



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 334 357**

51 Int. Cl.:  
**A61K 38/48** (2006.01)  
**A61P 21/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05018368 .0**  
96 Fecha de presentación : **16.12.1994**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1598077**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **23.11.2005**

54 Título: **Uso del componente neurotóxico de toxinas botulínicas para el tratamiento de un músculo espástico.**

30 Prioridad: **28.12.1993 US 173996**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**09.03.2010**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**09.03.2010**

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

72 Inventor/es: **Aoki, K. Roger;**  
**Grayston, Michael W.;**  
**Carlson, Steven R. y**  
**Leon, Judith M.**

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 334 357 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

Uso del componente neurotóxico de toxinas botulínicas para el tratamiento de un músculo espástico.

5 La presente invención proporciona un nuevo uso para el componente neurotóxico de las toxinas botulínicas.

Hasta ahora, las toxinas botulínicas, en particular la toxina botulínica tipo A, han sido utilizadas en el tratamiento de varios trastornos neuromusculares y estados que implican espasmos musculares; por ejemplo, estrabismo, blefaroespasmos, tortícolis espasmódica (disonía cervical), disonía oromandibular y disfonía espasmódica (disonía laríngea).  
10 La toxina se une rápida y fuertemente a las terminales presinápticas colinérgicas del nervio e inhibe la exocitosis de acetilcolina mediante la disminución de la frecuencia de liberación de acetilcolina. Esto da como resultado una parálisis local y por lo tanto una relajación del músculo afectado por el espasmo.

15 Como ejemplo del tratamiento de trastornos neuromusculares, véase la patente de EE.UU. N° 5.053.005 de Borodic, que sugiere el tratamiento de la curvatura de la columna vertebral juvenil, es decir, escoliosis, con un inhibidor de la liberación de acetilcolina, preferentemente la toxina botulínica A.

20 Para el tratamiento del estrabismo con toxina botulínica tipo A, véase Elston, J S, *et al*, *British Journal of Ophthalmology*, 1985, 69, 718-724 y 891-896. Para el tratamiento del Blefaroespasmos con toxina botulínica tipo A, véase Adenis, J P, *et al*, *J Fr Ophthalmol*, 1990, 13 (5) en las páginas 259-264. Para el tratamiento de la bizquera, véase Elston, J S, *Eye*, 1990, 4(4): VII. Para el tratamiento de la disonía tortícolis espasmódica y oromandibular, véase Jankovic, *et al*, *Neurology*, 1987, 37, 616-623.

25 La disfonía espasmódica ha sido tratada con toxina botulínica tipo A. Véase Blitzer *et al*, *Ann. Otol. Rhino. Laryngol*, 1985, 94, 591-594. La disonía lingual fue tratada con toxina botulínica tipo A de acuerdo con Brin *et al*, *Adv. Neurol.* (1987) 50, 599-608. Finalmente, Cohen *et al*, *Neurology* (1987) 37 (Suppl. 1), 123-4, describen el tratamiento del calambre del escribiente con la toxina botulínica tipo A.

30 La expresión "toxina botulínica" es una expresión genérica que abarca las familias de las toxinas producida por la bacteria anaeróbica *Clostridium botulinum* y, hasta la fecha, 7 neurotoxinas inmunológicamente distintas han sido identificadas. Estas han recibido las denominaciones A, B, C, D, E, F y G. Para más información referente a las propiedades de las distintas toxinas botulínicas, se hace referencia al artículo de Jankovic y Brin, *The New England Journal of Medicine*, N° 17, 1990, pp 1186-1194, y al estudio de revisión de Charles L. Hatheway en el capítulo 1 del libro titulado *Botulinum Neurotoxin and Tetanus Toxin*, L.L. Simpson, Ed., publicado por Academic Press Inc. de San Diego, California 1989, cuyas descripciones se incorporan a esta memoria como referencia.  
35

El componente neurotóxico de la toxina botulínica tiene un peso molecular de aproximadamente 150 kiloDaltons y se piensa que comprende una corta cadena polipeptídica de alrededor de 50 kD que se considera responsable de las propiedades tóxicas de la toxina, por ejemplo, al interferir en la exocitosis de la acetilcolina, disminuyendo la frecuencia de liberación de acetilcolina, y en una cadena polipeptídica más larga de cerca de 100 kD que se cree es necesaria para permitir la unión de la toxina a la membrana presináptica.  
40

Las cadenas "corta" y "larga" están unidas entre sí por medio de puentes simples de disulfuro. (Cabe destacar que ciertos serotipos de toxina botulínica, por ejemplo, del tipo E, pueden existir en forma de proteína de una sola cadena y sin cortes, en lugar de una doble cadena. La forma de una sola cadena es menos activa, pero puede convertirse en la correspondiente cadena doble mediante cortes con una proteasa, por ejemplo, tripsina. Ambas, la cadena sencilla y la doble, son útiles en el método de la presente invención).  
45

En general, se conocen cuatro grupos fisiológicos de *C. Botulinum* (I, II, III, IV). Los organismos capaces de producir una toxina serológicamente distinta pueden provenir de más de un grupo fisiológico. Por ejemplo, las toxinas de tipo B y F pueden ser producidas por cepas del Grupo I o II. Además, han sido identificadas otras cadenas de especies de clostridial (*C. Baratii*, tipo F; *C. Butyricum*, tipo E; *C. Novyi*, tipo C<sub>1</sub> o D) que pueden producir neurotoxinas botulínicas.  
50

55 Los conjugados con inmunotoxina de ricina y anticuerpos, que se caracterizan por tener aumentada su citotoxicidad mediante la mejora de la afinidad a la superficie celular, están descritas en la memoria de Patente Europea 0129434. Los inventores advierten que la toxina botulínica puede ser utilizada en lugar de la ricina.

60 La toxina botulínica se obtiene comercialmente mediante la creación y crecimiento de cultivos de *C. Botulinum* en un fermentador y recogiendo y purificando más tarde la mezcla fermentada de acuerdo con técnicas conocidas.

La toxina botulínica tipo A, el tipo de toxina generalmente utilizado para tratar estados neuromusculares, está en la actualidad comercialmente disponible en distintas compañías; por ejemplo, en Porton Products Ltd. Reino Unido, bajo el nombre comercial "DYSPORT", y en Allergan, Inc., Irvine, California, bajo el nombre comercial BOTOX®.  
65

Es un objeto de la invención proporcionar nuevos tratamientos de trastornos y estados neuromusculares con diversos tipos de toxina botulínica.

### Sumario de la invención

La presente invención proporciona el uso del componente neurotóxico de una toxina botulínica para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un músculo espástico mediante el suministro directo a la región afectada.

El componente neurotóxico es preferiblemente de la toxina botulínica de tipo B, C, D, E, F o G.

Cada serotipo de toxina botulínica ha sido identificado como proteínas inmunológicamente diferentes a través del uso de anticuerpos específicos. Por ejemplo, si el anticuerpo (antitoxina) reconoce, esto es, neutraliza la actividad biológica de, por ejemplo, el tipo A, no reconocerá los tipos B, C, D, E, F o G.

Aunque todas las toxinas botulínicas parecen ser zinc-endopeptidasas, el mecanismo de acción de los distintos serotipos, por ejemplo, A y E dentro de la neurona, parecen ser diferentes al del tipo B. Además, el "receptor" de la superficie neuronal para la toxina, parece ser diferente en cada serotipo.

En el área de uso de las toxinas botulínicas de acuerdo con la presente invención, con respecto a los sistemas orgánicos que implican la liberación de neurotransmisor, se espera introducir las toxinas A, B, C, D, E, F y G directamente mediante inyección local.

### Descripción detallada

El componente neurotóxico de una toxina botulínica utilizada de acuerdo con la presente invención son preferiblemente de las toxinas botulínicas tipo A, B, C, D, E, F o G.

Los grupos fisiológicos de los tipos de *Clostridium botulinum* aparecen en la lista de la Tabla I.

TABLA I

Grupos fisiológicos de *Clostridium botulinum*

Grupo	Serotipo de la toxina	Bioquímica	Digestión láctea	Fermentación en glucosa	Lipasa	Fagos y plásmidos	Clostridium relacionados fenotípicamente (no toxigénicas)
I	A, B, F	Proteolítica sacarolítica	+	+	+	+	<u>C. sporogenes</u>
II	B, E, F	No proteolítica sacarolítica psicotrónica	-	+	+	+	
III	C, D	No proteolítica sacarolítica	±	+	+	+	<u>C. novyi</u>
IV	G	Proteolítica no sacarolítica	+	-	-	-	<u>C. subterminale</u>

Estos tipos de toxinas pueden ser producidos por selección del grupo fisiológico apropiado de organismos *Clostridium botulinum*. Los organismos designados como Grupo I, hacen referencia normalmente a proteolíticos y producen toxinas botulínicas de los tipos A, B, y F. Los organismos designados como Grupo II son sacarolíticos y producen toxinas botulínicas de los tipos B, E y F. Los organismos designados como Grupo III producen sólo toxinas botulínicas de los tipos C y D, y se distinguen de los organismos de los Grupos I y II por la producción de cantidades significativas de ácido propiónico. Los organismos del Grupo IV sólo producen neurotoxina tipo G. La producción de una cualquiera

## ES 2 334 357 T3

y de todos los tipos de toxina botulínica A, B, C, D, E, F y G está descrita en el Capítulo I de “*Botulinum Neurotoxin and Tetanus Toxin*”, citado anteriormente, y/o las referencias allí citadas. Los tipos de toxina botulínica B, C, D, E, F y G también se pueden obtener de varias especies de clostridia.

5 Actualmente, catorce especies de clostridia son consideradas patógenas. La mayoría de las cepas patógenas producen toxinas que son responsables de varios signos y síntomas patológicos. Han sido aislados organismos que producen toxinas botulínicas a partir de epidemias de botulismo en humanos (tipos A, B, E y F) y en animales (tipos C y D). Sus identidades fueron descritas a través del uso de antitoxinas (anticuerpos) específicas, desarrolladas contra unas primeras toxinas. La toxina tipo G fue encontrada en el suelo y tiene baja toxigenicidad. Sin embargo, aunque ha sido  
10 aislada de muestras de autopsia, todavía no se ha encontrado evidencia adecuada de que el botulismo tipo G se haya producido en seres humanos.

Preferiblemente, el componente neurotóxico de la toxina se administra por medio de inyección intramuscular directamente en un área local tal como un músculo espástico, preferentemente en la región de la unión neuromuscular, aunque se pueden emplear tipos alternativos de administración (p. ej., inyección subcutánea) que pueden suministrar la toxina directamente a la región afectada, cuando sea apropiado. El componente neurotóxico de la toxina puede ser presentada como una solución o dispersión acuosa estéril apirética, y como polvo estéril para reconstitución en una solución o dispersión estéril.

20 Si se desea, pueden ser añadidos agentes ajustadores de la tonicidad tal como cloruro sódico, glicerol y distintos azúcares. Pueden también ser incluidos estabilizadores tales como albúmina sérica humana. La formulación se puede conservar por medio de un conservante adecuado, farmacéuticamente conveniente, tal como un parabeno, aunque es preferible que no tenga conservantes.

25 Es preferible que el componente neurotóxico de la toxina se formule en una forma de dosificación unitaria; por ejemplo, se puede proporcionar en forma de una solución estéril en un vial o como un vial o sobres que contengan polvo liofilizado para reconstituir con un vehículo adecuado tal como solución salina para inyección.

30 En una realización, el componente neurotóxico de una toxina botulínica se formula en una solución que contiene albúmina sérica humana pasteurizada y solución salina, que estabiliza la toxina y minimiza las pérdidas mediante adsorciones no específicas. La solución se filtra en condiciones estériles (filtro de 0,2 micrómetros), se carga en viales individuales y se seca al vacío, para dar un polvo liofilizado estéril. Para su uso, el polvo puede ser reconstituido mediante la adición de suero salino normal estéril sin conservantes (cloruro sódico al 0,9% para inyección).

35 La dosis del componente neurotóxico de una toxina administrada al paciente dependerá de la gravedad de los estados; de la edad y talla del paciente y de la potencia de la toxina. La potencia de la toxina se expresa como múltiplo del valor  $DL_{50}$  para el ratón, definiéndose una unidad (U) de la toxina como la cantidad de toxina equivalente que provoca la muerte al 50% de un grupo de 18 a 20 ratones Swiss-Webster hembras, que pesan aproximadamente 20  
40 gramos cada uno.

Las dosis utilizadas en aplicaciones terapéuticas humanas son aproximadamente proporcionales a la masa del músculo que se inyecta. Típicamente, la dosis administrada al paciente puede ser desde 0,01 hasta 1.000 unidades; por ejemplo, hasta 500 unidades, y preferiblemente en un intervalo desde 80 hasta 460 unidades por paciente y por tratamiento, aunque dosis menores y mayores pueden ser administradas en circunstancias apropiadas, tales como hasta  
45 50 unidades para el alivio del dolor y en el control de secreciones colinérgicas.

Conforme los médicos se familiaricen con el uso de este producto, la dosis puede cambiarse. En la toxina botulínica de tipo A, disponible en Porton, DYSPORT, 1 nanogramo (ng) contiene 40 unidades. 1 ng de la toxina botulínica de tipo A, disponible en Allergan, Inc., es decir, BOTOX<sup>®</sup>, contiene 4 unidades. La potencia de la toxina botulínica y su largo tiempo de acción, hacen que las dosis tiendan a ser administradas de forma poco frecuente. Finalmente, sin embargo, tanto la cantidad del componente neurotóxico de la toxina administrada como la frecuencia en su administración será responsabilidad del médico encargado del tratamiento y estará de acuerdo con las cuestiones de seguridad y los efectos producidos por el componente neurotóxico.

55 En algunas circunstancias, particularmente en el alivio del dolor asociado con daños deportivos, tales como, por ejemplo, los calambres, se prefiere el componente neurotóxico de la botulina tipo F, que tiene una duración de actividad corta.

60 El invento será ilustrado ahora con referencia a los siguientes ejemplos de referencia.

En cada uno de los ejemplos, las zonas apropiadas de cada paciente son inyectadas con una solución estéril que contiene la confirmación de la toxina botulínica. Las dosis totales del paciente varían desde aproximadamente 0,01 unidades hasta 460 unidades. Antes de inyectar en un grupo de músculos, se considera cuidadosamente la anatomía del grupo de músculos, con el propósito de inyectar, si se conoce, en la zona con la mayor concentración de uniones neuromusculares. Antes de inyectar en el músculo, la posición de la aguja en el músculo se confirma poniendo el músculo en toda su gama de movimientos, y observando el movimiento resultante del extremo de la aguja. La anestesia general, la anestesia local y la sedación se usan de acuerdo con la edad del paciente, el número de puntos que serán inyectados, y las necesidades particulares de cada paciente. Puede ser necesaria más de una inyección y/o puntos

## ES 2 334 357 T3

de inyección para alcanzar el resultado deseado. Además, algunas inyecciones, dependiendo del músculo inyectado, pueden requerir el uso de agujas finas, huecas y revestidas con teflón, guiadas por electromiografía.

Tras la inyección, cabe destacar que no hay efectos secundarios sistémicos ni locales y en ninguno de los pacientes se ha visto que desarrollase hipotonicidad local extensiva. La mayoría de los pacientes muestra una mejora en la función tanto subjetivamente y, cuando se mide, también objetivamente.

### Ejemplo 1

(Referencia)

*Uso de la toxina botulínica tipo en el tratamiento de la disquinesia tardía*

Un paciente varón, de 45 años de edad, que sufría de disquinesia tardía resultante del tratamiento con un fármaco antipsicótico, tal como Thorazine o Haldol, se trata con 150 unidades de toxina botulínica tipo B mediante inyección directa de tal toxina en los músculos faciales. Tras 1-3 días, los síntomas de la disquinesia tardía, es decir, disquinesia orofacial, atetosis, distonía, colesterol, tics y muecas faciales etc. son marcadamente reducidos.

Ejemplo 1(a)

(Referencia)

El método del Ejemplo 1 se repite, excepto en que un paciente que sufre de disquinesia tardía es inyectado con 50-200 unidades de toxina botulínica tipo C. Se obtuvo un resultado similar.

Ejemplo 1(b)

(Referencia)

El método del Ejemplo 1 se repite, excepto en que un paciente que sufre de disquinesia tardía es inyectado con 50-200 unidades de toxina botulínica tipo D. Se obtuvo un resultado similar.

Ejemplo 1(c)

(Referencia)

El método del Ejemplo 1 se repite, excepto en que un paciente que sufre de disquinesia tardía es inyectado con 50-200 unidades de toxina botulínica tipo E. Se obtuvo un resultado similar.

Ejemplo 1(d)

(Referencia)

El método del Ejemplo 1 se repite, excepto en que un paciente que sufre de disquinesia tardía es inyectado con 50-200 unidades de toxina botulínica tipo F. Se obtuvo un resultado similar.

Ejemplo 1(e)

(Referencia)

El método del Ejemplo 1 se repite, excepto en que un paciente que sufre de disquinesia tardía es inyectado con 50-200 unidades de toxina botulínica tipo G. Se obtuvo un resultado similar.

Ejemplo 2

(Referencia)

Un paciente varón, de 45 años de edad, que sufría de tortícolis espasmódica, manifestada por contracciones espasmódicas o tónicas de la musculatura del cuello, produciendo desviaciones anormales estereotipadas de la cabeza, rotándose la barbilla hacia un lado y elevándose el hombro hacia el lado al que se rotaba la cabeza, se trató por inyección con 100-1.000 unidades de toxina botulínica tipo E. Tras 3-7 días, los síntomas son sustancialmente aliviados, es decir, el paciente es capaz de mantener su cabeza y hombro en un posición normal.

## ES 2 334 357 T3

Ejemplo 2(a)

(Referencia)

5 El método del Ejemplo 2 se repite, excepto en que un paciente que sufre de tortícolis espasmódica es inyectado con 100-1.000 unidades de toxina botulínica tipo B. Se obtuvo un resultado similar.

Ejemplo 2(b)

10

(Referencia)

El método del Ejemplo 2 se repite, excepto en que un paciente que sufre de tortícolis espasmódica es inyectado con 100-1.000 unidades de toxina botulínica tipo C. Se obtuvo un resultado similar.

15

Ejemplo 2(c)

(Referencia)

20

El método del Ejemplo 2 se repite, excepto en que un paciente que sufre de tortícolis espasmódica es inyectado con 100-1.000 unidades de toxina botulínica tipo D. Se obtuvo un resultado similar.

25 Ejemplo 2(d)

(Referencia)

30 El método del Ejemplo 2 se repite, excepto en que un paciente que sufre de tortícolis espasmódica es inyectado con 100-1.000 unidades de toxina botulínica tipo E. Se obtuvo un resultado similar.

Ejemplo 2(e)

35 (Referencia)

El método del Ejemplo 2 se repite, excepto en que un paciente que sufre de tortícolis espasmódica es inyectado con 100-1.000 unidades de toxina botulínica tipo F. Se obtuvo un resultado similar.

40

Ejemplo 2(f)

(Referencia)

45 El método del Ejemplo 2 se repite, excepto en que un paciente que sufre de tortícolis espasmódica es inyectado con 100-1.000 unidades de toxina botulínica tipo G. Se obtuvo un resultado similar.

Ejemplo 3

50

(Referencia)

*El uso de la toxina botulínica en el tratamiento del tremor esencial*

55 Un paciente varón, de 45 años de edad, que sufría de tremor esencial, que se manifestaba como una oscilación rítmica de la cabeza o músculos de la mano y se provocaba por el mantenimiento de una postura o movimiento, es tratado por inyección con 50-1.000 unidades de toxina botulínica tipo B. Tras dos a ocho semanas, los síntomas son sustancialmente aliviados, es decir, la cabeza o mano del paciente dejan de oscilar.

60

Ejemplo 3(a)

(Referencia)

65 El método del Ejemplo 3 se repite, excepto en que un paciente que sufre de tremor esencial es inyectado con 100-1.000 unidades de toxina botulínica tipo C. Se obtuvo un resultado similar.

## ES 2 334 357 T3

Ejemplo 3(b)

(Referencia)

5 El método del Ejemplo 3 se repite, excepto en que un paciente que sufre de tremor esencial es inyectado con 100-1.000 unidades de toxina botulínica tipo D. Se obtuvo un resultado similar.

Ejemplo 3(c)

10 (Referencia)

El método del Ejemplo 3 se repite, excepto en que un paciente que sufre de tremor esencial es inyectado con 100-1.000 unidades de toxina botulínica tipo E. Se obtuvo un resultado similar.

15

Ejemplo 3(d)

(Referencia)

20

El método del Ejemplo 3 se repite, excepto en que un paciente que sufre de tremor esencial es inyectado con 100-1.000 unidades de toxina botulínica tipo F. Se obtuvo un resultado similar.

25 Ejemplo 3(e)

(Referencia)

30 El método del Ejemplo 3 se repite, excepto en que un paciente que sufre de tremor esencial es inyectado con 100-1.000 unidades de toxina botulínica tipo G. Se obtuvo un resultado similar.

Ejemplo 4

35 (Referencia)

*El uso de toxina botulínica en el tratamiento de la disfonía espasmódica*

40 Un varón de 45 años de edad, incapaz de hablar claramente debido a espasmos de las cuerdas vocales, es tratado por inyección en la cuerdas vocales con toxina botulínica tipo B, que tenía una actividad de 80-500 unidades. Tras 3-7 días, el paciente es capaz de hablar claramente.

Ejemplo 4(a)

45 (Referencia)

El método del Ejemplo 4 se repite, excepto en que un paciente que sufre de disfonía espasmódica es inyectado con 80-500 unidades de toxina botulínica tipo C. Se obtuvo un resultado similar.

50

Ejemplo 4(b)

(Referencia)

55

El método del Ejemplo 4 se repite, excepto en que un paciente que sufre de disfonía espasmódica es inyectado con 80-500 unidades de toxina botulínica tipo D. Se obtuvo un resultado similar.

60 Ejemplo 4(c)

(Referencia)

65 El método del Ejemplo 4 se repite, excepto en que un paciente que sufre de disfonía espasmódica es inyectado con 80-500 unidades de toxina botulínica tipo E. Se obtuvo un resultado similar.

## ES 2 334 357 T3

### Ejemplo 4(d)

(Referencia)

5 El método del Ejemplo 4 se repite, excepto en que un paciente que sufre de disfonía espasmódica es inyectado con 80-500 unidades de toxina botulínica tipo F. Se obtuvo un resultado similar.

### Ejemplo 4(e)

10

(Referencia)

15 El método del Ejemplo 4 se repite, excepto en que un paciente que sufre de disfonía espasmódica es inyectado con 80-500 unidades de toxina botulínica tipo G. Se obtuvo un resultado similar.

15

### Ejemplo 5

(Referencia)

20

*El uso de las toxinas botulínicas tipos A-G en el tratamiento de los espasmos musculares en los trastornos de músculos lisos tales como esfínteres de las arterias cardiovasculares, sistema gastrointestinal, urinario, vesícula biliar, rectal, etc.*

25 Un varón, de edad 30-40 años, con una válvula pilórica constreñida que impedía que su estómago se vaciara, es tratado mediante administración de 1-50 unidades de toxina botulínica. La administración se realiza a la válvula pilórica (que controla la liberación de los contenidos del estómago en el intestino) dividida en 2 a 4 cuadrantes, inyecciones hechas con cualquier dispositivo endoscópico o durante cirugía. En alrededor de 1-7 días ocurre el vaciado normal del estómago y eliminación o drástica reducción de la regurgitación.

30

### Ejemplo 6

(Referencia)

35

*El uso de las toxinas botulínicas tipos A-G en el tratamiento de espasmos musculares y el control del dolor asociado con los espasmos musculares en los trastornos temporales de la unión mandibular*

40 Una mujer de 35 años es tratada mediante administración de 0,1 a 50 unidades en total de toxina botulínica. La administración se realiza a los músculos que controlan el cierre de la mandíbula. Los músculos superactivos pueden ser identificados con ayuda de EMG (electromiografía). El alivio del dolor asociado con espasmos musculares y la posible reducción en el apretado de las mandíbulas ocurre en alrededor de 1-3 días.

### Ejemplo 7

(Referencia)

50 *El uso de las toxinas botulínicas tipos A-G en el tratamiento de los espasmos musculares y el control del dolor asociado con los espasmos musculares en los efectos secundarios asociados a daños deportivos (calambres)*

55 Un varón, de 20 años de edad, con calambres intensos en la cadera tras un daño deportivo es tratado mediante administración de una toxina de corta duración, posiblemente baja dosis (0,1-25 unidades) o preferiblemente del tipo F al músculo y los músculos vecinos que están en contracción ("en calambre"). El alivio del dolor ocurre en 1-7 días.

55

### Ejemplo 8

(Referencia)

60

*El uso de las toxinas botulínicas tipos A-G en el tratamiento de espasmos musculares y el control del dolor asociado con los espasmos musculares en los trastornos de los músculos lisos tales como los músculos gastrointestinales*

65 Una mujer, de 35 años de edad, con colitis espástica, es tratada con 1-100 unidades de toxina botulínica dividida en varias áreas, enema (1-5 unidades) administrado en el volumen de enema estándar, dosis de valoración, comenzando con la dosis más baja. La inyección se realiza al recto o al colon inferior o puede emplearse un enema de dosis baja. Los calambres y el dolor asociado con el colon espástico son aliviados en 1-10 días.

Ejemplo 9

(Referencia)

- 5 *El uso de las toxinas botulínicas tipos A-G en el tratamiento de los espasmos musculares y el control del dolor asociado con los espasmos musculares en los efectos de espasticidad secundarios a la apoplejía, traumatismo cerebral o daño de la espina dorsal*

10 Un varón, de 70 años de edad, tras una apoplejía o accidente cerebrovascular, es inyectado con 50 a 300 unidades de toxina botulínica en los músculos principales implicados en el cierre grave de la mano y doblado de muñeca y antebrazo o de los músculos implicados en el cierre de las piernas de tal manera que el paciente y la persona que lo atienden tienen dificultados con la higiene. El alivio de estos síntomas ocurre en 7 a 21 días.

15 Ejemplo 10

(Referencia)

- 20 *El uso de la toxina botulínica de tipos A-G en el tratamiento de pacientes con trastornos de ingestión*

Un paciente con un trastorno de ingestión causado por espasmos musculares excesivos de la garganta es inyectado con alrededor de 1 a alrededor de 300 unidades de toxina botulínica en los músculos de la garganta. El alivio del trastorno de ingestión ocurre en alrededor de 7 a alrededor de 21 días.

25 Ejemplo 11

(Referencia)

- 30 *El uso de la toxina botulínica de tipos A-G en el tratamiento de pacientes con cefalea tensional*

Un paciente con cefalea tensional causada por espasmos excesivos de los músculos de la garganta fue inyectado con alrededor de 1 a alrededor de 300 unidades de toxina botulínica en músculos de la cabeza y cuello superior. El alivio en la cefalea tensional aparece en alrededor de 1 a alrededor de 7 días.

35

40

45

50

55

60

65

# ES 2 334 357 T3

## REIVINDICACIONES

5 1. Uso del componente neurotóxico de una toxina botulínica para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un músculo espástico por medio de suministro directo a la región afectada.

2. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, por el que el componente neurotóxico es de una toxina botulínica de tipo A, B, C, D, E, F o G.

10 3. Uso de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que el componente neurotóxico tiene un peso molecular de alrededor de 150 kilodaltons.

4. Uso de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 1, en el que el componente neurotóxico tiene un peso molecular de alrededor de 50 kilodaltons.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65