por vía talámica mediante la administración periférica de una toxina botulínica.

15 Específicamente, la presente invención proporciona una toxina botulínica para tratar o prevenir un trastorno, administrándose la toxina botulínica a un nervio trigémino de un paciente con un trastorno o con propensión a desarrollar un trastorno para así tratar o prevenir el desarrollo del trastorno, siendo el trastorno uno de los siguientes:

trastorno bipolar, epilepsia, esquizofrenia, manía, ansiedad o psicosis asociada a la enfermedad de Alzheimer.

20 En este documento se aplican las siguientes definiciones.

“Aproximadamente” significa alrededor o casi y en el contexto de un valor numérico o de un intervalo presentado en este documento significa $\pm 10\%$ del valor numérico o del intervalo nombrado o reivindicado.

25 “Intramuscular” o “por vía intramuscular” significa en o dentro de (como en la administración o inyección de una toxina botulínica en) un músculo estriado o voluntario, y excluye en o dentro de un músculo liso o involuntario.

30 “Administrar localmente” significa administrar directamente un compuesto farmacéutico en o en la vecindad de un sitio en o dentro de un cuerpo de un animal, en cuyo sitio se desea un efecto biológico del compuesto farmacéutico. Administrar localmente excluye las vías de administración sistémica, tales como la administración intravenosa u oral.

35 “Un trastorno neurológico” es una disfunción del sistema nervioso central tal como la epilepsia, el dolor crónico debido a la sensibilización central, el dolor central postictus, el síndrome de dolor regional y el dolor del miembro fantasma. Un trastorno neurológico incluye una disfunción cortical del cerebro que está mediada o influenciada por las señales a la corteza desde el tálamo.

40 “Trastorno neuropsiquiátrico” significa un trastorno neurológico que se clasifica típicamente según cuál de las cuatro facultades mentales esté afectada, e incluye también cualquier trastorno mediado centralmente tal como el dolor generado por el SNC (es decir, la alodinia) y un trastorno del movimiento, tal como la epilepsia.

45 “Administración por vía periférica” o “administración periférica” significa la administración subdérmica, intradérmica, transdérmica o subcutánea, pero excluye la administración intramuscular. “Periférico” significa una localización subdérmica y excluyen sitios viscerales.

50 El “nervio sensorial trigémino” significa una célula nerviosa periférica, aferente del nervio trigémino que recibe o que transmite señales o información sensorial de la periferia a una localización dentro de un cerebro humano tal como el tronco cerebral, el tálamo o la corteza. Nervio sensorial trigémino excluye por consiguiente los nervios (eferentes) motores del trigémino. Por consiguiente, los nervios sensoriales del nervio trigémino incluyen la división oftálmica, la división maxilar, la división mandibular del nervio trigémino, la rama frontal, el nervio supraorbital, el nervio supratroclear, el nervio infraorbital, el nervio lacrimal, el nervio nasociliar, el nervio alveolar superior, el nervio bucal, el nervio lingual, el nervio alveolar inferior, el nervio mentoniano y el nervio auriculotemporal.

55 De acuerdo con la presente invención, se proporciona un medicamento y un procedimiento para prevenir o tratar uno o más de los trastornos que se citan en la reivindicación 1. La toxina botulínica debe ponerse en contacto con uno o más nervios sensoriales trigéminos de un paciente, previniendo o tratando así el trastorno. En algunas realizaciones, la toxina botulínica se administra por vía periférica a un nervio sensorial trigémino de tal forma que la toxina botulínica esté en contacto con el nervio trigémino. Los ejemplos no limitantes de nervios sensoriales del trigémino incluyen un nervio oftálmico, un nervio maxilar, un nervio mandibular, la rama frontal, un nervio supraorbital, un nervio supratroclear, un nervio lacrimal, un nervio nasociliar, un nervio infraorbital, un nervio alveolar superior, un nervio bucal, un nervio lingual, un nervio alveolar inferior, un nervio mentoniano o un nervio auriculotemporal.

65 Además, según la presente invención, la toxina botulínica se administra a un nervio trigémino y puede además contactar con un nervio espinal que envía fibras aferentes a un tálamo. En algunas formas de realización, la toxina botulínica se administra periféricamente a un nervio sensorial o al tronco de un nervio sensorial, de tal forma que la toxina botulínica se ponga en contacto con el nervio sensorial. Los ejemplos no limitantes de nervios espinales incluyen un nervio occipital menor o un nervio occipital mayor.

ES 2 336 389 T3

Aún más según la presente invención, un medicamento dentro del alcance de la presente invención puede ser eficaz para prevenir o tratar uno o más de los trastornos que se citan en la reivindicación 1.

En algunas formas de realización, la toxina botulínica se administra por vía subcutánea, intradérmica o subdérmica.
5 En algunas formas de realización, se administran desde 1 unidad hasta 300 unidades de una toxina botulínica a cada nervio. En algunas formas de realización, se administran desde 1 unidad hasta 100 unidades de una toxina botulínica a cada nervio.

La toxina botulínica puede ser para administración periférica a un paciente. La neurotoxina se administra en una
10 cantidad terapéuticamente eficaz para aliviar al menos un síntoma de un trastorno neuropsiquiátrico. La toxina puede aliviar los síntomas asociados con el trastorno a tratar al reducir las secreciones de neurotransmisores desde las neuronas expuestas a la neurotoxina botulínica.

Una neurotoxina botulínica adecuada para uso en la invención puede ser una neurotoxina producida por una bacteria, por ejemplo, la neurotoxina puede estar producida por un *Clostridium botulinum*, *Clostridium butyricum* o *Clostridium beratti*. La toxina botulínica puede ser una toxina botulínica tipo A, tipo B, tipo Ci, tipo D, tipo E, tipo F o tipo G. La toxina botulínica puede administrarse en una cantidad de entre 10^{-3} U/kg y 20 U/kg. "U/kg" es una abreviatura para unidades por kilogramo de peso del paciente. Los efectos de la toxina botulínica pueden persistir durante entre 1 mes y 5 años, y pueden ser permanentes, es decir que proporciona una cura para un trastorno neuropsiquiátrico.
20

Las toxinas botulínicas adecuadas para uso en la invención incluyen las producidas en la naturaleza así como las neurotoxinas botulínicas producidas de manera recombinante, tales como las toxinas botulínicas producidas por *E. coli*. Además o como alternativa, la neurotoxina puede ser una neurotoxina modificada, es decir una neurotoxina que tiene al menos uno de sus aminoácidos delecionado, modificado o reemplazado, en comparación con la toxina nativa o la neurotoxina modificada puede ser una neurotoxina producida de manera recombinante o un derivado o fragmento de la misma. Las neurotoxinas son aún capaces de inhibir la liberación de un neurotransmisor.
25

La neurotoxina botulínica se administra a través de una vía periférica y por consiguiente a un sitio dentro del cerebro que se cree que está involucrado en el trastorno neuropsiquiátrico a tratar. Como alternativa, la neurotoxina botulínica puede actuar para reducir la entrada sensorial periférica a una localización del cerebro. La neurotoxina botulínica puede administrarse por vía periférica para reducir la entrada aferente (sensorial) a, por ejemplo, una región inferior del cerebro, la región pontina, el núcleo pedunculopontino, el *locus ceruleus*, o al área tegmental ventral, por ejemplo. La neurotoxina botulínica puede también restablecer un equilibrio entre dos sistemas neuronales para aliviar un trastorno neuropsiquiátrico. La neurotoxina botulínica administrada a un paciente puede inhibir la liberación de acetilcolina desde neuronas colinérgicas, y puede potencialmente inhibir la liberación de dopamina desde neuronas dopaminérgicas, y la liberación de norepinefrina desde neuronas noradrenérgica.
30
35

Los trastornos neuropsiquiátricos tratados según los procedimientos descritos en este documento son los que se citan en la reivindicación 1. La neurotoxina botulínica puede aliviar un síntoma positivo asociado con el trastorno neuropsiquiátrico, por ejemplo la esquizofrenia, y puede comenzar el alivio de los síntomas a las pocas horas o hasta varias (dos) semanas después de la administración.
40

El inventor ha encontrado que la toxina botulínica, tal como la toxina botulínica tipo A, puede administrarse por vía periférica en cantidades de entre 10^{-4} U/kg y 20 U/kg para aliviar un trastorno neuropsiquiátrico experimentado por un ser humano. De preferencia, la toxina botulínica usada se administra por vía periférica en una cantidad de entre 10^{-3} U/kg y 1 U/kg.
45

De mayor preferencia, la toxina botulínica se administra en una cantidad de entre 0,1 unidades y 10 unidades. De manera significativa, el efecto de alivio del trastorno neuropsiquiátrico de los procedimientos presentes descritos puede persistir durante entre 2 meses hasta 6 meses cuando la administración es de una disolución acuosa de la neurotoxina, y durante hasta aproximadamente cinco años cuando la neurotoxina se administra como un implante de liberación controlada.
50

Una cantidad particular de una neurotoxina botulínica administrada según un procedimiento de la invención descrita puede variar según las características particulares del trastorno neuropsiquiátrico a tratar, incluidas su gravedad y otras diversas variables del paciente incluidos el tamaño, peso, edad y capacidad de respuesta a la terapia. Para guiar al médico, típicamente, se administran no menos de 1 unidad y no más de 50 unidades de una toxina botulínica tipo A (tal como BOTOX®) por sitio de inyección, por sesión de tratamiento específico. Para una toxina botulínica tipo A tal como DYSPORT®, se administran no menos de 2 unidades y no más de 200 unidades de toxina botulínica tipo A por administración u sitio de inyección, por sesión específica de tratamiento. Para una toxina botulínica tipo B tal como MYOBLOC®, se administran no menos de 40 unidades y no más de 2500 unidades de toxina botulínica tipo B por administración o sitio de inyección, por sesión específica de tratamiento. Menos de 1, 2 ó 40 unidades (de BOTOX®, DYSPORT® y MYOBLOC®, respectivamente) pueden fracasar para alcanzar un efecto terapéutico deseado, mientras que más de 50, 200 ó 2500 unidades (de BOTOX®, DYSPORT® y MYOBLOC®, respectivamente) pueden dar como resultado hipotonicidad, debilidad o parálisis muscular clínicamente observable e indeseable.
55
60
65

De más preferencia: se administran por sitio de inyección, por sesión específica de tratamiento, para BOTOX® no menos de 2 unidades y no más de 20 unidades de una toxina botulínica tipo A; para DYSPORT® no menos de 4 unidades y no más de 100 unidades, y; para MYOBLOC®, no menos de 80 unidades y no más de 1000 unidades, respectivamente, administradas por punto de inyección, por paciente y por sesión de tratamiento.

De mayor preferencia: para BOTOX® no menos de 5 unidades y no más de 15 unidades de una toxina botulínica tipo A; para DYSPORT® no menos de 20 unidades y no más de 75 unidades, y; para MYOBLOC®, no menos de 200 unidades y no más de 750 unidades, respectivamente administradas por punto de inyección, por paciente y por sesión de tratamiento. Es importante destacar que puede haber múltiples puntos de inyección (es decir, un patrón de inyecciones) para cada sesión de tratamiento del paciente.

La presente invención puede usarse para prevenir el desarrollo de un trastorno neuropsiquiátrico al administrar una toxina botulínica a un nervio sensorial trigémino de un paciente con una propensión a desarrollar un trastorno neuropsiquiátrico, previniendo de esta manera el desarrollo del trastorno neuropsiquiátrico. Un paciente con una propensión para desarrollar un trastorno neuropsiquiátrico es uno que muestra un factor de riesgo genético (es decir, antecedentes familiares) o comportamientos que, aunque no sean verdaderamente aberrantes, apunten a la progresión hacia un trastorno neuropsiquiátrico.

Dibujos

Los siguientes dibujos se presentan para ayudar a entender los aspectos y características de la presente invención.

La Figura 1 es una vista dorsal de un corte del tronco cerebral sin el cerebelo, que muestra las localizaciones de los núcleos del trigémino.

La Figura 2 es una representación diagramática de las localizaciones de los nervios trigéminos y nervios espinales en una cabeza humana.

Descripción

La presente invención está basada, en parte, en el descubrimiento de que la administración periférica de una toxina botulínica puede tratar (que incluye aliviar y/o prevenir) una diversidad de trastornos neurológicos, tales como trastornos neurológicos mediados por vía talámica. Los ejemplos de trastornos mediados por vía talámica incluyen la epilepsia y la enfermedad bipolar.

En algunas formas de realización de la invención, puede administrarse una toxina botulínica para prevenir el desarrollo de un trastorno neurológico (tal como un trastorno mediado por vía talámica) en un paciente con propensión para tal trastorno. Un paciente con una propensión para desarrollar un trastorno mediado por vía talámica es uno que muestra un factor de riesgo genético (es decir, antecedentes familiares) o comportamientos que, aunque no sean verdaderamente aberrantes, apunten a la progresión hacia un trastorno mediado por vía talámica. En algunas formas de realización, se administra una toxina botulínica a un paciente con tal propensión previo al desarrollo de un trastorno mediado por vía talámica.

En algunas formas de realización, puede administrarse una toxina botulínica para tratar un paciente con un trastorno mediado por vía talámica. Se trata a un paciente cuando la toxina botulínica administrada es eficaz para liberar al paciente de los síntomas del trastorno mediado por vía talámica durante un tiempo. En algunas formas de realización, un paciente tratado según la presente invención experimenta una reducción en los síntomas del trastorno mediado por vía talámica durante más de un día. En algunas formas de realización, un paciente tratado según la presente invención experimenta una reducción en los síntomas del trastorno mediado por vía talámica durante más de un mes. En algunas formas de realización, un paciente tratado según la presente invención experimenta una reducción en los síntomas del trastorno mediado por vía talámica durante más de seis meses.

Sin querer estar ligado por la teoría, puede presentarse un mecanismo fisiológico para explicar la eficacia de la presente invención. Por consiguiente, se sabe que un trastorno neurológico puede deberse a una disfunción o desregulación cortical. Una desregulación cortical, tal como una desregulación cortical paroxística episódica, puede estar influenciada por la estimulación de la corteza a través de proyecciones recibidas por la corteza desde el tálamo. El tálamo a su vez puede recibir fibras aferentes que llevan señales (entrada) desde nervios sensoriales periféricos. Por consiguiente, puede postularse que la entrada sensorial desde la periferia, hacia el tálamo hacia la corteza puede causar o puede contribuir con el inicio de la disfunción cortical. Por consiguiente, la reducción de una entrada sensorial periférica al tálamo puede tratar una disfunción cortical.

Una teoría de kindling puede explicar episodios de disfunción cortical (y un consiguiente trastorno neurológico) que se presentan con el tiempo sin o con reducción de los estímulos sensoriales periféricos al tálamo. Por consiguiente, un trastorno neurológico puede manifestarse como una disfunción cortical mediada o influenciada por la entrada talámica. Un trastorno de la corteza mediado por vía talámica puede dar como resultado la desregulación cortical paroxística episódica, ya que la corteza está estimulada de forma repetida (indirectamente) por los nervios sensoriales periféricos que terminan en el tálamo. Con el tiempo pueden producirse episodios de disfunción cortical y el trastorno mediado por vía talámica resultante, sin o con reducción de los estímulos sensoriales periféricos. Tal presentación

de disfunción cortical sin o con entrada sensorial reducida puede denominarse efecto kindling. Por ejemplo, puede postularse que un episodio de epilepsia o dolor puede inducirse por entradas sensoriales periféricas repetidas. Por consiguiente, con el tiempo, la corteza puede sufrir kindling, o sensibilizarse, de manera que pueden presentarse futuros episodios de epilepsia o dolor incluso sin o con mucha menos entrada sensorial periférica. Véase Post RM y col., Shared mechanisms in affective illness, epilepsy, and migraine, *Neurology*. 1994; 44 (supl. 7:S37-S47); Goddard GV y col., A permanent change in brain function resulting from daily electrical stimulation, *Exp. Neurol.* 1969; 25:295-330; Post RM, Transduction of psychosocial stress into the neurobiology of recurrent affective disorder, *AM. J. Psychiatry*, 1992; 149:999-1010; y Endicott NA, Psychophysiological correlates of "bipolarity", *J Affect Disord.* 1989; 17:47-56.

Por consiguiente, puede llevarse a cabo la administración periférica de una toxina botulínica según la presente invención para disminuir la estimulación sensorial desde la periferia del sistema nervioso central, y de esta manera se previene el kindling posterior o se reduce el efecto de kindling tras la generación de un trastorno neurológico, tal como un trastorno mediado por vía talámica. Este efecto terapéutico deseado de la administración periférica de una toxina botulínica es independiente de la relajación muscular. En algunas formas de realización de la invención, la administración de toxina botulínica no es dentro de los músculos. Además, el efecto supresor proporcionado por la toxina botulínica utilizada puede persistir durante un período de tiempo relativamente prolongado, por ejemplo, durante más de dos meses, y potencialmente durante varios años.

La toxina botulínica se administra a un nervio trigémino, de tal forma que la toxina botulínica se ponga en contacto con el nervio trigémino, como por ejemplo un nervio trigémino sensorial. En algunas formas de realización, la toxina botulínica puede administrarse a un ganglio del trigémino, de tal forma que la toxina botulínica se ponga en contacto con el ganglio del trigémino.

Se administra una toxina botulínica a un nervio trigémino, de manera tal que la toxina botulínica contacte con el nervio trigémino. Como se presentó anteriormente, el efecto terapéutico deseado de la administración periférica de una toxina botulínica puede deberse a la regulación negativa de la entrada sensorial del nervio trigémino a la corteza. Como alternativa, la toxina botulínica puede ejercer un efecto central directo tras el transporte retrógrado por el nervio trigémino hacia el tálamo. Por ejemplo, se ha demostrado que la administración periférica, subcutánea de una toxina botulínica puede causar una reducción en el nivel de sensibilización de neuronas centrales (asta dorsal) que se encuentran anatómicamente distantes del sitio de inyección periférica de toxina botulínica. Aoki K., y col., Mechanisms of the antinociceptive effect of subcutaneous Botox: Inhibition of peripheral and central nociceptive processing, *Cephalalgia*, septiembre de 2003; 23(7):649-659; Cui M., y col., Mechanisms of the antinociceptive effect of subcutaneous Botox: Inhibition of peripheral and central nociceptive processing, *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2002; 365 (Supl. 2): R17.

Por consiguiente, una vez presente en el tálamo, la toxina botulínica puede disminuir la capacidad de las neuronas talámicas para estimular la corteza, y tratar de esta manera un trastorno mediado por vía talámica. Por consiguiente, la administración de una toxina botulínica según la presente invención puede ser eficaz para reducir la estimulación sensorial del nervio trigémino en el tálamo, que hace surgir un nivel umbral para la estimulación neuronal a nivel cortical, y de esta manera elimina la entrada de kindling en la corteza para permitir el tratamiento de un trastorno neurológico, tal como un trastorno mediado por vía talámica. Véase Bolay, H., y col., Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model, *Nature Medicine*, vol. 8 (2); febrero de 2002: 136-142 (la toxina botulínica puede usarse para cambiar/mejorar la progresión de migrañas crónicas, y existen indicios de la implicación del nervio trigémino en el inicio de cefaleas por migrañas); Durham P. y col., Regulation of calcitonin gene-related peptide secretion from trigeminal nerve cells by botulinum toxin type A: implications for migraine therapy, *Headache*, enero de 2004; 44(1):35-43 (la toxina botulínica puede usarse para tratar la migraña por la capacidad de la toxina botulínica para reprimir la liberación de péptidos relacionada con el gen de calcitonina desde neuronas sensoriales del nervio trigémino); y Aoki K., y col. Evidence for antinociceptive activity of botulinum toxin type A in pain management, *Headache*, julio de 2003; 43 (Supl. 1):S9-S15 (Existen indicios de que una toxina botulínica administrada a la región de un nervio sensorial, tal como el nervio trigémino, puede reducir la sensibilización central).

Una toxina botulínica puede administrarse a uno o más nervios trigéminos. Estos nervios trigéminos incluyen, el nervio oftálmico, el nervio maxilar, el nervio mandibular, el nervio supraorbital, el nervio supratrocLEAR, el nervio infraorbital, el nervio lacrimal, el nervio nasociliar, el nervio alveolar superior, el nervio bucal, el nervio lingual, el nervio alveolar inferior, el nervio mentoniano, el nervio auriculotemporal y las ramas frontales del nervio trigémino. Véase Figura 2. En algunas formas de realización, se administra una toxina botulínica a sólo un nervio trigémino. En algunas formas de realización, se administra una toxina botulínica a más de un nervio trigémino. En algunas formas de realización, se puede administrar una toxina botulínica a los nervios trigéminos simultáneamente. En algunas formas de realización, puede administrarse una toxina botulínica a los nervios trigéminos de manera consecutiva.

En algunas formas de realización, se administra una toxina botulínica a uno o más nervios trigéminos y a uno o más nervios espinales, en la que el nervio espinal envía un aferente hacia el tálamo o termina en el mismo. En algunas formas de realización, se administra una toxina botulínica a un nervio oftálmico, nervio maxilar, nervio mandibular, nervio supraorbital, nervio supratrocLEAR, nervio infraorbital, nervio lacrimal, nervio nasociliar, nervio alveolar superior, nervio bucal, nervio lingual, nervio alveolar inferior, nervio mentoniano, nervio auriculotemporal, rama frontal, nervio occipital menor y nervio occipital mayor. En algunas formas de realización, se administra una toxina botulínica

a estos nervios simultáneamente. En algunas formas de realización, puede administrarse una toxina botulínica a estos nervios de manera consecutiva.

5 La toxina botulínica puede administrarse a cualquier región de los nervios trigéminos indicados en este documento. En algunas formas de realización, el medicamento se administra a las terminaciones nerviosas. Por ejemplo, el medicamento puede administrarse por vía subcutánea, intradérmica y/o subdérmica.

10 Las toxinas botulínicas que se usan según la invención puede inhibir la transmisión de señales químicas o eléctricas entre grupos seleccionados de neuronas que están involucradas en la generación, progresión y/o mantenimiento de un trastorno mediado por vía talámica. Las toxinas botulínicas usadas pueden inhibir la neurotransmisión al reducir o evitar la exocitosis de un neurotransmisor desde neuronas particulares expuestas a la neurotoxina. En algunas formas de realización, las toxinas botulínicas pueden reducir la neurotransmisión al inhibir la generación de potenciales de acción de neuronas particulares expuestas a la toxina.

15 Los ejemplos de toxinas botulínicas adecuadas que pueden usarse para prevenir o tratar trastornos mediados por vía talámica incluyen las toxinas botulínicas producidas por bacterias *Clostridium*, tales como *Clostridium botulinum*, *Clostridium butyricum* y *Clostridium beratti*. Las toxinas botulínicas pueden seleccionarse de un grupo de toxinas botulínicas de tipos A, B, C (por ejemplo, C₁), D, E, F y G. En algunas formas de realización, la toxina botulínica administrada al paciente es toxina botulínica tipo A. La toxina botulínica tipo A es deseable por su elevada potencia
20 en los seres humanos, fácil disponibilidad y uso conocido para el tratamiento de trastornos musculares cuando se administra por inyección intramuscular.

En algunas formas de realización, la presente invención también incluye el uso de (a) toxinas botulínicas obtenidas o procesadas por cultivos bacterianos, extracción de la toxina, concentración, conservación, liofilización y/o reconstitución; y/o (b) toxinas botulínicas modificadas o recombinantes, es decir toxinas botulínicas en las que se han delecionado, modificado o reemplazado uno o más aminoácidos o secuencias de aminoácidos por medio de procedimientos químicos/bioquímicos de modificación de aminoácidos conocidos o por medio del uso de tecnologías recombinantes de célula huésped/vector recombinante conocidas, así como derivados o fragmentos de neurotoxinas
30 producidos de esa manera. Estas variantes de las toxinas botulínicas deberían retener la capacidad para inhibir la neurotransmisión entre neuronas, y algunas de estas variantes pueden proporcionar duración aumentada de los efectos inhibidores comparado con las toxinas botulínicas nativas, o pueden proporcionar mayor especificidad de unión a las neuronas expuestas a las toxinas botulínicas. Estas variantes de las toxinas botulínicas pueden elegirse por selección de las variantes usando ensayos convencionales para identificar neurotoxinas que tienen los efectos fisiológicos deseados de inhibir la neurotransmisión.

35 Las toxinas botulínicas adecuadas para uso en la invención incluyen las toxinas botulínicas producidas en la naturaleza así como las producidas de manera recombinante, tales como las toxinas botulínicas producidas por *E. coli*. En algunas formas de realización, la toxina puede ser una toxina modificada, es decir, una neurotoxina que tiene al menos uno de sus aminoácidos delecionado, modificado o reemplazado, comparado con la toxina nativa. En algunas formas
40 de realización, la toxina es una toxina quimera.

Las toxinas botulínicas para uso según la presente invención pueden almacenarse en forma liofilizada, secada al vacío en recipientes bajo vacío o como líquidos estables. Previo a la liofilización, la toxina botulínica puede combinarse con excipientes, estabilizantes y/o vehiculos farmacéuticamente aceptables, tales como la albúmina. El material liofilizado puede reconstituirse con disolución salina o agua para crear una disolución o composición que contiene la toxina botulínica a administrar al paciente.
45

En algunas formas de realización, una composición puede comprender sólo un único tipo de toxina botulínica, tal como una toxina botulínica tipo A, como el ingrediente activo para suprimir la neurotransmisión. En algunas formas de
50 realización, una composición puede incluir dos o más tipos de toxinas botulínicas, que pueden proporcionar mayores efectos terapéuticos sobre un trastorno mediado por vía talámica. Por ejemplo, una composición administrada a un paciente puede incluir toxina botulínica tipo A y toxina botulínica tipo B. Administrar una única composición que contiene dos diferentes toxinas botulínicas puede permitir que la concentración eficaz de cada una de las toxinas botulínicas sea inferior a la necesaria si se administra una única toxina botulínica mientras el paciente aún alcanza
55 los efectos terapéuticos deseados. La composición administrada al paciente puede también contener otros ingredientes farmacéuticamente activos, tales como, moduladores de receptores de proteínas o canales iónicos, en combinación con la toxina botulínica o toxinas botulínicas. Estos mediadores pueden contribuir a la reducción en la neurotransmisión entre las diversas neuronas. Por ejemplo, una composición puede contener moduladores del receptor tipo A de ácido gamma aminobutírico (GABA) que aumenta los efectos inhibidores mediados por el receptor de GABA_A. El receptor de GABA_A inhibe la actividad neuronal al desviar eficazmente el flujo de corriente a través de la membrana celular. Los moduladores del receptor de GABA_A pueden aumentar los efectos inhibidores del receptor de GABA_A y reducir la transmisión de señales químicas o eléctricas desde las neuronas. Los ejemplos de moduladores de GABA_A incluyen las benzodiazepinas, tales como diazepam, oxazepam, lorazepam, prazepam, alprazolam, halazepam, clordiazepóxido y clorazepato. Las composiciones pueden también contener moduladores del receptor de glutamato que disminuyen
60 los efectos excitatorios mediados por los receptores de glutamato. Los ejemplos de moduladores del receptor de glutamato incluyen agentes que inhiben el flujo de corriente a través de receptores de glutamato de tipos AMPA, NMDA y/o kainato. Las composiciones pueden también incluir agentes que modulan los receptores de dopamina, tales como antipsicóticos, receptores de norepinefrina y/o receptores de serotonina. Las composiciones pueden también
65

incluir agentes que afectan el flujo de iones a través de los canales de calcio, canales de potasio y/o canales de sodio controlados por el voltaje. Por consiguiente, las composiciones usadas para tratar trastornos mediados por vía talámica pueden incluir una o más toxinas botulínicas, además de moduladores de receptores de canales de iones que pueden reducir la neurotransmisión.

5

En algunas formas de realización, se administra una composición que comprende una toxina botulínica por vía periférica, y puede administrarse una composición que contiene otros agentes farmacéuticos, tales como antipsicóticos, que puede atravesar la barrera hematoencefálica, por vía sistémica, tal como por administración intravenosa, para alcanzar los efectos terapéuticos deseados.

10

En algunas formas de realización, la toxina botulínica puede administrarse al paciente en combinación con una disolución o composición que disminuye de manera local el pH del entorno del tejido diana. Por ejemplo, puede usarse una disolución que contiene ácido clorhídrico para reducir de manera local y temporalmente el pH del entorno del tejido diana para facilitar la translocación de la neurotoxina a través de las membranas celulares. La disminución del pH local puede ser deseable cuando la composición contiene fragmentos de toxinas botulínicas que pueden no tener un resto diana funcional (por ejemplo, una porción de la toxina que se une al receptor de neurotoxina, y/o un dominio de translocación). A modo de ejemplo, y no como limitación, puede administrarse al paciente un fragmento de una toxina botulínica que comprende el dominio proteolítico de la toxina en combinación con un agente que disminuye el pH local del tejido diana. Sin desear estar ligado por ninguna teoría particular, se cree que el pH más bajo puede facilitar la translocación del dominio proteolítico a través de la membrana celular de manera que el fragmento de la neurotoxina puede ejercer sus efectos tóxicos dentro de la célula. El pH del tejido diana disminuye sólo temporalmente por lo que se reduce el daño neuronal y/o glial.

Los procedimientos de administración incluyen inyectar una composición (por ejemplo, una disolución) que comprende la toxina botulínica según se describió anteriormente. En algunas formas de realización, el procedimiento de administración incluye implantar un sistema de liberación controlada que libera la toxina botulínica de manera controlable al tejido del nervio trigémino diana. Por ejemplo, puede administrarse la toxina botulínica por vía periférica usando un implante subdérmico. Tales sistemas de liberación controlada reducen la necesidad de inyecciones repetidas. La difusión de la actividad biológica de una toxina botulínica dentro de un tejido parece estar en función de la dosis y puede graduarse. Jankovic J., y col. *Therapy With Botulinum Toxin*, Marcel Dekker, Inc., (1994), página 150. Por consiguiente, puede controlarse la difusión de la toxina botulínica para reducir potencialmente los efectos secundarios indeseables que pueden afectar las capacidades cognitivas del paciente. Por ejemplo, puede administrarse la toxina botulínica de manera que la toxina botulínica afecte principalmente los sistemas neurales que se cree están involucrados en un trastorno mediado por vía talámica seleccionado, y no tenga efectos adversos negativos sobre otros sistemas neurales.

35

La presente invención está basada también en el descubrimiento de que la administración periférica de una neurotoxina botulínica puede proporcionar alivio significativo y de larga duración de una diversidad de trastornos neuropsiquiátricos diferentes.

Sin desear estar ligado por la teoría, se cree que la administración periférica de una toxina botulínica según la invención descrita en este documento permite administrar una neurotoxina botulínica (por progresión retrógrada de la toxina botulínica) a un sitio dentro del cráneo del paciente y/o para reducir la entrada sensorial, aferente, a un sitio dentro del cráneo del paciente para influir de esta manera en las neuronas intracraneales involucradas en un trastorno neuropsiquiátrico.

45

Por consiguiente, se cree que los trastornos neuropsiquiátricos se originan a partir de la desregulación cortical paroxística episódica, influida por diversos factores de estrés¹. Con el tiempo estos episodios de disfunción cortical, y el trastorno neuropsiquiátrico resultante, pueden presentarse sin estímulos de entrada de estrés. Por consiguiente, es adecuado un modelo de kindling^{2,3} para el desarrollo de un trastorno neuropsiquiátrico. Bajo un modelo de kindling, niveles bajos de estimulación repetidos pueden con el tiempo dar como resultado la presentación de un trastorno neuropsiquiátrico sin otra entrada sensorial. Se sabe que el cerebro puede sufrir kindling o sensibilizarse, de manera que las rutas dentro del sistema nervioso central se refuerzan y los futuros episodios de, por ejemplo, depresión, hipomanía, manía, trastorno bipolar o epilepsia pueden presentarse independientemente de un estímulo externo con mayor y mayor frecuencia. La teoría de kindling de los trastornos neuropsiquiátricos del inventor está respaldada por descripciones de estados de respuesta fisiológica y reactividad aumentada⁴. Puede usarse una toxina botulínica para disminuir la estimulación aferente del sistema nervioso central y prevenir de esta manera el kindling posterior de un trastorno neuropsiquiátrico.

¹Post RM, Silberstein SD. Shared mechanisms in affective illness, epilepsy, and migraine. *Neurology*. 1994;44 (supl. 7:537-S47).

²Goddard GV, McIntyre DC, Leech CK, A permanent change in brain function resulting from daily electrical stimulation. *EXP Neurol*.1969; 25:295-330.

³Post RM, Transduction of psychosocial stress into the neurobiology of recurrent affective disorder. *AM J Psychiatry*, 1992; 149:999-1010.

⁴Endicott NA Psychophysiological correlates of "bipolarity." *J Affect Disord*. 1989; 7 7:47-56.

Por consiguiente, puede tratarse un trastorno neuropsiquiátrico disminuyendo la estimulación aferente de la corteza. En particular, la administración de una toxina botulínica a un sitio o sitios alrededor de un nervio trigémino y aferentes C2/C3 puede dar como resultado una respuesta disminuida en el núcleo caudado. Esto a su vez puede disminuir la entrada sensorial, aferente talámica y cortical posterior. Se sabe que las aferentes C2/C3 se proyectan hacia el complejo del nervio trigémino y están involucradas en la sensibilización de neuronas de 2º y 3º orden. De manera significativa, se ha demostrado que la administración periférica, subcutánea de una toxina botulínica puede causar una reducción en el nivel de sensibilización de neuronas centrales (asta dorsal) que están anatómicamente distantes del sitio de inyección periférica de la toxina botulínica. Aoki K., y col., Mechanisms of the antinociceptive effect of subcutaneous Botox: Inhibition of peripheral and central nociceptive processing, Cephalalgia, septiembre de 2003; 23 (7):649 ABS P3114; Cui M., y col., Mechanisms of the antinociceptive effect of subcutaneous Botox: Inhibition of peripheral and central nociceptive processing, Naunyn-Schroedinger Arch Pharmacol 2002; 365 (Supl. 2):R17.

Por consiguiente, puede usarse una toxina botulínica para tratar un trastorno neuropsiquiátrico al bloquear la progresión de un trastorno neuropsiquiátrico que puede presentarse por entrada sensorial repetida a la corteza desde un nervio sensorial periférico trigémino. En particular, se ha informado que puede usarse una toxina botulínica para cambiar (mejorar) la progresión de las migrañas crónicas⁵, y existen indicios para la implicación del nervio trigémino en el inicio de las cefaleas por migrañas. Bolay, H., y col., Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model, Nature Medicine, vol. 8 (2); febrero de 2002: 136-142. Además, existen indicios de que puede usarse una toxina botulínica para tratar la migraña por la capacidad de la toxina botulínica para reprimir la liberación de péptidos relacionada con el gen de calcitonina desde neuronas sensoriales del nervio trigémino. Durham P. y col., Regulation of calcitonin gene-related peptide secretion from trigeminal nerve cells by botulinum toxin type A: implications for migraine therapy, Headache, enero de 2004; 44(1):35-43.

Por consiguiente, la administración periférica de una toxina botulínica, al disminuir la estimulación cortical del nervio trigémino aferente, puede eliminar factores de estrés externos que provocan de manera central la presentación de un trastorno neuropsiquiátrico. Las afecciones que pueden tratarse o atenuarse con este enfoque para reducir la entrada sensorial cortical a través de una ruta trigémino-talámica incluyen: síndromes de dolor central particularmente síndromes de dolor crónico con sensibilización central; síndrome de dolor postictus; distrofia simpática refleja; dolor del miembro fantasma; estados de alodinia; afecciones neurológicas crónicas en las que el kindling es parte del proceso de la enfermedad; epilepsia; trastornos neuropsiquiátricos, incluidos trastornos del humor, particularmente la enfermedad bipolar y los trastornos del movimiento.

Por consiguiente, un procedimiento según la invención usa una toxina botulínica para producir un efecto modulador en el sistema nervioso central cuando se administra (es decir, se inyecta) en una rama del nervio trigémino y/o rama del asa cervical particularmente en los dermatomas C2 y C3. Las terminaciones nerviosas sensoriales del nervio trigémino diana incluyen los nervios supraorbital, supratroclear, temporoauricular, occipital mayor y menor. Este procedimiento lleva a la disminución de los aferentes sensoriales hacia el tracto espinal del núcleo caudado y de esta manera a la disminución de la entrada aferente central hacia el tálamo y por consiguiente a la corteza.

Por consiguiente, la administración de una toxina botulínica según la invención se realiza para alcanzar un efecto central deseado, es decir la elevación del nivel umbral para la excitación neuronal a nivel cortical, al reducir la entrada sensorial del nervio trigémino y de esta manera eliminar la entrada de kindling hacia la corteza. Actuando de esta manera se puede tratar un trastorno neuropsiquiátrico mediado por vía central. Por consiguiente, la eficacia de la presente invención puede deberse a una reducción del efecto kindling sobre la corteza, ya que una reducción del efecto kindling da como resultado una desaceleración de la progresión, o el tratamiento, de un trastorno neuropsiquiátrico mediado por vía central.

Existen indicios de que una toxina botulínica administrada a la región de un nervio sensorial, tal como un nervio trigémino, puede reducir la sensibilización central. Aoki K., y col. Evidence for antinociceptive activity of botulinum toxin type A in pain management, Headache, julio de 2003; 43 (Supl. 1):S9-S15; Durham P., y col., Regulation of calcitonin gene-related peptide secretion from trigeminal nerve cells by botulinum toxin type A: implications for migraine therapy, Headache, enero de 2004; 44(1):35-43.

Por consiguiente, disminuir los impulsos aferentes en las regiones inervadas por el trigémino puede disminuir los aferentes centrales inicialmente en el tronco cerebral y posteriormente en el tálamo, la corteza sensorial y la corteza motora. Por consiguiente, puede tratarse un trastorno neuropsiquiátrico por ejemplo, inhibiendo un efecto kindling, y regulando negativamente la entrada sensorial a los aferentes centrales.

La entrada al segmento caudal del núcleo del nervio trigémino espinal desde las ramas del plexo cervical incluye los nervios occipitales mayor y menor, que discurren sobre las regiones occipital y suboccipital. Otros nervios incluyen el nervio auricular mayor y el nervio cutáneo anterior del cuello. En una forma de realización de preferencia de la invención, se administra una toxina botulínica a estas ramas del nervio trigémino que se extienden en la región dérmica.

Se espera que el tratamiento descrito anteriormente regule negativamente la activación del sistema nervioso central y reduzca el kindling a largo plazo. Este efecto es independiente de la relajación muscular. Es necesario que las inyecciones se realicen en las ramas del nervio trigémino y del plexo cervical, y no en los músculos de la cara, cuello y cabeza.

El objetivo del tratamiento descrito es maximizar los efectos en el homúnculo cortical. Usando el enfoque del sistema sensorial del nervio trigémino, cada unidad de una toxina botulínica administrada tiene los efectos corticales máximos en la representación de cabeza/cara en el homúnculo, con los mínimos efectos secundarios. Esto permite obtener el máximo efecto central de cada unidad de toxina botulínica administrada por vía periférica.

Una teoría alternativa para la eficacia (resultado terapéutico) de un procedimiento practicado según la presente invención se basa en el hecho de que una toxina botulínica puede inhibir la exocitosis neuronal de diversos neurotransmisores del SNC diferentes, por ejemplo la acetilcolina. Además, existen núcleos colinérgicos en el ganglio basal o en el cerebro anterior basal, con proyecciones hacia regiones cerebrales involucradas en la emoción, el comportamiento y otras funciones cognitivas. Por consiguiente, los tejidos diana para un procedimiento dentro del alcance de la presente invención pueden incluir la denervación reversible inducida por neurotoxinas de sistemas colinérgicos cerebrales, tales como el núcleo basal o el núcleo pedunculopontino. Por ejemplo, la inyección periférica o la implantación periférica de una toxina botulínica a un nervio trigémino puede permitir que la toxina botulínica se transporte de manera retrógrada hacia un núcleo colinérgico cerebral con el resultado de (1) regulación negativa de la liberación dopaminérgica desde los sitios diana de las neuronas colinérgicas por la acción de la toxina sobre las terminales colinérgicas que se proyectan en el área tegmental ventral del núcleo pedunculopontino; y (2) atenuación de la salida del área tegmental ventral por la acción de la toxina sobre las neuronas colinérgicas que se proyectan hacia el área tegmental ventral.

Como alternativa, la toxina botulínica según se presenta en este documento puede inhibir la exocitosis de neurotransmisores diferentes de acetilcolina. Por ejemplo, se cree que una vez que se incorpora el dominio proteolítico de una toxina botulínica en una neurona diana, la toxina inhibe la liberación de cualquier neurotransmisor desde esa neurona. Por consiguiente, la neurotoxina botulínica puede administrarse por vía periférica a un núcleo del cerebro diana que contiene un número sustancial de neuronas dopaminérgicas para que la neurotoxina inhiba eficazmente la liberación de dopamina desde esas neuronas. De manera similar, puede administrarse la neurotoxina botulínica a otros núcleos tales como el núcleo del rafe para inhibir la exocitosis de serotonina y el núcleo del *locus ceruleus* para inhibir la exocitosis de norepinefrina.

Las neurotoxinas botulínicas usadas según la invención descrita en este documento pueden inhibir la transmisión de señales químicas o eléctricas entre grupos seleccionados de neuronas que están involucradas en la generación, progresión y/o mantenimiento de un trastorno neuropsiquiátrico. Las neurotoxinas botulínicas usadas, en los niveles de dosificación usados, no son citotóxicas para las células que están expuestas a la neurotoxina. Las neurotoxinas botulínicas usadas pueden inhibir la neurotransmisión al reducir o evitar la exocitosis de un neurotransmisor desde neuronas particulares expuestas a la neurotoxina. Como alternativa, las neurotoxinas botulínicas pueden reducir la neurotransmisión al inhibir la generación de potenciales de acción de neuronas particulares expuestas a la toxina. El efecto supresor del trastorno neuropsiquiátrico proporcionado por la neurotoxina botulínica utilizada puede persistir durante un período de tiempo relativamente prolongado, por ejemplo, durante más de dos meses, y potencialmente durante varios años.

Los ejemplos de neurotoxinas botulínicas adecuadas que pueden usarse en medicamentos para tratar trastornos neuropsiquiátricos según la invención descrita en este documento incluyen neurotoxinas botulínicas producidas a partir de bacterias Clostridium, tales como *Clostridium botulinum*, *Clostridium butyricum* y *Clostridium beratti*. Las toxinas botulínicas pueden seleccionarse de un grupo de toxinas botulínicas de tipos A, B, C, D, E, F y G. En una forma de realización de la invención, la neurotoxina botulínica en el medicamento administrado al paciente es la toxina botulínica tipo A. La toxina botulínica tipo A es deseable por su elevada potencia en seres humanos, fácil disponibilidad y uso conocido para el tratamiento de trastornos musculares cuando se administra por medio de inyección intramuscular. La presente invención también incluye el uso de (a) neurotoxinas botulínicas obtenidas o procesadas por cultivos bacterianos, extracción de la toxina, concentración, conservación, liofilización y/o reconstitución; y/o (b) neurotoxinas botulínicas modificadas o recombinantes, es decir neurotoxinas botulínicas en las que se han delecionado, modificado o reemplazado uno o más aminoácidos o secuencias de aminoácidos por medio de procedimientos químicos/bioquímicos de modificación de aminoácidos conocidos o por medio del uso de tecnologías recombinantes de célula huésped/vector recombinante conocidas, así como derivados o fragmentos de neurotoxinas producidos de esa manera. Estas variantes de las neurotoxinas botulínicas deberían retener la capacidad para inhibir la neurotransmisión entre neuronas, y algunas de estas variantes pueden proporcionar duración aumentada de los efectos inhibidores comparado con las neurotoxinas botulínicas nativas, o pueden proporcionar mayor especificidad de unión a las neuronas expuestas a las neurotoxinas botulínicas. Estas variantes de las neurotoxinas botulínicas pueden elegirse por selección de las variantes usando ensayos convencionales para identificar neurotoxinas que tienen los efectos fisiológicos deseados de inhibir la neurotransmisión.

Las toxinas botulínicas para uso según la presente invención pueden almacenarse en forma liofilizada, secada al vacío en recipientes bajo vacío o como líquidos estables. Previo a la liofilización, la toxina botulínica puede combinarse con excipientes, estabilizantes y/o vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como la albúmina. El material liofilizado puede reconstituirse con disolución salina o agua para crear una disolución o composición que contiene la toxina botulínica a administrar al paciente.

Aunque la composición puede contener sólo un único tipo de neurotoxina botulínica, tal como una toxina botulínica tipo A, como el ingrediente activo para suprimir la neurotransmisión, otras composiciones terapéuticas pueden incluir dos o más tipos de neurotoxinas botulínicas, que pueden proporcionar mayores efectos terapéuticos en un trastorno neuropsiquiátrico. Por ejemplo, una composición administrada a un paciente puede incluir toxina botulínica tipo

A y toxina botulínica tipo B. Administrar una única composición que contiene dos diferentes neurotoxinas botulínicas puede permitir que la concentración eficaz de cada una de las neurotoxinas botulínicas sea inferior a la correspondiente si se administra una única neurotoxina botulínica al paciente mientras aún se alcanzan los efectos terapéuticos deseados. La composición administrada al paciente puede también contener otros ingredientes farmacéuticamente activos, tales como, moduladores de receptores de proteínas o canales iónicos, en combinación con la neurotoxina botulínica o neurotoxinas botulínicas. Estos mediadores pueden contribuir a la reducción en la neurotransmisión entre las diversas neuronas. Por ejemplo, una composición puede contener moduladores del receptor de tipo A de ácido gamma aminobutírico (GABA) que aumenta los efectos inhibidores mediados por el receptor de GABA_A. El receptor de GABA_A inhibe la actividad neuronal al desviar de manera eficaz el flujo de corriente a través de la membrana celular. Los moduladores del receptor de GABA_A pueden aumentar los efectos inhibidores del receptor de GABA_A y reducir la transmisión de señales químicas o eléctricas desde las neuronas. Los ejemplos de moduladores de GABA_A incluyen las benzodiazepinas, tales como diazepam, oxazepam, lorazepam, prazepam, alprazolam, halazepam, clordiazepóxido y clorazepato. Las composiciones pueden también contener moduladores del receptor de glutamato que disminuyen los efectos excitatorios mediados por los receptores de glutamato. Los ejemplos de moduladores del receptor de glutamato incluyen agentes que inhiben el flujo de corriente a través de receptores de glutamato de tipos AMPA, NMDA y/o kainato. Las composiciones pueden también incluir agentes que modulan los receptores de dopamina, tales como antipsicóticos, receptores de norepinefrina y/o receptores de serotonina. Las composiciones pueden también incluir agentes que afectan el flujo de iones a través de los canales de calcio, canales de potasio y/o canales de sodio controlados por el voltaje. Por consiguiente, las composiciones usadas para tratar trastornos neuropsiquiátricos pueden incluir una o más toxinas botulínicas, además de moduladores de receptores de canales de iones que pueden reducir la neurotransmisión.

De preferencia, la neurotoxina botulínica se administra por vía periférica administrándola a un nervio trigémino o a una rama del nervio trigémino o a núcleos ganglionares trigéminos. Estos procedimientos de administración permiten administrar la neurotoxina botulínica y/o afectar tejidos intracraneales blanco seleccionados. Los procedimientos de administración incluyen la inyección de una disolución o composición que contiene la neurotoxina botulínica, según se describió anteriormente, e incluyen el implante de un sistema de liberación controlada que libera de manera controlable la neurotoxina botulínica a un tejido del nervio trigémino diana. Tales sistemas de liberación controlada reducen la necesidad de inyecciones repetidas. La difusión de la actividad biológica de una toxina botulínica dentro de un tejido parece estar en función de la dosis y puede graduarse. Jankovic J., y col. *Therapy With Botulinum Toxin*, Marcel Dekker, Inc., (1994), página 150. Por consiguiente, puede controlarse la difusión de la toxina botulínica para reducir potencialmente los efectos secundarios indeseables que pueden afectar las capacidades cognitivas del paciente. Por ejemplo, puede administrarse el medicamento de manera que la neurotoxina botulínica afecte principalmente los sistemas neurales que se cree están involucrados en un trastorno neuropsiquiátrico seleccionado, y no tenga efectos adversos negativos sobre otros sistemas neurales.

Además, el medicamento que contiene neurotoxina botulínica puede administrarse al paciente en combinación con una disolución o composición que disminuye de manera local el pH del entorno del tejido diana. Por ejemplo, puede usarse una disolución que contiene ácido clorhídrico para reducir de manera local y temporalmente el pH del entorno del tejido diana para facilitar la translocación de la neurotoxina a través de las membranas celulares. La disminución del pH local puede ser deseable cuando la composición contiene fragmentos de toxinas botulínicas que pueden no tener un resto diana funcional (por ejemplo, una porción de la toxina que se une al receptor de neurotoxina, y/o un dominio de translocación). A modo de ejemplo, y no como limitación, puede administrarse al paciente como un medicamento un fragmento de una toxina botulínica que comprende el dominio proteolítico de la toxina en combinación con un agente que disminuye el pH local del tejido diana. Sin desear estar ligado por ninguna teoría particular, se cree que el pH más bajo puede facilitar la translocación del dominio proteolítico a través de la membrana celular de manera que el fragmento de la neurotoxina puede ejercer sus efectos tóxicos dentro de la célula. El pH del tejido diana disminuye sólo temporalmente por lo que se reduce el daño neuronal y/o glial.

El medicamento que contiene neurotoxina botulínica se administra por vía periférica, y puede administrarse una composición que contiene otros agentes farmacéuticos, tales como antipsicóticos, que puede atravesar la barrera hematoencefálica, por vía sistémica, tal como por administración intravenosa, para alcanzar los efectos terapéuticos deseados.

Los implantes que se usan según la presente invención pueden comprender diversos polímeros. Por ejemplo, se ha usado un polímero de polianhídrido, Gliadel[®] (Stolle R & D, Inc., Cincinnati, OH) un copolímero de poli-carboxifenoxipropano y ácido sebácico en una proporción de 20:80 para fabricar implantes, y se ha implantado por vía periférica para tratar gliomas malignos. El polímero y BCNU pueden codisolverse en cloruro de metileno y secarse por atomización en microesferas. Las microesferas pueden comprimirse para formar discos de 1,4 cm de diámetro y 1,0 mm de espesor por moldeado por compresión, envasarse en bolsas de láminas de aluminio bajo atmósfera de nitrógeno y esterilizarse por irradiación gamma de 2,2 megaRads. El polímero permite la liberación de carmustina durante un período de 2-3 semanas, aunque la mayor degradación del polímero puede tomar más de un año. Brem, H., y col., *Placebo-Controlled Trial of Safety and Efficacy of Intraoperative Controlled Delivery by Biodegradable Polymers of Chemotherapy for Recurrent Gliomas*, *Lancet* 345; 1008-1012: 1995.

En algunas formas de realización, los implantes útiles para llevar a la práctica los procedimientos descritos en este documento pueden prepararse mezclando una cantidad deseada de una toxina botulínica estabilizada (tal como BOTOX[®] o DYSPORT no reconstituido) en una disolución de un polímero adecuado disuelto en cloruro de metileno.

La disolución puede prepararse a temperatura ambiente. A continuación puede transferirse la disolución a una placa de Petri y evaporarse el cloruro de metileno en un desecador en vacío. Según el tamaño del implante deseado y por consiguiente la cantidad de neurotoxina incorporada, se comprime una cantidad del implante que incorpora la neurotoxina seco a 8000 p.s.i. (551,7 bar) durante 5 segundos o a 3000 p.s.i (207 bar) durante 17 segundos en un molde para formar discos de implante que encapsulan la neurotoxina. Véase por ejemplo, Fung L. K. y col., Pharmacokinetics of Interstitial Delivery of Carmustine 4-Hydroperoxycyclophosphamide and Paclitaxel From a Biodegradable Polymer Implant in the Monkey Brain, *Cancer Research* 58; 672-684: 1998.

La cantidad de una toxina botulínica seleccionada para la administración periférica a un tejido diana según la presente invención descrita puede variarse en base a criterios tales como el trastorno mediado por vía talámica tratado, su gravedad, la extensión de tejido cerebral afectado o a tratar, las características de solubilidad de la neurotoxina elegida así como la edad, el sexo, el peso y la salud del paciente. Por ejemplo, se cree que la extensión del área de tejido cerebral influenciada es proporcional al volumen de neurotoxina inyectada, mientras que se cree que la cantidad de efecto supresor del trastorno mediado por vía talámica es, para la mayoría de los intervalos de dosificación, es proporcional a la concentración de toxina botulínica administrada por vía periférica. Los procedimientos para determinar la vía y la dosificación adecuadas de administración los determina por lo general el médico tratante para cada caso. Tales determinaciones son rutinarias para los expertos en la técnica (véase por ejemplo, Harrison's Principles of Internal Medicine (1998), editado por Anthony Fauci y col., 14^o edición, publicado por McGraw Hill).

Una dosis de toxina no botulínica tipo A es equivalente a una dosis de toxina botulínica tipo A si ambas tienen aproximadamente el mismo grado de prevención o tratamiento cuando se administran a un mamífero (aunque su duración puede diferir). El grado de prevención o tratamiento puede medirse por medio de la evaluación de los criterios de función mejorados del paciente que se presentan a continuación.

La toxina botulínica puede administrarse por vía periférica según los presentes procedimientos descritos en cantidades de entre 10^{-4} U/kg hasta 20 U/kg (unidades tipo A), o un equivalente de U/kg de una toxina botulínica no tipo A. Una dosis de 10^{-4} U/kg puede dar como resultado el efecto supresor de un trastorno mediado por vía talámica si se administra a un pequeño núcleo cerebral diana. La administración periférica de menos de 10^{-4} U/kg de una toxina botulínica no da un resultado terapéutico significativo o duradero. Una dosis periférica de más de 20 U/kg de una toxina botulínica (tal como BOTOX) posee un riesgo de efectos sistémicos. Por consiguiente, la administración de una toxina botulínica a un tejido intracraneal diana implicado en trastornos mediados por vía talámica a través de una vía periférica según se establece en este documento puede reducir de manera eficaz los síntomas asociados con el trastorno mediado por vía talámica a tratar sin causar significativa disfunción cognitiva indeseada. Por consiguiente, los procedimientos de la presente invención pueden proporcionar un tratamiento más selectivo con menos efectos secundarios indeseables que los actuales regímenes de tratamiento sistémico.

En algunas formas de realización, se administran 1 unidad hasta 40 unidades de toxina botulínica tipo A, o el equivalente de otros tipos, a un nervio trigémino según la presente invención. En algunas formas de realización, se administran 3 unidades hasta 30 unidades de toxina botulínica tipo A, o el equivalente de otros tipos, a un nervio trigémino según la presente invención. En algunas formas de realización, se administran 5 unidades hasta 25 unidades de toxina botulínica tipo A, o el equivalente de otros tipos, a un nervio trigémino según la presente invención. En algunas formas de realización, se administran 5 unidades hasta 15 unidades de toxina botulínica tipo A, o el equivalente de otros tipos, a un nervio trigémino según la presente invención.

En algunas formas de realización, se inyecta uno o más nervios con una toxina botulínica para tratar un trastorno mediado por vía talámica; nervio supraorbital (de manera bilateral 5 unidades tipo A, o el equivalente de otros tipos, en cada lado), nervio supratroclear (5 unidades tipo A, o el equivalente de otros tipos, en cada lado), ramas frontales del nervio trigémino (12,5 unidades tipo A, o el equivalente de otros tipos, de cada lado), nervio auriculotemporal (20 unidades tipo A, o el equivalente de otros tipos, en cada lado), nervio occipital menor (5 unidades tipo A, o el equivalente de otros tipos, en cada lado), y/o nervio occipital mayor (5 unidades tipo A, o el equivalente de otros tipos, en cada lado). En algunas formas de realización, la dosis total administrada por sesión es de 105 unidades de toxina botulínica tipo A, o los equivalentes de otros tipos.

En algunas formas de realización, la cantidad particular de una toxina botulínica administrada según un procedimiento de la invención descrita puede variar según las características particulares del trastorno mediado por vía talámica tratado, incluidas su gravedad y otras diversas variables del paciente, incluidos el tamaño, el peso, la edad y la respuesta a la terapia. Como guía general, típicamente, se administran no menos de 1 unidad y no más de 50 unidades de una toxina botulínica tipo A (tal como BOTOX[®]) por sitio de inyección, por sesión de tratamiento del paciente. Para una toxina botulínica tipo A tal como DYSPORT[®], se administran no menos de 2 unidades y no más de 200 unidades de toxina botulínica tipo A por administración o sitio de inyección, por sesión de tratamiento del paciente. Para una toxina botulínica tipo B tal como MYOBLOC[®], se administran no menos de 40 unidades y no más de 2500 unidades de toxina botulínica tipo B por administración o sitio de inyección, por sesión de tratamiento del paciente. Menos de 1, 2 ó 40 unidades (de BOTOX[®], DYSPORT[®] y MYOBLOC[®] respectivamente) pueden no lograr un efecto terapéutico deseado, mientras que más de 50, 200 o 2500 unidades (de BOTOX[®], DYSPORT[®] y MYOBLOC[®] respectivamente) pueden dar como resultado hipotonicidad, debilidad y/o parálisis muscular clínicamente observable indeseada.

ES 2 336 389 T3

En algunas formas de realización, para BOTOX[®], se inyectan no menos de 2 unidades y no más de 20 unidades de una toxina botulínica tipo A; para DYSPORT[®], se inyectan no menos de 4 unidades y no más de 100 unidades, y; para MYOBLOC[®], se inyectan no menos de 80 unidades y no más de 1000 unidades, respectivamente, por sitio de inyección, por sesión de tratamiento del paciente.

5 En algunas formas de realización, para BOTOX[®], se administran no menos de 5 unidades y no más de 15 unidades de una toxina botulínica tipo A; para DYSPORT[®], se administran no menos de 20 unidades y no más de 75 unidades, y; para MYOBLOC[®], se administran no menos de 200 unidades y no más de 750 unidades, respectivamente, por sitio de inyección, por sesión de tratamiento del paciente. Es importante notar que puede haber múltiples sitios de inyección (es decir, un patrón de inyecciones) para cada sesión de tratamiento del paciente.

De manera significativa, el uso de una toxina botulínica puede proporcionar una mejor función del paciente. “Mejor función del paciente” puede definirse como una mejora medida por factores tales como un dolor reducido, tiempo reducido en cama, mayor deambulacion, actitud más saludable, estilo de vida más variado y/o curación permitida por el tono muscular normal. La mejor función del paciente es sinónimo de mejor calidad de vida (QOL). La QOL puede evaluarse usando, por ejemplo, los procedimientos de puntuación con los conocidos cuestionarios de salud SF-12 o SF-36. El SF-36 evalúa la salud física y mental del paciente en ocho dominios de funcionamiento físico, limitaciones de funciones por problemas físicos, funcionamiento social, dolor corporal, salud mental general, limitaciones de funciones por problemas emocionales, vitalidad y percepciones generales de la salud. Las puntuaciones obtenidas pueden compararse con valores publicados para diversas poblaciones de pacientes y generales.

Un procedimiento para tratar un trastorno mediado por vía talámica de acuerdo con la invención tiene muchos beneficios y ventajas, incluidos los siguientes:

1. los síntomas de un trastorno como se expone en la reivindicación 1, pueden reducirse dramáticamente o eliminarse.
2. los síntomas de un trastorno como se expone en la reivindicación 1 pueden reducirse o eliminarse durante al menos aproximadamente dos semanas hasta aproximadamente seis meses por inyección de neurotoxina y durante desde un año hasta aproximadamente cinco años con el uso de un implante de neurotoxina de liberación controlada.
3. se presentan pocos o ningún efecto secundario indeseable por una inyección (intradérmica o subdérmica) o implante de la toxina botulínica.
4. los presentes procedimientos pueden dar como resultado efectos secundarios deseables de mayor movilidad del paciente, una actitud más positiva y una mejor calidad de vida.

Los siguientes ejemplos no limitantes proporcionan a los expertos en la técnica escenarios de posibles casos y usos específicos para tratar afecciones dentro del ámbito de la presente invención y no pretenden limitar el ámbito de la invención. En los siguientes ejemplos, pueden llevarse a cabo diversos modos de administración periférica de una toxina botulínica. Por ejemplo, por aplicación tópica (crema o parche transdérmico), inyección subcutánea, o implante subdérmico de un implante de liberación controlada.

Ejemplos

Ejemplo 1

Administración supraorbital y supratroclear de toxina botulínica

Los nervios supraorbital y supratroclear inervan la parte frontal y el cuero cabelludo de la frente. Ambos nervios son ramas de la primera división o rama oftálmica del nervio trigémino. El nervio supraorbital sale del cráneo a través del agujero supraorbital que se encuentra en la línea media pupilar, que está aproximadamente a 2,5 cm lateral a la línea media facial a lo largo del reborde supraorbital. El nervio supratroclear sale del cráneo por el ángulo medio superior de la órbita en la escotadura supratroclear, que está aproximadamente a 1,5 cm en posición medial al agujero supraorbital.

La administración supraorbital y supratroclear de toxina botulínica puede realizarse desde el área del agujero supraorbital o desde el área de la escotadura supratroclear. Si se realiza desde el agujero supraorbital, debe localizarse el área, y formarse una pápula en la piel en el sitio. Se inserta la aguja a través del área anestesiada y se avanza hacia el hueso. Se inyectan aproximadamente 5 unidades de toxina botulínica (por ejemplo, tipo A) fuera del agujero al nivel del músculo frontal inferior.

El nervio supratroclear puede alcanzarse avanzando la aguja 1,5 cm en posición medial a la unión del reborde supraorbital y la raíz de la nariz. Como anteriormente, se inyectan 5 unidades de toxina botulínica (por ejemplo, tipo A).

ES 2 336 389 T3

Si la inyección se realiza desde el área del nervio supratroclear, se debe formar una pápula sobre la raíz de la nariz en la unión de la raíz nasal y el reborde supraorbital. Se infiltra la piel a lo largo de toda la ceja. Cuando se usa esta inyección, debe advertirse a los pacientes sobre la posibilidad de hinchazón en los párpados superiores y/o inferiores. Para este tipo de inyección, son suficientes por lo general aproximadamente 5 unidades de toxina botulínica (por ejemplo, tipo A) por lado, y no deben inyectarse más de 20 unidades en cada lado. Como con cualquier inyección, existe riesgo de formación de equimosis o hematoma.

Ejemplo 2

Administración infraorbital de toxina botulínica

El nervio infraorbital inerva el párpado inferior, la parte medial de la mejilla, el labio superior y la porción lateral de la nariz. Es una rama de la segunda división o rama maxilar del nervio trigémino. El nervio infraorbital sale del cráneo a través del agujero infraorbital, que se encuentra a 1 cm en posición inferior al reborde infraorbital y aproximadamente 2,5 cm en posición lateral a la línea media facial en la línea media de pupilar. Después de salir por el agujero infraorbital, el nervio infraorbital se divide en 4 ramas: las ramas palpebral inferior, nasal interna, nasal externa y labial superior.

Una inyección infraorbital puede realizarse de 2 maneras: vía inyección cutánea directa o vía inyección intraoral. Debe palparse el agujero infraorbital, y se inyectan aproximadamente 5 unidades de toxina botulínica (por ejemplo, tipo A) cerca, pero no dentro, del canal para rodear el nervio.

Si la inyección se realiza a través del acceso intraoral, la aplicación de un anestésico tópico a la mucosa antes de la inyección puede aumentar la comodidad del paciente. Debe palparse el agujero infraorbital con el dedo medio de una mano mientras el pulgar y el índice de la misma mano se usan para elevar el labio. Durante la palpación del agujero, se inserta la aguja en la comisura labial superior en el ápice de la fosa canina. Se inyectan aproximadamente 5 unidades de toxina botulínica (por ejemplo, tipo A) alrededor del agujero infraorbital.

Es aconsejable advertir a los pacientes que puede presentarse hinchazón de los párpados inferiores y equimosis con la inyección infraorbital. Además, si se inyecta disolución de anestésico en la órbita, puede presentarse dolor excesivo, diplopía, exoftalmos y ceguera. La probabilidad de estas reacciones aumenta si la aguja se coloca en posición superior al borde infraorbital o dentro del agujero infraorbital.

Ejemplo 3

Administración de una toxina botulínica al nervio mentoniano

El nervio mentoniano inerva el labio inferior y la barbilla. Es una rama de la tercera división o porción mandibular del nervio trigémino. El nervio mentoniano sale del cráneo a través del agujero mentoniano, que está localizado aproximadamente a 2,5 cm de la línea media de la cara en la línea media pupilar.

Puede usarse el acceso cutáneo o el intraoral para inyectar el nervio mentoniano. Para inyectar por vía cutánea, debe palparse el agujero y debe formarse una pápula de toxina botulínica en el lugar. A continuación, debe insertarse nuevamente la aguja y avanzar alrededor del agujero mentoniano, pero no dentro del mismo. Deben inyectarse aproximadamente 5 unidades de toxina botulínica (por ejemplo, tipo A) en el área. Como alternativa, cuando se usa el acceso intraoral, debe palparse el agujero con el dedo medio de una mano y debe elevarse el labio con el pulgar y el índice de la misma mano. Debe insertarse la aguja en la comisura labial inferior en el ápice de la primera bicúspide e inyectar 5 unidades de toxina botulínica (por ejemplo, tipo A).

Ejemplo 4

Uso de una toxina botulínica para tratar la epilepsia

Un hombre de 23 años de edad puede presentar convulsiones crónicas desde su infancia. Éstas pueden incluir movimientos tónicos clónicos que comienzan en el brazo derecho y suben por el brazo hacia la cara. Eventualmente puede perder la conciencia y puede tener convulsiones generalizadas que duran aproximadamente 3 minutos. Su examen neurológico y la exploración de IRM de cabeza pueden ser normales. Puede estar tomando 3 medicaciones anticonvulsivas: Depakote, Tegretol y Topamax y puede aún tener convulsiones aproximadamente una vez por semana. El Departamento de Tráfico Automotor (DMV) puede no permitirle conducir. Su historial de tratamiento puede incluir 3 cursos de una toxina botulínica tipo A usando 4 cm³ de dilución e inyecciones usando el acceso diana del nervio trigémino de la siguiente manera: nervio supraorbital de manera bilateral con 5 unidades en cada lado, nervio supratroclear con 5 unidades en cada lado, ramas frontales del nervio trigémino con 12,5 unidades en cada lado, nervio auriculotemporal con 20 unidades en cada lado, nervio occipital menor con 5 unidades en cada lado, y nervio occipital mayor con 5 unidades en cada lado. La dosis total puede ser de 105 unidades.

ES 2 336 389 T3

En algunas formas de realización, las unidades de toxina botulínica a que se hace referencia son unidades de toxina botulínica tipo A. En algunas formas de realización, la toxina botulínica usada no es tipo A, pero tendrá el mismo equivalente de unidades que si fuera tipo A. Su control de convulsiones puede mejorar 4 semanas después del primer tratamiento y puede estar actualmente en tratamiento sólo con Depakote, y puede haber abandonado satisfactoriamente los otros 2 anticonvulsivos. Puede estar libre de convulsiones durante 6 meses.

Ejemplo 5

10 *Uso de una toxina botulínica para tratar el síndrome de dolor crónico con sensibilización central (Referencia)*

Una mujer de 60 años de edad puede tener antecedentes familiares de fibromialgia con 18 de 18 puntos sensibles. Su historial de tratamiento puede incluir antidepresivos tricíclicos y altas dosis de Neurontin. A pesar de estas medicaciones, puede necesitar aumentar las dosis de los narcóticos para alcanzar el control del dolor. Puede desarrollar alodinia de la cara, cuero cabelludo, cuello y cintura escapular, así como de sus extremidades. La inyección de esteroides en los puntos desencadenantes puede no proporcionarle alivio. Puede experimentar cefalea crónica diaria. Posteriormente, puede recibir tratamiento con una toxina botulínica tipo A, 4 cm³ de dilución, usando el acceso diana del nervio trigémino, con 105 unidades en los sitios resumidos anteriormente. Tras 3 ciclos de tratamiento, su dolor corporal total puede disminuir con cada ciclo de tratamiento, por lo que puede estar actualmente libre de cefaleas, y las molestias del cuerpo pueden estar limitadas al cuello y la mandíbula solamente. Como resultado de su molestia residual, el cuarto tratamiento puede incluir una dosis aumentada y más sitios de tratamiento con toxina botulínica de la siguiente manera: además de los sitios anteriores, puede tratarse la rama cervical sensorial infiltrando los músculos cervicales paraespinales con 15 unidades en cada lado. La dosis total administrada puede ser de 165 unidades. Ella puede no necesitar más medicaciones orales diarias y su dolor puede estar resuelto.

Ejemplo 6

30 *Uso de una toxina botulínica para tratar el síndrome de dolor central postictus (Referencia)*

Un hombre de 80 años de edad con hipertensión y diabetes puede tener un ictus que involucra el tálamo. Tres meses más tarde, puede desarrollar disestesias (una sensación de ardor mal localizada que puede presentarse en sus extremidades tras la aplicación de un estímulo), hiperpatía (una respuesta aumentada a un estímulo doloroso) y alodinia (un estímulo no doloroso se siente como dolor). Su afección puede no mejorar con lidocaína intravenosa y grandes cantidades de opioides orales. Puede que la Amitriptilina, el Tegretol y la Lamotrigina no le proporcionen beneficios. Puede tratarse con una toxina botulínica tipo A, 4 cm³ de dilución, usando el acceso diana del nervio trigémino en una ocasión. Esto puede dar como resultado el alivio total del dolor dentro de las 6 semanas de tratamiento.

Ejemplo 7

45 *Uso de una toxina botulínica para tratar el síndrome de dolor regional (Referencia)*

Una mujer de 40 años de edad puede desarrollar distrofia simpática refleja de la extremidad inferior derecha tras una caída y fractura de peroné que requiere estabilización quirúrgica. Un ensayo de inyección subcutánea de una toxina botulínica tipo A a lo largo de los dermatomas dolorosos puede no proporcionarle alivio del dolor. La paciente puede quejarse de aumento de fatiga muscular de la pierna tras este tratamiento. Puede tener insuficiencia renal crónica y puede ser resistente al uso de tratamientos orales. Puede usarse un acceso diana del nervio trigémino usando el protocolo establecido en los casos anteriores. Una vez más, pueden inyectarse 105 unidades. Tras 2 ciclos de tratamiento su dolor puede disminuir hasta el punto en que pueda comenzar nuevamente un programa de ejercicios.

Ejemplo 8

55 *Uso de una toxina botulínica para tratar el dolor del miembro fantasma (Referencia)*

Una mujer de 68 años de edad, diabética, puede haber sufrido la amputación de su pierna izquierda por encima de la rodilla como resultado de enfermedad vascular periférica. Puede tener dolor residual grave de su pie izquierdo que la mantiene despierta por la noche. Puede haber intentado hipnosis sin beneficios. Puede estar en tratamiento con Pamelor y Neurontin y puede notar leves beneficios para dormir, pero no para el dolor. Tras dos ciclos de tratamiento con toxina botulínica tipo A dirigido al trigémino es capaz de dormir toda la noche y no tener molestias.

Ejemplo 9

Uso de una toxina botulínica para tratar enfermedades desmielinizantes (Referencia)

5 Una mujer de 28 años de edad puede tener esclerosis múltiple con recaídas y remisiones y estar en tratamiento con Betaseron con recaídas que se presentan aproximadamente dos veces al año. Puede tolerar mal los otros tratamientos de modulación inmunológica para la MS. Puede haber tenido fiebre reumática de niña. Por consiguiente, pueden no haber otro tratamiento modulador para la MS disponible para ella. En la desesperación, puede usarse un tratamiento con toxina botulínica tipo A dirigido al trigémino con la dosis estándar de 105 unidades. Tras 4 ciclos de tratamiento, puede haber tenido sólo una recaída en el primer mes y su exploración de cerebro por IRM puede mostrar que no hay aumento de las lesiones.

Ejemplo 10

15 *Uso de una toxina botulínica para tratar un trastorno bipolar*

Una paciente mujer de 24 años de edad puede experimentar ciclos rápidos de su estado de ánimo de la depresión a la euforia que pueden requerir ingresos frecuentes en unidades psiquiátricas y se le ha diagnosticado trastorno bipolar. Pueden administrarse treinta unidades de toxina botulínica tipo por vía subdérmica alrededor de las ramas del nervio trigémino y del plexo cervical. Específicamente, puede administrarse toxina botulínica (tal como por medio de inyección) en una o más de las siguientes localizaciones: (1) la rama frontal de la división oftálmica del nervio trigémino se divide en la órbita en el nervio supratroclear y el nervio supraorbital. El nervio supratroclear sale de la órbita entre la tróclea y el agujero supraorbital. El nervio supraorbital sale de la parte superior de la órbita pasando a través del agujero supraorbital. Las ramas supratroclear y supraorbital del nervio trigémino pueden localizarse para administrarles una toxina botulínica por el reborde o el agujero supraorbital. Estos dos nervios discurren a continuación por debajo del músculo frontal y por encima del periostio. Por consiguiente, puede administrarse toxina botulínica debajo del músculo frontal y encima del periostio para infiltrar estas ramas periféricas (nervios supratroclear y supraorbital) del nervio trigémino. (2) La rama auriculotemporal del nervio trigémino surge de la división mandibular del nervio trigémino y sale en la región de la articulación temporomandibular en cuya localización puede administrarse la toxina botulínica. (3) Las ramas temporales superficiales del nervio trigémino acompañan a la arteria temporal superficial que se palpa fácilmente para la administración de una toxina botulínica a lo largo de su curso. (4) La rama cervical del nervio trigémino da lugar a los nervios occipital mayor y menor a los que puede administrarse una toxina botulínica, donde cruzan la escotadura nuchal justo en posición medial y lateral a la arteria occipital palpable que se encuentra a mitad de camino entre el proceso mastoideo y el inion. (5) Las ramas de los nervios cervicales inferiores en la localización donde penetran en el músculo semiespinal y el músculo trapecio. Por consiguiente, la administración de la toxina botulínica puede realizarse, por ejemplo, a uno o más de estos cinco sitios de ramas del nervio trigémino. Tras el tratamiento, la afección bipolar de la paciente puede mejorar en el transcurso de varias semanas.

40 *Ejemplo 11*

Uso de una toxina botulínica para tratar un dolor (Referencia)

45 El paciente puede ser una mujer de unos 30 años con distrofia simpática refleja que afecta el estado de su extremidad inferior derecha tras una fractura de tobillo 5 años antes. El dolor puede ser intratable para la terapia médica incluidas inyecciones de toxina botulínica tipo A a los dermatomas dolorosos. Sin embargo, tras las inyecciones de toxina botulínica tipo A a las ramas sensoriales del plexo cervical y del nervio trigémino (como se expone en el Ejemplo 10), su dolor puede disminuir de manera gradual, y para el cuarto ciclo trimestral, puede liberarse de todos los tratamientos médicos y funcionar normalmente.

Ejemplo 12

55 *Uso de una toxina botulínica para tratar una epilepsia*

El paciente puede ser un varón de 48 años de edad con convulsiones sensoriales parciales que se generalizan de manera secundaria. Puede tener frecuentes convulsiones tónico clónicas generalizadas con mala respuesta al tratamiento médico. Puede considerarse el estimulador del nervio vago (VNS) ya que ha sido aprobado para convulsiones de inicio parcial. El mecanismo de acción supuesto del VNS es que los aferentes corticales pueden regularse negativamente por estimulación del nervio vago. Sin embargo, el VNS puede empeorar la apnea del sueño, y como esto puede ser importante en este paciente, puede reemplazarse el VNS por inyecciones de toxina botulínica tipo A alrededor de las ramas sensoriales del nervio trigémino y el plexo cervical, como se presentó en el Ejemplo 10 anterior. Tras dos ciclos de tratamiento, las convulsiones del paciente pueden controlarse con anticonvulsivos orales por primera vez. La técnica de inyección usada incluye ramas del nervio trigémino y del plexo cervical de manera de no exponer la estética, es decir, pueden preservarse la fuerza de los músculos faciales inferiores y de los miembros usando esta técnica.

Ejemplo 13

Tratamiento de la esquizofrenia con toxina botulínica tipo A

5 Un varón de 48 años de edad puede acudir con motivación e interés disminuidos en la vida diaria. El paciente puede indicar que escucha voces. El paciente puede controlarse regularmente durante seis meses. Los síntomas pueden empeorar de manera gradual a lo largo del período de control, y se diagnostica que el paciente tiene esquizofrenia. Pueden administrarse treinta unidades de toxina botulínica tipo por vía subdérmica alrededor de las ramas del nervio trigémino y el plexo cervical, como se presentó por medio del Ejemplo 10. A las 48 horas el paciente puede recibir el alta y a los pocos días (1-7 días) puede disfrutar una mejora significativa (o alivio) de los síntomas positivos de la esquizofrenia. Los síntomas positivos de esquizofrenia pueden permanecer significativamente aliviados durante entre aproximadamente 2 y aproximadamente 6 meses. Para obtener un alivio terapéutico prolongado, pueden colocarse uno o más implantes poliméricos que incorporen una cantidad adecuada de una toxina botulínica, tal como una toxina botulínica tipo A en el sitio del tejido diana.

15

Ejemplo 14

Tratamiento de la esquizofrenia con toxina botulínica tipo B

20

Una mujer de 68 años de edad con diagnóstico previo y tratamiento para la esquizofrenia puede querer probar un nuevo tratamiento terapéutico. Puede buscar consejo de un médico que puede recomendarle la terapia con toxina botulínica. Pueden administrarse desde 200 hasta aproximadamente 2000 unidades de una preparación de toxina botulínica tipo B (tal como Neurobloc® o Innervate™) a los núcleos pedunculopontinos por inyección subdérmica de la toxina botulínica alrededor de las ramas de nervio trigémino y el plexo cervical, como se presentó por medio del Ejemplo 10. A las 48 horas la paciente puede recibir el alta y a los pocos días (1-7) puede disfrutar una mejora significativa de los síntomas positivos de la esquizofrenia. Sus alucinaciones pueden desaparecer prácticamente por completo. Los síntomas positivos pueden permanecer aliviados durante entre aproximadamente 2 hasta aproximadamente 6 meses. Para obtener un alivio terapéutico prolongado, pueden colocarse uno o más implantes poliméricos que incorporen una cantidad adecuada de una toxina botulínica tipo B en el sitio del tejido diana.

30

Ejemplo 15

35

Tratamiento de la esquizofrenia con toxina botulínica de tipos C₁-G

Una mujer de 71 años de edad puede ingresar con patrones de pensamiento desorganizados y sufrir alucinaciones auditivas y visuales. Pueden administrarse desde 1 hasta 100 unidades de toxina botulínica de tipo C₁, D, E, F o G a los núcleos pedunculopontinos, por inyección subdérmica alrededor de las ramas del nervio trigémino y el plexo cervical, como se presentó por medio del Ejemplo 10, para denervar químicamente la proyección excitadora colinérgica hacia el área tegmental ventral. A las 48 horas el paciente puede recibir el alta y a los pocos días (1-7) puede disfrutar una remisión significativa de todas las alucinaciones que pueden permanecer significativamente aliviadas durante entre aproximadamente 2 hasta aproximadamente 6 meses. Para obtener un alivio terapéutico prolongado, pueden colocarse uno o más implantes poliméricos que incorporen una cantidad adecuada de una toxina botulínica de tipo C₁, D, E, F o G en el sitio del tejido diana.

45

Ejemplo 16

50

Tratamiento de la enfermedad de Alzheimer con toxina botulínica tipo A

Puede ingresar un paciente varón de 85 años de edad que haya experimentado disminución progresiva de su agudeza mental y que no recuerde más cómo realizar tareas sencillas, tales como lavarse los dientes o peinarse. El paciente puede estar por lo demás sano para una persona de 85 años. Puede tener diagnóstico de enfermedad de Alzheimer avanzada. Pueden administrarse aproximadamente treinta unidades de toxina botulínica tipo A a su *locus ceruleus* por inyección subdérmica de la toxina botulínica alrededor de las ramas del nervio trigémino y el plexo cervical, como se estableció en el Ejemplo 10.

55

60 Aunque la pérdida de memoria del paciente puede no recuperarse completamente, los síntomas psicóticos que estaba exhibiendo el paciente pueden disminuir y pueden permanecer sustancialmente aliviados durante entre aproximadamente 2 meses hasta aproximadamente 6 meses por inyección de toxina o durante entre aproximadamente 1 a 5 años dependiendo de las características particulares de liberación del polímero del implante y la cantidad de toxina botulínica cargada en el mismo.

65

Ejemplo 17

Tratamiento de la enfermedad de Alzheimer con toxina botulínica de tipos B-G

5 El paciente del Ejemplo 16 anterior puede tratarse de manera equivalente usando el mismo protocolo y, como se estableció por medio del Ejemplo 10 con entre aproximadamente 1 unidad y aproximadamente 100 unidades de una toxina botulínica de tipo B, C₁, D, E, F o G en disolución acuosa o en la forma de un implante subdérmico adecuado de la neurotoxina. Con tal tratamiento, los síntomas psicóticos pueden disminuir a los 1-7 días, y pueden permanecer sustancialmente aliviados durante entre aproximadamente 2-6 meses por inyección de toxina o durante entre aproximadamente 1 a 5 años dependiendo de las características particulares de liberación del polímero del implante y la cantidad de neurotoxina cargada en el mismo.

Ejemplo 18

15 *Tratamiento de la manía con toxina botulínica tipo A*

Un varón de 44 años de edad puede tener un diagnóstico de manía. Pueden inyectarse treinta unidades de una toxina botulínica tipo A por vía subdérmica, no intramuscular alrededor de las ramas del nervio trigémino y el plexo cervical, como se estableció por medio del Ejemplo 10. Los síntomas de manía del paciente pueden disminuir a los 1-7 días, y pueden permanecer sustancialmente aliviados durante entre aproximadamente 2 meses hasta aproximadamente 6 meses por inyección de toxina o durante entre aproximadamente 1 a 5 años dependiendo de las características particulares de liberación del polímero del implante que pueda colocarse y la cantidad de toxina botulínica cargada en el mismo. Particularmente, puede presentarse atenuación significativa del comportamiento maníaco y el paciente puede tener un patrón de comportamiento sustancialmente más controlado.

Ejemplo 19

30 *Tratamiento de la manía con toxina botulínica de tipos B-G*

El paciente del ejemplo 18 anterior puede tratarse de manera equivalente usando el mismo protocolo y acceso a la diana con entre aproximadamente 1 unidad y aproximadamente 1000 unidades de una toxina botulínica de tipo B, C₁, D, E, F o G en disolución acuosa o en la forma de un implante de neurotoxina adecuado. Con tal tratamiento, los síntomas pueden disminuir a los 1-7 días, y pueden permanecer sustancialmente aliviados durante entre aproximadamente 2-6 meses por inyección de toxina o durante entre aproximadamente 1 a 5 años dependiendo de las características particulares de liberación del polímero del implante y la cantidad de neurotoxina cargada en el mismo. El implante puede implantarse en una o más de las localizaciones especificadas en el Ejemplo 10.

Ejemplo 20

Tratamiento de la epilepsia con toxina botulínica tipo A

45 Una paciente mujer de 22 años de edad, diestra, puede presentar antecedentes de epilepsia. En base a su IRM y a un estudio de registros de EEG, puede realizarse un diagnóstico de epilepsia de lóbulo temporal. Puede insertarse un implante que proporciona aproximadamente 5-50 unidades de neurotoxina (tal como toxina botulínica tipo A) por vía subdérmica alrededor de las ramas del nervio trigémino y el plexo cervical, como se estableció por medio del Ejemplo 10. Las convulsiones epilépticas pueden disminuir sustancialmente en el plazo de aproximadamente dos semanas, y pueden permanecer sustancialmente aliviadas durante entre aproximadamente 2 meses hasta aproximadamente 6 meses por inyección de toxina o durante entre aproximadamente 1 a 5 años dependiendo de las características particulares de liberación del polímero del implante y la cantidad de toxina botulínica cargada en el mismo.

Ejemplo 21

Tratamiento de la epilepsia con toxina botulínica de tipos B-G

60 La paciente del ejemplo 20 anterior puede tratarse de manera equivalente usando el mismo protocolo y acceso a la diana con entre aproximadamente 1 unidad y aproximadamente 1000 unidades de una toxina botulínica de tipo B, C₁, D, E, F o G en disolución acuosa o en la forma de un implante de neurotoxina adecuado. El implante puede implantarse en una o más de las localizaciones especificadas en el Ejemplo 10. Con tal tratamiento, las convulsiones epilépticas pueden disminuir a los 1-7 días, y pueden permanecer sustancialmente aliviadas durante entre aproximadamente 2-6 meses por inyección de toxina o durante entre aproximadamente 1 a 5 años dependiendo de las características particulares de liberación del polímero del implante y la cantidad de neurotoxina cargada en el mismo.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una toxina botulínica para tratar o prevenir un trastorno, administrándose la toxina botulínica a un nervio trigémino de un paciente con un trastorno o con propensión a desarrollar un trastorno para así tratar o prevenir el desarrollo del trastorno, siendo el trastorno uno de los siguientes:
- trastorno bipolar, epilepsia, esquizofrenia, manía, ansiedad o psicosis asociada a la enfermedad de Alzheimer.
- 10 2. La toxina botulínica de la reivindicación 1, que se selecciona a partir del grupo constituido por los tipos de toxina botulínica A, B, C₁, D, E, F y G.
3. La toxina botulínica de la reivindicación 1, que es una toxina botulínica de tipo A.
- 15 4. La toxina botulínica de la reivindicación 1, que se administra por vía subdérmica.
5. La toxina botulínica de la reivindicación 1, que se administra de forma no intramuscular.
- 20 6. La toxina botulínica de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, que se administra en una cantidad de 10^{-4} U/kg a 20 U/kg.
7. La toxina botulínica de acuerdo con la reivindicación 6, en la que la cantidad que se administra está comprendida dentro del intervalo de 10^{-3} a 1 U/kg.
- 25 8. La toxina botulínica de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en la que la cantidad que se administra está comprendida en el intervalo de 0,1 a 10 unidades.

30

35

40

45

50

55

60

65

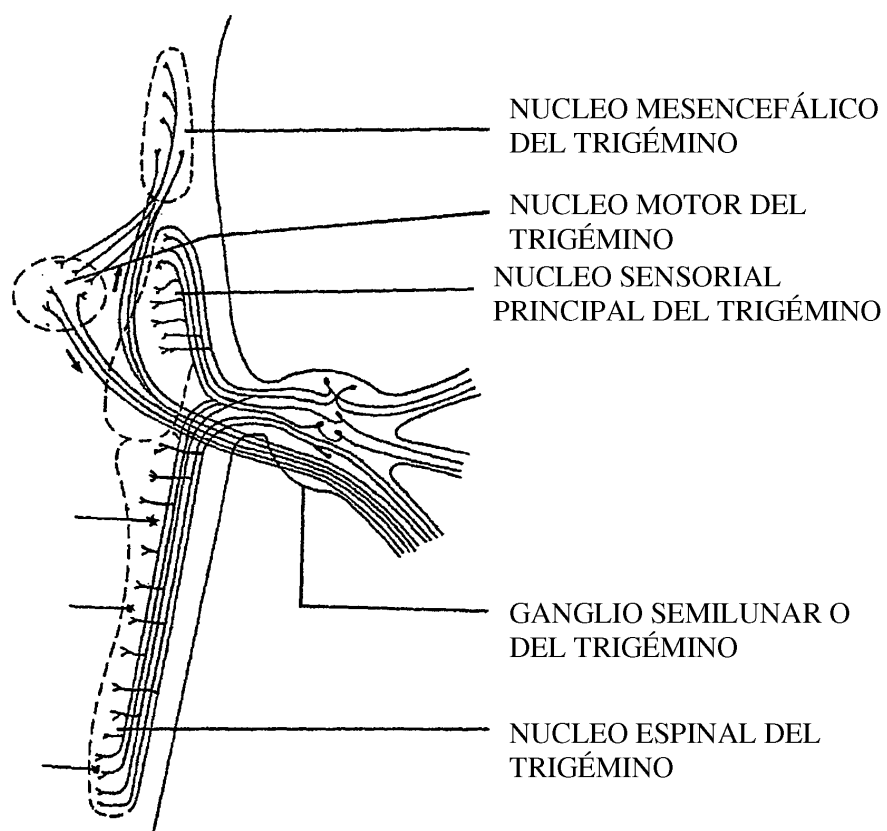


FIG. 1.

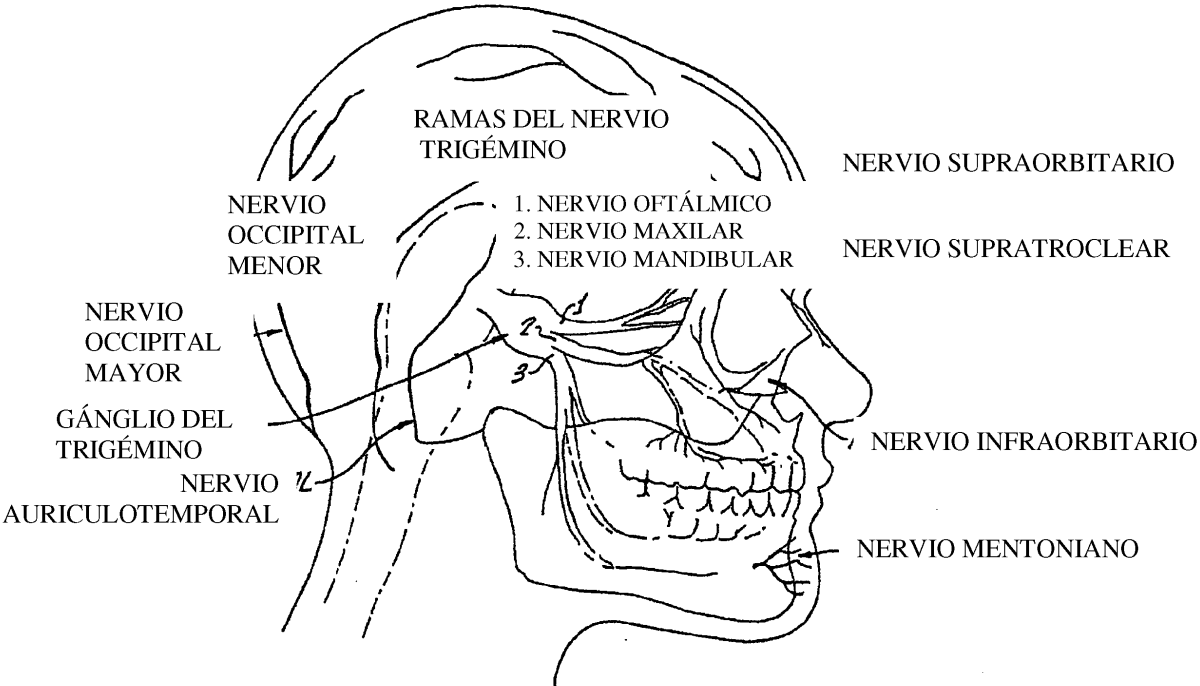


Fig. 2.