

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 384 244**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/357** (2006.01)  
**A61K 31/165** (2006.01)  
**A61K 31/728** (2006.01)  
**A61P 23/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04802397 .2**  
96 Fecha de presentación: **28.12.2004**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1830835**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.09.2007**

54 Título: **Utilización de un agonista del receptor vaniloide juntamente con un glicosaminoglicano o un proteoglicano para la fabricación de un fármaco para el tratamiento de los dolores articulares y procedimiento para la aplicación de este fármaco**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**02.07.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**02.07.2012**

73 Titular/es:  
**MESTEX AG  
BELLERIVESTRASSE 49  
8008 ZÜRICH, CH**

72 Inventor/es:  
**MEYER, Dominik**

74 Agente/Representante:  
**Isern Jara, Jorge**

**ES 2 384 244 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

Utilización de un agonista del receptor vaniloide juntamente con un glicosaminoglicano o un proteoglicano para la fabricación de un fármaco para el tratamiento de los dolores articulares y procedimiento para la aplicación de este fármaco

La invención se refiere a la utilización de un agonista del receptor vaniloide juntamente con un glicosaminoglicano o un proteoglicano para la fabricación de un fármaco para el tratamiento del dolor, de acuerdo con la parte introductoria de la reivindicación 1.

Los dolores en las articulaciones tienen su origen a menudo en la zona de la cápsula articular o en la zona del hueso próxima a la articulación. Esto se puede deber a muchas etiologías, por ejemplo enfermedades artrósicas o artríticas, irritación mecánica o de otro tipo de la superficie de los huesos próxima a la articulación, irritación o lesión de las estructuras de ligamentos, infecciones, procesos autoinmunes, etc. En todos los casos que revisten interés en el marco de la presente invención, los dolores que se producen parten de fibras nerviosas nociceptivas en la zona próxima a la articulación. Las fibras nerviosas nociceptivas también se denominan fibras C o fibras A delta. Si se inyecta una sustancia analgésica (por ejemplo, anestésicos locales o morfina) en una articulación así afectada, se aliviarán las molestias del paciente. Sin embargo, las sustancias usuales en la actualidad tienen solamente una duración de acción limitada por lo que las molestias casi siempre vuelven a aparecer.

Actualmente se aplican en general los siguientes procedimientos para tratar articulaciones con afecciones dolorosas:

- Fisioterapia / terapia de movimiento
- Terapia analgésica / antiflogística sistémica (etc.)
- Procedimiento analgésico / antiflogístico local (etc.)
- Procedimientos operativos:
  - Artroscópico: desbridamiento, queilectomía, etc.
  - Técnica abierta / mini-abierta: sustitución de la articulación, rigidización de la articulación, etc.

En la literatura ya se ha propuesto una serie de sustancias conocidas para tratar articulaciones con inflamaciones dolorosas, en especial:

- Ácido ósmico o sustancias radioactivas tales como Technetium 99, que llevan a una sinoviortesis;
- Inyección de anestésicos locales, preparados de ácido hialurónico (etc.)
- Inyección de antiflogísticos
- Inyección de fármacos de contraste para el diagnóstico de la articulación
- Lavado articular para la queilectomía
- Ablación química, térmica, eléctrica o quirúrgica de los nervios que abastecen a la articulación.

Todas las sustancias y procedimientos utilizados hasta el momento sólo conducen a una ausencia de dolor de relativamente corto plazo o incompleta, o bien causan un daño permanente en la articulación.

El procedimiento conocido de la sinoviortesis, por ejemplo, tiene el inconveniente de que se destruyen las estructuras moleculares, en especial, que se desnaturaliza las proteínas, que actúan como desencadenantes de la inflamación en el proceso de la artritis y, en parte, también en el desarrollo de la artrosis. De esta manera, se produce una fibrosis de la cápsula articular que es menos inflamatoria y, por lo tanto, también menos dolorosa. Simultáneamente, también se reduce la hiperemia, casi siempre presente en estos casos y que también ha de ser tratada, debido a la fibrosis de la articulación que se produce por la sinoviortesis, resultando de ello también un beneficio terapéutico. Pero la cicatrización fibrótica posterior a una sinoviortesis puede conducir a una movilidad reducida de la articulación, así como a una producción reducida de líquido sinovial y a la destrucción del cartílago articular. Esta fibrosis no deseada de la cápsula articular debería evitarse y solamente debería impedirse la innervación sensible de la articulación.

Además, se conoce la inyección de capsaicina en la articulación para tratar el dolor. Pero la capsaicina sola produce una fuerte sensación de escozor y provoca una inflamación de la articulación y daña el cartílago.

Finalmente, se conoce por el documento WO2006/06641 una mezcla de acuerdo con la parte introductoria de la reivindicación 1 que, sin embargo, tiene que contener obligatoriamente una sustancia que inhibe la regeneración nerviosa, o bien

- (i) en el caso de una inyección intraarticular de 9 ml de una solución de 500 nM de resiniferatoxina y 1% de ácido hialurónico, se inyecta no simultáneamente 0,03 mg de vincristina;
- (ii) en el caso de una inyección intraarticular de 0,9 ml de una solución de 500 nM de resiniferatoxina y 1% de ácido hialurónico, se inyecta no simultáneamente 0,03 mg de vincristina; y
- (iii) en el caso de una inyección intraarticular de 9 ml de una solución de 500 nM de resiniferatoxina y 1% de ácido hialurónico, se administra no simultáneamente 0,5 mg/m<sup>2</sup> de vincristina de forma intravenosa durante 24 horas.

Es en este aspecto en el que la invención se propone poner remedio. La invención tiene el objetivo de dar a conocer un fármaco para el tratamiento de dolores articulares, de acuerdo con la parte introductoria de la reivindicación 1, que permite una terapia mejorada contra el dolor.

Ciertamente, ya se había descrito la aplicación de sustancias precursoras (glicosamina) de los glicosaminoglicanos en una mezcla con 10-20 productos vegetales de los más variados (entre ellos también la pimienta de cayena y capsaicina) en diferentes concentraciones para la fabricación de ungüentos o pastas para aplicar sobre la piel, que han de ser aplicados a diario. Pero las sustancias herbales contenidas en esta mezcla conocida tienen un efecto nocivo para los fines perseguidos por la presente invención. La aplicación de glicosaminas tiene otro inconveniente importante que es que, al contrario del proteoglicano ácido hialurónico, estas sustancias no son favorables para preservar la integridad del cartílago. Por lo demás, en las aplicaciones conocidas, mencionadas anteriormente, de la preparación destinada a ser aplicada superficialmente sobre la piel entran en juego mecanismos para aliviar el dolor similares a la electroterapia con estimulación de las terminaciones nerviosas, sin que ello conduzca a una denervación selectiva de las fibras de dolor, lo cual es el objetivo de la presente invención.

La invención soluciona el problema planteado con la utilización, según la reivindicación 1.

Sorprendentemente se ha encontrado que los efectos secundarios de los agonistas del receptor vaniloide en forma de resiniferatoxina (RTX) y sus sales (inflamación y dolores al inyectar, daños de cartílago) pueden ser reducidos notablemente al añadir glicosaminoglicanos o proteoglicanos en forma de ácido hialurónico así como sus sales, y que los efectos deseados tal como la eliminación del dolor se producirían en mayor medida de lo que se conseguiría con cada sustancia por separado. Esta combinación permite una liberación dosificada del agonista del receptor vaniloide y protege simultáneamente a la articulación. La combinación tiene un efecto reparador de cartílago debido a que la articulación se puede mover otra vez sin dolor, efecto que es producido sobre todo por el glicosaminoglicano en forma de ácido hialurónico así como sus sales.

El agonista del receptor vaniloide en forma de la resiniferatoxina (RTX) y sus sales puede ser inyectado de forma localizada juntamente con un glicosaminoglicano o proteoglicano en forma de ácido hialurónico así como sus sales (pero sin sustancia que inhiba la regeneración nerviosa) en una articulación dolorosa o afectada del cuerpo humano o animal. La solución inyectada puede permanecer allí, o bien se vuelve a aspirar por completo o parcialmente tras un determinado tiempo de actuación. El glicosaminoglicano en forma de ácido hialurónico, así como sus sales, fija parcialmente al agonista del receptor vaniloide, debido a lo cual éste es liberado lentamente y cuando actúa se produce menos dolor. Otro efecto es que se protege y se repara el cartílago articular y se produce una menor reacción inflamatoria. El agonista del receptor vaniloide difunde hacia las terminaciones nerviosas sensibles que inervan directa o indirectamente la zona de la articulación, inhibe o daña éstas de forma predominante y conduce, por lo tanto, a una percepción reducida de los dolores articulares. Ambas sustancias tienen conjuntamente un efecto sinérgico para conseguir un estado libre de dolor y la movilidad de la articulación. La cápsula articular o la bolsa sinovial puede ser utilizada para concentrar el efecto de la mezcla en el lugar donde se origina el dolor y permitir, de esta manera, localmente una concentración más elevada y una duración de acción más larga que no sería posible sin la protección de la cápsula articular o de la bolsa sinovial con la misma concentración y tolerancia y pudiendo al mismo tiempo proteger relativamente las estructuras vasculares/nerviosas y otras estructuras en la proximidad de la articulación. De esta manera, se consigue un alivio duradero de la sensación de dolor que parte del complejo ligamento-cápsula-articulación afectado mediante inhibición o eliminación de la conducción de estímulos. Este procedimiento puede ser utilizado tanto de forma preventiva como terapéutica.

Las ventajas de la utilización, según la invención, en especial cuando se inyecta la mezcla de forma localizada en la cápsula articular o en la bolsa sinovial, son las siguientes:

- La inyección intraarticular de glicosaminoglicanos y agonistas de receptores vaniloides para la terapia analgésica de articulaciones puede proteger ampliamente las estructuras de cápsula y ligamentos, de la sinovia y de las estructuras de cartílago y huesos y, por lo tanto se puede mantener las condiciones fisiológicas.
- La utilización de la cápsula articular como frontera natural para la distribución del glicosaminoglicano y de los agonistas del receptor vaniloide.
  - El procedimiento no requiere ser llevado a cabo por especialistas.
  - El procedimiento puede llevarse a cabo con una aguja delgada, incluso no artroscópica.
  - El procedimiento no conlleva un peligro de infección al contrario del procedimiento conocido de la inyección de cortisona que favorece la infección localmente ya que la cortisona inhibe el sistema inmune localmente.
- El procedimiento provoca una denervación sensible, es decir la neutralización de los nervios conductores del dolor.
- La ampliación de la movilidad de la articulación mediante la supresión de la restricción de movilidad dolorosa, al contrario de la sinoviortosis en la que se produce una restricción de la movilidad debido a la fibrosis capsular que se genera.
- La preparación positiva para una posterior artroplastia cuando se aplica a una articulación. Debido al efecto estimulante de poder volver a cargar la articulación sin dolor, se favorece la formación ósea en la extremidad,

en especial en la proximidad de la articulación, y el hueso próximo a la articulación adquiere una estructura más ventajosa para la posterior fijación de una prótesis.

- 5     ▪ No se produce resorción de tejido adiposo localmente (lipolisis).
- Ningún debilitamiento de estructuras de tendones/ligamentos/cápsula.
- Se conserva el cartílago mediante el efecto protector de los glicosaminoglicanos.
- Debido al efecto altamente selectivo de los agonistas del receptor vaniloide no se produce ninguna limitación motórica, independientemente de dónde se inyecta la sustancia.
- 10    ▪ Debido al efecto altamente selectivo del agonista del receptor vaniloide no se produce ninguna limitación propioceptiva, independientemente de dónde se inyecta la sustancia.
- Frente a la utilización conocida de glicosaminas, los glicosaminoglicanos en forma de ácido hialurónico y sus sales tienen la ventaja de que son partes integrantes del líquido sinovial y del cartílago y que tienen tanto funciones químicas como también mecánicas en la articulación. El ácido hialurónico amortigua las fuerzas de contacto en la articulación y tiene propiedades engrasantes, elásticas y lubricantes que no presentan las glicosaminas en su forma. Otra ventaja esencial de los glicosaminoglicanos con respecto a las glicosaminas consiste en el hecho de que, al contrario de las glicosaminas que permanecen durante bastante más tiempo en la articulación, los glicosaminoglicanos ya no son metabolizados.

A continuación, se describirá la invención para la aplicación en el ser humano, en especial, las dosificaciones indicadas se refieren a la aplicación humana. Pero la invención también es adecuada para el ámbito veterinario, donde hay que adaptar la dosificación en función del peso corporal de cada animal.

En una realización particular de la invención, al fármaco no se le añaden ni

- 25     a) hierbas u otros aditivos vegetales adicionales
- b) antidepresivos tricíclicos
- c) bloqueadores de canales de sodio no anestésicos
- d) antirreumáticos no esteroideos
- e) vasodilatadores.

Debido a la omisión de sustancias herbales se consigue una pureza farmacológicamente aprovechable que facilita la inyección junto con un agonista del receptor vaniloide en forma de la resiniferatoxina (RTX) en el cuerpo, y no se producen efectos secundarios alérgicos ni farmacológicos al tiempo que se produce una denervación local de las fibras nerviosas.

El tratamiento del dolor se realiza preferentemente de forma local y el fármaco está destinado especialmente para el tratamiento de las siguientes indicaciones:

- 40     a) Dolores de la herida tras operación en forma de una solución de lavado para la aplicación intraoperativa en una operación abierta o artroscópica o endoscópica, incluida la liposucción;
- b) Dolores articulares por inyección intraarticular en el caso de
  - 45        Artritis reumatoide
  - Artritis infecciosa
  - Condrocalcinosis
  - Daños de ligamentos
  - Lesión de menisco
  - Cartílagos dañados
  - Sinovitis
  - Artrofibrosis
  - 50        "Morbus Sudeck"
  - Necrosis de las partes de las articulaciones
  - Dolores articulares neuropáticos
- c) Dolores de huesos tras operación de hueso mediante la aplicación sobre el hueso, tras la osteotomía de cresta ilíaca o corrección de hallux valgus;
- 55     d) Dolores de huesos debido a la inyección en el hueso en necrosis de cabeza femoral, en la cabeza femoral o en el cuerpo vertebral en el caso de osteocondrosis;
- e) Rigidez de la articulación, especialmente en artrofibrosis u hombro doloroso (Frozen shoulder);
- f) Dolores musculares, debido a inyección intramuscular, especialmente cuando se produce una rotura de fibra muscular, agujetas o afecciones espásticas;
- 60     g) Menisco doloroso durante degeneración de menisco o rotura de menisco;
- h) Tratamiento de dolores de espalda mediante inyección en el disco intervertebral, en el caso de degeneración o rotura de disco
- i) Nervios dolorosos, en especial neuralgia del trigémino, neurinoma, neuroma de Morton, dolor fantasma o neuroma de cicatriz
- 65     j) Dolor de muelas, en especial en el caso de caries, todas las formas de dolor de muelas, antes/durante/después de la extracción dental, antes/durante/después de un implante dental, aplicación

- local en caso de parodontitis o aplicación local en cuellos dentales expuestos;
- k) Molestias pleuríticas;
  - l) Molestias intestinales, en especial en el caso de colitis ulcerosa, M. Crohn, fisura anal o hemorroides.

5 Resulta muy ventajoso que el fármaco elaborado según la invención sea inyectado de forma intraarticular.

Según otra realización, el fármaco es inyectado en una cavidad sinovial que no está revestida de urotelio. Ya que se ha mostrado que el fármaco desarrolla su acción de forma idónea en superficies sinoviales, pero no sobre el urotelio donde se necesitaría etanol como aditivo para desarrollar su acción; pero esta sustancia es muy dañina en la articulación.

De acuerdo con la invención, el agonista del receptor vaniloide es la resiniferatoxina (RTX). La resiniferatoxina muestra sorprendentemente un perfil de acción óptimo y bastantes menos efectos secundarios, lo cual se muestra con sorprendente claridad en combinación con ácido hialurónico como proteoglicano.

El fármaco debería presentar ventajosamente una concentración entre 10 nanoMolar (nM) hasta 10mMol. Los rangos de concentración indicados para la utilización, según la invención, son adecuados para conseguir una denervación duradera en la articulación cuando se inyecta la sustancia. Debido a una combinación especial de las sustancias se puede evitar sorprendentemente dañar el cartílago como también una inflamación a nivel local; adicionalmente se reduce la sensación de escozor durante la inyección. Además, en esta invención se describe un medio adecuado para inyectar la sustancia. Cuando la concentración local es menor se producen menores efectos secundarios.

El agonista del receptor vaniloide en forma de la resiniferatoxina (RTX) debería presentar ventajosamente a nivel local una concentración de 1nM hasta 100 µM, preferentemente de 100-2000nM o una dosis de 1ng-50µg/kg de peso corporal.

El glicosaminoglicano o el proteoglicano han sido elegidos del siguiente grupo:

30 Un ácido hialurónico así como sus sales. El peso molar del ácido hialurónico es preferentemente de 1000-5000kDa.

La dosificación del fármaco es ventajosamente 0,01 mg – 20 g.

El fármaco debería ser utilizado sin líquido de soporte transdermal. Las preparaciones transdermales no son adecuadas para ser inyectadas en el cuerpo y, además, la preparación ha de permanecer en la articulación tratada y no difundirse fuera.

Ventajosamente, el fármaco es inyectado localmente en un disolvente adecuado, tolerado por el cuerpo, en la estructura de tejido del paciente que está afectada por el dolor o bien es aplicado en gotas localmente sobre la herida de la operación.

Según una realización especial el fármaco puede contener adicionalmente un anestésico local. Debido a ello la inyección es menos dolorosa. En una concentración adecuadamente alta los anestésicos locales resultan adicionalmente neurotóxicos en sí mismos y favorecen el efecto deseado.

Según otra realización, se utiliza además del glicosaminoglicano y el agonista del receptor vaniloide un medio de contraste radiológico, por ejemplo un aditivo de bario o un medio de contraste MRI, de modo que en el espacio intracapsular sea posible un control con generación de imágenes de la distribución de la combinación del glicosaminoglicano y del agonista del receptor vaniloide y, debido a ello, se puede documentar exactamente la distribución en el cuerpo. En función del procedimiento aplicado, como medio de contraste pueden utilizarse las siguientes sustancias:

- Rayos X, CT: sustancias yodadas, por ejemplo benzoatos triyodados o iopamidol, de modo ideal 30 - 80 g/100 ml o bien por ejemplo 5 - 10% de otro medio de contraste, por ejemplo bario.
- 55 MRI: por ejemplo gadolinio, por ejemplo por 1 ml: 469,01 mg de gadopentato dimeglumida, 0,99 mg de meglumina, 0,4 mg de pentaacetato de dietilenotriamina.

Según otra realización, el fármaco contiene adicionalmente un esteroide. Debido a ello se pueden suprimir reacciones inflamatorias y se puede conseguir un efecto sinérgico con respecto al dolor articular. El esteroide puede ser, por ejemplo, una cortisona. Si se produce eventualmente una reacción inflamatoria, ésta podrá ser controlada por la misma. Por otro lado, de este modo puede agregarse un tratamiento causal de las dolencias articulares dolorosas e inflamatorias, que apoye a la terapia sintomática y neurolítica. Ha mostrado ser especialmente adecuada la betametasona; por ejemplo 5 mg de betametasona en forma de dipropionato (suspensión cristalina) y 2 mg de betametasona en forma de fosfato disódico (solución en 1 ml, que puede añadirse a la cantidad total a inyectar). Esta solución equivale a 45/23 mg de prednisona/prednisolona.

- Según otra realización, el fármaco contiene adicionalmente un vasoconstrictor, preferentemente adrenalina, noradrenalina, fenilefrina u ornipresina, preferentemente vasoconstrictores alfa-adrenérgicos. De este modo, se puede conseguir una menor distribución sistémica y, por tanto, una mejor tolerancia sistémica y una mejor eficacia local. Con la adrenalina se puede aumentar la dosis total de la mezcla aproximadamente por el factor 2, dado que de esta manera el efecto sistémico se reduce debido a una menor resorción. La concentración de adrenalina puede situarse entre 1:10.000 y 1:80.000 y 1:200.000. La dosis total de adrenalina se sitúa en 0,25 mg. 50 ml de una solución de adrenalina 1:200.000 contienen 0,25 mg de adrenalina.
- El fármaco está disuelto ventajosamente en un disolvente tolerado por el organismo, preferentemente en un vehículo farmacológicamente aceptable, elegido en especial entre el grupo de la solución inyectable de cloruro sódico, la solución inyectable de Ringer, la dextrosa isotónica, el agua estéril, la solución de dextrosa, la solución inyectable de Ringer con lactato o las mezclas de las anteriores. Esto es esencial para el caso en el que la mezcla de sustancias ha de ser inyectada o una región corporal ha de ser lavada con la misma.
- Según otra forma de realización, el fármaco contiene además un promotor de permeación, preferentemente sulfóxido de dimetilo, etoxietilendiglicol, etanol, fosfatidilcolina, dipelargonato de propilenglicol (DPPG) o glicéridos etoxilados glicosilados. Esto resulta ventajoso en especial en caso de aplicación tópica sobre la piel, pero también para una mejor permeación a través de tejidos y mucosas.
- Según otra realización, se añade adicionalmente al glicosaminoglicano y al agonista del receptor vaniloide una sustancia antibiótica, desinfectante y/o esterilizante.
- Según otra realización, el fármaco contiene adicionalmente una sal de calcio. Debido a ello, se mejora la eficacia del agonista del receptor de vaniloide, porque la toxicidad se basa en parte en el aumento del nivel de  $Ca^{2+}$  intracelular. La concentración de iones de calcio se situará ventajosamente en un valor superior a 2 mMol, preferentemente superior a 4 mMol.
- La cantidad del glicosaminoglicano se sitúa ventajosamente entre el 0,5% y el 10 %, preferentemente del 1,0 % al 3,0 % de la mezcla total. En este rango de concentración se reprime mediante el efecto condroprotector del glicosaminoglicano la sensación de escozor durante la inyección y se protege la articulación. Con la fijación parcial del agonista del receptor de vaniloide sobre el glicosaminoglicano se puede conseguir una liberación ralentizada a lo largo de un período de tiempo más prolongado.
- Según otra forma de realización se disuelve el fármaco en una solución tampón que tiene un pH superior a 7,6, preferentemente superior a 8,5. De este modo, se reduce la sensación de escozor dolorosa durante la inyección porque los canales iónicos del receptor se abren más tarde.
- Según otra forma de realización se disuelve el fármaco en una solución tampón que tiene un pH inferior a 7,2, preferentemente inferior a 6,5. De este modo se intensifica el efecto del agonista del receptor vaniloide, de modo que los canales iónicos del receptor se abren antes y con mayor facilidad.
- Preferentemente, el fármaco se formula en una preparación galénica apropiada que permite la liberación retardada de la mezcla. De este modo, se puede optimizar el efecto y reducir los efectos secundarios.
- Según otra realización especial, el fármaco contiene una combinación de varios glicosaminoglicanos o proteoglicanos. De este modo, se realiza el tratamiento del dolor de modo más eficaz y con menos efectos secundarios que cuando se utiliza una sola sustancia. En este contexto, el glicosaminoglicano o el proteoglicano pueden elegirse del siguiente grupo:
- Queratano, sulfato de condroitina, sulfato de heparano, sulfato de N-queratano, sulfato de O-queratano, decorina, perlecano, sulfato de dermatano, serglicina, sidecano, versicano, sulfato de condroitina A, sulfato de condroitina B, sulfato de condroitina C, sulfato de glicosamina, un ácido hialurónico, así como sus sales.
- Según otra realización, el fármaco contiene una combinación de varios agonistas del receptor de vaniloide. Dado que no todos los agonistas del receptor de vaniloide se fijan sobre los mismos receptores o influyen en los mismos exactamente del mismo modo y no tienen el mismo perfil de efectos secundarios, las mezclas de estos vaniloides pueden desarrollar sinergismos ventajosos. En este contexto los agonistas del receptor vaniloide pueden elegirse del siguiente grupo:
- Una capsaicina, un vaniloide, fenil-alcanamidas sustituidas en la posición beta por aminoetilo, N-fenilmetil-alcanamidas sustituidas por metileno, cis-alquenamidas monoinsaturadas N-[(sustituidas por fenil)-metilo], compuestos de fenilo sustituidos en la posición beta por aminoetilo, amidas doblemente insaturadas N-[(sustituidas por fenil)-metilo], anandamida, N-oleoildopamina, trans-capsaicina, cis-capsaicina, civamida, SDZ-249-665, DA-5016, arvanila, dihidrocapsaicina, un compuesto de resinífera, isoveleral, olvanilo, 12,13-didecanoato-20-homovanilato de forbol, 12,13-dinonanoato-20-homovanilato de forbol, tiniatoxina así como las sales de los compuestos indicados anteriormente.

El fármaco está especialmente indicado para el tratamiento local de sensaciones que son transmitidas por los nervios que están dotados de receptores de vaniloide. Los agonistas del receptor de vaniloide dañan estos nervios de modo muy selectivo.

5 Según una realización especial, el agonista del receptor de vaniloide presenta localmente una concentración de 5 nM a 500  $\mu$ M, preferentemente de 100 a 5000 nM o una dosis de 1 ng a 15 mg/kg de peso corporal, preferentemente de 10 ng a 50  $\mu$ g/kg de peso corporal.

10 Según otra realización de la invención, además del glicosaminoglicano y del agonista del receptor vaniloide se utiliza adicionalmente un vasoconstrictor.

Según otra realización de la invención, además del glicosaminoglicano y del agonista del receptor vaniloide se utiliza adicionalmente una sustancia de efecto antiflogístico, por ejemplo antiirreumáticos no esteroideos, inhibidores de COX-2, ácido acetilsalicílico, etc.

15 Según otra realización de la invención, además de la combinación de sustancias se utilizan en el disolvente adicionalmente iones de  $Ca^{2+}$  o iones similares, en una concentración superior a la fisiológica, y se liberan de forma simultánea o retardada. El calcio es necesario para la acción del agonista del receptor vaniloide y mejora su acción cuando está presente en una concentración superior a la fisiológica. La concentración del calcio se sitúa preferentemente  $>2$  mMol, en especial  $>4$  mMol.

20 Según otra realización de la invención, se genera en el lugar de la acción un pH modificado, preferentemente mezclando el agonista del receptor de vaniloide con un medio tamponado adecuado. Desplazando el pH se puede generar un perfil de acción modificado. Si el pH es inferior a 7,4, el efecto del agonista de receptor de vaniloide será más intenso; si el pH es mayor que 7,4 se reduce notablemente el carácter doloroso de la inyección.

25 Según otra realización, se ajusta, por lo tanto, en primer lugar el pH durante la aplicación o inyección a un valor superior a 7,4 mediante los medios tamponados adecuados, que pueden ser liberados incluso de forma retardada por microencapsulación o en forma sólida, por ejemplo en forma de polvo o como implantes tal como un material sustitutivo del hueso, y después se rebaja, preferentemente en un período de tiempo comprendido entre minutos y horas, hasta un valor inferior a 7,4.

30 En lugar de la glicerina se puede utilizar también agua, una solución salina, yotalamato sódico, iofenilato, ricino, polietilenglicol o propilenglicol como disolvente. La ventaja de la glicerina como disolvente consiste en que es hiperbárica y de por sí además algo neurotóxica.

35 Algunas sustancias han demostrado potenciar el efecto de la combinación de sustancias tal como, por ejemplo el calcio (en especial en una concentración  $> 2$  mM, preferentemente  $> 4$  mM, el magnesio, los antioxidantes, los conservantes y los excipientes, en especial el bisulfito sódico ( $> 0,2\%$ ),  $NaHSO_3$ , los compuestos de amonio tal como el sulfato amónico  $(NH_4)_2SO_4$ , 2 - 10 (-30%), el Polisorbato 80 (PS80) aproximadamente 0,025 mg/ml.

40 El glicosaminoglicano con el agonista del receptor vaniloide está disuelto preferentemente en un disolvente tolerado por el organismo y se inyecta oportunamente en una cantidad volumétrica que equivale al volumen disponible dentro de la articulación a tratar, de manera que ésta se llena a tope. De este modo se logra la ventaja de una óptima distribución local del glicosaminoglicano con el agonista del receptor vaniloide. Pero también se puede inyectar menos líquido, siendo entonces ventajoso mover bien la articulación para distribuir mejor el glicosaminoglicano con el agonista del receptor vaniloide.

45 El volumen máximo de líquido a inyectar en la cavidad intracapsular puede situarse entre 0,1 y 150 ml. Para una articulación del dedo será suficiente, por ejemplo, un máximo de aproximadamente 1 ml, para la articulación del hombro un máximo de aproximadamente 10 ml, para la articulación de la rodilla, un máximo de aproximadamente 30-50 ml, pero preferentemente no superior a 2 ml.

50 La dosificación de la combinación de sustancias dependerá de la localización y de la indicación.

Ventajosamente, el fármaco es inyectado localmente en un disolvente adecuado, tolerado por el cuerpo, en la estructura de tejido del paciente que está afectada por el dolor o bien es aplicado en gotas localmente sobre la herida de la operación, aplicado sobre un nervio periférico o bien adecuadamente aplicado de forma transcutánea.

55 En un procedimiento preferente, el fármaco es inyectado localmente en la región intracapsular o en la bolsa sinovial de la articulación afectada por el dolor. El fármaco puede ser disuelto en un disolvente tolerado por el cuerpo y después se inyecta preferentemente de forma local en un volumen de líquido de 0,1 a 150 ml en la región intracapsular o en la bolsa sinovial de la articulación afectada por el dolor. De este modo se insensibilizan al dolor las fibras nerviosas nociceptivas por lo menos durante 14 días, preferentemente por lo menos durante 8 semanas.

El fármaco se utiliza preferentemente en una concentración tal que produzca una neurólisis.

El fármaco puede aplicarse de forma local, regional, sistémica (intravenosa, peroral, subcutánea, intramuscular, etc.) o tópica sobre la piel o las mucosas.

5 En un procedimiento especial el agonista del receptor de vaniloide y el glicosaminoglicano o el proteoglicano se aplican simultáneamente. De este modo puede conseguirse un buen control local y menos efectos secundarios. Se consigue en especial un buen efecto sinérgico local y temporal de las dos sustancias.

10 En otro procedimiento se aplica en primer lugar el agonista del receptor de vaniloide y después el glicosaminoglicano o el proteoglicano. De este modo, en muchas situaciones se puede aprovechar mejor la fase vulnerable de la regeneración nerviosa y conseguir un efecto más eficaz.

15 En otro procedimiento se aplica en primer lugar el glicosaminoglicano o el proteoglicano y después el agonista del receptor de vaniloide. De este modo, en muchas situaciones se puede aprovechar mejor la fase vulnerable de la regeneración nerviosa y conseguir un efecto más eficaz.

20 El agonista del receptor de vaniloide y/o el glicosaminoglicano o el proteoglicano pueden aplicarse también de modo reiterado. De este modo, en muchas situaciones se puede aprovechar mejor la fase vulnerable de la regeneración nerviosa y conseguir un efecto más eficaz.

25 Finalmente, el agonista del receptor de vaniloide y/o el glicosaminoglicano o el proteoglicano pueden aplicarse con liberación retardada. De este modo, en muchas situaciones se puede aprovechar mejor la fase vulnerable de la regeneración nerviosa y conseguir un efecto más eficaz. Así se pueden reducir sustancialmente los efectos secundarios locales y sistémicos de ambas sustancias.

30 Según una realización especial se enfría la articulación a tratar antes de aplicar el fármaco para aliviar el dolor. De este modo, la inyección o aplicación de la mezcla de sustancias resulta menos dolorosa, ya que los canales sensibles al vaniloide se abren de forma menos rápida cuando las temperaturas son bajas.

35 Según otra realización se utiliza adicionalmente un anestésico local, ya sea simultáneamente con el fármaco o antes de aplicarlo. De esta manera, se consigue que la inyección o la aplicación no resulte dolorosa. El anestésico local puede ser inyectado en el mismo lugar que el fármaco o a distancia del mismo. Debido a ello se puede reducir el dolor local durante la inyección.

A continuación, se explicará la invención con más detalle por medio de numerosos ejemplos:

#### **Ejemplo 1:**

40 Con control de generación de imágenes facultativo, simultáneo (transformador de imagen, CT, sonografía, MRI, etc.) o posterior (rayos X, CT, MRI, sonografía, artroscopia, etc.), el terapeuta introdujo en la cavidad intracapsular de la articulación de una rodilla una aguja de inyección e inyectó 9 ml de una solución de 500 nM (aproximadamente 0,003 mg) de resiniferatoxina con 1% (aproximadamente 90 mg) de ácido hialurónico. Tan sólo 14 horas después de la intervención, el paciente ya notó un claro alivio de sus molestias. Este alivio se mantuvo durante más de 6 meses.

45 **Ejemplo 2:**

50 La solución inyectada correspondió a la del ejemplo 1 con la diferencia de que para el procedimiento de generación de imágenes a utilizar se añadió 5 ml de un medio de contraste visible (Iopamidol en una concentración de 50 g/100 ml) que se repartió tras la inyección dentro de la cápsula articular documentando, de esta manera, la posición de la aguja de inyección y la distribución de los 500nM (aproximadamente 0,003 mg) de resiniferatoxina con 1% (aproximadamente 90 mg) de ácido hialurónico dentro de la cápsula. Esta solución fue aspirada otra vez inmediatamente después de haber realizado la inyección. Pero también podría ser aspirada otra vez tras un tiempo de actuación definido en función de la sustancia o no ser aspirada. Tan sólo 15 horas después de la intervención el paciente notó un claro alivio de sus molestias. Este alivio se mantuvo durante más de 8 meses.

#### **Ejemplo 3:**

60 De modo similar a un catéter epidural, el terapeuta introdujo un fino catéter de infusión en la articulación afectada e inyectó con un perfusor en la articulación afectada una mezcla de 2 litros de 100 nM de resiniferatoxina con 1% de ácido hialurónico con una velocidad de 1-10 ml/h durante 12 h. De modo facultativo introdujo además un catéter de salida con una resistencia de salida definida facultativamente (por ejemplo, 20 mm de Hg), con el fin de conseguir una renovación del líquido. Con este método, el terapeuta logró una infiltración uniforme de la articulación dolorosa, sin grandes picos de concentración. Además, de este modo se pudo definir mejor el tiempo de actuación. En una artroscopia posterior al cabo de 1, 2, 7, 14 y 28 d se pudo mostrar que el tejido inflamado existente era muy escaso. Tan sólo 12 horas después de la intervención, el paciente notó un claro alivio de sus molestias. Este alivio se



mantuvo durante más de 1 año.

**Ejemplo 4:**

5 Después de la implantación de una prótesis de articulación de rodilla, el terapeuta inyectó 20 ml de una mezcla de 500 nM (aproximadamente 0,006 mg) de resiniferatoxina con 20 mg de ácido hialurónico en la cápsula articular otra vez cerrada. De este modo pudieron minimizarse los dolores postoperatorios.

**Ejemplo 5:**

10 Con control de generación de imágenes facultativo, simultáneo (transformador de imagen, CT, sonografía, MRI, artroscopia, etc.) o posterior (rayos X, CT, MRI, sonografía, etc.), el terapeuta introdujo en la cavidad intracapsular de la articulación de una rodilla una aguja de inyección e inyectó 10 ml de una solución de 500 µM (aproximadamente 0,003 mg) de resiniferatoxina con 60 mg de ácido hialurónico tamponado a un pH de 8,6. Pocos minutos después de la intervención, el paciente ya notó un claro alivio de sus molestias. Este alivio se mantuvo durante más de 6 meses.

**Ejemplo 6:**

20 Con control de generación de imágenes facultativo, simultáneo (transformador de imagen, CT, sonografía, MRI, artroscopia, etc.) o posterior (rayos X, CT, MRI, sonografía, etc.), el terapeuta introdujo una aguja de inyección en la cavidad de la articulación de la rodilla después de aplicar una analgesia local facultativa previa, por ejemplo, de lidocaína e inyectó en la cavidad intracapsular 20 ml de una solución de 500 nM (aproximadamente 0,007 mg) de resiniferatoxina con 200 mg de sulfato de glicosamina en la solución salina fisiológica. Pocos minutos después de la intervención, el paciente ya notó un claro alivio de sus molestias. Este alivio se mantuvo durante más de 6 meses.

**Ejemplo 7:**

30 Con control de generación de imágenes facultativo, simultáneo (transformador de imagen, CT, sonografía, MRI, artroscopia, etc.) o posterior (rayos X, CT, MRI, sonografía, etc.), el terapeuta introdujo en la cavidad intracapsular de la articulación de una rodilla una aguja de inyección e inyectó 20 ml de una solución de 0,007 mg de resiniferatoxina con 400 mg de sulfato de glicosamina en solución salina fisiológica. Pocos minutos después de la intervención, el paciente ya notó un claro alivio de sus molestias. Este alivio se mantuvo durante más de 6 meses.

**Ejemplo 8:**

35 Con control de generación de imágenes facultativo, simultáneo (transformador de imagen, CT, sonografía, MRI, artroscopia, etc.) o posterior (rayos X, CT, MRI, sonografía, etc.), el terapeuta introdujo una aguja de inyección en la cavidad intracapsular de la articulación de una rodilla después de aplicar una analgesia local facultativa e inyectó 20 ml de una solución de 1 µM de tinitoxina con 800 mg de sulfato de glicosamina y 0,3 mg de Taxol en solución salina fisiológica, tamponada a un pH de 5 con 8 mM de Ca<sup>(2+)</sup> en la cavidad intracapsular. Pocos minutos después de la intervención, el paciente ya notó un claro alivio de sus molestias. Este alivio se mantuvo durante más de 8 meses.

**Ejemplo 9:**

45 A un paciente que sufría una capsulitis dolorosa de las articulaciones (por ejemplo, "hombro doloroso" ("frozen shoulder")), se le inyectó una mezcla de 500 nM (aprox. 0,003 mg) de resiniferatoxina con 20 mg de ácido hialurónico en solución salina fisiológica en la articulación. Una vez más se controló por la imagen la distribución de la sustancia mediante la adición del correspondiente contraste. Opcionalmente se añade una sustancia de efecto antiflogístico. Pocos minutos después de la inyección cesaron los dolores de forma duradera, de modo que el paciente ayudado por el fisioterapeuta consiguió recuperar la movilidad que había perdido por la capsulitis. En esta aplicación suele desearse muchas veces una analgesia solamente transitoria (2-3 semanas), por lo cual la concentración de la sustancia neurotóxica se mantuvo en un nivel bajo.

**Ejemplo 10:**

55 A un paciente, que sufría una capsulitis dolorosa de las articulaciones se le inyectó una mezcla de 0,008 mg de resiniferatoxina con 20 mg de ácido hialurónico en solución salina fisiológica en la articulación. Pocos minutos después de la inyección cesaron los dolores de forma duradera, de modo que el paciente ayudado por el fisioterapeuta consiguió recuperar la movilidad que había perdido por la capsulitis.

**Ejemplo 11:**

65 El terapeuta inyectó en una bolsa sinovial crónicamente inflamada (bursa trochanterica) de la cadera a través del trocánter mayor 5 ml de una 500nM (aproximadamente 0,002 mg) de resiniferatoxina con 20 mg de ácido hialurónico en glicerina como solvente. Dentro de 60 minutos desaparecieron las molestias del paciente que no tuvo molestias

en este punto durante varios años.

**Ejemplo 12:**

- 5 El terapeuta inyectó 0,5 ml de una solución formada por 500 nM (aproximadamente 0,0001 mg) de resiniferatoxina con 5 mg de ácido hialurónico así como 5% de medio de contraste en solución salina fisiológica como solvente en una articulación de dedo afectada por artrosis dolorosa. Después de unos 15 minutos desaparecieron las molestias del paciente durante varios meses. La posición correcta de la aguja de inyección pudo ser documentada mediante el medio de contraste.

10

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Utilización de un agonista del receptor vaniloide juntamente con un glicosaminoglicano o un proteoglicano para la fabricación de un fármaco para el tratamiento del dolor, en la que
- A) el agonista del receptor vaniloide es la resiniferatoxina (RTX) así como sus sales; y
- B) el glicosaminoglicano o el proteoglicano se eligen del siguiente grupo: ácido hialurónico, así como sus sales;
- 10 caracterizada porque
- (i) en el caso de una inyección intraarticular de 9 ml de una solución de 500 nM de resiniferatoxina y 1% de ácido hialurónico, se inyecta no simultáneamente 0,03 mg de vincristina;
- 15      (ii) en el caso de una inyección intraarticular de 0,9 ml de una solución de 500 nM de resiniferatoxina y 1% de ácido hialurónico, se inyecta no simultáneamente 0,03 mg de vincristina; y
- (iii) en el caso de una inyección intraarticular de 9 ml de una solución de 500 nM de resiniferatoxina y 1% de ácido hialurónico, se administra no simultáneamente 0,5 mg/m<sup>2</sup> de vincristina de forma intravenosa durante 24 horas.
- 20 2. Utilización, según la reivindicación 1, caracterizada porque no se han añadido hierbas u otros aditivos vegetales adicionales al fármaco.
3. Utilización, según la reivindicación 1 ó 2, caracterizada porque no se utiliza un antidepresivo tricíclico simultáneamente.
- 25 4. La utilización, según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque no se utiliza ningún bloqueador de canales de sodio no anestésico simultáneamente.
- 30 5. Utilización, según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada porque no se utiliza ningún antiinflamatorio no esteroideo simultáneamente.
6. Utilización, según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada porque no se utiliza ningún vasodilatador simultáneamente.
- 35 7. Utilización, según una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada porque el tratamiento del dolor se lleva a cabo localmente.
- 40 8. Utilización, según una de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizada porque el fármaco está destinado para el tratamiento de las siguientes indicaciones:
- a) Dolores de la herida tras operación en forma de una solución de lavado para la aplicación intraoperativa en una operación abierta o artroscópica o endoscópica, incluida la liposucción;
- b) Dolores articulares por inyección intraarticular en el caso de
- 45      Artrosis
- Artritis reumatoide
- Artritis infecciosa
- Condrocalcinosis
- Daños de ligamentos
- Lesión de menisco
- 50      Cartílagos dañados
- Sinovitis
- Artrofibrosis
- "Morbus Sudeck"
- Necrosis de las partes de las articulaciones
- 55      Dolores articulares neuropáticos
- c) Dolores de huesos tras operación de hueso mediante la aplicación sobre el hueso, tras la osteotomía de cresta ilíaca o corrección de hallux valgus;
- d) Dolores de huesos debido a la inyección en el hueso en necrosis de cabeza femoral, en la cabeza femoral o en el cuerpo vertebral en el caso de osteocondrosis;
- 60      e) Rigidez de la articulación, especialmente en artrofibrosis u hombro doloroso (Frozen shoulder);
- f) Dolores musculares, debido a inyección intramuscular, especialmente cuando se produce una rotura de fibra muscular, agujetas o afecciones espásticas;
- g) Menisco doloroso en el caso de degeneración de menisco o rotura de menisco;
- 65      h) Tratamiento de dolores de espalda mediante inyección en el disco intervertebral, en el caso de degeneración o rotura de disco
- i) Nervios dolorosos, en especial neuralgia del trigémino, neurinoma, neuroma de Morton, dolor fantasma o

- neuroma de cicatriz
- 5 j) Dolor de muelas, en especial en el caso de caries, todas las formas de dolor de muelas, antes/durante/después de la extracción dental, antes/durante/después de un implante dental, aplicación local en caso de parodontitis o aplicación local en cuellos dentales expuestos;
- k) Molestias pleuríticas;
- l) Molestias intestinales, en especial en el caso de colitis ulcerosa, M. Crohn, fisura anal o hemorroides.
9. Utilización, según la reivindicación 1 a 8, caracterizada porque el fármaco se inyecta de forma intraarticular.
- 10 10. Utilización, según una de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizada porque el fármaco es inyectado en una cavidad sinovial que no está revestida de urotelio.
11. Utilización, según una de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizada porque el fármaco presenta una concentración entre 10 nanomolar (nM) y 10 mMol.
- 15 12. Utilización, según la reivindicación 11, caracterizada porque el agonista del receptor vaniloide presenta una concentración de 1nM hasta 100 µM, preferentemente de 100-2000nM, dosis de 1 ng-50µg/kg de peso corporal.
- 20 13. Utilización, según la reivindicación 1, caracterizada porque el ácido hialurónico presenta un peso molar de 1000-5000 kDa.
14. Utilización, según una de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizada porque la dosificación del fármaco se sitúa entre 0,01 mg y 20 g.
- 25 15. Utilización, según una de las reivindicaciones 1 a 14, caracterizada porque el fármaco se utiliza sin líquido de soporte transdermal.
16. Utilización, según una de las reivindicaciones 1 a 15, caracterizada porque el fármaco es inyectado dentro de un solvente adecuado, tolerado por el cuerpo, localmente en la estructura del tejido del paciente que está afectado por el dolor o bien es aplicado en gotas localmente sobre la herida de la operación.
- 30 17. Utilización, según una de las reivindicaciones 1 a 16, caracterizada porque el fármaco contiene adicionalmente un anestésico local.
- 35 18. Utilización, según una de las reivindicaciones 1 a 17, caracterizada porque el fármaco contiene adicionalmente un medio de contraste radiológico, preferentemente en forma de sustancias que contienen gadolinio, yodo o bario.
19. Utilización, según una de las reivindicaciones 1 a 18, caracterizada porque el fármaco contiene adicionalmente un esteroide.
- 40 20. Utilización, según una de las reivindicaciones 1 a 19, caracterizada porque el fármaco contiene adicionalmente un vasoconstrictor, preferentemente adrenalina, noradrenalina, fenilefrina u ornipresina.
- 45 21. Utilización, según una de las reivindicaciones 1 a 20, caracterizada porque el fármaco está disuelto en un solvente tolerado por el cuerpo, preferentemente en un vehículo farmacológicamente aceptable, elegido en especial entre el grupo formado por la solución inyectable de cloruro sódico, la solución inyectable de Ringer, la dextrosa isotónica, el agua estéril, la solución de dextrosa, la solución inyectable de Ringer con lactato o las mezclas de las anteriores.
- 50 22. Utilización, según una de las reivindicaciones 1 a 21, caracterizada porque el fármaco contiene adicionalmente un promotor de permeación, preferentemente sulfóxido de dimetilo, etoxietilendiglicol, etanol, fosfatidilcolina, dipelargonato de propilenglicol (DPPG) o glicéridos etoxilados glicosilados.
- 55 23. Utilización, según una de las reivindicaciones 1 a 22, caracterizada porque el fármaco contiene adicionalmente una sal de calcio.
24. Utilización, según la reivindicación 23, caracterizada porque la concentración de iones de calcio es superior a 2 mMol, preferentemente superior a 4 mMol.
- 60 25. Utilización, según una de las reivindicaciones 1 a 24, caracterizada porque el glicosaminoglicano constituye el 0,5% - 10%, preferentemente el 1,0% - 3% de la mezcla total.
26. Utilización, según una de las reivindicaciones 1 a 25, caracterizada porque el fármaco está disuelto en una solución de tampón con un valor de pH superior a 7,6, preferentemente superior a 8,5.
- 65 27. Utilización, según una de las reivindicaciones 1 a 25, caracterizada porque el fármaco está disuelto en una

solución de tampón con un valor de pH inferior a 7,2, preferentemente inferior a 6,5.

- 5 28. Utilización, según una de las reivindicaciones 1 a 27, caracterizada porque el fármaco está formulado en una preparación galénica adecuada que permite una liberación retardada de la mezcla.
29. Utilización, según una de las reivindicaciones 1 a 28, caracterizada porque el fármaco contiene una combinación de varios glicosaminoglicanos o proteoglicanos.
- 10 30. Utilización, según una de las reivindicaciones 1 a 29, caracterizada porque el fármaco contiene una combinación de varios agonistas del receptor vaniloide.
31. Utilización, según una de las reivindicaciones 1 a 30, para la fabricación de un fármaco para el tratamiento local de sensaciones que son transmitidas por los nervios que llevan receptores de vaniloide.
- 15 32. Utilización, según la reivindicación 1, caracterizada porque el agonista del receptor vaniloide presenta localmente una concentración de 5nM hasta 500µM, preferentemente de 100-5000nM o una dosis de 1 ng-15mg/kg de peso corporal, preferentemente de 10ng-50µg/kg de peso corporal.
- 20 33. Utilización, según una de las reivindicaciones 1 a 32, caracterizada porque el fármaco es inyectado dentro de un solvente adecuado, tolerado por el cuerpo, localmente en la estructura de tejido del paciente que está afectado por el dolor, o bien es aplicado en gotas localmente sobre la herida de la operación, o aplicado sobre un nervio periférico o bien es adecuadamente aplicado de forma transcutánea.