

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 533 256**

51 Int. Cl.:

A61K 31/357 (2006.01)

A61P 23/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.12.2004** **E 04802396 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.01.2015** **EP 1838301**

54 Título: **Uso de resiniferatoxina (RTX) para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del dolor**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.04.2015

73 Titular/es:

**MESTEX AG (100.0%)
BELLERIVESTRASSE 49
8008 ZÜRICH, CH**

72 Inventor/es:

MEYER, DOMINIK

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

Observaciones :

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

ES 2 533 256 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).

DESCRIPCION

Uso de resiniferatoxina (RTX) para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del dolor.

La presente invención se refiere a la utilización de Resiniferatoxina (RTX) para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del dolor según el concepto general de la reivindicación 1 y a un medicamento que se utilizará en el tratamiento del dolor según el concepto general de la reivindicación 21.

5 Los dolores procedentes de las articulaciones suelen tener su origen en la zona de la cápsula de la articulación o bien en la región próxima a la articulación del hueso. Por lo que se plantean muchas etiologías como las enfermedades tipo artritis o la artrosis, la irritación mecánica o de otro tipo de superficie ósea próxima a la articulación, la irritación o lesión de las estructuras ligamentosas, infecciones, procesos autoinmune, etc. En todos los casos que son de interés en el ámbito de esta invención, los dolores que aparecen proceden de fibras nerviosas nociceptivas en la región próxima a la articulación. Las fibras nerviosas nociceptivas se conocen también como fibras C y fibras A-delta. Se inyecta una sustancia analgésica (por ejemplo, anestésicos locales o morfina) en una articulación enferma y disminuyen las molestias en el paciente. En general las sustancias que se utilizan hoy en día tienen un efecto limitado, por lo que las molestias suelen volver a aparecer.

10 Para el tratamiento de articulaciones enfermas con dolor se emplean en general los procedimientos siguientes:

- Fisioterapia/terapia del movimiento
- Terapia analgésica/antiflogística sistémica (etc.)
- Procedimiento analgésico/antiflogístico local (etc.)
- 20 - Procedimiento quirúrgico:
- Por artroscopia: desbridamiento, alivio de la articulación, etc.
- Abertura/mini apertura: sustitución de la articulación, anquilosis, etc.

25 En la literatura ya se han propuesto una serie de sustancias conocidas para el tratamiento de articulaciones inflamadas con dolor, en particular:

- Ácido de osmio o sustancias radiactivas como el Technetium 99, que conducen a una sinoviortesis:
- Inyección de anestésicos locales, preparados de ácido hialurónico (etc.)
- Inyección de antiflogísticos
- 30 - Inyección de medios de contraste para el diagnóstico de la articulación
- Lavado de la articulación para el alivio de la articulación
- Ablación química, térmica, eléctrica o quirúrgica de los nervios que alimentan la articulación

35 Todas las sustancias y métodos empleados hasta el momento conducen únicamente a una liberación del dolor relativa, a corto plazo o incompleta, o provocan lesiones remanentes en la articulación.

40 Así por ejemplo en un conocido procedimiento de sinoviortesis existe el inconveniente de la destrucción de las estructuras moleculares, en particular de la desnaturalización de las proteínas, que actúa como desencadenante de la inflamación en un proceso de artritis y en parte también en el desarrollo de la artrosis. Por lo que se forma una fibrosis de la cápsula articular que está poco inflamada y es poco dolorosa. Al mismo tiempo se atenúa la hiperemia existente y asimismo por tratar mediante la fibrosis de la articulación que aparece en la sinoviortesis, por lo que se obtiene un provecho terapéutico. Sin embargo, la cicatrización fibrótica tras la sinoviortesis puede conducir a un movimiento reducido de la articulación, así como a una producción reducida de líquido sinovial y a la destrucción del cartílago de la articulación. Esta fibrosis inesperada de la cápsula articular se debería evitar y únicamente se debería desconectar la inervación sensible de la articulación.

45 De la EP-B 0 998 288 CAMPBELL se conoce la utilización de la Capsaicina y análogos de la misma junto (simultánea o secuencialmente) con un anestésico local.

50 Los anestésicos locales deben evitar los dolores abrasadores en la inyección de RTX. Puesto que los anestésicos locales tienen una acción antagonista frente a las Capsaicinas, se debe elegir una concentración superior de Capsaicinas en combinación con el anestésico local a la que sería necesaria solo con Capsaicinas para conseguir la terapia del dolor deseada. Las Capsaicinas actúan como efecto secundario o colateral a una hiperemia y reacción inflamatoria del tejido.

55 De la patente americana 4.997.853 de BERNSTEIN también se conoce la utilización de las Capsaicinas junto con un anestésico local que actúa superficialmente para el tratamiento de síndromes de dolor superficiales.

60 La utilización de Capsaicinas sin anestésico local es conocida en la aplicación sistémica (aplicación intraperitoneal, subcutánea, intravenosa, etc.) o bien la aplicación regional (aplicación epidural, intratecal, transcutánea o bien como bloque de nervios selectivo regional), pero siempre en combinación con una anestesia general. El inconveniente de

una aplicación regional o sistémica es que no solamente se trata la zona afectada sino que también las zonas colindantes asintomáticas.

5 El empleo de Capsaicinas en la vesícula (intravesical) se realiza asimismo sin anestésico local. En este caso se emplea solo superficialmente y no se inyecta a través de una barrera cutánea.

10 La invención tiene el cometido de preparar el uso de la Resiniferatoxina (RTX) para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de los dolores articulares según el concepto general de la reivindicación 1 y un medicamento para utilizar en el tratamiento del dolor según el concepto general de la reivindicación 21, los cuales proporcionen una analgesia duradera sin que peligren las estructuras articulares.

Mediante el uso exclusivo de RTX (preferiblemente con una concentración especial), es decir sin anestesia general del paciente se consigue sorprendentemente el mismo efecto o incluso mejor que si se emplea anestesia general.

15 La invención resuelve el cometido mencionado con la utilización de Resiniferatoxina (RTX) según las características de la reivindicación 1 y con un medicamento conforme a lo establecido en la reivindicación 21.

20 El medicamento conforme a la invención a emplear en el tratamiento del dolor se caracteriza por que la Resiniferatoxina (RTX) se inyecta localmente en una articulación dolorida o enferma del cuerpo humano o de un animal. La RTX puede o bien dejarse allí o bien transcurrido un tiempo de acción determinado ser retirada total o parcialmente. La RTX se difunde hacia las terminaciones nerviosas sensibles, que directa o indirectamente inervan la zona de la articulación, las daña o inhibe y por tanto se produce una percepción inferior del dolor articular. Además es nuevo el que la cápsula articular o bien la bolsa sinovial se emplee para concentrar la acción de la RTX en el lugar de aparición del dolor y con ello se permita una concentración local de RTX mayor que la que sería posible sin la cápsula articular protegida o la bolsa sinovial en la misma concentración y tolerancia, y al mismo tiempo para embellecer proporcionalmente las estructuras vasculares/nerviosas y otras estructuras cercanas a la articulación. Por tanto se logra una mitigación o alivio de larga duración de la sensación de dolor procedente del complejo enfermo ligamento-cápsula-articulación por la inhibición o desconexión de la transmisión de estímulos. Este método se puede emplear tanto de forma preventiva como terapéutica.

30 Las ventajas del uso de la RTX conforme a la invención y del método empleado son las siguientes:

- La sensación agradable de calor en la inyección sin narcosis tiene un efecto positivo decisivo para la acción deseada.
- 35 - La inyección intraarticular de RTX para la terapia analgésica de las articulaciones conduce a un cuidado amplio de las estructuras cápsula-ligamento, de la sinovial y de las estructuras cartilago-hueso y todo ello para el mantenimiento de las condiciones fisiológicas.
- El aprovechamiento de la cápsula articular como frontera natural de la distribución de la RTX
- 40 - El despliegue del efecto o acción de la RTX no depende de los epítomos neuronales específicos fuera del receptor TRPV1
- El procedimiento no es preciso que sea llevado a cabo por especialistas
- El procedimiento se realiza con una aguja delgada, no artroscópica
- 45 - El procedimiento no tiene riesgo de infección, contrariamente al solicitado método de inyección de cortisona, que puede provocar una gran infección de tipo local puesto que la cortisona inhibe el sistema inmunitario
- El procedimiento conduce a una denervación sensible local, es decir, a una desconexión de los nervios que transmiten el dolor
- 50 - Ampliación de la movilidad articular mediante la supresión de la limitación dolorosa del movimiento contrariamente a la sinoviortesis, en la cual debido a la fibrosis capsular formada se realiza una limitación del movimiento.
- Preparación positiva para una posterior artroplastia. Mediante la acción esclerotizante de la RTX (por un lado como consecuencia de una reacción químico-biológica, por otro lado por la carga mecánica en el uso sin dolor de la articulación) el hueso próximo a la articulación adquiere una estructura más favorable para la posterior sujeción de una prótesis.
- 55 - Ninguna resorción local del tejido graso (lipólisis)
- Ninguna debilitación de las estructuras colágenas de tendón-ligamento-cápsula

60 La invención se ha descrito a continuación para su aplicación en el ser humano, en particular las dosis indicadas se refieren a la aplicación en el hombre. La invención es también adecuada para el sector de la veterinaria, donde deben realizarse adaptaciones en la dosificación dependiendo del peso corporal del animal correspondiente

65 En una configuración especial la utilización de Resiniferatoxina (RTX) – sin añadir otras sustancias efectivas desde el punto de vista farmacológico – se refiere a la fabricación de un medicamento para el tratamiento de dolores locales, en particular de

- a) dolores locales de heridas después de una cirugía, en forma de una solución de lavado para su aplicación intraoperatoria en una cirugía o liposucción abierta o artroscópica o endoscópica.
- b) tratamiento local de los dolores de las articulaciones mediante una inyección intraarticular en caso de Condrocalcinosis
- 5 Deterioro del ligamento
Lesión de menisco
Deterioro del cartílago
Sinovitis
Artrofibrosis
- 10 Morbus Sudeck
Necrosis de parte de la articulación
Dolor articular neuropático
- c) tratamiento local de los dolores óseos tras una cirugía de hueso por la aplicación al hueso, por ejemplo después de
- 15 Osteotomía pélvica
Corrección Hallux-Valgus
- d) tratamiento del dolor óseo por inyección en el hueso, en particular para necrosis de la cabeza de fémur en la cabeza de fémur, en las vértebras para osteocondrosis
- e) tratamiento local del dolor en caso de rigidez articular, en particular en caso de artrofibrosis o hombro congelado
- 20 f) tratamiento local de dolores musculares, mediante una inyección intramuscular, en particular en caso de desgarre de la fibra muscular, agujetas o enfermedades espásticas
- g) inyección local en el menisco dolorido en caso de degeneración o rotura de menisco;
- h) Tratamiento de los dolores de espalda mediante inyección en el disco intervertebral en caso de degeneración del disco o rotura del disco;
- 25 i) Inyección alrededor de un nervio dolorido, en especial en caso de neuralgia del trigémino, neurinoma, neuroma de Morton, dolor fantasma, neuroma de la cicatriz
- k) tratamiento del dolor de dientes mediante la aplicación local intra/peridental, en especial en caso de caries, de todas las formas de dolor de dientes, antes/en/después de la extracción del diente, aplicación local en caso de periodontitis, uso local en el cuello del diente expuesto;
- 30 l) Inyección en la cavidad pleural por dolores pleuríticos;
- m) Instilación en el intestino por dolor de intestino, en especial en caso de Colitis Ulcerosa, M. Crohn, fisura anal
- En casos especiales la utilización de la Resiniferatoxina (RTX) se ha propuesto para fabricar un medicamento para el tratamiento local de estados de dolor, es decir de:
- 35 - Estados de dolor postoperatorios
- Artritis
- Para dolor local en heridas después de una operación en forma de una solución de lavado para su aplicación intraoperatoria en una operación o liposucción abierta o artroscópica o endoscópica; dolores en
- 40 - Tratamiento local de dolores articulares mediante inyección intraarticular en caso de Artrosis
Artritis reumatoide
Artritis infecciosa
- 45 Condrocalcinosis
Deterioro del ligamento
Lesión de menisco
Deterioro del cartílago
Sinovitis
- 50 Artrofibrosis
Morbus Sudeck
Necrosis de parte de la articulación
Dolor articular neuropático
- 55 Tratamiento local del dolor óseo después de una cirugía de hueso por la aplicación al hueso, por ejemplo después de
Osteotomía de pélvica
Corrección Hallux-Valgus
Tratamiento del dolor óseo mediante inyección en el hueso,
- 60 en particular para necrosis de la cabeza de fémur en la cabeza de fémur
en las vértebras en caso de osteocondrosis
Tratamiento local del dolor en caso de rigidez articular, en particular en caso de artrofibrosis o hombro congelado;
Tratamiento local de dolores musculares, mediante una inyección intramuscular, en particular en caso de desgarre de la fibra muscular, agujetas o enfermedades espásticas;
- 65 Inyección local en el menisco dolorido en caso de degeneración o rotura de menisco; Tratamiento de los dolores de espalda mediante inyección en el disco intervertebral en caso de degeneración del disco o rotura del disco;

Inyección en caso de un nervio dolorido, en especial en caso de neuralgia del trigémino, neurinoma, neuroma de Morton, dolor fantasma, neuroma de la cicatriz

Tratamiento del dolor de dientes mediante la aplicación local intraperidontal, en caso de:

5 Caries

Todas las formas de dolor de dientes

Antes/en/después de la extracción del diente

Antes/en/después del implante del diente

Aplicación local en caso de periodontitis

10 Uso local en un cuello de diente expuesto.

Inyección en la cavidad pleural por dolores pleuríticos

La concentración de RTX se encuentra convenientemente entre 100 nM hasta 10 µM, preferiblemente entre 500 nM y 1 µM.

15 El medicamento no contiene preferiblemente alcohol, en especial nada de etanol. El etanol tiene el inconveniente de que provoca una inflamación local y puede conducir a una neuritis dolorosa.

20 Sorprendentemente se ha descubierto que uno de los análogos de Capsaicina, es decir la Resiniferatoxina (RTX) en una aplicación local es eficaz en una dilución bastante mayor (en la proporción de 1:1000) que la Capsaicina, cuando se emplea sin anestésico local. No aparece ningún escozor ni tampoco inflamación del tejido. En particular la inyección intraarticular local de RTX sola (en una concentración muy baja) ha demostrado ser más efectiva que junto con un anestésico local. Además no produce ninguna inflamación ni dolor. En particular este preparado se obtiene sin el empleo de etanol, lo que en el empleo habitual es siempre necesario. Otra ventaja importante en la aplicación es que se realiza sin anestesia local o general, que mediante la inyección aparece una sensación agradable de calor, la cual es decisiva en la lucha contra el dolor. De este modo se logra un alivio del dolor, que supera el que se consigue con una combinación con anestésico local. Esto se puede explicar por el efecto antagonista, que los anestésicos locales tienen por los agonistas receptores vaniloideos, puesto que bloquean parcialmente el efecto neurotóxico deseado de los vaniloideos.

30 En una configuración preferida de la invención adicionalmente a la RTX se añade un medio de contraste radioscópico, preferiblemente sustancias que contienen gadolinio, yodo o bario, por ejemplo, un aditivo de bario o u o bien se emplea un medio de contraste MRI, de manera que es posible un control mediante imágenes de la distribución de la RTX en el espacio intracapsular. Como medio de contraste se pueden emplear las siguientes sustancias según el método:

Radioscópico, CT: Sustancias que contienen yodo, por ejemplo, benzoato triyodado o Iopamidol, idealmente 30-80g/100 ml o bien, por ejemplo, 5-10% de otro medio de contraste, por ejemplo, bario.

40 MRI: por ejemplo, Gadolinio, por ejemplo, por 1 ml; 469,01 mg de Gadopental Dimeglumida, 0,99 mg Meglumina, 0,4 mg de pentaacetato de dietilentriamina.

En otra configuración se añade además a la RTX una sustancia antibiótico, desinfectante y/o esterilizante.

45 En otra configuración se añade a la RTX un aditivo viscoso, por ejemplo, ácido hialurónico, preferiblemente con una concentración de 0,1-10,0 mg/ml de solución de inyección, lo que conduce a una mejora de la deslizabilidad mecánica de la articulación.

50 En otra configuración se emplea además un vasoconstrictor, preferiblemente adrenalina, fenilnefrina, noradrenalina o omipresina o bien otros similares, preferiblemente vasoconstrictores alfa-adrenérgicos. Con la adrenalina se puede incrementar la dosis total de neurotoxinas (es decir, sustancia tóxica para el sistema nervioso periférico) alrededor de un factor de 2, puesto que la acción sistémica se reduce por la resorción disminuida. La concentración de adrenalina puede ser de 1:10'000 hasta 1:80'000 hasta 1:200'000. La dosis total de adrenalina es <0,25 mg. Una solución de 50 ml de adrenalina 1:200'000 contiene 0,25 mg de adrenalina.

55 En otra configuración se añade a la RTX glicerina como disolvente. La glicerina posee asimismo propiedades neurotóxicas (en particular cuando se inyecta por vía intraneural). Además la glicerina posee una capacidad lubricante para la articulación, de manera que tiene un efecto físico. La concentración de glicerina es preferiblemente entre el 10 y el 95%. En lugar de glicerina también se puede emplear agua, una solución salina, tamamato de sodio, Lofendilato, ricino, polietilenglicol, o propilenglicol como disolvente. La ventaja de la glicerina como disolvente es que es algo hiperbárica y neurotóxica.

60 En otra configuración se emplea además de la RTX un esteroide, para poder controlar una reacción inflamatoria que aparece en todos los casos. Además se puede añadir a ello un tratamiento más bien causal de las enfermedades inflamatorias, dolorosas de las articulaciones, que respalda la terapia sintomática y neurolítica. Se ha demostrado que lo más adecuado es la betametasona; por ejemplo, 5 mg de betametasona como dipropionato (suspensión

cristalina) y 2 mg de betametasona como fosfato disódico (solución en 1 ml, que se puede añadir a una cantidad inyectable). Esta solución es equivalente a 45/23 mg de prednisona/prednisolona.

5 El medicamento se emplea preferiblemente para denervación o neulosis en las articulaciones enfermas con una enfermedad degenerativa.

10 El medicamento se puede disolver en un líquido soporte (portador), un vehículo aceptable desde el punto de vista farmacológico, en particular del grupo de la solución inyectable de cloruro sódico, solución inyectable de Ringiers, dextrosa isotónica, solución de dextrosa en agua estéril, solución inyectable de Ringiers lacteada, agua destilada o mezclas de todo ello.

15 Al medicamento se puede añadir un impulsor de la permeación, preferiblemente el sulfóxido de dimetilo, etoxietilendiglicol, etanol, fosfatidilcolina, dipelargonato de propilenglicol (DPPG) o bien un glicérido etoxilado glucosilado.

El medicamento puede contener además una sustancia que facilite una liberación prolongada y retardada de la RTX, preferiblemente el glucosaminoglicano o el ácido hialurónico. El medicamento se disolverá en una solución tampón con un valor de pH superior a 7,6, preferiblemente mayor de 8,5.

20 Como medio de disolución se puede emplear en lugar de glicerina también agua, una solución salina, talamato de sodio, lofendilato, ricino, polietilenglicol, o propilenglicol. La ventaja de la glicerina como disolvente es que es algo hiperbárica y neurotóxica.

25 De acuerdo con la invención se puede añadir a la RTX calcio Ca^{2+} en un disolvente. El calcio es necesario para la acción de la RTX y mejora su efecto cuando se emplea en una concentración fisiológica. La concentración de calcio es >2 mMol, preferiblemente >4 mMol. Algunas sustancias han demostrado ser reforzantes del efecto de la RTX. Véase el magnesio, los antioxidantes, conservantes y excipientes, en particular bisulfito sódico ($>0,2\%$) $NaHSO_3$, compuestos de amonio como el sulfato de amonio $(NH_4)_2SO_4$ ($\sim 30\%$), Polisorbato 80(P80) 0,025 mg/ml.

30 Las sales y los iones disueltos en disolvente tienen una concentración preferiblemente superior a lo normal desde el punto de vista fisiológico (por ejemplo, en solución de lactato de Ringer).

35 La RTX se disuelve en un disolvente tolerable para el cuerpo y se inyecta de forma conveniente en una cantidad de volumen, que corresponde al lugar disponible en la articulación a tratar, de manera que se introduzca fácilmente. Se consigue así una distribución óptima local de la RTX. Pero también es posible inyectar menos líquido, y para ello se debe mover bien la articulación para una mejor distribución de la combinación de sustancias.

40 El volumen de líquido que se va a inyectar en la región intracapsular es de 0,1 hasta 150 ml. Para una articulación en un dedo es suficiente con un máximo de 1 ml, para la articulación del hombre se precisa un máximo de 10 ml, para la de la rodilla un máximo de 30-50 ml, pero nunca más de 2 ml.

45 La dosificación de la combinación de sustancias depende de la localización e indicaciones. La dosificación de la RTX depende de su absoluta solubilidad en el medio de disolución elegido. El grosor de la cápsula de la correspondiente articulación tiene una influencia básica en la dosificación. Cuanto más gruesa es la cápsula, mayor es la concentración o cantidad de RTX necesaria.

Un procedimiento adecuado para el tratamiento del dolor con el medicamento empleado conforme a la invención para el tratamiento del dolor consiste en que la Resiniferatoxina (RTX) se disuelva en un disolvente adecuado tolerado por el cuerpo, preferiblemente en un volumen de líquido de 0,1 hasta 150 ml

- 50
- a) El cual se inyecta localmente en la estructura del tejido del paciente afectada por el dolor o bien
 - b) Se aplica gota a gota localmente sobre la herida de la operación; o bien
 - c) Se inyecta localmente en la región intracapsular; o bien
- se inyecta localmente en la bolsa sinovial de una articulación afectada por el dolor.

55 Las fibras nerviosas nociceptivas se vuelven insensibles al dolor debido a la Resiniferatoxina (RTX) durante al menos 14 días, preferiblemente al menos 8 semanas. La Resiniferatoxina (RTX) se emplea en una concentración tal que aparece una neulosis. La concentración de RTX es aproximadamente de 10nM hasta 100 μM

60 El método antes descrito es especialmente adecuado para las indicaciones siguientes:

- Para el dolor local de la herida después de una cirugía en forma de una solución de lavado para su aplicación intraoperatoria en el caso de una operación abierta o artroscópica o endoscópica o bien una liposucción;
 - Tratamiento local del dolor articular mediante una inyección intraarticular en caso de
- 65 Artrosis
Artritis reumatoide

- 5 Artritis infecciosa
- Condrocalcinosis
- Deterioro del ligamento
- Lesión del menisco
- Deterioro del cartílago
- Sinovitis
- Artrofibrosis
- Morbus Sudeck
- 10 Necrosis de parte de la articulación
- Dolor articular neuropático

El tratamiento local de los dolores de huesos después de una operación por la aplicación al hueso, por ejemplo después de

- 15 Osteotomía de la cresta pélvica
- Corrección Hallux-Valgus
- Tratamiento del dolor óseo mediante inyección en el hueso, en particular para necrosis de la cabeza de fémur en la cabeza de fémur en las vértebras para osteocondrosis
- 20 Tratamiento local del dolor en caso de rigidez articular, en particular en caso de artrofibrosis o hombro congelado; Tratamiento local de dolores musculares, mediante una inyección intramuscular, en particular en caso de desgarre de la fibra muscular, agujetas o enfermedades espásticas; Inyección local en el menisco dolorido en caso de degeneración o rotura de menisco; Tratamiento de los dolores de espalda mediante inyección en el disco intervertebral en caso de degeneración del disco o rotura del disco;
- 25 Inyección para un nervio dolorido, en especial en caso de neuralgia del trigémino, neurinoma, neuroma de Morton, dolor fantasma, neuroma de la cicatriz
- Tratamiento del dolor de dientes mediante la aplicación local intraperidontal, en caso de:

- 30 Caries
- Todas las formas de dolor de dientes
- Antes/en/después de la extracción del diente
- Antes/en/después del implante del diente
- Aplicación local en caso de periodontitis
- 35 Uso local en cuellos de diente libres.

Inyección en el hueco de la pleura por dolores pleuríticos
 Instilación en el intestino para dolores intestinales, en particular en caso de colitis ulcerosa, M. Crohn o fisura anal.

- 40 La ventaja de este método consiste en que permite un empleo local sin anestésicos locales, de manera que es posible una concentración baja de RTX y por tanto la aparición de menos efectos secundarios de la RTX como una inflamación o hinchamiento.

- 45 En una configuración especial se inyecta el medicamento en una cavidad sinovial que no está revestida de urotelio. Se ha demostrado que es preferible la inyección en una cavidad sinovial porque aquí se consigue una duración óptima para el desarrollo del efecto junto con mínimos efectos secundarios como inflamación o dolor.

A continuación se explica la invención con ayuda de los ejemplos siguientes

- 50 Ejemplo 1:

El terapeuta colocaba una aguja de jeringa en el espacio articular de una articulación de la rodilla bajo un control facultativo, simultáneo (Convertidor de imagen, CT, Sonografía, MRI, etc.) o bien adicional (Radiografía, CT, MRI, Sonografía, artroscopia, etc.) e inyectaba 9 ml de una solución de 500 nM (aprox. 0,003 mg) de Resiniferatoxina en el espacio intracapsular. El paciente ya sentía un claro alivio de su dolor al cabo de 14 horas de la aplicación. Este duraba en torno a 6 meses.

- Ejemplo 2:

60 El terapeuta colocaba una aguja de jeringa en el espacio articular de una articulación de la rodilla bajo un control facultativo, simultáneo (Convertidor de imagen, CT, Sonografía, MRI, etc.) o bien adicional (Radiografía, CT, MRI, Sonografía, artroscopia, etc.) e inyectaba 20 ml de una solución de 500 nM (aprox. 0,006 mg) de Resiniferatoxina en el espacio intracapsular. El paciente ya sentía un claro alivio de su dolor a los pocos días de la aplicación. Este duraba en torno a 6 meses.

- 65 Ejemplo 3:

La solución inyectada equivalía a la del ejemplo 1 con la diferencia de que para el método de imágenes a emplear se añadían 5 ml de un medio de contraste visible (Iopamidol en una concentración de 50g/100 ml), la cual después de la inyección se esparcía por dentro de la cápsula articular y de ese modo documentaba la posición de la aguja y la distribución de la RTX dentro de la cápsula. La solución inyectada que contenía RTX era absorbida directamente después de la inyección realizada. Pero ésta podía ser absorbida después de un tiempo de efecto dependiente de la sustancia o bien no ser absorbida. El paciente sentía un claro alivio de sus molestias al cabo de unas 15 horas. Este alivio duraba en torno a 8 meses.

Ejemplo 4:

El terapeuta colocaba un catéter delgado del mismo modo que un catéter epidural en la articulación correspondiente e inyectaba con un perfusor una solución de 1 litro de Resiniferatoxina 100nM en la articulación correspondiente a una velocidad de 1-10 ml/h durante 12 horas. De un modo facultativo colocaba un catéter de salida o desagüe con una resistencia definida (por ejemplo, 20 mmHg), para conseguir una reacción del líquido. Con este método, el terapeuta conseguía una infiltración proporcionada de la articulación dolorida sin una gran concentración. Además podía definir mejor el tiempo de actuación.

En una posterior artroscopia al cabo de 1, 2, 7, 14 y 28 d se podía visualizar que existía solamente muy poco tejido inflamado. El paciente a las 12 horas de la aplicación sentía un claro alivio del dolor. Este duraba en torno a 1 año.

Ejemplo 5:

Tras la implantación de una prótesis de la articulación de la rodilla el terapeuta inyectaba 50 ml de una solución de Resiniferatoxina 100 nM (aprox. 0,001 mg) en la cápsula de la articulación ya cerrada. De este modo, se podían minimizar los dolores postoperatorios.

Ejemplo 6:

Tras la implantación de una prótesis de la articulación de la cadera el terapeuta inyectaba 50 ml de una solución de Resiniferatoxina 100 nM (aprox. 0,001 mg) en la región periprotésica sin cápsula. De este modo, se podían minimizar los dolores postoperatorios.

Ejemplo 7:

A un paciente con una disyunción séptica dolorosa de una endoprótesis total de cadera se le inyectaba una solución de Resiniferatoxina 5µM (0,03 mg) en la (neo)-cápsula alrededor de la prótesis, lo que llevaba a que el paciente experimentara un alivio duradero (alrededor de un año) del dolor en pocas (6-12) horas. Además se detenía la infección alrededor de la prótesis mediante la difusión de la RTX (que actuaba asimismo de antiséptico) a lo largo del eje protésico y del apoyo y en algunos casos se eliminaba por completo. Desde el punto de vista facultativo este tratamiento puede ser respaldado con antibióticos administrados sistemáticamente (por ejemplo, con Rifampicina 450 mg, Ciprofloxacina 750 mg).

Desde el punto de vista radiológico se observa una consolidación de la sustancia ósea alrededor de la prótesis.

Ejemplo 8:

El terapeuta colocaba una aguja de jeringa en el espacio articular de una articulación de la rodilla bajo un control facultativo, simultáneo (Convertidor de imagen, CT, Sonografía, MRI, etc.) o bien adicional (Radiografía, CT, MRI, Sonografía, artroscopia, etc.) e inyectaba 9 ml de una solución de 500 nM (aprox. 0,003 mg) de Resiniferatoxina a un pH de 8,5 con un tampón junto a solución salina fisiológica en el espacio intracapsular. El paciente ya sentía un claro alivio de su dolor al cabo de unos minutos de la aplicación. Este duraba en torno a 6 meses.

Ejemplo 9:

El terapeuta colocaba una aguja de jeringa en el espacio articular de una articulación de la rodilla bajo un control facultativo, simultáneo (Convertidor de imagen, CT, Sonografía, MRI, etc.) o bien adicional (Radiografía, CT, MRI, Sonografía, artroscopia, etc.) e inyectaba 9 ml de una solución de 500 nM (aprox. 0,003 mg) de Resiniferatoxina a un pH de 6,5 con un tampón junto a solución salina fisiológica en el espacio intracapsular. El paciente ya sentía un claro alivio de su dolor al cabo de unos minutos de la aplicación. Este duraba en torno a 6 meses.

Ejemplo 10:

El terapeuta colocaba una aguja de jeringa en el espacio articular de una articulación de la rodilla bajo un control facultativo, simultáneo (Convertidor de imagen, CT, Sonografía, MRI, etc.) o bien adicional (Radiografía, CT, MRI, Sonografía, artroscopia, etc.) e inyectaba 9 ml de una solución de 500 nM (aprox. 0,003 mg) de Resiniferatoxina en solución de Ringer fisiológica con Ca^{2+} 10mM en el espacio intracapsular. El paciente ya sentía un claro alivio de su dolor al cabo de unos minutos de la aplicación. Este duraba en torno a 6 meses.

Ejemplo 11:

5 A un paciente con capsulitis dolorosa de la articulación (“hombro congelado”) se le inyectaban 9 ml de Resiniferatoxina 100 nM(aprox. 0,001 mg) en solución salina fisiológica en la articulación. Se podía controlar la distribución de la sustancia al añadir un medio de contraste. Desde el punto de vista facultativo se añadía una sustancia eficaz antiflogísticamente. Pocos minutos después de la inyección disminuyen los dolores de forma duradera, de manera que el paciente recupera la movilidad perdida por la capsulitis con fisioterapia. En esta aplicación se desea únicamente a veces una analgesia temporal (2-3 semanas), debido a que aquí la concentración de sustancia neurotóxica se ha mantenido más bien baja.

10 Ejemplo 12:

15 A un paciente con capsulitis dolorosa de la articulación se le inyectaba una solución de 3 ml de Resiniferatoxina 500 nM (aprox. 0,001 mg) en solución salina fisiológica en la articulación. Pocos minutos después de la inyección disminuyen los dolores de forma duradera, de manera que el paciente recupera la movilidad perdida por la capsulitis con fisioterapia.

Ejemplo 13:

20 El terapeuta inyectaba en una bolsa serosa inflamada (Bursa trochanterica) sobre el trocánter mayor de la cadera 5 ml de una solución de Resiniferatoxina 500 nM(aprox. 0,001 mg) a un pH de 8,5 con un tampón junto con solución salina fisiológica como disolvente. En unos 60 minutos desaparecían los dolores del paciente y durante años el paciente no presentaba molestias en este lugar.

25 Ejemplo 14:

30 El terapeuta inyectaba en una cavidad pleural inflamada crónicamente 50 ml de una solución de Resiniferatoxina 100 nM(aprox. 0,001 mg) en glicerina o Ringer lactato como disolvente. En unos 60 minutos desaparecían los dolores del paciente y durante años el paciente no presentaba molestias en este lugar.

REIVINDICACIONES

1. Uso de la Resiniferatoxina (RTX) para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del dolor en caso de
- 5 Artrosis
Artritis, especialmente artritis reumatoide y artritis infecciosa
Condrococalcinosis
Deterioro de ligamentos
- 10 Lesiones de menisco
Deterioros de cartílago
Sinovitis
Artrofibrosis
Morbus Sudeck
- 15 Necrosis de secciones de una articulación
Dolor articular neuropático
Tratamiento del dolor de huesos después de una cirugía de hueso por la aplicación al hueso, por ejemplo después de una osteotomía pélvica
Corrección Hallux-Valgus
- 20 Tratamiento del dolor óseo por inyección en el hueso, en particular para necrosis de la cabeza de fémur en la cabeza de fémur en las vértebras en caso de osteocondrosis
Tratamiento local del dolor en caso de rigidez articular, en particular en caso de artrofibrosis o hombro congelado;
Tratamiento local de dolores musculares, mediante una inyección intramuscular, en particular en caso de desgarramiento de la fibra muscular, agujetas o enfermedades espásticas
- 25 Inyección en el menisco dolorido en caso de degeneración o rotura de menisco
Tratamiento de los dolores de espalda mediante inyección en el disco intervertebral en caso de degeneración del disco o rotura del disco
Inyección alrededor de un nervio dolorido, en caso de:
- 30 Neuralgia del trigémino
Neurinoma
Neuroma de Morton
Dolor fantasma
Neuroma de la cicatriz;
- 35 Tratamiento del dolor de dientes intra/peridental, en caso de:
Caries
Todas las formas de dolor de dientes
Antes/en/después de la extracción del diente
Antes/en/después del implante del diente
- 40 Aplicación en caso de periodontitis
Uso en un cuello de un diente expuesto.
Inyección en la cavidad pleural en caso de dolor pleurítico
Instilación en los intestinos en el caso de dolor intestinal, en particular colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, y fisura anal, hemorroides;
- 45 Dolor de la articulación después de una osteotomía;
Dolor en caso de hombro congelado;
Dolor en caso de tendinitis;
Dolor en caso de mialgia;
Dolor en caso de tumores en partes blandas;
- 50 Dolor de huesos o bien
Dolor de la articulación del hueso, que se caracteriza por, que
- 55 A) El medicamento contiene además una sal de calcio;
B) La concentración de iones de calcio es mayor de 2 mmoles;
C) El medicamento se disuelve en una solución tampón de pH mayor de 7,6 y preferiblemente mayor de 8,5 y
D) El medicamento no contiene ningún anestésico local.
2. Uso de la Resiniferatoxina (RTX) para la preparación de un medicamento para el tratamiento de
- 60 a) el dolor local de la herida después de la cirugía en forma de una solución de lavado para su aplicación intraoperatoria en el caso de una cirugía abierta o artroscópica o endoscópica o bien una liposucción;
b) Tratamiento local del dolor articular mediante una inyección intraarticular en caso de
- 65 Condrococalcinosis
Lesiones de ligamentos
Lesión de menisco

- Lesiones de cartílago
Sinovitis
Artrofibrosis
Morbus Sudeck
- 5 Necrosis de secciones de una articulación
Dolor articular neuropático
- c) tratamiento local de los dolores óseos tras una cirugía de hueso por la aplicación al hueso, por ejemplo, después de
- 10 Osteotomía pélvica
Corrección Hallux-Valgus
- d) tratamiento local del dolor óseo por inyección en el hueso, en particular para necrosis de la cabeza de fémur en la cabeza de fémur, en las vértebras en caso de osteocondrosis
- e) tratamiento local del dolor en caso de rigidez articular, en particular en caso de artrofibrosis o hombro congelado
- 15 f) tratamiento local de dolores musculares, mediante una inyección intramuscular, en particular en caso de desgarre de la fibra muscular, agujetas o enfermedades espásticas
- g) inyección local en el menisco dolorido en caso de degeneración o rotura de menisco;
- h) Tratamiento de los dolores de espalda mediante inyección en el disco intervertebral en caso de degeneración del disco o rotura del disco;
- 20 i) Inyección alrededor de un nervio dolorido, en especial en caso de neuralgia del trigémino, neurinoma, neuroma de Morton, dolor fantasma, neuroma de la cicatriz
- k) tratamiento del dolor de dientes por la aplicación local intra/peridental, en especial en caso de caries, de todas las formas de dolor de dientes, antes/en/después de la extracción del diente, antes/en/después del implante de un diente, aplicación local en caso de periodontitis, aplicación local en el cuello de un diente expuesto;
- 25 i) Inyección en la cavidad pleural por dolores pleuríticos;
- m) Instilación en el intestino por dolor de intestino, en especial en caso de Colitis Ulcerosa, M. Crohn, fisura anal; que se caracteriza por, que
- A) El medicamento contiene además una sal de calcio;
- B) La concentración de iones de calcio es mayor de 2 mmoles;
- 30 C) El medicamento se disuelve en una solución tampón de pH mayor de 7,6 y preferiblemente mayor de 8,5
- D) No se pueden emplear sustancias de actividad farmacológica; y
- E) El medicamento contiene un estimulante de la permeación.
3. Uso de la Resiniferatoxina (RTX) para la fabricación de un medicamento para el tratamiento local
- 35 - Estados de dolor postoperatorios
- Dolores en caso de artritis
- Para el dolor local de la herida después de la cirugía en forma de una solución de lavado para su aplicación intraoperatoria en el caso de una cirugía abierta o artroscópica o endoscópica o bien una liposucción; dolores articulares; dolor de hueso después de una osteotomía;
- 40 - Dolor en caso de hombro congelado
- Tratamiento local del dolor articular mediante una inyección intraarticular en caso de
- Artrosis
Artritis reumatoide
- 45 Artritis infecciosa
Condrocalcinosis
Lesiones de ligamentos
Lesión de menisco
Lesiones de cartílago
- 50 Sinovitis
Artrofibrosis
Morbus Sudeck
Necrosis de secciones de una articulación
Dolor articular neuropático
- 55 Tratamiento local de los dolores óseos tras una cirugía de hueso por la aplicación al hueso, por ejemplo, tras una Osteotomía pélvica
Corrección Hallux-Valgus
- 60 Tratamiento local del dolor óseo por inyección en el hueso, en particular para necrosis de la cabeza de fémur en la cabeza de fémur, en las vértebras en caso de osteocondrosis;
- Tratamiento local del dolor en caso de rigidez articular en particular en caso de artrofibrosis o hombro congelado;
- Tratamiento local de dolores musculares, mediante una inyección intramuscular, en particular en caso de desgarre de la fibra muscular, agujetas o enfermedades espásticas
- Inyección local en el menisco dolorido en caso de degeneración o rotura de menisco;
- 65 Tratamiento de los dolores de espalda mediante inyección en el disco intervertebral en caso de degeneración del disco o rotura del disco;

- Inyección alrededor de un nervio dolorido, en especial en caso de neuralgia del trigémino, neurinoma, neuroma de Morton, dolor fantasma, neuroma de la cicatriz;
 Tratamiento del dolor de dientes por la aplicación local intra/peridental, en especial en caso de Caries
- 5 todas las formas de dolor de dientes
 Antes/en/después de la extracción del diente
 Antes/en/después del implante de un diente
 Aplicación local en caso de periodontitis
 Aplicación local en el cuello de un diente expuesto;
- 10 Inyección en la cavidad pleural por dolores pleuríticos;
 Instilación en el intestino por dolor de intestino, en especial en caso de Colitis Ulcerosa, M. Crohn, fisura anal; que se caracteriza por, que
- 15 A) El medicamento contiene además una sal de calcio;
 B) La concentración de iones de calcio es mayor de 2 mMol;
 C) El medicamento se disuelve en una solución tampón de pH mayor de 7,6 y preferiblemente mayor de 8,5; y
 D) El medicamento contiene un estimulante de la permeación.
- 20 4. Uso conforme a la reivindicación 3, que se caracteriza por que el medicamento no contiene ningún anestésico local
5. Uso conforme a una de las reivindicaciones 1 hasta 4, que se caracteriza por que la concentración de RTX se encuentra entre 100 nM y 10µM.
- 25 6. Uso conforme a la reivindicación 5, que se caracteriza por que la concentración de RTX se encuentra entre 500 nM y 1µM.
7. Uso conforme a una de las reivindicaciones 1 hasta 6, que se caracteriza por que el medicamento no contiene alcohol, en particular no contiene etanol.
- 30 8. Uso conforme a una de las reivindicaciones 1 hasta 7, que se caracteriza por que el medicamento contiene además un medio de contraste radioscópico, preferiblemente sustancias que contienen gadolinio yodo o bario.
- 35 9. Uso conforme a una de las reivindicaciones 1 hasta 8 que se caracteriza por que el medicamento contiene además glicerina, preferiblemente en una concentración del 10 hasta el 95% en peso.
10. Uso conforme a una de las reivindicaciones 1 hasta 9, que se caracteriza por que el medicamento contiene además un esteroide.
- 40 11. Uso conforme a una de las reivindicaciones 1 ó 3 hasta 10, que se caracteriza por que el medicamento contiene además un vasoconstrictor, preferiblemente adrenalina, noradrenalina, fenilefrina o bien ornipresina.
- 45 12. Uso conforme a una de las reivindicaciones 1 hasta 11, que se caracteriza por que el medicamento se disuelve en un disolvente tolerado por el cuerpo, preferiblemente en glicerina, lofendilato o propilenglicol.
13. Uso conforme a una de las reivindicaciones 1 hasta 12, que se caracteriza por que el medicamento se emplea para la denervación o neurectomía en las articulaciones enfermas degenerativas.
- 50 14. Uso conforme a una de las reivindicaciones 1 hasta 13, que se caracteriza por que el medicamento se disuelve en un líquido soporte (portador), un vehículo aceptable desde el punto de vista farmacológico, en particular del grupo de la solución inyectable de cloruro sódico, solución inyectable de Ringiers, dextrosa isotónica, solución de dextrosa en agua estéril, solución inyectable de Ringiers lacteada, agua destilada o mezclas de todo ello, para la inyección local.
- 55 15. Uso conforme a una de las reivindicaciones 1 a 6 o bien 8 hasta 14, que se caracteriza por que el estimulador de la permeación se elige del siguiente grupo de sustancias: Sulfóxido de dimetilo, etoxietilendiglicol, etanol, fosfatidilcolina, dipelargonato de propilenglicol (DPPG) o bien glicéridos etoxilados glucosilados.
- 60 16. Uso conforme a una de las reivindicaciones 1 hasta 15, que se caracteriza por que el medicamento contiene además una sustancia, que facilita una liberación retardada o prolongada de la RTX.
17. Uso conforme a la reivindicación 16, que se caracteriza por que la sustancia es glucosaminoglicano o bien ácido hialurónico.
- 65 18. Uso conforme a una de las reivindicaciones 1 hasta 17, que se caracteriza por que el medicamento contiene un estimulador de la permeación.

19. Uso conforme a una de las reivindicaciones 1 hasta 18, que se caracteriza por que la concentración de iones calcio es mayor de 4 mMol.
- 5 20. Uso conforme a una de las reivindicaciones 18 o 19, que se caracteriza por que la concentración de sales e iones disueltos en un medio de solución es superior a la concentración fisiológica normal (por ejemplo, solución de Ringer lactato).
- 10 21. Medicamento para su uso en el tratamiento de dolores, que se caracteriza por que la Resiniferatoxina (RTX) se disuelve en un disolvente adecuado tolerado por el cuerpo y preferiblemente un volumen de líquido de 0,1 hasta 150 ml del cual
- 15 a) Se inyecta localmente en la estructura del tejido afectado por el dolor del paciente; o bien
 b) Se echa gota a gota sobre la herida de la cirugía; o bien
 c) Se inyecta localmente en la región intracapsular; o bien
 d) Se inyecta localmente en la bolsa sinovial de una articulación afectada por el dolor,
- que se caracteriza por que
- 20 A) El medicamento contiene además una sal de calcio
 B) La concentración de iones calcio es mayor de 2mMol
 C) El medicamento se disuelve en una solución tampón con un pH superior a 7,6, preferiblemente mayor de 8,5, y
 D) La Resiniferatoxina (RTX) se emplea en tal concentración que se produce una neurolisis.
- 25 22. Medicamento para el uso conforme a la reivindicación 21, que se caracteriza por que las fibras nerviosas nociceptivas se vuelven insensibles al dolor debido a la Resiniferatoxina (RTX) durante al menos 14 días, preferiblemente al menos 8 semanas.
- 30 23. Medicamento para el uso conforme a la reivindicación 21 ó 22, que se caracteriza por que la concentración de la RTX se encuentra entre aproximadamente 10 nanomoles(nM) hasta 100 micromoles (μ M),
- 35 24. Medicamento para el uso conforme a la reivindicación 21 - 23, que se caracteriza por que se emplea para las siguientes indicaciones:
- Para los dolores locales de la herida después de una cirugía en forma de una solución de lavado para la aplicación intraoperatoria en caso de una cirugía abierta o artroscópica o endoscópica así como una liposucción;
 - Tratamiento local del dolor articular por la inyección intraarticular en caso de
- 40 Artrosis
 Artritis reumatoide
 Artritis infecciosa
 Condrocálcinosis
 Lesiones de ligamentos
 Lesión de menisco
- 45 Lesiones de cartílago
 Sinovitis
 Artrofibrosis
 Morbus Sudeck
 Necrosis de secciones de una articulación
 Dolor articular neuropático
- 50 Tratamiento local de los dolores óseos tras una cirugía de hueso por la aplicación al hueso, por ejemplo, tras una osteotomía pélvica o corrección Hallux-Valgus;
 Tratamiento local del dolor óseo por inyección en el hueso, en particular para necrosis de la cabeza de fémur en la cabeza de fémur, en las vértebras en caso de osteocondrosis;
- 55 Tratamiento local del dolor en caso de rigidez articular en particular en caso de artrofibrosis o hombro congelado;
 Tratamiento local de dolores musculares, mediante una inyección intramuscular, en particular en caso de desgarrar de la fibra muscular, agujetas o enfermedades espásticas;
 Inyección local en el menisco dolorido en caso de degeneración o rotura de menisco;
- 60 Tratamiento de los dolores de espalda mediante inyección en el disco intervertebral en caso de degeneración del disco o rotura del disco;
 Inyección alrededor de un nervio dolorido, en especial en caso de neuralgia del trigémino, neurinoma, neuroma de Morton, dolor fantasma, neuroma de la cicatriz;
- 65 Tratamiento del dolor de dientes por la aplicación local intra/peridental, en especial en caso de Caries
 Todas las formas de dolor de dientes

- Antes/en/después de la extracción del diente
 Antes/en/después del implante de un diente
 Aplicación local en caso de periodontitis
 Aplicación local en el cuello de un diente expuesto;
- 5 Inyección en la cavidad pleural por dolores pleuríticos;
 Instilación en el intestino por dolor de intestino, en especial en caso de Colitis Ulcerosa, M. Crohn, fisura anal
- 10 25. Medicamento para el uso conforme a una de las reivindicaciones 21 hasta 24, que se caracteriza por que el medicamento se inyecta en una cavidad sinovial, que no está revestida de urotelio.
- 15 26. Resiniferatoxina para su aplicación en un medicamento para el tratamiento de
 Artrosis
 Artritis, especialmente artritis reumatoide y artritis infecciosa
 Condrocálcinosis
 Deterioro de ligamentos
 Lesiones de menisco
 Deterioros de cartílago
 Sinovitis
- 20 Artrofibrosis
 Morbus Sudeck
 Necrosis de secciones de una articulación
 Dolor articular neuropático
 Tratamiento del dolor de huesos después de una cirugía de hueso por la aplicación al hueso, por ejemplo
- 25 después de una osteotomía pélvica
 Corrección Hallux-Valgus
 Tratamiento del dolor óseo por inyección en el hueso,
 en particular para necrosis de la cabeza de fémur en la cabeza de fémur
 en las vértebras en caso de osteocondrosis
- 30 Tratamiento local del dolor en caso de rigidez articular, en particular en caso de artrofibrosis o hombro congelado;
 Tratamiento local de dolores musculares, mediante una inyección intramuscular, en particular en caso de desgarrar de la fibra muscular, agujetas o enfermedades espásticas
 Inyección en el menisco dolorido en caso de degeneración o rotura de menisco
- 35 Tratamiento de los dolores de espalda mediante inyección en el disco intervertebral en caso de degeneración del disco o rotura del disco
 Inyección alrededor de un nervio dolorido, en caso de:
 Neuralgia del trigémino
 Neurinoma
- 40 Neuroma de Morton
 Dolor fantasma
 Neuroma de la cicatriz;
 Tratamiento del dolor de dientes intra/peridental, en caso de:
- 45 Caries
 Todas las formas de dolor de dientes
 Antes/en/después de la extracción del diente
 Antes/en/después del implante del diente
 Aplicación en caso de periodontitis
 Uso en un cuello de un diente expuesto.
- 50 Inyección en la cavidad pleural en caso de dolor pleurítico
 Instilación en los intestinos en el caso de dolor intestinal, en particular colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, y fisura anal, hemorroides;
 Dolor de la articulación después de una osteotomía;
 Dolor en caso de hombro congelado;
- 55 Dolor en caso de tendinitis;
 Dolor en caso de mialgia;
 Dolor en caso de tumores en partes blandas;
 Dolor de huesos o bien
 Dolor de la articulación del hueso
- 60 que se caracteriza por que
 A) El medicamento contiene además una sal de calcio
 B) La concentración de iones calcio es mayor de 2mMol
 C) El medicamento se disuelve en una solución tampón con un ph superior a 7,6, preferiblemente mayor de 8,5, y
- 65 D) El medicamento no contiene ningún anestésico local.