



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 354 166**

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

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06016208 .8**
96 Fecha de presentación : **16.12.1994**
97 Número de publicación de la solicitud: **1757325**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **28.02.2007**

54 Título: **Uso de toxina de botulinum para tratar el dolor miofascial.**

30 Prioridad: **28.12.1993 US 173996**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
10.03.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
10.03.2011

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

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

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 354 166 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

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención proporciona nuevos usos de formulaciones que comprenden las toxinas de Botulinum y uno o más agentes ajustadores de la tonicidad para tratar el dolor miofascial. De forma importante la presente invención proporciona
5 usos útiles para aliviar el dolor relacionado con la actividad muscular o la contractura muscular y por lo tanto es ventajosa en el tratamiento de, por ejemplo, el espasmo muscular tal como el dolor miofascial.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

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

Como ejemplo del tratamiento de trastornos neuromusculares, véase la patente de EE.UU. Nº 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 de Botulinum tipo A.
20

Para el tratamiento del estrabismo con toxinas de Botulinum tipo A, véase Elston, J.S. et al, *British Journal of Ophthalmology*, 1985, 69, 718-724 y 891-896. Para el tratamiento del blefaroespasma con toxinas de Botulinum tipo A, véase Adenis, J. 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 toxinas de Botulinum tipo A. Véase Blitzer et al, *Ann. Otol. Rhino. Laryngol.*, 1985, 94, 591-594. La disonía lingual fue tratada con toxinas de Botulinum tipo A de acuerdo con Brin et al, *Adv. Neurol.* (1987) 50, 599-608. Finalmente, Cohen et al., *Neurology* (1987) 37 (Suplemento1), 123-4, describen el tratamiento del calambre del escribiente con toxinas de Botulinum tipo A.
30

La expresión toxinas de Botulinum 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. Es-
35

tas han recibido las denominaciones A, B, C, D, E, F y G. Para más información referente a las propiedades de las distintas toxinas de Botulinum, se hace referencia al artículo de Jankovic y Brin, *The New England Journal of Medicine*, Nº. 17, 1990, páginas 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, las descripciones de los cuales se incorporan aquí para referencia.

El componente neurotóxico de las toxinas de Botulinum tiene un peso molecular de aproximadamente 150 kilodaltones 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.

Las cadenas “corta” y “larga” están unidas entre sí por medio de puentes simples de disulfuro. (Cabe destacar que ciertos serotipos de toxinas de Botulinum, 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).

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 cepas de especies de clostridium (*C. Baratii*, tipo F; *C. Butyricum*, tipo E; *C. Novyi*, tipo C₁ o D) que pueden producir toxinas de Botulinum.

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 descritos en la memoria de Patente Europea 0129434. Los inventores advierten que las toxinas de Botulinum pueden ser utilizadas en lugar de la ricina.

Las toxinas de Botulinum se obtienen 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 de Botulinum tipo A, el tipo de toxina generalmente utilizado para tra-

I	A, B, F	proteolítica sacarolítica	+	+	+	+	<u>C. sporogenes</u>
II	B, E, F	no proteolítica sacarolítica psicotrófica	-	+	+	+	
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 de *Clostridium botulinum*. Los organismos designados como Grupo I, se denominan normalmente proteolíticos y producen toxinas de Botulinum de los tipos A, B, y F. Los organismos designados como Grupo II son sacarolíticos y producen toxinas de Botulinum de los tipos B, E y F. Los organismos designados como Grupo III producen sólo toxinas de Botulinum 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 neurotoxinas tipo G. La producción de una cualquiera y de todos los tipos de toxinas de Botulinum 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 toxinas de Botulinum B, C, D, E, F y G también se pueden obtener de varias especies de clostridia.

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 de Botulinum 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 las toxinas anteriores. La toxina tipo G se encontró en el suelo y tiene baja toxigenicidad. Sin embargo, se ha aislado de especímenes de autopsias, aunque hasta ahora no ha habido evidencia adecuada de que el botulismo tipo G haya ocurrido en seres humanos.

Preferentemente, la formulación que comprende la toxina se administra por medio de inyección intramuscular, directamente en una zona local tal como un músculo espástico, preferentemente en la región de unión neuromuscular, aunque puedan

ser empleadas cuando se considere apropiado, formas alternativas de administración (por ejemplo, inyección subcutánea), que pueden transportar la toxina directamente a la región afectada. 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.

Se añaden 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 paraban, aunque es preferible que no tenga conservantes.

Es preferible que la toxina se formule en una única dosis; 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.

En una realización, las toxinas de Botulinum se formulan en una solución que contiene albúmina sérica humana pasteurizada y solución salina, que estabilizan las toxinas y minimizan las pérdidas debidas a la adsorción no específica. 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).

La dosis de toxina administrada al paciente dependerá de la gravedad de los estados; por ejemplo del número de grupos de músculos que requieren tratamiento, 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 gramos cada uno.

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

de las secreciones colinérgicas.

Conforme los médicos se familiaricen con el uso de este producto, la dosis podrá cambiarse. En la toxina de Botulinum tipo A, comercializada por Porton, DYSPORT, 1 nanogramo (ng) contiene 40 unidades. 1 ng de toxina de Botulinum tipo A, comercializado por Allergan, Inc., es decir, BOTOX[®], contiene 4 unidades. La potencia de las toxinas de Botulinum y su duración grande de acción, hacen que las dosis tiendan a ser administradas de forma poco frecuente. Finalmente, sin embargo, tanto la cantidad de toxina administrada como la frecuencia de su administración será responsabilidad del médico encargado del tratamiento y estará de acuerdo con las cuestiones de seguridad y los efectos producidos por la toxina.

En algunas circunstancias, particularmente en el alivio del dolor asociado con lesiones deportivas tales como, por ejemplo, calambres, se prefiere la toxina de Botulinum tipo F, que tiene una actividad de corta duración.

El invento será ilustrado ahora con referencia a los siguientes ejemplos no limitantes.

En cada uno de los ejemplos, las zonas apropiadas de cada paciente son inyectadas con una solución estéril en la que la toxina de Botulinum está confirmada. Las dosis totales del paciente están en el intervalo de alrededor de 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 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 1El uso del tipo de toxina de Botulinum en el tratamiento de la discinesia tardía

Un paciente masculino, de 45 años de edad, que sufría de discinesia tardía debido al tratamiento con un fármaco antipsicótico tal como toracina o haldol, fue tratado con 150 unidades de toxina de Botulinum tipo B por inyección directa de dicha toxina en los músculos faciales. Después de 1-3 días, los síntomas de discinesia tardía, por ejemplo, discinesia orofacial, atetosis, distonía, corea, tics y muecas faciales etc. fueron marcadamente reducidos.

10 Ejemplo 1 (a)

Se repitió el método del ejemplo 1, excepto que a un paciente que sufría de discinesia tardía se le inyectó con 50-200 unidades de toxina de Botulinum tipo C. Se obtuvo un resultado similar.

Ejemplo 1 (b)

15 Se repitió el método del ejemplo 1, excepto que a un paciente que sufría de discinesia tardía se le inyectó con 50-200 unidades de toxina de Botulinum tipo D. Se obtuvo un resultado similar.

Ejemplo 1 (c)

20 Se repitió el método del ejemplo 1, excepto que a un paciente que sufría de discinesia tardía se le inyectó con 50-200 unidades de toxina de Botulinum tipo E. Se obtuvo un resultado similar.

Ejemplo 1 (d)

25 Se repitió el método del ejemplo 1, excepto que a un paciente que sufría de discinesia tardía se le inyectó con 50-200 unidades de toxina de Botulinum tipo F. Se obtuvo un resultado similar.

Ejemplo 1 (e)

Se repitió el método del ejemplo 1, excepto que a un paciente que sufría de discinesia tardía se le inyectó con 50-200 unidades de toxina de Botulinum tipo G. Se obtuvo un resultado similar.

30 Ejemplo 2El uso de la toxina de Botulinum tipo B en el tratamiento de la tortícolis espasmódica

Un paciente masculino, de 45 años de edad, que sufría de tortícolis espasmódica como se manifestaba por contracciones espasmódicas o tónicas de la musculatura del cuello, que producían desviaciones anormales estereotípicas de la cabeza, la barbilla girada a un lado y el hombro elevado hacia el lado en que la cabeza se giraba, fue tratado por inyección con 100-1.000 unidades de toxina de Botulinum tipo E. Des-

pués de 3-7 días, los síntomas fueron sustancialmente aliviados; por ejemplo, el paciente fue capaz de sostener su cabeza y hombro en una posición normal.

Ejemplo 2 (a)

5 Se repitió el método del ejemplo 2, excepto que un paciente que sufría de tortículis espasmódica fue inyectado con 100-1.000 unidades de toxina de Botulinum tipo B. Se obtuvo un resultado similar.

Ejemplo 2 (b)

10 Se repitió el método del ejemplo 2, excepto que un paciente que sufría de tortículis espasmódica fue inyectado con 100-1.000 unidades de toxina de Botulinum tipo C. Se obtuvo un resultado similar.

Ejemplo 2 (c)

15 Se repitió el método del ejemplo 2, excepto que un paciente que sufría de tortículis espasmódica fue inyectado con 100-1.000 unidades de toxina de Botulinum tipo D. Se obtuvo un resultado similar.

Ejemplo 2 (d)

Se repitió el método del ejemplo 2, excepto que un paciente que sufría de tortículis espasmódica fue inyectado con 100-1.000 unidades de toxina de Botulinum tipo E. Se obtuvo un resultado similar.

Ejemplo 2 (e)

20 Se repitió el método del ejemplo 2, excepto que un paciente que sufría de tortículis espasmódica fue inyectado con 100-1.000 unidades de toxina de Botulinum tipo F. Se obtuvo un resultado similar.

Ejemplo 2 (f)

25 Se repitió el método del ejemplo 2, excepto que un paciente que sufría de tortículis espasmódica fue inyectado con 100-1.000 unidades de toxina de Botulinum tipo G. Se obtuvo un resultado similar.

Ejemplo 3

El uso de la toxina de Botulinum tipo B en el tratamiento del temblor esencial

30 Un paciente masculino, de 45 años de edad, que sufría de temblor esencial, como se manifestaba por una oscilación rítmica de los músculos de la cabeza o la mano y que es provocado por el mantenimiento de una postura o movimiento, fue tratado por inyección con 50-1.000 unidades de toxina de Botulinum de tipo B. Después de dos a ocho semanas, los síntomas se aliviaron sustancialmente, o sea la cabeza o mano del paciente dejaron de oscilar.

Ejemplo 3 (a)

Se repitió el método del ejemplo 3, excepto que un paciente que sufría de temblor esencial fue inyectado con 100-1.000 unidades de toxina de Botulinum tipo C. Se obtuvo un resultado similar.

5

Ejemplo 3 (b)

Se repitió el método del ejemplo 3, excepto que un paciente que sufría de temblor esencial fue inyectado con 100-1.000 unidades de toxina de Botulinum tipo D. Se obtuvo un resultado similar.

Ejemplo 3 (c)

10

Se repitió el método del ejemplo 3, excepto que un paciente que sufría de temblor esencial fue inyectado con 100-1.000 unidades de toxina de Botulinum tipo E. Se obtuvo un resultado similar.

Ejemplo 3 (d)

15

Se repitió el método del ejemplo 3, excepto que un paciente que sufría de temblor esencial fue inyectado con 100-1.000 unidades de toxina de Botulinum tipo F. Se obtuvo un resultado similar.

Ejemplo 3 (e)

20

Se repitió el método del ejemplo 3, excepto que un paciente que sufría de temblor esencial fue inyectado con 100-1.000 unidades de toxina de Botulinum tipo G. Se obtuvo un resultado similar.

Ejemplo 4El uso de la toxina de Botulinum en el tratamiento de la disfonía espasmódica

Un paciente masculino, de 45 años de edad, incapaz de hablar claramente, debido a un espasmo de las cuerdas vocales, fue tratado por inyección de las cuerdas vocales con toxina de Botulinum tipo B que tenía una actividad de 80-500 unidades. Después de 3-7 días el paciente fue capaz de hablar claramente.

25

Ejemplo 4 (a)

Se repitió el método del ejemplo 4, excepto que el paciente que sufría de disfonía espasmódica fue inyectado con 80-500 unidades de toxina de Botulinum tipo C. Se obtuvo un resultado similar.

30

Ejemplo 4 (b)

Se repitió el método del ejemplo 4, excepto que el paciente que sufría de disfonía espasmódica fue inyectado con 80-500 unidades de toxina de Botulinum tipo D. Se obtuvo un resultado similar.

Ejemplo 4 (c)

Se repitió el método del ejemplo 4, excepto que el paciente que sufría de disfonía espasmódica fue inyectado con 80-500 unidades de toxina de Botulinum tipo E. Se obtuvo un resultado similar.

5

Ejemplo 4 (d)

Se repitió el método del ejemplo 4, excepto que el paciente que sufría de disfonía espasmódica fue inyectado con 80-500 unidades de toxina de Botulinum tipo F. Se obtuvo un resultado similar.

Ejemplo 4 (e)

10

Se repitió el método del ejemplo 4, excepto que el paciente que sufría de disfonía espasmódica fue inyectado con 80-500 unidades de toxina de Botulinum tipo G. Se obtuvo un resultado similar.

Ejemplo 5

15

El uso de las toxinas de Botulinum tipos A-G en el tratamiento de la sudoración excesiva, la lacrimación o la secreción de mucus u otras secreciones controladas colinérgicamente

20

Un paciente masculino, de 65 años de edad, con sudoración unilateral excesiva fue tratado por medio de la administración de 0,01-50 unidades de toxina de Botulinum, dependiendo del grado del efecto deseado. A mayor dosis, usualmente mayor amplitud y duración del efecto. Se usan dosis pequeñas inicialmente. Cualquier toxina de serotipo sola o en combinación podría usarse en esta indicación. La administración es al plexus del nervio glandular, ganglio, médula espinal o sistema nervioso central lo que se determina por el conocimiento del médico de la anatomía y fisiología de las glándulas diana y células secretoras dianas. Además, el nivel apropiado de la médula espinal o área del cerebro puede ser inyectado con la toxina (aunque esto podría causar muchos efectos incluyendo debilidad general). Así, la glándula (si es accesible) o el plexus del nervio o ganglio son las dianas de elección. La sudoración excesiva, las lágrimas (lacrimación), secreción de mucus o secreciones gastrointestinales están influidas positivamente por el sistema nervioso colinérgico. La sudoración y lágrimas están bajo mayor control colinérgico que el mucus o la secreción gástrica y responderían mejor al tratamiento con las toxinas. Sin embargo, el mucus y las secreciones gástricas podrían modularse a través del sistema colinérgico. Todos los síntomas podrían reducirse o eliminarse con terapia de toxina en alrededor de 1-7 días. La duración podría ser de semanas a varios meses.

30

Ejemplo 6

Uso de las toxinas de Botulinum tipo A-G en el tratamiento de los espasmos musculares en los trastornos del músculo liso tales como esfínteres de las arteriolas cardiovasculares, sistema gastrointestinal, vejiga urinaria o de la bilis, rectal etc.

5 Un hombre, edad 30-40 años, con una válvula pilórica constricta que prevenía que su estómago se vaciase, se trató con la administración de 1-50 unidades de toxina de Botulinum. La administración fue a la válvula pilórica (la cual controla la liberación del contenido del estómago al intestino) dividida en 2 a 4 cuadrantes, las inyecciones se hicieron con cualquier dispositivo endoscópico o durante una operación. En
10 alrededor de 1-7 días, ocurrió el vaciado normal del estómago, y la eliminación o reducción drástica de la regurgitación.

Ejemplo 7

Uso de las toxinas de Botulinum tipo A-G en el tratamiento de los espasmos musculares y en el control del dolor asociado con espasmos musculares en alteraciones de la articulación mandibular temporal

15 Una mujer, edad 35 años, se trató por administración de 0,1-50 unidades totales de toxina de Botulinum. La administración fue en los músculos que controlan el cierre de la mandíbula. Los músculos sobreactivados pueden ser identificados con la guía de EMG (electromiografía). El alivio del dolor asociado con los espasmos musculares, y la posible reducción en el cierre de la mandíbula ocurrió en alrededor de 1-3
20 días.

Ejemplo 8

Uso de las toxinas de Botulinum tipo A-G en el tratamiento de los espasmos musculares y en el control del dolor asociado con espasmos musculares en alteraciones secundarias a las lesiones deportivas (calambres)

25 Un hombre, de edad 20 años, con un pinzamiento en la cadera después de una lesión deportiva fue tratado con la administración de una toxina de duración corta, posible dosis baja (0,1-25 unidades) de preferiblemente el tipo F a los músculos vecinos que estaban contraídos (pinzado). El alivio del dolor ocurrió en 1-7 días.

Ejemplo 9

Uso de las toxinas de Botulinum tipo A-G en el tratamiento de los espasmos musculares y en el control del dolor asociado con espasmos musculares en trastornos del músculo liso tales como los músculos gastrointestinales

30 Una mujer, edad 35 años, con colitis espástica, fue tratada con 1-100 unidades
35 de toxinas de Botulinum 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 fue en el recto o en la parte inferior del colon o puede emplearse un enema de dosis baja. Los calambres y el dolor asociado con el colon espástico se aliviaron en 1-10 días.

5

Ejemplo 10

Uso de las toxinas de Botulinum tipo A-G en el tratamiento de los espasmos musculares y en el control del dolor asociado con espasmos musculares en alteraciones de espasticidad secundaria al accidente cardiovascular, trauma cerebral o lesión de la médula espinal

10

Un hombre, de edad 70 años, con sucesos de post accidente cardiovascular o accidente vascular cerebral, fue inyectado con 50 a 300 unidades de toxina de Botulinum en los músculos más importantes relacionados con el cerrado severo de la mano y el girado severo de la muñeca y el antebrazo o los músculos relacionados con el juntar las piernas de forma que el paciente y el cuidador tenían dificultades con la

15

higiene. El alivio de estos síntomas ocurrió de 7 a 21 días.

Ejemplo 11

Uso de las toxinas de Botulinum tipo A-G en el tratamiento de pacientes con alteraciones de la función de tragar

20

Un paciente con una alteración de la función de tragar causada por espasmos excesivos del músculo de la garganta fue inyectado con alrededor de 1 a alrededor de 300 unidades de toxina de Botulinum en los músculos de la garganta. El alivio de la alteración de la función de tragar ocurrió en alrededor de 7 a alrededor de 21 días.

Ejemplo 12

25

Uso de las toxinas de Botulinum tipo A-G en el tratamiento de pacientes con dolor de cabeza de tensión

Un paciente con un dolor de cabeza de tensión causado por espasmos excesivos del músculo de la garganta fue inyectado con alrededor de 1 a alrededor de 300 unidades de toxina de Botulinum en los músculos de la cabeza y cuello superior. El alivio del dolor de cabeza de tensión ocurrió en alrededor de 1 a alrededor de 7 días.

30

Aunque se ha descrito aquí anteriormente el uso de las toxinas de Botulinum para tratar varios trastornos, afecciones y dolor, según la presente invención, con el propósito de ilustrar la forma en que puede usarse ventajosamente la invención, debería apreciarse que la invención no está limitada a esto puesto que pueden realizarse muchas modificaciones obvias, y se intenta incluir dentro de esta invención cualquiera de dichas modificaciones que estén dentro del alcance de las reivindicaciones adjun-

35

tas. Según esto cualquiera y todas las modificaciones, variaciones, o arreglos equivalentes que puedan ocurrírseles a aquellos con conocimiento de la técnica deberían considerarse que están dentro del alcance de la presente invención como se define en las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. El uso de una formulación que comprende toxinas de Botulinum y uno o más agentes ajustadores de la tonicidad para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del dolor miofascial, en donde el agente ajustador de la tonicidad es el glicerol o un azúcar.
5
2. El uso según la reivindicación 1, en donde el medicamento es para inyección intramuscular.
3. El uso según la reivindicación 1 o 2, en donde la toxina de Botulinum es una toxina tipo A.
- 10 4. El uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el medicamento se administra en una cantidad de al menos cincuenta unidades de la toxina de Botulinum tipo A.
- 15 5. El uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el medicamento se administra en una cantidad de al menos 1.000 unidades de la toxina de Botulinum tipo A.