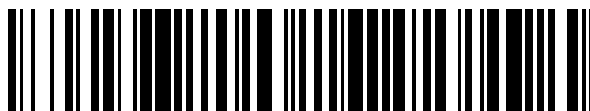


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 562 025**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/165** (2006.01)

**A61K 45/06** (2006.01)

**A61K 31/357** (2006.01)

**A61K 36/81** (2006.01)

**A61K 31/167** (2006.01)

**A61K 31/16** (2006.01)

**A61K 31/05** (2006.01)

**A61K 31/5415** (2006.01)

**A61K 31/551** (2006.01)

**A61K 9/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.12.2003 E 03799973 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.11.2015 EP 1605956**

54 Título: **Administración de capsaicinoides para el tratamiento de la artrosis**

30 Prioridad:

**18.12.2002 US 434453 P**

**08.04.2003 US 461164 P**

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

**02.03.2016**

73 Titular/es:

**CENTREXION THERAPEUTICS CORPORATION  
(100.0%)**

**509 South Exeter Street, Suite 202  
Baltimore, MD 21202, US**

72 Inventor/es:

**BURCH, RONALD;  
CARTER, RICHARD B. y  
LAZAR, JEFF**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

**ES 2 562 025 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

Administración de capsaicinoides para el tratamiento de la artrosis

## 5 Campo de la invención

Esta solicitud se refiere a composiciones y procedimientos para aliviar el dolor en un lugar asociado con inflamación de las articulaciones.

## 10 Antecedentes de la invención

La capsaicina, una sustancia picante derivada de las plantas de la familia de las solanáceas (pimientos picantes) se lleva usando desde hace tiempo como herramienta experimental por su acción selectiva sobre las fibras nerviosas aferentes de diámetro pequeño, fibras C y fibras delta A que se cree que son indicadores de dolor. A partir de estudios realizados con animales, parece que la capsaicina dispara la despolarización de membrana de las fibras C abriendo canales de cationes permeables al calcio y al sodio. Recientemente se ha clonado uno de los receptores para los efectos de la capsaicina. La capsaicina se puede obtener fácilmente mediante extracción en etanol del fruto de *Capsicum frutescens* o de *Capsicum annum*. La capsaicina se conoce por su nombre químico N-(4-hidroxi-3-metoxibencil)-8-metilnon-trans-6-enamida. La capsaicina es prácticamente insoluble en agua pero completamente soluble en alcohol, éter, benceno y cloroformo. Terapéuticamente la capsaicina se ha usado como analgésico tópico. La capsaicina está disponible como Capsaicina USP de Steve Weiss & Co., 315 East 68th Street, Nueva York, NY 10021 y también se puede preparar sintéticamente mediante procedimientos publicados. Véase Michalska et al., "Synthesis and Local Anesthetic Properties of N-substituted 3,4-Dimethoxyphenethylamine Derivatives", *Diss Pharm. Pharmacol.*, Vol. 24, (1972), pp. 17-25, (Chern. Abs. 77: 19271a), divulga N-pentil y N-hexil 3,4-dimetoxifenilacetamidas que se reducen en las respectivas aminas secundarias.

La capsaicina se encuentra en las farmacopeas del Reino Unido, Australia, Bélgica, Egipto, Alemania, Hungría, Italia, Japón, Polonia, Portugal, España y Suiza y previamente ha estado en la farmacopea de Estados Unidos y en el Formulario Nacional. La FDA propuso monografías de productos farmacológicos analgésicos para uso humano sin prescripción médica (OTC). Estos incluyen capsaicina y preparaciones de pimiento que se consideran seguras y eficaces para su uso como analgésicos externos OTC. La capsaicina es la única entidad química de pimiento reconocida por la FDA. La capsaicina (USP) contiene no menos de 110 % de capsaicinoides, que normalmente corresponden a un 63 % de capsaicina pura. La capsaicina USP es transcapsaicina (55-60 %) y también contiene los precursores dihidrocapsaicina y nordihidrocapsaicina.

Los efectos mediados por la capsaicina incluyen: (i) activación de nociceptores en tejidos periféricos; (ii) desensibilización eventual de nociceptores periféricos a una o más modalidades de estímulos; (iii) degeneración celular de las fibras A-delta y C aferentes sensibles; (iv) activación de proteasas neuronales; (v) bloqueo del transporte axonal; y (vi) disminución del número absoluto de las fibras nociceptivas sin afectar el número de fibras no nociceptivas.

Las formas de dosificación de la capsaicina que se han estudiado más ampliamente clínicamente son las cremas que contienen capsaicina (Zostrix, Zostrix-HP y Axsain). Estos productos se han analizado en un amplio espectro de condiciones dolorosas, incluida la artrosis. No obstante la eficacia de la capsaicina administrada por vía tópica en la artritis en general se ha demostrado que es limitada.

Las publicaciones anteriores describen la administración tópica de capsaicina para el tratamiento de varias afecciones. Por ejemplo, la patente de Estados Unidos N.º: 4.997.853 (Bernstein) describe procedimientos y composiciones que usan capsaicina como analgésico externo. La patente de Estados Unidos N.º: -5.063.060 (Bernstein) describe composiciones y procedimientos para tratar trastornos alérgicos o inflamatorios dolorosos. La patente de Estados Unidos N.º: 5.178.879 (Adekunle, et al.) describe procedimientos para preparar un gel de capsaicina no grasiento para la administración tópica para el tratamiento del dolor. La patente de Estados Unidos N.º: 5.296.225 (Adekunle, et al.) describe procedimientos indirectos de tratar el dolor orofacial con capsaicina tópica. La patente de Estados Unidos N.º: 5.665.378 (Davis, et al.) describe formulaciones terapéuticas transdérmicas que comprenden capsaicina, un agente antiinflamatorio no esteroideo y pamabrom para el tratamiento del dolor. La patente de Estados Unidos N.º: 6.248.788 (Robbins, et al.) describe la administración de crema de capsaicina al 7,5 % en combinación con inyecciones epidurales de marcaína en pacientes que sufren dolor de pie persistente y de forma prolongada. La patente de Estados Unidos N.º: 6.239.180 (Robbins) describe la combinación de parches cargados con capsaicina con anestesia local para tratar la neuropatía periférica. En la técnica también se ha descrito el uso de capsaicina tópica para tratar afecciones tan diversas como el síndrome del dolor posmastectomía (Watson and Evans, *Pain* 51: 375-79 (1992)); neuropatía diabética dolorosa (Tandan et al., *Diabetes Care* 15: 8-13 (1992)); The Capsaicin Study Group, *Arch Intern Med* 151: 2225-9 (1991); neuralgia postherpética (Watson et al., *Pain* 33: 333-40 (1988)), Watson et al., *Clin. Ther.* 15: 510-26 (1993); Bernstein, et al., *J. Am Acad Dermatol* 21: 265-70 (1989) y dolor en el síndrome de Guillian-Barre (Morganlander et al., *Annals of Neurology* 29:199 (1990)). La capsaicina también se ha usado en el tratamiento de la artrosis (Deal et al., *Clin Ther* 13: 383-95 (1991); McCarthy and McCarthy, *J. Rheumatol* 19: 604-7 (1992); Altman et al., *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 23: 25-33 (1994).

Además, la patente de Estados Unidos N.º: 4.599.342 (LaHann) describe la administración oral y subcutánea o intramuscular de una combinación de capsaicina o un análogo de capsaicina con un analgésico opioide. La patente de Estados Unidos N.º: 4.313.958 (LaHann) describe la administración intratecal, epidural, intramuscular, intravenosa, intraperitoneal y subcutánea de capsaicina usando un patrón de dosificación "escalonado".

5 Los seres humanos se han expuesto desde hace tiempo a fuentes dietéticas de especias que contienen capsaicina y a preparaciones tópicas usadas para una diversidad de indicaciones médicas. Esta vasta experiencia no ha revelado efectos adversos significativos ni duraderos de la exposición a capsaicina. La reciente determinación de los efectos terapéuticos potenciales de la capsaicina sobre las fibras nerviosas aferentes sensoriales desmielinizadas requiere  
10 consideración diligente de este compuesto para el desarrollo farmacéutico adicional.

15 Dada la capacidad de la capsaicina para desensibilizar los nociceptores en tejidos periféricos, sus potenciales efectos analgésicos también se han evaluado en varios ensayos clínicos. No obstante, dado que la aplicación de la propia capsaicina causa con frecuencia dolor de quemazón e hiperalgesia aparte del dolor neuropático que se está tratando, el cumplimiento del paciente ha sido malo y las tasas de abandono durante los ensayos clínicos han superado el cincuenta por ciento. Se cree que el dolor de quemazón espontáneo y la hiperalgesia se deben a una activación intensa y sensibilización temporal de los nociceptores periféricos en el lugar de la aplicación de la capsaicina. Esta activación y sensibilización se producen antes de la fase de desensibilización. La fase de activación  
20 podría ser una barrera para el uso de capsaicina por el dolor producido.

Por tanto, sería ventajoso proporcionar procedimientos y composiciones que incluyan capsaicina o análogos de capsaicina de las mismas con concentraciones eficaces para producir un efecto analgésico sin los efectos secundarios que normalmente se asocian con el uso de capsaicina.

25 El documento US 5962532, que se considera que representa la técnica anterior más cercana, divulga procedimientos terapéuticos que usan capsaicina y análogos de capsaicina.

#### Objetos y sumario de la invención

30 Es un objeto de la presente invención proporcionar composiciones y procedimientos para proporcionar alivio del dolor en seres humanos y animales mediante la administración de una dosis inyectable o implantable de capsaicina o análogo de capsaicina en un lugar para el tratamiento del dolor agudo o crónico, dolor nociceptivo y neuropático, dolor pre y postoperatorio, dolor por cáncer, dolor asociado con síndromes de alteración de la regulación del neurotransmisor y trastornos ortopédicos.  
35

Es otro objeto de la invención proporcionar composiciones y procedimientos para atenuar el dolor en un lugar individual en un ser humano o animal mediante la administración de un capsaicinoide mediante inyección o implantación en el lugar individual.

40 Es otro objeto de la presente invención proporcionar composiciones y procedimientos para aliviar el dolor en un lugar intraarticular o en un espacio del cuerpo mediante la administración de una sola dosis inyectable o implantable de capsaicina o análogo de capsaicina en el lugar intraarticular o el espacio corporal.

45 Es un objeto de la presente invención proporcionar composiciones y procedimientos para proporcionar alivio del dolor en seres humanos y animales mediante la administración por infiltración de una dosis inyectable o implantable de capsaicina o análogo de capsaicina en un lugar quirúrgico o herida abierta para el tratamiento del dolor agudo o crónico, dolor nociceptivo y neuropático, dolor pre y postoperatorio, dolor por cáncer, dolor asociado con síndromes de alteración de la regulación del neurotransmisor y trastornos ortopédicos.

50 Es otro objeto de la presente invención proporcionar composiciones y procedimientos para atenuar el dolor en un lugar quirúrgico en un ser humano o animal mediante la administración de un capsaicinoide mediante infiltración en el lugar quirúrgico.

55 Es otro objeto de la presente invención proporcionar composiciones y procedimientos para atenuar el dolor en una herida abierta en un ser humano o animal mediante la administración de un capsaicinoide mediante infiltración en la herida abierta.

Es un objeto adicional de la invención proporcionar composiciones y procedimientos para el tratamiento de lesiones relacionadas con los deportes usando capsaicinoides inyectables o implantables.

60 Es un objeto adicional de la invención proporcionar composiciones y procedimientos para el tratamiento del dolor asociado con la esternotomía media usando capsaicinoides infiltrables.

65 Es un objeto adicional de la invención proporcionar composiciones y procedimientos para el tratamiento del dolor asociado con la mastectomía usando capsaicinoides infiltrables.

Es un objeto adicional de la invención proporcionar composiciones y procedimientos para el tratamiento del dolor asociado con procedimientos quirúrgicos ortopédicos usando capsaicinoides infiltrables.

5 Es un objeto adicional de la invención proporcionar composiciones y procedimientos para el tratamiento de trastornos o lesiones ortopédicas usando capsaicinoides inyectables o implantables.

Es un objeto adicional de la invención proporcionar composiciones y procedimientos para el tratamiento del dolor traumático agudo usando capsaicinoides inyectables, implantables o infiltrables.

10 Es un objeto adicional de la invención proporcionar composiciones y procedimientos para el tratamiento del dolor neuropático usando capsaicinoides inyectables, implantables o infiltrables.

Es un objeto adicional de la invención proporcionar composiciones y procedimientos para el tratamiento del dolor neuropático usando capsaicinoides inyectables, implantables o infiltrables.

15 Es un objeto adicional de la invención proporcionar composiciones y procedimientos para el tratamiento de síndromes de alteración de la regulación del neurotransmisor usando capsaicinoides inyectables, implantables o infiltrables.

20 De acuerdo con los objetos anteriores y otros, la invención se refiere, en parte, a un procedimiento para atenuar o aliviar el dolor en un lugar en un ser humano o animal que lo necesite, que comprende administrar mediante inyección, en un lugar individual, un lugar quirúrgico o una herida abierta en un ser humano o animal que lo necesite una única dosis de capsaicina en una cantidad eficaz para desnervar el lugar individual sin provocar un efecto fuera de la localización discreta y para atenuar el dolor que emana de dicho lugar, variando la dosis de aproximadamente 1 µg a aproximadamente 5.000 µg de capsaicina o una dosis terapéuticamente eficaz de un capsaicinoide distinto de la capsaicina cuando dicha dosis se inyecta en un lugar individual en el ser humano o animal. En otras palabras, con el término "capsaicinoide" se pretende abarcar formulaciones en los que el fármaco es capsaicina, un capsaicinoide distinto de capsaicina o una mezcla de capsaicina con uno o más de otros capsaicinoides (basándose la cantidad total de todo el fármaco capsaicinoide en una dosis terapéuticamente equivalente a la dosis de aproximadamente 1 µg a aproximadamente 5.000 µg de capsaicina por inyección).

30 La presente invención se refiere adicionalmente, en parte, a un procedimiento para atenuar o aliviar el dolor en un lugar en un ser humano o animal que lo necesite, que comprende administrar en un lugar doloroso individual en un ser humano o animal que lo necesite una única dosis inyectable de un capsaicinoide en una cantidad eficaz para desnervar dicho lugar individual sin provocar un efecto fuera de la localización discreta y para atenuar el dolor que emana de dicho lugar, siendo dicha dosis eficaz de aproximadamente 1 µg a aproximadamente 5.000 µg de capsaicina o una dosis terapéuticamente equivalente de un capsaicinoide distinto de capsaicina. En determinadas realizaciones preferidas, la dosis de capsaicina para inyección o implantación es de aproximadamente 10 a aproximadamente 3.000 µg y preferentemente, de aproximadamente 300 a aproximadamente 1.200 µg. En otras determinadas realizaciones, la dosis de capsaicina para inyección o implantación es de aproximadamente 10 a aproximadamente 1.000 microgramos, preferentemente de aproximadamente 20 a 300 microgramos y lo más preferentemente, de aproximadamente 35 a aproximadamente 200 microgramos. En realizaciones preferidas, la dosis de capsaicinoide se administra en un vehículo farmacéuticamente y fisiológicamente aceptable para inyección, que opcionalmente puede también incluir uno o más excipientes farmacéuticos en determinadas realizaciones preferidas, se puede administrar un anestésico local antes o de forma concurrente con dicha dosis de capsaicinoide en una cantidad y localización eficaz para atenuar un efecto hiperalgésico inicial de la dosis administrada de capsaicinoide. El anestésico local se puede administrar, por ejemplo, mediante inyección directa en el lugar donde dicha dosis de capsaicinoide se administra, o como bloqueo proximal, regional, somático o neuroaxial. En caso necesario se puede usar anestesia general. La dosis de capsaicinoide se inyecta por vía intraarticular. La administración intraarticular de las formulaciones de la invención puede ser, por ejemplo, en una articulación seleccionada del grupo que consiste en las articulaciones de rodilla, codo, cadera, esternoclavicular, temporomandibular, carpiana, tarsiana, muñeca, tobillo, disco intervertebral, ligamento amarillo y cualquier otra articulación sujeta al dolor.

55 En ciertas realizaciones preferidas, el capsaicinoide es la propia capsaicina. En realizaciones más preferidas, el capsaicinoide comprende trans-capsaicina. En la mayoría de las realizaciones preferidas, el capsaicinoide es de al menos un 97 % de transcapsaicina.

60 La única dosis inyectable de un capsaicinoide administrado en un lugar individual de acuerdo con la presente invención está preferentemente en una cantidad eficaz para a) producir una destrucción selectiva altamente localizada o incapacitación de las fibras C y/o fibras A-delta en un área discreta, localizada responsable del inicio del dolor para los fines de reducir o eliminar el dolor que surge de un lugar individual y b) minimizar las posibles consecuencias adversas de la activación de las fibras C y/o A-delta y daños fuera del lugar del dolor.

65 La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica inyectable o implantable para atenuar el dolor en un lugar en un ser humano o animal que lo necesita, que consiste esencialmente en de 1 µg a 5.000 µg de un capsaicinoide que comprende trans-capsaicina y un vehículo farmacéuticamente aceptable para inyección o

implantación. En determinadas realizaciones preferidas, la dosis de transcapsaicina varía de aproximadamente 10 µg a aproximadamente 3000 µg, de aproximadamente 300 µg a aproximadamente 1.500 µg, o, preferentemente, de aproximadamente 400 µg a aproximadamente 1.200 µg.

5 Con el fin de que la invención descrita en el presente documento se pueda entender más completamente, se proporcionan las siguientes definiciones para los fines de esta divulgación.

El término “inyección” deberá significar la administración de capsaicina en un lugar individual a través de la piel de un ser humano o animal.

10 El término “implantación” deberá significar la administración de capsaicina en un lugar individual incluyendo la dosis de capsaicina en la piel, tejido, músculos, tendones, articulaciones u otras partes del cuerpo de un ser humano o animal.

15 El término “infiltración” o “infiltrable” deberá significar la administración en un lugar quirúrgico pequeño o herida abierta en un ser humano o animal.

20 Como se usa en el presente documento, el término “capsaicinoide” significa capsaicina, capsaicina USP y capsaicina purificada, análogos de capsaicina y derivados de los mismos (en conjunto denominados capsaicinoides en esta memoria descriptiva y reivindicaciones adjuntas) que actúan en los mismos lugares farmacológicos, por ejemplo VR1, como capsaicina, a menos que se especifique lo contrario.

25 El dolor agudo significará cualquier dolor que se presente con un inicio rápido seguido de un ciclo intenso y corto, por ejemplo dolor de cabeza, dolor asociado con cáncer, fracturas, esguinces, distensiones y dislocaciones de huesos, articulaciones, ligamentos y tendones.

30 El dolor crónico significará el dolor que dura un periodo de tiempo prolongado o está marcado por recurrencia frecuente, por ejemplo dolor asociado con enfermedades terminales, artritis, enfermedades autoinmunitarias; o dolor neuropático causado por enfermedades degenerativas tales como diabetes mellitus o degeneración espinal, o que resultan de remodelado neural tras una lesión traumática o cirugía.

Como se usa en el presente documento, la expresión “anestésico local” significa cualquier fármaco o mezcla de fármacos que proporciona entumecimiento local y/o analgesia.

35 Mediante coadministración se quiere decir bien la administración de una sola composición que contiene tanto la capsaicina como uno o más agentes terapéuticamente eficaces adicionales, por ejemplo anestésico local o fenol, o bien la administración de una capsaicina y el uno o más agentes terapéuticamente eficaces adicionales como composiciones separadas en periodos de tiempo lo bastante cortos como para que el resultado eficaz sea equivalente al obtenido cuando ambos compuestos se administran como una sola composición.

40 Breve descripción de los dibujos

Las siguientes figuras son ilustrativas de realizaciones de la invención y no se pretende que limiten el alcance de la invención tal como está abarcada por las reivindicaciones.

45 La figura 1 es un gráfico que muestra la concentración en plasma de las dosis de 10 µg, 100 µg y 300 µg de capsaicina administradas a los sujetos de estudio incluidos en el estudio de seguridad de artrosis ilustrados en el ejemplo 1.

50 La figura 2 es un gráfico que muestra el porcentaje de reducción en la puntuación EAV en comparación con el valor basal en los sujetos de estudio incluidos en el estudio de seguridad de la artrosis ilustrado en el ejemplo 1.

La figura 3 es un gráfico que muestra la puntuación del dolor NRS en los sujetos de estudio incluidos en el estudio de eficacia de artrosis ilustrados en el ejemplo 2.

55 La figura 4 es un gráfico que muestra una comparación de la puntuación del dolor EAV entre sujetos incluidos en el estudio de eficacia de bunionectomía ilustrado en el ejemplo 3.

60 La figura 5 es un gráfico que muestra una comparación del porcentaje de sujetos incluidos en el estudio de eficacia de bunionectomía ilustrado en el ejemplo 3 que requieren medicación de rescate.

Descripción detallada de la invención

65 Las composiciones y procedimientos divulgados en el presente documento se pueden usar para tratar el dolor en un lugar específico con una cantidad eficaz de capsaicina o análogo de capsaicina, en lo sucesivo en el presente documento en conjunto denominados “capsaicinoides”. En una realización preferida, los procedimientos implican la

administración de una cantidad eficaz de capsaicinoide en un lugar en un ser humano o animal para aliviar el dolor en el lugar.

5 En otra realización, los procedimientos implican proporcionar anestesia en el lugar en el que el capsaicinoide se va a administrar y después, administrar una cantidad eficaz de capsaicinoide en el lugar. La anestesia se puede proporcionar directamente en el lugar o en un lugar remoto que produce anestesia en el lugar donde el capsaicinoide se va a administrar. Por ejemplo, se puede proporcionar anestesia regional epidural a pacientes a los que el capsaicinoide se va a administrar en un lugar localizado de la cintura hacia abajo. Como alternativa, se puede administrar un anestésico local como bloqueo regional, un bloqueo proximal, un bloqueo somático o un bloqueo neuroaxial. El anestésico se puede administrar como anestésico general, como bloqueo espinal, como bloqueo epidural o como bloqueo neural. Preferentemente, en las realizaciones en las que se administra un anestésico local, el anestésico local se administra antes de la administración del capsaicinoide, de forma que el anestésico local ha proporcionado anestesia temporal en el área que se va a tratar con el capsaicinoide.

15 Ejemplos de agentes anestésicos locales que se pueden usar incluyen bupivacaína, ropivacaína, dibucaína, procaína, cloroprocaína, prilocaína, mepivacaína, etidocaína, tetracaína, lidocaína y xilocaína y mezclas de los mismos y cualquier otro anestésico local farmacéuticamente aceptable conocido en la técnica. El anestésico local puede estar en forma de una sal, por ejemplo el clorhidrato, bromuro, acetato, citrato, carbonato o sulfato. Más preferentemente, el agente anestésico local está en forma de una base libre. Los agentes anestésicos locales preferidos incluyen, por ejemplo, bupivacaína. Para la bupivacaína, la base libre proporciona una liberación inicial más lenta y evita un "vertido" prematuro del anestésico local en el lugar de infiltración. Otros anestésicos locales pueden actuar de forma diferente. Los agentes anestésicos locales administrados normalmente por vía sistémica también se pueden usar en los casos en los que el medio de administración tiene como resultado únicamente un efecto local, más que sistémico.

25 La dosis del anestésico local dependerá de la anestesia que se esté administrando, así como del lugar donde se administra el anestésico local. Por ejemplo, en las realizaciones donde el anestésico local se administra mediante un bloqueo regional (por ejemplo, un bloqueo en el tobillo), la dosis de anestésico varía de aproximadamente 1 ml hasta aproximadamente 30 ml de una solución al 0,5 % (por ejemplo, bupivacaína). En otras realizaciones, una dosis de 3 mg/kg (máximo 200 mg) de una solución al 2 % (por ejemplo, lidocaína) se puede administrar mediante infiltración intraarticular. En otras realizaciones la dosis de anestésico local puede variar entre 0,5 ml a aproximadamente 60 ml de una solución del 0,25 % al 5 %.

35 Como alternativa, se puede administrar fenol en el lugar quirúrgico o herida abierta que se va a tratar en lugar de (o además de) un anestésico local para anestesiar el área. Preferentemente, el fenol se puede administrar antes de la administración del capsaicinoide o se puede coadministrar con la dosis de capsaicinoide. Mediante coadministración se quiere decir bien la administración de una sola composición que contiene tanto el capsaicinoide y el fenol, o bien la administración del capsaicinoide y el fenol como composiciones separadas en periodos de tiempo lo bastante cortos como para que el resultado eficaz sea equivalente al obtenido cuando ambos compuestos se administran como una sola composición.

45 Antes de la presente invención, por ejemplo, en la patente de Estados Unidos N.º: 4,313,958 (LaHann), la capsaicina se describe como productor de analgesia cuando se administra mediante "administración sistémica" (es decir, intratecal, epidural, intramuscular, intravenosa, intraperitoneal y subcutánea). Las pruebas en animales se realizaron mediante "dosificación escalonada" lo que se dijo que supuestamente reducía o eliminaba algunos de los efectos secundarios de la capsaicina. En la misma se notifica que la capsaicina, cuando se administra sistémicamente a dosis finales de 25 mg/kg o menos antes de radiación ultravioleta, evitaba la hiperalgesia inducida por radiación, pero no elevaba el umbral del dolor por encima del intervalo normal. Solo cuando se administraron dosis mayores de capsaicina por vía sistémica, es decir siendo las dosis finales de capsaicina de 50 mg/kg o mayores, se elevó el umbral del dolor. LaHann postuló (pero no proporcionó ejemplos), que para el uso clínico en seres humanos, las dosis totales de 0,05 mg/kg a 1.000 mg/kg eran aceptables y se preferían las dosis totales de 0,25 mg/kg a 500 mg/kg. Las ratas pesaban entre 125 y 157 gramos y la dosis total administrada de capsaicina varió de 27 mg/kg a 102 mg/kg (o una dosis total inyectada por vía subcutánea de aproximadamente 3,375 µg a aproximadamente 17,85 mg de capsaicina).

55 Más recientemente, la patente de EE.UU. n.º: 5.962.532 (Campbell et al) describe un volumen de inyección de 0,1 a 20 ml y una concentración de capsaicina de entre 0,01 a 10 % para administración parenteral, que calcula para una dosis total de capsaicina de entre 0,01 mg a 2.000 mg, en base al volumen y la concentración.

60 Por el contrario, en la presente invención, la administración de las cantidades en microgramos de capsaicina en zonas localizadas discretas, lugares quirúrgicos o heridas abiertas responsables del tratamiento y/o atenuación del dolor reconoce ventajas significativas sobre la exposición de amplio sistema a cantidades en miligramos con el fin de producir un efecto terapéutico mediante la alteración de la función nerviosa sensorial en una zona limitada.

65 En la presente invención, se administra una única dosis de aproximadamente 1 µg a 5.000 µg de capsaicina o una dosis terapéuticamente equivalente de uno o más capsaicinoides, mediante inyección o implantación para producir

una destrucción o incapacitación selectiva altamente localizada de fibras C y/o fibras A-delta en zonas localizadas discretas responsables del inicio del dolor con el fin de eliminar el dolor que surge de dicho lugar, al tiempo que se minimizan las posibles consecuencias adversas de la activación de las fibras C y/o fibras A-delta y/o daños fuera del lugar del dolor. En determinadas realizaciones preferidas se administran en el sitio de aproximadamente 10 a 5 aproximadamente 3.000 microgramos de capsaicina, o una dosis terapéuticamente equivalente de uno o más de otros capsaicinoides. En determinadas realizaciones preferidas, la cantidad de capsaicina y/o, preferentemente, el intervalo de capsaicina administrado en el lugar es de aproximadamente 100 a aproximadamente 1.000 microgramos. En otras palabras, la presente invención se refiere a la administración de una única dosis de capsaicina u otro u otros capsaicinoides mediante inyección en una cantidad que se reduce considerablemente en 10 comparación con el intervalo de dosis previamente considerado útil por los expertos en la técnica para desnervar las fibras nervosas en una zona discreta localizada sin provocar un efecto sistémico (por ejemplo, un efecto más allá de la localización discreta localizada).

Se conocen capsaicinoides (análogos de la capsaicina) con propiedades fisiológicas similares, es decir, 15 desencadenamiento de la despolarización de la membrana de las fibras C abriendo los canales de cationes permeables a calcio y a sodio. Por ejemplo, la resiniferatoxina se describe como un análogo de la capsaicina en la patente de Estados Unidos N.º: 5.290.816 de Blumberg. La patente de Estados Unidos 4.812.446 de Brand (Procter & Gamble Co.) describe otros análogos de la capsaicina y procedimientos para su preparación. La patente de Estados Unidos 4.424.205 cita análogos de la capsaicina. Ton et al., Brit. J. Pharm. 10:175-182 (1955) trata las 20 acciones farmacológicas de la capsaicina y sus análogos. La capsaicina, los análogos de la capsaicina y otros capsaicinoides también se describen con detalle en el documento WO 96/40079. Los capsaicinoides también se describen en el documento BPO 149 545.

Como alternativa, los capsaicinoides (análogos) se pueden administrar en el lugar en sustitución de, parte o toda, la 25 dosis de capsaicina, administrándose el análogo de capsaicina en una cantidad terapéuticamente equivalente de capsaicina por la que se sustituye. Cuando se selecciona un análogo de capsaicina para sustituir parte o toda la capsaicina, el análogo de capsaicina se puede seleccionar de los compuestos con propiedades fisiológicas similares a las de la capsaicina tal como se conocen en la técnica. La resiniferatoxina se asemeja cualitativamente a la capsaicina en cuanto a su actividad, pero difiere cuantitativamente en la potencia (es decir, es 103 – 104 veces más 30 potente) y en un espectro relativo de acciones. Para la resiniferatoxina se recomienda administrar  $0,1 \times 10^{-3}$  a  $5 \times 10^{-2}$  mg/kg, preferentemente,  $0,1 \times 10^{-3}$  a  $5 \times 10^{-3}$  mg/kg, de peso corporal del sujeto para una sola aplicación, o menos para múltiples aplicaciones. En determinadas realizaciones, la resiniferatoxina se administra al sujeto en el intervalo de  $1 \times 10^{-5}$  mg/kg a  $5 \times 10^{-2}$  mg/kg. La resiniferatoxina también muestra un espectro de acción algo diferente, de modo que proporciona más alivio del dolor a una dosis dada. Por tanto, la dosis de resiniferatoxina debe ser al menos 100 35 veces menor que una dosis de capsaicina sola.

Otros análogos de capsaicina adecuados incluyen, preferentemente, pero no están limitados a, N-vanililnonanamidas, N-vanililsulfonamidas, N-vanililureas, N-vanililcarbamatos, N[(fenil sustituidas)metil]alquilamidas, 40 N[(fenil sustituidas)metil]alcanamidas sustituidas con metileno, N[(fenil sustituidas) metil]- cis-alquenamidas mono saturadas, N[(fenil sustituidas)metil]amidas diinsaturadas, 3-hidroxiacetanilida, hidroxifenilacetamidas, pseudocapsaicina, dihidrocapsaicina, nordihidrocapsaicina, homocapsaicina, homodihidrocapsaicina I, anandamida, piperina, zingerona, warburganal, poligodial, aframodial, cinnamodial, cinnamosmolida, cinnamolida, civamide, nonivamida, olvanilo, N-oleil-homovanilamida, isoveleral, escalaradial, ancistrodial,  $\beta$ -acaridial, merulidial, 45 escutigeral y cualquier combinación o mezcla de los mismos.

En determinadas realizaciones, el capsaicinoide usado en las composiciones y procedimientos de la invención es la propia capsaicina. En determinadas realizaciones preferidas, la capsaicina está en forma purificada obtenida de la 50 purificación química de capsaicina USP. En determinadas realizaciones preferidas, la capsaicina purificada usada en las composiciones y procedimientos de la invención consiste esencialmente en el trans-isómero. El trans-isómero de la capsaicina tiene su actividad en el receptor vanilloide y esta realización, los procedimientos y la formulación de la presente invención son especialmente útiles para tratar trastornos o dolor que se pueden aliviar mediante activación de los receptores vanilloides mediante el mecanismo VR-1. Mientras que la capsaicina USP solo contiene aproximadamente 55-60 % de trans-capsaicina, comprendiendo el resto los precursores dihidrocapsaicina y nordihidrocapsaicina, en dichas realizaciones, la formulación consiste esencialmente en trans-capsaicina, por 55 ejemplo, que tiene preferentemente, una pureza de más del 97 %, preferentemente de más de aproximadamente el 98 %, más preferentemente de más de aproximadamente el 99 % de trans-capsaicina.

El isómero trans se prepara preferentemente de acuerdo con el procedimiento para sintetizar el isómero trans de la capsaicina a partir de un procedimiento de cuatro etapas y se purifica como se describe en la solicitud provisional de 60 EE.UU. N.º: 60/461.164 presentada el 8 de abril de 2003. De acuerdo con la solicitud provisional de EE.UU. N.º: 60/461.164 dicho procedimiento para sintetizar el isómero trans de capsaicina comprende a) alquilar 3-metilbutino con ácido haloalélico y/o ácido haloalcalánico para obtener ácido 8-metil-6-nonenoico y/o análogos de ácido alquinoico de los mismos; b) reducir dicho ácido 8-metil-6-nonenoico para obtener ácido trans-8-metil-nonenoico; c) activar el ácido 8-metil-6-nonenoico para obtener un cloruro ácido; y d) acilar el 4-hidroxi-3-metoxibencilamina 65 clorhidrato con el cloruro ácido para obtener trans-capsaicina.

En determinadas realizaciones, la etapa a) del procedimiento para la preparación de la capsaicina para su uso en la presente invención comprende las etapas de: i) mezclar tetrahidrofurano (THF) anhidro con hexametildisfosforamida (HMPA) y enfriar la mezcla hasta aproximadamente -78 °C a aproximadamente -75°C; ii) añadir a la mezcla de la etapa i) 3-metilbutino seguido de una adición gota a gota de una base a una temperatura de aproximadamente -78 °C a aproximadamente -65°C para obtener una segunda mezcla; iii) calentar la segunda mezcla hasta aproximadamente -30 °C y agitar durante aproximadamente 30 minutos; y iv) añadir gota a gota una solución de un ácido haloaléxico en tetrahidrofurano anhidro a una temperatura de aproximadamente -30 °C durante de aproximadamente 10 a aproximadamente 15 minutos, después calentar gradualmente hasta la temperatura ambiente y agitar durante la noche para obtener una mezcla de reacción.

En otras determinadas realizaciones, se proporciona un procedimiento para obtener un producto intermedio bruto de la etapa a) que además comprende las etapas de: i) añadir ácido clorhídrico (HCl) 3M a una mezcla de reacción y extraer la mezcla de reacción con acetato de etilo; y ii) lavar la mezcla de reacción extraída con salmuera para dar un producto bruto.

En determinadas realizaciones, la etapa b) del procedimiento para la preparación de la capsaicina para su uso en la presente invención comprende las etapas de: i) disolver dicho ácido 8-metil-noninoico en una mezcla de tetrahidrofurano anhidro y alcohol butílico terciario (t-BuOH) para obtener una solución y enfriar la solución hasta aproximadamente -55 °C a aproximadamente -40 °C; ii) condensar amoníaco (NH<sub>3</sub>) a la solución hasta una temperatura de aproximadamente -50 °C a aproximadamente -40 °C; iii) añadir gotas de sodio en porciones y agitar desde aproximadamente 30 minutos hasta aproximadamente 2 horas a una temperatura de aproximadamente -45°C a aproximadamente -30°C y iv) añadir cloruro amónico (NH<sub>4</sub>Cl), calentar hasta la temperatura ambiente y dejar que el NH<sub>3</sub> se evapore durante la noche para obtener una mezcla de reacción. La etapa iii) de la reacción de la etapa b) puede además comprender añadir litio en porciones y agitar de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 2 horas a una temperatura de aproximadamente -65 °C a aproximadamente -45 °C.

En otras determinadas realizaciones el producto intermedio bruto de la etapa b) comprende además las etapas de: i) añadir agua a la mezcla de reacción; ii) acidificar la mezcla de reacción con HCl 6N hasta un pH de aproximadamente 2 a aproximadamente 3; iii) extraer la mezcla de reacción con acetato de etilo, lavar con salmuera y secar sobre sulfato sódico anhidro (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>); y iv) filtrar y eliminar los disolventes al vacío para obtener un producto intermedio bruto de la etapa b).

En determinadas realizaciones, la etapa c) del procedimiento para la preparación de la capsaicina para su uso en la presente invención comprende las etapas de: i) añadir gota a gota un haluro de tionilo al ácido 8-metil-noninoico a temperatura ambiente durante aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 30 minutos, para formar una solución; ii) calentar la solución a aproximadamente 50 °C a aproximadamente 75 °C durante un periodo de aproximadamente 1 hora; y iii) eliminar el exceso de haluro de tionilo al vacío a aproximadamente 40 °C a aproximadamente 45 °C para obtener un producto intermedio de la etapa c).

En determinadas realizaciones, la etapa d) del procedimiento para la preparación de la capsaicina para su uso en la presente invención comprende las etapas de: i) mezclar 4-hidroxi-3-metoxibencilamina y dimetilformamida (DMF); II) añadir en porciones a temperatura ambiente a la mezcla de la etapa i) hidróxido sódico (NaOH) 5N y agitar durante aproximadamente 30 minutos; iii) añadir haluro ácido en éter anhidro gota a gota a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 10 °C durante de aproximadamente 20 minutos a aproximadamente 1 hora; y después, iv) calentar gradualmente la mezcla hasta la temperatura ambiente y agitar durante la noche. En determinadas realizaciones, la etapa d) comprende además las etapas de: i) añadir agua a la mezcla y extraer la mezcla con acetato de etilo para obtener un extracto de acetato de etilo; ii) lavar dicho extracto con HCl 1N y después, lavar con bicarbonato sódico NaHCO<sub>3</sub>; iii) lavar la solución con salmuera y secar sobre sulfato sódico anhidro (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>); y iv) filtrar y eliminar los disolventes al vacío para obtener un producto bruto.

En determinadas realizaciones preferidas, el procedimiento para preparar la trans-capsaicina o el intermedio de capsaicina después de una o más de las etapas (por ejemplo, a), b), c) y/o d)) además comprende purificar el producto bruto mediante cromatografía en columna, cromatografía ultrarrápida o similar, usando gel de sílice y eluir con una mezcla de acetato de etilo/hexano para obtener un producto de trans-capsaicina bruto.

Preferentemente, después formar la capsaicina mediante el procedimiento de 4 etapas como se ha descrito anteriormente, el producto de trans-capsaicina se somete al procedimiento purificación que comprende las etapas de: i) disolver el producto de trans-capsaicina bruto en una mezcla de éter/hexano y calentar la mezcla hasta aproximadamente 40 °C a aproximadamente 45 °C; ii) enfriar la mezcla a la temperatura ambiente al tiempo que se agita durante aproximadamente 2 horas; y iii) filtrar la mezcla para proporcionar un producto de trans-capsaicina purificado.

Como alternativa, o adicionalmente al o los procedimientos de purificación como se ha descrito anteriormente, la capsaicina se somete a un procedimiento de purificación adicional también denominado "purificación semiprep" o "purificación semipreparativa" de capsaicina. En la purificación semipreparativa, la capsaicina o capsaicina purificada previamente se purifica mediante el uso de una HPLC semipreparativa (cromatografía líquida de alto rendimiento)



que proporciona, preferentemente, un producto de trans-capsaicina que tiene una pureza de más de aproximadamente el 97 %, preferentemente de más de aproximadamente el 98 %, más preferentemente de más de aproximadamente el 99 % de capsaicina.

5 En determinadas realizaciones preferidas, el ingrediente activo en la preparación comprende trans-capsaicina sustancialmente pura (por ejemplo, que no tiene más de aproximadamente 10 % de precursores y otros compuestos de capsaicina tales como cis-capsaicina). En realizaciones más preferidas, la preparación incluye al menos aproximadamente 95 % de trans-capsaicina pura. En las realizaciones más preferidas, la preparación incluye al menos aproximadamente 99 % de trans-capsaicina pura. Aunque el cis-isómero de la capsaicina posee actividad  
10 mediante una serie de mecanismos, VR-1 no se considera que comprenda un efecto importante de este agente.

EN vista de la actividad colectiva del trans-isómero de capsaicina en el receptor VR-1, se contempla que es posible, en determinadas realizaciones de la presente invención, que la cantidad de trans-capsaicina incluida en los procedimientos y formulaciones de la presente invención se reduzcan en comparación con una preparación que  
15 incluye una forma menos pura de capsaicina (por ejemplo, capsaicina USP).

En otras realizaciones de la presente invención, las formulaciones y procedimientos de la invención contemplan el uso de un agente de capsaicina que consiste esencialmente en cis-capsaicina.

20 La capsaicina, en la forma de extracto bruto, capsaicina USP, o como capsaicina purificada, se ha estudiado exhaustivamente en varios ensayos in vitro y en varias especies animales in vivo. La administración de una dosis individual de capsaicinoide de acuerdo con los procedimientos de la presente invención minimiza y/o evita suministro sistémico de la capsaicina para los propósitos de: a) producir una destrucción o incapacidad selectiva y altamente localizada de fibras C y/o fibras A-delta en un área discreta localizada responsable del inicio del dolor (por  
25 ejemplo, articulaciones intraarticulares, intrabursalmente) con el fin de reducir o eliminar el dolor que surge de un lugar individual (es decir, producir antinocicepción) y b) minimizar las potenciales consecuencias adversas de la activación de las fibras C y/o fibras A-delta y/o daños fuera del lugar del dolor (es decir, daños en los mecanismos homeostáticos, tales como el reflejo cardíaco [por ejemplo, reflejo de Bezold-Jarisch] o reflejo de micción [por ejemplo, urgencia para miccionar] o en las fibras nerviosas del sistema nervioso central). El efecto analgésico proporciona, preferentemente, alivio del dolor durante al menos aproximadamente 48 a aproximadamente 120 horas,  
30 preferentemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 21 días, más preferentemente de aproximadamente 4 a aproximadamente 5 semanas, incluso más preferentemente de al menos aproximadamente 6 a aproximadamente 8 semanas y lo más preferentemente durante al menos aproximadamente 16 semanas o más.

35 Los sistemas de liberación también se pueden usar para administrar capsaicina y anestésicos locales que producen bloqueo específico de modalidad, como comunican Schneider, et al., *Anesthesiology*, 74:270-281 (1991), o poseen características físico-químicas que las hacen más útiles para la liberación sostenida que para el bloqueo único de la inyección, como comunican Masters, et al., *Soc. Neurosci. Abstr.*, 18:200 (1992), cuyas enseñanzas se incorporan en el presente documento. Un ejemplo de un sistema de liberación incluye microesferas en las que el anestésico se  
40 incorpora en una matriz polimérica en un porcentaje de carga del 0,1 % al 90 % en peso, preferentemente del 5 % al 75 % en peso. Si es posible adaptar un sistema para suministrar una carga especificada y la posterior dosis de mantenimiento mediante manipulación del porcentaje de fármaco incorporado en el polímero y la forma de la matriz, además de la forma del anestésico local (base libre frente a sal) y el procedimiento de producción. La cantidad de fármaco administrado al día aumenta proporcionalmente con el porcentaje de fármaco incorporado en la matriz  
45 (por ejemplo, del 5 al 10 al 20 %). Otras formas de sistemas de liberación incluyen microcápsulas, porciones, perlas y pellas, que, en algunos casos, también se pueden formular en una pasta o suspensión.

Los sistemas de suministro están formados por, más preferentemente, un polímero biodegradable sintético, aunque también se pueden usar otros materiales para formular los sistemas de suministro, incluyendo proteínas,  
50 polisacáridos y polímeros sintéticos no biodegradables. Lo más preferible es que el polímero se degrade in vivo en un periodo de menos de un año, degradándose al menos el 50 % de polímero en un plazo de seis meses o menos. Incluso más preferentemente, el polímero se degradará significativamente en un mes, degradándose al menos el 50 % del polímero en residuos no tóxicos que son eliminados por el cuerpo y liberándose el 100 % de la capsaicina y el anestésico en un periodo de dos semanas. Los polímeros deberán degradarse, también preferentemente, por hidrólisis por erosión superficial, más que por erosión del grueso, de forma que la liberación no solo es sostenida sino también lineal. Los polímeros que cumplen estos criterios incluyen algunos de los polianhídridos, poli(hidroxiácidos), tales como copolímeros de ácido láctico y ácido glucólico, en los que la proporción en peso entre el ácido láctico y el ácido glucólico no es superior a 4:1 (es decir, 80 % o menos de ácido láctico u 20 % o más de ácido glucólico en peso) y polioroésteres que contienen un catalizador o compuesto de potenciación de la  
55 degradación que contiene, por ejemplo, al menos 1 % en peso de catalizador anhídrido tal como anhídrido maleico. Otros polímeros incluyen polímeros proteicos tales como gelatina y fibrina y polisacáridos tales como ácido hialurónico. El ácido poliláctico no es útil, ya que requiere al menos un año para degradarse in vivo. Los polímeros deberán ser biocompatibles. La biocompatibilidad se potencia bien mediante recristalización de los monómeros que forman el polímero y/o bien el polímero usando técnicas estándar.

65

También se pueden usar otros sistemas de vehículo o suministro local, por ejemplo, las microgotas de lecitina o liposomas de Haynes, et al., *Anesthesiology* 63,490-499 (1985), o las micropartículas de polímero-fosfolípido de la patente de Estados Unidos N.º: 5.188.837 de Domb.

5 Los procedimientos para la fabricación de sistemas de suministro adecuados para administración de capsaicina sola o junto con el anestésico local los conocen los expertos en la técnica. Las formulaciones también pueden diseñarse para suministrar el anestésico y la capsaicina, bien simultáneamente o secuencialmente.

10 El anestésico local se puede administrar, preferentemente, mediante inyección directa, implantación o infiltración en el lugar, en el que la capsaicina o análogo de capsaicina debe administrarse, por ejemplo administrando el anestésico local directamente en la estructura enferma o productora del dolor o en el nervio lesionado o en el nervio que proporciona inervación en el área del dolor, o efectuar un bloqueo regional del área, incluyendo el lugar en el que la capsaicina se va a administrar.

15 En otra realización, el anestésico local se puede administrar, preferentemente, mediante inyección o implantación del anestésico en el espacio epidural adyacente a la columna vertebral para el dolor que se origina por debajo de la cintura de un paciente, o directamente en una articulación para el dolor que se origina por encima de la cintura de un paciente. La administración anterior de un bloqueo neural proximal desensibiliza suficientemente las fibras C frente a los efectos secundarios caústicos esperados de la posterior administración de capsaicina.

20 En la realización en la que se administra el anestésico como microesferas, las microesferas se pueden inyectar, implantar o infiltrar a través de un trocar, o las pellas o porciones se pueden colocar quirúrgicamente adyacentes a los nervios, antes de la cirugía o tras la reparación o lavado de una herida. Las microesferas se pueden administrar solas cuando incluyen la capsaicina y el anestésico local, o en combinación con una solución que incluye capsaicina en una cantidad eficaz para prolongar el bloqueo nervioso mediante el anestésico liberado por las microesferas. Las suspensiones, pastas, perlas y micropartículas normalmente incluirán un vehículo líquido farmacéuticamente aceptable para la administración a un paciente, por ejemplo solución salina estéril, agua estéril, solución salina tamponada con fosfato y otros vehículos habituales.

25 Los efectos secundarios previstos de la dosis de capsaicina se cree que proceden de la intensa descarga en el nociceptor que se produce durante la fase excitatoria antes de la desensibilización del nociceptor. No obstante, la administración anterior de un anestésico, tal como un bloqueo nervioso, proximal o directamente en el lugar de la administración, elimina o reduce sustancialmente dichos efectos secundarios. Si se produce algún "dolor intercurrente" a pesar del anestésico, este dolor puede tratarse administrando un analgésico tal como un agente antiinflamatorio no esteroideo o analgésico narcótico (es decir, los diversos alcaloides de opio, tal como morfina, sales de morfina y análogos de la morfina tales como normorfina). En caso necesario, la administración de la capsaicina se puede repetir.

30 La administración del anestésico junto con la posterior administración de capsaicina o compuestos de tipo capsaicina alivia el dolor en el lugar durante un periodo de tiempo prolongado. Se puede vigilar a los pacientes el alivio del dolor y el aumento del movimiento, en la situación en la que el tratamiento es en una articulación. El tratamiento se puede repetir en caso necesario para controlar los síntomas.

35 Las composiciones y procedimientos de la presente invención se pueden usar para tratar varias afecciones asociadas con el dolor proporcionando alivio del dolor en un lugar específico, un lugar quirúrgico o una herida abierta. Los ejemplos de afecciones que se van a tratar incluyen, pero no están limitados a, dolor nociceptivo (dolor transmitido a través de vías neuronales intactas), dolor neuropático (dolor causado por daños en las estructuras neurales), dolor por lesión nerviosa (neuromas y neuromas en continuidad), dolor por neuralgia (dolor que se origina por enfermedad y/o inflamación de los nervios), dolor por mialgias (dolor que se origina por enfermedad y/o inflamación del músculo), dolor asociado con puntos desencadenantes dolorosos, dolor por tumores en tejidos blandos, dolor asociado con síndromes de alteración de la regulación neurotransmisora (roturas en la cantidad/calidad de moléculas neurotransmisoras asociadas con la transmisión de la señal en nervios normales) y dolor asociado con trastornos ortopédicos tales como afecciones del pie, la rodilla, la cadera, la columna vertebral, los hombros, el codo, la mano, la cabeza y el cuello, que requieren cirugía.

40 Los receptores implicados en la detección del dolor se conocen de forma bastante acertada como receptores nociceptores para estímulos tóxicos. Estos nociceptores son terminales nerviosas libres que terminan justo por debajo de la piel para detectar el dolor cutáneo. Los nociceptores también se localizan en tendones y articulaciones para la detección del dolor somático y en órganos del cuerpo para detectar el dolor visceral. Los receptores del dolor son muy numerosos en la piel, por lo que la detección del dolor está bien definida y la fuente del dolor se puede localizar fácilmente. En los tendones, las articulaciones y los órganos del cuerpo los receptores del dolor son menos. Por tanto, la fuente del dolor no se localiza fácilmente. Aparentemente, el número de nociceptores también afecta a la duración del dolor sentido. El dolor cutáneo normalmente es de duración corta, pero se puede reactivar con impactos nuevos, mientras que el dolor somático y visceral tiene una duración mayor. Es importante destacar que casi todo el tejido corporal está equipado con nociceptores. Como se ha explicado anteriormente, este es un hecho importante, ya que el dolor tiene funciones de advertencia fundamentales. Si no sintiéramos dolor y si el dolor no

afectase a nuestro bienestar, no buscaríamos ayuda cuando nuestro cuerpo duele. El dolor nociceptivo incluye, preferentemente, pero no está limitado a, dolor postoperatorio, cefaleas en racimo, dolor dental, dolor quirúrgico, dolor causado por quemaduras graves, dolor posparto, angina de pecho, dolor del tracto genitourinario, dolor asociado con lesiones deportivas (tendinitis, bursitis, etc....) y dolor asociado con la degeneración articular y cistitis.

5 El dolor neuropático generalmente implica anomalías en el propio nervio, tales como degeneración del axón o la vaina. Por ejemplo, en determinadas neuropatías las células de la vaina de mielina y/o las células de Schwann pueden ser disfuncionales, degenerativas y pueden morir, mientras que el axón permanece sin afectar. Como alternativa, en determinadas neuropatías es justo el axón el que está afectado y en determinadas neuropatías están afectados los axones y las células de la vaina de mielina y/o las células de Schwann. Las neuropatías también se pueden distinguir por el proceso por el que se producen y por su localización (por ejemplo, surgen de la médula espinal y se extiende hacia fuera o al contrario). La lesión directa en los nervios, así como muchas enfermedades sistémicas, pueden producir esta afección, incluyendo SIDA/VIH, herpes zóster, sífilis, diabetes y varias enfermedades autoinmunitarias. El dolor neuropático a menudo se describe como dolor por quemazón, o tipo de dolor de pinchazo, o dolor hormigueante o similar a picor y puede ser de intensidad continua e incluso más debilitante que la lesión o el proceso de enfermedad inicial que lo indujo.

Las neuropatías tratables por los procedimientos de la presente invención incluyen: síndromes de parálisis motora ascendente aguda con alteración variable de la función sensorial; síndromes de parálisis sensitivomotora subaguda; síndromes de formas adquiridas de polineuropatía sensitivomotora crónica; síndromes de formas determinadas de polineuropatía crónica genética; síndromes de polineuropatía recurrente o recidivante y síndromes de mononeuropatía o neuropatías múltiples (Adams y Victor, Principles of Neurology, 4ª ed., McGraw-Hill Information Services Company, p. 1036, 1989). Los síndromes de parálisis motora ascendente se seleccionan del grupo que consiste en polineuritis idiopática aguda, síndrome de Landry-Guillain-Barre, polineuritis aguda mediada por el sistema inmunológico, polineuritis por mononucleosis infecciosa, polineuritis hepática; polineuropatía diftérica; polineuropatía porfírica; polineuropatía tóxica (por ejemplo, talio); polineuropatía axonal aguda; neuropatía panautónoma aguda; polineuropatía vaccinogénica, serogénica, paraneoplásica, poliarterética y lúpica.

Los síndromes de parálisis sensitivomotora subaguda se seleccionan del grupo que consiste en estados de deficiencia (por ejemplo, beriberi, pelagra, vitamina B12), intoxicaciones por metales pesados/disolventes industriales (por ejemplo, arsénio, plomo); sobredosis de fármacos (por ejemplo, isoniazida, disulfiram, vincristina, taxol, cloranfenicol); polineuropatía urémica; diabetes; sarcoidosis; neuropatía isquémica y enfermedad vascular periférica; SIDA; y radiación (radioterapia). Los síndromes sensitivomotores crónicos se seleccionan del grupo que consiste en carcinoma, mieloma y otras neoplasias malignas; para proteinemias; uremia; beriberi (normalmente subaguda), diabetes, hipo/hipertiroidismo; enfermedad del tejido conjuntivo; amiloidosis; lepra y septicemia. Las polineuropatías crónicas genéticas se seleccionan del grupo que consiste en neuropatía sensitiva mutilante dominante (adultos); neuropatía sensitiva mutilante recesiva (infancia); insensibilidad congénita al dolor; degeneraciones espinocerebelosas, síndrome de Riley Day; síndrome de anestesia universal; polineuropatías con trastorno metabólico; y polineuropatías mixtas de tipo sensitivomotora-autónoma. Las polineuropatías recurrentes/recidivantes se seleccionan del grupo que consiste en poliuritis idiopática; porfiria; poliradiculoneuropatía inflamatoria crónica; mononeuritis multiplexada; beriberi/sobredosis por fármacos; enfermedad de Refsum y enfermedad de Tangier. Las neuropatías mono/múltiples se seleccionan del grupo que consiste en parálisis por presión; neuropatías traumáticas (por ejemplo, lesión eléctrica o por irradiación); sérica, vaccinogénica (por ejemplo, de rabia, viruela); herpes zóster; infiltración neoplásica; lepra; infecciones de heridas por difteria; neuropatía sensitiva migrante; culebrilla por herpes zóster y neuralgia postherpética.

Los síndromes de dolor por alteración de la regulación neurotransmisora, en lugar de afectar a los nervios anormales o dañados son el resultado de nervios normales que tienen alteraciones en la cantidad y/o calidad de las diversas moléculas neurotransmisoras asociadas con la transmisión de la señal de una neurona a otra. Más específicamente, los transmisores sensitivos son liberados por los terminales nerviosos aferentes de una célula nerviosa y recibidos por los receptores en el extremo aferente de otra célula nerviosa. Son mensajeros químicos que transmiten la señal. Hay numerosos transmisores, incluidos glutamato, serotonina, dopamina, norepinefrina, somatostatina, sustancia P, péptido relacionado con el gen de la calcitonina, colecistoquinina, opiáceos y saponinas. Las alteraciones en la cantidad de transmisores y liberadores de neuropéptidos, los cambios en el receptor aferente, los cambios en la recaptación del transmisor y/o los neuropéptidos pueden todos ellos producir un cambio cualitativo del proceso de señalización neural. Como resultado, el cuerpo interpreta como dolor la transmisión de la señal aberrante. Un síndrome de alteración de la regulación del neurotransmisor representativo que se puede tratar mediante la presente invención incluye fibromialgia, que es una afección frecuente que se caracteriza por antecedentes de dolor generalizado crónico y signos en la exploración física de al menos 11 de 18 lugares de "puntos de tumefacción" definidos en músculos y tejido conjuntivo (Wolfe et al., Arthritis Rheum 33:160-72, 1990). Las afecciones asociadas normalmente incluyen síndrome del intestino irritable, dolor de cabeza, síndrome de la vejiga irritable (cistitis intersticial), alteraciones del sueño y fatiga (Goldenberg, Current Opinion in Rheumatology 8:113-123, 1996; Moldofsky et al., Psychosom Med 37:341-51, 1975; Wolfe et al., 1990; Wolfe et al., J Rheum 23:3, 1996; Yunus et al., Semin Arthritis Rheum 11:151-71, 1981).

65

Una teoría predominante con respecto a la etiología de la fibromialgia sostiene que un desequilibrio y/o alteración de la regulación de la función del neurotransmisor se producen en el sistema nervioso central (SNC), bien en el cerebro o bien en la médula espinal y en relación del SNC con el músculo y el tejido conjuntivo a través de las vías nerviosas reguladoras (Goldenberg, 1996; Russell, *Rheum Dis Clin NA* 15:149-167, 1989; Russell et al., *J Rheumatol* 19:104-9, 1992; Vaeroy et al., *Pain* 32:21-6, 1988; Wolfe et al., 1996). Los neurotransmisores son mensajeros químicos, aminoácidos, aminas biogénicas y neuropéptidos emitidos por las células nerviosas que interactúan con receptores en otras células nerviosas, así como otros tipos de células incluyendo las células musculares e inmunitarias. El desequilibrio de los neurotransmisores, que conduce al incremento de la experimentación de dolor, puede incluir una disminución cualitativa y/o cuantitativa en la función de dichos neurotransmisores como glutamato, serotonina, dopamina, norepinefrina, somatostatina, sustancia P, péptido relacionado con el gen de la calcitonina, colecistoquinina, opiáceos y saponinas. La fibromialgia se caracteriza por un déficit relativo del efecto de la serotonina y un exceso relativo del efecto de la sustancia P. Este desequilibrio da lugar a una modulación amplificada de la señalización del dolor en el sistema nervioso central, que tiene como resultado dolor neurogénico (Matucci-Cerinic, *Rheumatic Disease Clinics of North America* 19:975-991, 1993; Bonica, *The Management of pain*, Lea and Febiger, segunda edición, Filadelfia, pp. 95-121, 1990). Mecanismos similares pueden funcionar para producir afecciones asociadas; por ejemplo, la alteración de la regulación de la señalización del neurotransmisor en la musculatura intestinal, que conduce a síntomas del síndrome del intestino irritable, tales como calambres, diarrea y/o estreñimiento.

Los síndromes de dolor por alteración de la regulación del neurotransmisor incluyen, pero no están limitados a, los siguientes: síndromes generalizados, síndromes localizados; dolor craneofascial; enfermedad vascular; dolor en el recto, perineo y genitales externos; y síndromes locales de la pierna/pie.

Los síndromes generalizados se seleccionan del grupo que consiste en dolor del muñón, causalgia, distrofia simpática refleja, fibromialgia o dolor miofascial difuso y quemaduras. Los síndromes localizados se seleccionan del grupo que consiste en neuralgia del trigémino; herpes zóster agudo; neuralgia parautónoma, neuralgia geniculada (síndrome de Romsay Hunt); neuralgia glossofaríngea; neuralgia del nervio vago y neuralgia occipital. El dolor craneofacial incluye dolor temporomandibular. Los trastornos musculoesqueléticos suboccipitales y cervicales se seleccionan del grupo que consiste en síndrome miofascial, que incluye hiperextensión cervical por esguince cervical (latigazo cervical); músculo esternocleidomastoideo; músculo trapecio; y síndrome del proceso estilohioideo (síndrome de Eagle). La enfermedad vascular se selecciona del grupo que consiste en enfermedad de Raynaud; fenómeno de Raynaud; lesión por frío intenso; eritema pernio (sabañones), acrocianosis y livedo reticular. El dolor rectal, del perineo y de los genitales externos se seleccionan del grupo que consiste en neuralgia iliohipogástrica, dolor del nervio inguinal; dolor del nervio genitofemoral y dolor testicular. Los síndromes locales de la pierna/pie se seleccionan del grupo que consiste en neuropatía cutánea lateral (neuralgia parestésica); neuralgia del obturador; neuralgia femoral; neuralgia del ciático; neuralgia interdigital del pie (metatarsalgia de Morton o neuroma); neuropatía por inyección y piernas dolorosas y dedos móviles.

Normalmente, los expertos en la técnica usan las escalas de evaluación de la intensidad del dolor para evaluar las elecciones analgésicas y los efectos terapéuticos.

Una escala analógica visual (EAV) es un instrumento de medición que mide una característica que se cree que varía en un continuo de valores y que no se puede medir directamente con facilidad. Por ejemplo, la cantidad de dolor que un paciente siente varía en un continuo desde nada a una cantidad de dolor extrema y se puede medir indirectamente mediante el uso de una EAV. Operativamente, una EAV normalmente es una línea horizontal, de 100 mm de longitud, fijada por descriptores de texto en cada extremo, por ejemplo "sin dolor" en un extremo y "dolor muy intenso" en el otro extremo. El paciente marca sobre la línea el punto el que él piensa que representa su percepción de su estado actual. La puntuación EAV se determina midiendo los milímetros desde el extremo izquierdo de la línea al punto que el paciente ha marcado. La escala analógica visual (EAV) de 100 mm, una escala unidimensional que es versátil y fácil de usar, se ha adoptado en muchas situaciones.

Las formulaciones de capsaicinoide y los procedimientos descritos en el presente documento se pueden usar para tratar muchas afecciones en las que el capsaicinoide se puede administrar mediante inyección, implantación o infiltración en un lugar específico, un lugar quirúrgico o herida abierta del paciente, incluidos pero no limitados a, el tratamiento del dolor agudo o crónico, dolor nociceptivo y neuropático, dolor pre y postoperatorio, dolor canceroso, dolor asociado con síndromes de alteración de la regulación neurotransmisora y trastornos ortopédicos, lesiones relacionadas con los deportes, dolor traumático agudo, dolor nociceptivo y síndromes por alteración de la regulación del neurotransmisor.

Trastornos ortopédicos

Las formulaciones de capsaicinoide y los procedimientos divulgados en el presente documento se pueden usar para tratar/atenuar el dolor asociado con trastornos ortopédicos. Los trastornos ortopédicos que se pueden tratar mediante el uso de las formulaciones y procedimientos de la invención incluyen pero no están limitados a trastornos de la rodilla, los hombros, la espalda, la cadera, los codos, el pie, la mano y otros trastornos, que implican dolor en

un lugar específico o espacio corporal. Los trastornos ortopédicos que afectan a estas localizaciones incluyen, pero no están limitados a bursitis, tendinitis, artrosis y artritis reumatoide.

#### Artrosis

5 Las formulaciones de capsaicinoides y los procedimientos divulgados en el presente documento se pueden usar para tratar/atenuar el dolor asociado con la artrosis (enfermedad articular degenerativa) y la cirugía de la artrosis. La artrosis se caracteriza por la degradación del cartílago de las articulaciones. El cartílago es la parte de la articulación que protege los extremos de los huesos. La degradación del cartílago hace que los huesos se froten unos contra otros, lo que produce dolor y pérdida de movimiento. La artrosis afecta con mayor frecuencia a personas de mediana edad y ancianos y puede variar desde muy leve a muy grave. Afecta a las manos y a las articulaciones que soportan peso, tales como las rodillas, las caderas, los pies y la espalda. Existen muchos factores que pueden producir artrosis, incluyendo pero no limitados a la edad, la genética, la obesidad, las actividades relacionadas con deportes, las actividades relacionadas con el trabajo o accidentes. El tratamiento de la artrosis se centra en disminuir el dolor y mejorar el movimiento de las articulaciones y puede incluir:

20 ejercicios para mantener las articulaciones flexibles y mejorar la resistencia del músculo; se usan muchos medicamentos diferentes para controlar el dolor, incluidos corticosteroides y AINE, glucocorticoides inyectados en las articulaciones que están inflamadas y que no responden a los AINE. Para el dolor leve sin inflamación se puede usar paracetamol; terapia con calor/frío para el alivio temporal del dolor; protección de las articulaciones para evitar los esguinces o las tensiones en las articulaciones dolorosas; cirugía (en ocasiones) para aliviar el dolor crónico en las articulaciones dañadas; y control del peso para evitar las tensiones adicionales en las articulaciones que soportan peso.

25 El tratamiento quirúrgico para reemplazar o reparar las articulaciones dañadas está indicado en la enfermedad grave debilitante. Las opciones quirúrgicas incluyen: artroplastia (reemplazo total o parcial de la articulación deteriorada por una articulación artificial); cirugía artroscópica para recortar el cartílago desgarrado y dañado y limpieza de la articulación; osteotomía (cambio en la alineación de un hueso para aliviar la tensión sobre el hueso o la articulación); y artrodesis (fusión quirúrgica de huesos, normalmente en la columna vertebral).

30 El dolor asociado con la artrosis y la cirugía por artrosis se pueden tratar/atenuar con las formulaciones de capsaicinoide administradas mediante infiltración de la articulación afectada, por ejemplo mediante inyección intraarticular en el lugar afectado o mediante infiltración intraarticular y/o en el tejido y músculo que rodea a la articulación afectada, incluyendo pero no limitado a, trastornos de artrosis de la rodilla.

#### 35 Dosis inyectable

40 En realizaciones preferidas de la presente invención, la dosis de capsaicinoide contenida en una inyección/implantación de dosis unitaria es de aproximadamente 1 µg a aproximadamente 5.000 µg de capsaicina, preferentemente de aproximadamente 10 µg a aproximadamente 3.000 µg de capsaicina, más preferentemente de aproximadamente 300 µg a aproximadamente 1.500 µg de capsaicina, o una cantidad terapéuticamente equivalente de uno o más capsaicinoides. En determinadas realizaciones preferidas, la dosis de capsaicina es de aproximadamente 400 µg a aproximadamente 1.200 µg, o una cantidad terapéuticamente equivalente de uno o más capsaicinoides. Preferentemente, el capsaicinoide se administra en un vehículo farmacéutica y fisiológicamente aceptable para inyección o implantación.

50 En otras determinadas realizaciones, las dosis adecuadas de capsaicina/capsaicinoide para inyección o implantación para el tratamiento del dolor nociceptivo, dolor neuropático, dolor por lesión nerviosa, dolor por mialgias, dolor asociado con puntos desencadenantes dolorosos, dolor de tumores en tejidos blandos, dolor asociado con síndromes de alteración de la regulación de neurotransmisores y dolor asociado con trastornos ortopédicos varían de aproximadamente 1 µg a aproximadamente 3.000 µg de capsaicina (trans 8-metil-N-vanilil-6-noneamida), preferentemente de aproximadamente 20 a aproximadamente 300 microgramos, más preferentemente de aproximadamente 35 a 200 microgramos, siendo 100 µg lo más preferido.

55 La administración del anestésico junto con la posterior administración de las formulaciones de capsaicinoide y procedimientos de la invención alivia o atenúa el dolor en el lugar durante un periodo de tiempo prolongado. Con respecto al dolor articular, en determinadas realizaciones preferidas una inyección o implantación de capsaicinoide de una única dosis unitaria atenúa el dolor en el lugar durante al menos aproximadamente un mes, más preferentemente al menos aproximadamente 3 meses y normalmente, en determinadas realizaciones de aproximadamente 3 a aproximadamente 6 meses. Con respecto al dolor asociado con afecciones artríticas, tales como artrosis, en determinadas realizaciones preferidas, una única dosis unitaria de inyección o implantación de capsaicinoide atenúa el dolor en el lugar durante al menos aproximadamente 3 meses a al menos aproximadamente 4 meses. Con respecto al dolor posquirúrgico, en determinadas realizaciones preferidas, una única dosis unitaria de inyección o implantación de capsaicinoide atenúa el dolor en el lugar durante al menos aproximadamente una semana y en determinadas realizaciones durante al menos aproximadamente 1 mes. Se puede vigilar a los

pacientes el alivio del dolor y el aumento del movimiento, en la situación en la que el tratamiento es en una articulación. El tratamiento se puede repetir en caso necesario para controlar los síntomas.

- 5 En determinadas realizaciones preferidas se puede administrar una inyección de anestésico local cerca del lugar antes de la administración del capsaicinoide, por ejemplo como se ha descrito anteriormente y en los ejemplos adjuntos. En otras realizaciones se puede usar fenol en lugar de o además del anestésico local.

#### Formulaciones inyectables

- 10 En realizaciones en las que el capsaicinoide se administra mediante inyección, el capsaicinoide se administra en un lugar individual mediante penetración en la capa externa de la piel mediante instilación o inyección en el lugar o la abertura de la herida (por ejemplo, tejido, músculo y hueso) con un instrumento conocido por los expertos en la técnica para administrar agentes mediante infiltración, por ejemplo una aguja y jeringa.

- 15 Preferentemente la dosis de capsaicinoide se prepara para inyección incorporándola en un vehículo farmacéutica y fisiológicamente aceptable para la administración en un lugar quirúrgico o abertura de herida del paciente (por ejemplo, ser humano o animal). Por ejemplo, el capsaicinoide se puede disolver en aceites, propilenglicol u otros disolventes de uso habitual para preparar soluciones inyectables, implantables o infiltrables. Los vehículos adecuados farmacéuticamente aceptables incluyen, preferentemente, vehículos acuosos, vehículos no acuosos, agentes antimicrobianos, agentes isotónicos, tampones, antioxidantes, agentes de suspensión y de dispersión, agentes emulsionantes, agentes secuestrantes o quelantes y cualquier combinaciones o mezclas de los mismos. Los ejemplos de vehículos acuosos incluyen preferentemente inyección de cloruro sódico, inyección de cloruro sódico bacteriostático, inyección de Ringer, inyección de dextrosa isotónica, inyección de agua estéril, inyección de agua estéril bacteriostática, inyección de Ringer de lactato y dextrosa y cualquier combinación o mezcla de los mismos. Los vehículos parenterales no acuosos incluyen preferentemente aceites no volátiles de origen vegetal, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de sésamo, aceite de cacahuete y cualquier combinación o mezcla de los mismos. Los agentes antimicrobianos en concentraciones bacteriostáticas o fungiestáticas incluyen preferentemente fenoles, cresoles, mercuriales, alcohol bencílico, clorobutanol, ésteres de ácido etil y propil p-hidroxibenzoico, timerosal, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio y mezclas de los mismos. Los agentes isotónicos incluyen preferentemente cloruro sódico, dextrosa y cualquier combinación o mezcla de los mismos. Los tampones incluyen preferentemente acetato, fosfato, citrato y cualquier combinación o mezcla de los mismos. Los antioxidantes incluyen preferentemente ácido ascórbico, bisulfato sódico y cualquier combinación o mezcla de los mismos. }Los antioxidantes incluyen preferentementecarboximetilcelulosa de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona y cualquier combinación o mezcla de los mismos. Los agentes emulsionantes incluyen preferentemente Polisorbato 80 (Tween 80). Los agentes secuestrantes o quelantes de iones metálicos incluyen preferentemente ácido etilendiaminotetraacético. Los vehículos farmacéuticamente aceptables adicionales también incluyen preferentemente alcohol etílico, polietilenglicol, glicerina y propilenglicol para vehículos miscibles en agua e hidróxido sódico, ácido clorhídrico, ácido cítrico o ácido láctico para el ajuste del pH y cualquier combinación o mezcla de los mismos.

- 40 Dependiendo del vehículo farmacéuticamente aceptable elegido, la dosis de capsaicinoide se puede administrar como solución o suspensión acuosa para inyección.

- 45 En determinadas otras realizaciones, un tensioactivo de puede combinar, preferentemente, con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables descritos anteriormente en el presente documento de modo que el tensioactivo o agente tampón evita el picor o ardor molesto inicial asociado con la administración de capsaicinoide, como un agente humectante, emulsionante, solubilizante y/o antimicrobiano.

- 50 Los tensioactivos adecuados incluyen, pero no están limitados a, estearilfumarato sódico, cetilsulfato de dietanolamina, polietilenglicol, isoestearato, aceite de ricino polietoxilado, cloruro de benzalconio, nonoxilo 10, octoxinol 9, ácidos grasos de polioxietilensorbitán (polisorbato 20, 40, 60 y 80), laurilsulfato sódico, ésteres de sorbitán (monolaurato de sorbitán, monooleato de sorbitán, monopalmitato de sorbitán, monoestearato de sorbitán, sesquioleato de sorbitán, trioleato de sorbitán, triestearato de sorbitán, laurato de sorbitán, oleato de sorbitán, palmitato de sorbitán, estearato de sorbitán, dioleato de sorbitán, sesquisoestearato de sorbitán, sesquiestearato de sorbitán, tri-isoestearato de sorbitán), sales de lecitina farmacéuticas aceptables de los mismos y combinaciones de los mismos. Cuando se usan uno o más tensioactivos en las formulaciones de la invención se pueden combinar, por ejemplo, con un vehículo farmacéuticamente aceptable y pueden estar presentes en la formulación final, por ejemplo, en una cantidad que varía de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 20%, más preferentemente de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 10 %.

- 60 Los agentes tampón también se pueden usar para proporcionar estabilidad farmacológica; para controlar la actividad terapéutica de la sustancia farmacológica (Ansel, Howard C., "Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms," 4ª ed., 1985); y para evitar las molestias de picor o ardor iniciales asociados con la administración de capsaicina. Los tampones adecuados incluyen, pero no están limitados a, bicarbonato sódico, citrato sódico, ácido cítrico, fosfato sódico, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y combinaciones de los mismos. Cuando uno o más tampones se utilizan en las formulaciones de la invención, se pueden combinar, por ejemplo, con un vehículo

farmacéuticamente aceptable y pueden estar presentes en la formulación final, por ejemplo, en una cantidad que varía desde aproximadamente el 0,1 % hasta aproximadamente el 20 %, más preferentemente desde aproximadamente el 0,5 % hasta aproximadamente el 10 %.

5 En determinadas realizaciones preferidas, el vehículo farmacéutico adecuado usado para liberar el capsaicinoide comprende polietilenglicol, histidina y sacarosa, en agua para inyección. En una realización preferida, el vehículo farmacéutico comprende aproximadamente 20 % de PEG 300, histidina aproximadamente 10 mM y aproximadamente 5 % de sacarosa en agua para inyección.

10 En otras realizaciones preferidas, los sistemas de liberación se pueden usar para administrar una dosis unitaria de capsaicinoide. La dosis de capsaicinoide puede administrarse, preferentemente, como micropartículas inyectables (microcápsulas y microesferas). Las micropartículas se encuentran, preferentemente, en un intervalo de tamaño y distribución adecuado para infiltración. El diámetro y la forma de las micropartículas se pueden manipular para modificar las características de liberación. Por ejemplo, las micropartículas de diámetro más grande normalmente  
15 proporcionarán tasas de liberación más lentas y menor penetración tisular y los diámetros menores de las micropartículas producirán los efectos contrarios, respecto a las micropartículas de un diámetro medio diferente pero de la misma composición. Además, otras formas de partícula, tales como formas cilíndricas, también pueden modificar las tasas de liberación en virtud de la mayor proporción entre el área de superficie y la masa inherente a dichas formas geométricas alternativas, con respecto a la forma esférica. El diámetro de las micropartículas preferentemente varían de tamaño desde aproximadamente 5 micrómetros a aproximadamente 200 micrómetros de diámetro.  
20

En una realización más preferida, el diámetro de las micropartículas varía de aproximadamente 20 a aproximadamente 120 micrómetros. Los procedimientos para la fabricación de micropartículas son bien conocidos en la técnica e incluyen evaporación del disolvente, separación de fase y recubrimiento en lecho fluido.  
25

Cuando los procedimientos preferidos de la presente invención proporcionan la administración de una sola dosis de capsaicinoide solo, la dosis única de capsaicinoide se administra, preferentemente, en un lugar individual en una cantidad eficaz para desnervar el lugar sin producir un efecto fuera del lugar. La dosis de capsaicinoide se administra por vía intraarticular.  
30

Cuando se administra la dosis única de capsaicinoide mediante inyección, el volumen de inyección de capsaicina dependerá del lugar de administración localizado. Los volúmenes de inyección adecuados que se van a liberar varían, preferentemente, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20 ml, más preferentemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10 ml y lo más preferentemente, de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 5 ml, en función del lugar que se va a tratar.  
35

La administración del anestésico junto con la posterior administración de capsaicina alivia el dolor en el lugar individual durante un periodo de tiempo prolongado. Se puede vigilar a los pacientes el alivio del dolor y el aumento del movimiento, en la situación en la que el tratamiento es en una articulación. El tratamiento se puede repetir en caso necesario para controlar los síntomas.  
40

#### Dolor intercurrente

45 La expresión "dolor intercurrente" significa dolor que el paciente experimenta a pesar del hecho de que se está administrando al paciente, o se le administró en general cantidades eficaces de, por ejemplo, capsaicina. Junto con el uso de las formulaciones de capsaicinoide y los procedimientos descritos en el presente documento, se contempla que, no obstante, es posible que el paciente experimente dolor intercurrente. Para el tratamiento del dolor intercurrente, se puede administrar al individuo adicionalmente una cantidad eficaz de un analgésico de acuerdo con el tratamiento del dolor en dichas situaciones realizado por los expertos en la técnica. El analgésico puede ser  
50 cualquiera conocido por el experto en la técnica, tales como los seleccionados del grupo que comprende composiciones de oro tales como aurotiomalato; fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tales como naproxeno, diclofenaco, flurbiprofeno, ibuprofeno, ketoprofeno, ketorolaco, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y similares; analgésicos opioides tales como codeína, dextropropoxifeno, dihidrocodeína, morfina, diamorfina, hidromorfona, hidrocodona, metadona, petidina, oxicodona, levorfanol, fentanilo y alfentanilo, derivados de para-aminofenol tales como paracetamol, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y similares; y salicilatos tales como aspirina.  
55

#### Descripción detallada de las realizaciones preferidas

60 Ejemplo I

Estudio de la seguridad de artrosis de la rodilla

El siguiente estudio clínico se realizó con el fin de evaluar la seguridad, la tolerabilidad, la farmacocinética sistémica y la eficacia de la capsaicina purificada administrada mediante infiltración intraarticular junto con un anestésico local purificado mediante infiltración intraarticular en sujetos con artrosis de la rodilla.

- 5 El objetivo principal del estudio era evaluar la seguridad y la tolerabilidad de la capsaicina intraarticular cuando se administra junto con un anestésico local intraarticular en comparación con placebo en sujetos con artrosis de la rodilla en estado terminal ya programados para recibir sustituciones de rodilla.

10 Se suministró más capsaicina en viales que contenían 5 ml de capsaicina purificada a una concentración de 500 µg/ml. El fármaco del estudio se almacenó a una temperatura entre 15 °C y 25 °C. En las cuatro horas anteriores a la inyección, se usó vehículo para diluir el fármaco a concentraciones finales de capsaicina purificada, del siguiente modo:

15 Tabla 1

Nivel de dosis	Concentración	Volumen total de la dosis
10 µg	2 µg/ml	5 ml
100 µg	20 µg	5 ml
300 µg	60 µg	5 ml

20 Cada vial se usó para una administración mediante infiltración únicamente y se marcó adecuadamente. El suministrador de la capsaicina purificada fue FormaTech, Inc., 200 Bullfinch Drive, Andover, MA 01810. Los viales se suministraron a granel al centro del estudio con cada vial marcado de acuerdo con los contenidos del vial. El farmacéutico/profesional de enfermería del estudio, que preparó la inyección, mantuvo el producto en investigación en un armario que se puede cerrar con llave a la temperatura exigida, 15-25 °C. El farmacéutico/profesional de enfermería del estudio mantuvo el ciego del estudio.

25 El vehículo placebo para la capsaicina purificada se suministró en viales que contenían 5 ml. Para cada infiltración intraarticular se usó anestésico local (lignocaína al 2 %).

30 El estudio fue un estudio de fase 1, en un solo centro, con distribución al azar, de doble ciego, controlado con placebo y de dosis variable de tres niveles de dosis (10 µg, 100 µg, o 300 µg) de capsaicina purificada por vía intraarticular, cuando se administra junto con anestésico local intraarticular, en sujetos con artrosis de la rodilla en los que se ha programado una reemplazo total de rodilla. Las dosis de capsaicina purificada usadas en este ensayo estaban muy por debajo (> 100 veces) de las dosis que se sabe que son tóxicas para los animales. El estudio se diseñó de modo que incluyera a 16 sujetos de evaluación. En el estudio se incluyó a dieciséis sujetos; 12 fueron tratados con capsaicina ultrapurificada (4 cada uno con dosis de 10, 100 y 300 µg) y 4 fueron tratados con vehículo placebo. Dieciséis sujetos completaron el estudio.

35 Los pacientes fueron tratados al azar según un diseño de doble ciego en cuatro cohortes de tratamiento, teniendo cada cohorte un intervalo progresivamente más largo entre la administración intraarticular de la medicación del estudio y el posterior reemplazo total de rodilla (2, 4, 7 y 14 días). Cuatro sujetos, 1 de cada uno de los grupos de 4 dosis (placebo, 10 µg, 100 µg y 300 µg de capsaicina) fueron incluidos en cada cohorte de tratamiento. Para cada cohorte de tratamiento se realizó el análisis patológico macro y microscópico antes de tratar a la siguiente cohorte de tratamiento.

40 Cada sujeto tuvo 3 visitas del estudio: un día de selección (día -7 a -1), el día del tratamiento (Día 0) y el día posterior al tratamiento (programado para los días +2, +4, +7, o +14). El día del tratamiento se asignó al azar al sujeto, se realizó una evaluación pretratamiento. Los pacientes se llevaron a la sala de procedimientos, y se tomó una puntuación de dolor de EAV (0 mm - sin dolor, 100 mm - dolor extremo). Una vez que el paciente hubo marcado su dolor en la tarjeta se le preparó para la canulación de la rodilla. Una vez colocada la cánula, el paciente recibió mediante infiltración intraarticular 3 mg/kg (dosis máxima de 200 mg) de lignocaína al 2 % en la rodilla que se ha previsto sustituir. Se realizó el seguimiento de esta administración de anestésico local en 10 minutos mediante infiltración intraarticular de placebo (vehículo) o 10 µg, 100 µg, o 300 µg de capsaicina purificada diluida con vehículo hasta un volumen total de 5 ml.

45 Las puntuaciones del dolor EAV como informes verbales se tomaron inmediatamente después de la administración, así como antes de la cirugía de reemplazo de rodilla. Ningún sujeto se retiró del estudio por acontecimientos adversos.

50 Inmediatamente después de la instalación de capsaicina, algunos pacientes (0 de 4 que recibieron placebo, 0 de 4 que recibieron 10 µg de capsaicina, 1 de 4 que recibieron 100 µg de capsaicina y 4 de 4 que recibieron 300 µg de capsaicina) notificaron dolor por quemazón transitorio representativo de la inyección de capsaicina (inicio en unos pocos segundos a minutos y de duración menor de una hora). El dolor fue leve pero, para algunos pacientes, el investigador eligió poner paquetes de hielo sobre la rodilla tratada hasta que el dolor desapareció. En particular, el



5 sujeto en el grupo de dosis de 100 µg y 2 de los sujetos del grupo de dosis de 300 µg presentaron dolor (hiper)algésico por quemazón tras la administración solo; dos sujetos del grupo de dosis de 300 µg presentaron dolor por quemazón junto con otros tipos de dolor (hiper)algésico tras la administración (1 sujeto presentó dolor por quemazón y punzante y el segundo sujeto presentó dolor por quemazón y similar al dolor de dientes). Todos los episodios de (hiper)algesia posterior a la administración comenzaron inmediatamente (en un plazo de 5 minutos) después de la administración. Todos estos episodios dolorosos fueron breves: la duración de este dolor fue de 9 minutos para el sujeto en el grupo de dosis de 100 µg y 17, 25, 25 y 42 minutos para los sujetos en el grupo de dosis de 300 µg. Los 4 sujetos en el grupo de dosis de 300 µg y 1 sujeto en el grupo de dosis de 100 µg requirieron intervención para su (hiper)algesia posterior a la inyección. Para todos a excepción de 1 de estos 5 sujetos, la única intervención fueron los paquetes de hielo. Un sujeto en el grupo de dosis de 300 µg fue tratado con paracetamol; ningún sujeto fue tratado con morfina intravenosa o granisetron para la (hiper)algesia tras la administración. La mayoría de los medicamentos concomitantes usados en el estudio fueron medicamentos tomados antes del estudio que siguieron tomándose durante el estudio. Los únicos tratamientos no farmacológicos concomitantes durante el estudio fueron los paquetes de hielo usados en los 5 sujetos con (hiper)algesia posterior a la administración.

15 El día posterior al tratamiento se realizó una evaluación del estudio seguida del reemplazo programado de la rodilla, realizándose biopsias intraoperatorias de hueso y tejidos blandos para su análisis posterior. Para el análisis de eficacia global, los autores de la invención eligieron excluir a los pacientes que habían sufrido cirugía dos días después de la administración, ya que no se podía excluir analgesia por la lignocaína que queda o dolor residual del procedimiento real (infiltración de gran volumen) y lisado de los extremos de las fibras C (en voluntarios normales, en ocasiones se observa un dolor "sordo" leve durante hasta dos días tras la administración de capsaicina). Por tanto, esto dejó los 3 pacientes con placebo y 9 con fármacos activos de las cohortes de los días 4, 7 y 14. El análisis de las puntuaciones EVA antes de la administración de fármaco/placebo y el día de la cirugía (antes de la cirugía) mostró que las puntuaciones del dolor no se redujeron en el grupo de placebo (la EAV disminuyó en solo  $7 \pm 30 \%$ ), pero se redujo en el grupo de capsaicina (la EAV se redujo en  $62 \pm 14 \%$ ). Los cambios en la puntuación de la EAV se notifican gráficamente como se muestra en la figura 1. La concentración en plasma en el tiempo de los tres intervalos de dosis de capsaicina se muestra en la figura 2.

30 Se recolectaron muestras de sangre de 10 ml para el ensayo posterior de las concentraciones plasmáticas de capsaicina ultrapurificada antes de la administración de la medicación del estudio, a 30 minutos, 1, 2 y 4 horas después de la inyección de medicación del estudio e inmediatamente antes de la primera administración de medicamentos preoperatorios el día después del tratamiento. Se evaluaron los parámetros farmacocinéticos de  $C_{m\acute{a}x}$ ,  $T_{m\acute{a}x}$ ,  $AUC_{(0-t\acute{u}ltima)}$  y  $t_{1/2}$ .

35 En el grupo de dosis de 10 µg, las concentraciones plasmáticas de capsaicina purificada se pudieron medir solo a 0, 1 o 2 puntos de tiempo; por tanto, no se pudieron estimar parámetros farmacocinéticos para ningún sujeto en este grupo de dosis. Para los 3 sujetos en cada uno de los grupos de dosis 100 µg y 300 µg para los que se pudo estimar los parámetros farmacocinéticos, la magnitud de los valores de  $C_{m\acute{a}x}$  y  $AUC_{(0-t\acute{u}ltima)}$  fue similar en los 2 grupos de dosis. Los valores de  $T_{m\acute{a}x}$  fueron 0,5 horas en todos los sujetos para los que se pudieron estimar. Las semividas exponenciales terminales fueron breves de un modo similar en todos los sujetos en los grupos de dosis tanto de 100 µg como de 300 µg.

45 Los valores de  $AUC_{(0-t\acute{u}ltima)}$  para los sujetos en el grupo de dosis de 100 µg (366,10, 75,19 y 511,21 pg\*h/ml) fueron similares en cuanto a la magnitud a los valores para el grupo de dosis de 300 µg (449,01, 220,42 y 498,83 pg\*h/ml). De un modo similar, los valores de  $C_{m\acute{a}x}$  en el grupo de dosis de 100 µg (292,06, 79,94 y 538,32 pg/ml) fueron similares en cuanto a la magnitud a los en el grupo de dosis de 300 µg (207,62, 251,42 y 499,88 pg/ml). La  $T_{m\acute{a}x}$  fue de 0,5 horas en los 6 sujetos. Las semividas exponenciales terminales fueron breves en todos los sujetos, con valores de 0,1498, 1,1488 y 0,1014 h en el grupo de dosis de 100 µg y valores de 0,3268, 0,2298 y 0,1663 en el grupo de dosis de 300 µg.

50 Las conclusiones farmacocinéticas son, necesariamente, limitadas porque el número de puntos de tiempo a los que las concentraciones en plasma de capsaicina purificada se pudieron medir estaba así limitado en esos sujetos de estudio. No obstante, había algunos indicios de una respuesta farmacocinética a la dosis en el intervalo de 10 µg a 300 µg en cuanto a que las concentraciones en plasma de capsaicina purificada en el grupo de dosis de 10 µg fueron claramente menores que en los grupos de dosis de 100 µg o de 300 µg. No obstante, hubo pocos indicios de una respuesta farmacocinética a la dosis en el intervalo de dosis de 100-300 µg.

60 La capsaicina purificada fue bien tolerada a todos los niveles de dosis. Se produjo una pérdida baja del fármaco del estudio desde el espacio articular y la patología macro y microscópica fue normal. No se produjeron signos relacionados con el tratamiento de eritema, edema o hemorragia en el lugar de la inyección y no se produjeron efectos relacionados con el tratamiento sobre los tejidos blandos, el cartílago o el hueso tras el análisis histopatológico. No se observaron efectos secundarios sistémicos relacionados con el tratamiento y no se produjeron efectos relacionados con el tratamiento sobre los parámetros de seguridad de laboratorio o las constantes vitales. No se produjeron efectos discernibles sobre la propiosensibilidad en la rodilla inyectada en ningún grupo de dosis en ningún punto de tiempo.

Se observó una clara respuesta a la dosis para la incidencia de hiperalgesia posterior a la inyección. Este síntoma se produjo en 4 sujetos en el grupo de dosis de 300 µg, 1 sujeto en el grupo de dosis de 100 µg y ningún sujeto en el grupo de dosis de 10 µg o de placebo. En todos salvo en un caso, la hiperalgesia se describió como una sensación ardiente que se desarrolló en cinco minutos después de la inyección y duró de media menos de treinta minutos. En todos los casos en los que se requirió intervención, la hiperalgesia se controló fácil y eficazmente mediante la aplicación de paquetes de hielo en la rodilla.

Se pidió a los sujetos que clasificaran el nivel de dolor en una escala analógica visual (EAV), fijada por “sin dolor” a la izquierda y “dolor extremo” a la derecha, antes de recibir la dosis intraarticular de capsaicina purificada y el anestésico local y después de nuevo justo antes de la administración de medicamentos preoperatorios el día de la cirugía de reemplazo de rodilla. No se observó ninguna indicación relacionada con el tratamiento clara a ninguno de los niveles de dosis (10 µg, 100 µg y 300 µg) de capsaicina purificada.

Dado que la infiltración intraarticular del anestésico local seguida de la infiltración intraarticular de capsaicina fue, en general, bien tolerada y las medianas de las disminuciones desde la situación basal al punto de tiempo preoperatorio en la EAV para el dolor en la rodilla diana en los 3 grupos de dosis de capsaicina fueron todas sustancialmente mayores que la mediana del cambio con respecto al valor basal en el grupo de placebo, la relación riesgo-beneficios de esta estrategia de tratamiento parece favorable. Pueden considerarse necesarios estudios adicionales de este tratamiento en un mayor número de sujetos con artrosis.

#### Ejemplo II

#### Estudio de la eficacia en la artrosis de la rodilla

El siguiente estudio clínico evalúa la eficacia de la capsaicina purificada administrada mediante infiltración intraarticular junto con un anestésico local inyectado mediante infiltración intraarticular en sujetos con artrosis de la rodilla.

El objetivo principal del estudio es evaluar la eficacia de la capsaicina intraarticular, cuando se administra junto con un anestésico local intraarticular en comparación con placebo, en sujetos con artrosis de la rodilla en estado terminal, ya programados para recibir sustituciones de rodilla (21 y 42 días después de la inyección de la medicación del estudio).

La capsaicina purificada se suministra en viales que contenían 5 ml de capsaicina purificada a una concentración de 500 µg/ml. El fármaco del estudio se almacenó a una temperatura entre 15 °C y 25 °C. En las cuatro horas anteriores a la inyección, se usa vehículo para diluir el fármaco a concentraciones finales de capsaicina purificada, del siguiente modo:

Tabla 2

Nivel de dosis	Concentración	Volumen total de la dosis
1000 µg	200 µg	5 ml

Cada vial se usa para una administración mediante infiltración únicamente y se marca adecuadamente. El suministrador de la capsaicina purificada fue FormaTech, Inc., 200 Bullfinch Drive, Andover, MA 01810. Los viales se suministran a granel al centro del estudio con cada vial marcado de acuerdo con los contenidos del vial. El farmacéutico/profesional de enfermería del estudio, que prepara la inyección, mantiene el producto en investigación en un armario que se puede cerrar con llave a la temperatura exigida, 15-25 °C. El farmacéutico/profesional de enfermería del estudio mantuvo el carácter ciego del estudio.

El vehículo placebo para la capsaicina purificada se suministra en viales que contenían 5 ml. Para cada infiltración en la bolsa subacromial se usa anestésico local (lignocaína al 2 %)

El estudio es un estudio de fase 2, en un solo centro, con distribución al azar, de doble ciego, controlado con placebo y de dosis variable de capsaicina (1.000 µg) administrada mediante infiltración intraarticular, cuando se administra junto con anestésico local intraarticular, en sujetos con artrosis de la rodilla en los que se ha programado una reemplazo total de rodilla de tres a seis semanas después de la administración del fármaco del estudio, en el que el criterio de valoración principal es la reducción del dolor a las tres semanas de la administración del fármaco del estudio.

El estudio está diseñado para incluir 12 sujetos de evaluación (pacientes que sufren un dolor definido: > 40 mm en la EAV). Se tratará a seis (6) con 1.000 µg de capsaicina y se tratará a 6 sujetos con vehículo placebo. Los pacientes se tratan de forma aleatoria de un modo doble ciego. El análisis de la patología macro y microscópica se realiza para cada grupo de tratamiento. Cada sujeto tiene 3 visitas del estudio: un día de selección (día -7 a 1), el día del tratamiento (Día 0) y el día posterior al tratamiento (programado para los días +2, +4, +7, o +14). El día del

tratamiento se asigna al azar al sujeto, se realiza una evaluación pretratamiento. Se lleva al paciente al quirófano y se realiza una puntuación del dolor en la escala EAV (0 mm nada de dolor, 100 mm dolor extremo). Una vez que el paciente marca su dolor en la tarjeta se le prepara para la canulación de la rodilla. Una vez colocada la cánula, el paciente recibe mediante infiltración intraarticular 3 mg/kg (dosis máxima de 200 mg) de lignocaína al 2 % en la rodilla que se ha previsto sustituir. Se realiza el seguimiento de esta infiltración de anestésico local en 10 minutos mediante infiltración intraarticular de placebo (vehículo) o 1.000 µg de capsaicina purificada diluida con vehículo hasta un volumen total de 5 ml.

Las puntuaciones del dolor EAV como informes verbales se toman inmediatamente después de la administración, así como antes de la cirugía de reemplazo de rodilla. El día posterior al tratamiento se realiza una evaluación del estudio seguida de reemplazo programado de la rodilla, realizándose biopsias intraoperatorias de hueso y tejidos blandos para su análisis posterior. Para el análisis de la eficacia global, se excluye a los pacientes sometidos a cirugía dos días después de la infiltración, ya que no se puede excluir la analgesia de la lignocaína que queda o el dolor residual del procedimiento real (inyección de un volumen grande) ni el lisado de los extremos de las fibras C.

Los cambios en las puntuaciones del dolor ECN (escala de clasificación numérica) se midieron a las tres semanas de la administración. Puntuación final en la ECN para placebo = 7,30 (p= 0,05), mientras que la puntuación final en la ECN para la capsaicina = 3.97 (P= 0,03) (véase la Figura 3).

### Ejemplos III (de referencia)

#### Estudio de eficacia de la bunionectomía

El siguiente estudio se llevó a cabo con el fin de evaluar la seguridad, la tolerabilidad, la farmacocinética sistémica y la eficacia de la capsaicina intraoperatoria (infiltración) cuando se administra junto con un anestésico local en pacientes a los que se ha programado una osteotomía transposicional (bunionectomía).

El objetivo principal del estudio era evaluar la seguridad y la tolerabilidad de la capsaicina intraarticular cuando se administra mediante infiltración intraarticular junto con un anestésico local en comparación con placebo en sujetos con deformidad en valgo del dedo gordo, ya programados para sufrir una osteotomía transposicional (bunionectomía). El objetivo secundario del estudio era evaluar la seguridad, la tolerabilidad y la farmacocinética sistémica de la capsaicina purificada tras la administración intraoperatoria. El criterio de valoración principal de la eficacia fue la proporción de sujetos en cada grupo de tratamiento que requirió analgesia con opioides en las primeras 24 horas tras la operación. Las proporciones se compararon entre los grupos de tratamiento usando la prueba de Cochran-Haenszel. Los puntos finales de eficacia secundaria incluyeron: i) proporción de sujetos en cada grupo de tratamiento que requiere analgesia con opioides en el periodo de las primeras 36 horas después de la operación (de un modo similar, las proporciones se compararon entre los grupos de tratamiento usando la prueba de Cochran-Haenszel); ii) proporción de los sujetos en cada grupo de tratamiento que requiere analgesia con opioides en el periodo de los 10 días después de la operación (de un modo similar, las proporciones se compararon entre los grupos de tratamiento usando la prueba de Cochran-Haenszel); iii) tiempo hasta el primer uso de analgesia con opioides en cada grupo de tratamiento (se usará un abordaje del análisis de la supervivencia: se aplicará el límite del producto (Kaplan-Meier) al tiempo hasta el primer uso de analgesia opioide. La mediana del tiempo hasta el primer uso de analgesia con opioides se estimará en ambos grupos de tratamiento. Se realizarán comparaciones pareadas para analizar la igualdad de las curvas de supervivencia entre los 2 grupos de tratamiento usando tanto la prueba del orden logarítmico y de Wilcoxon; iv) uso total de analgesia en cada grupo de tratamiento (el uso total de analgesia se compararán mediante un análisis de la varianza con el tratamiento y el centro como variables independientes. Se realizará una comparación pareada entre los grupos de tratamiento; y v) evolución EAV del dolor en el lugar de la operación en cada grupo de tratamiento (la puntuación EAV en cada punto de tiempo se comparará mediante análisis de la varianza con el tratamiento y el centro como variables independientes. Se realizará una comparación pareada entre los grupos de tratamiento). Los criterios de valoración de la seguridad incluyeron: i) parámetros de seguridad del laboratorio; ii) acontecimientos adversos; y iii) niveles en sangre de capsaicina purificada. El análisis de la eficacia se realizó con los datos obtenidos diez días después de la operación. El análisis de seguridad se realizó basándose en los datos de seguridad para todo el estudio, incluyendo los periodos de seguimiento de 6 semanas y de 12 semanas. El carácter ciego se rompió en el momento de realizar el análisis de la eficacia. No obstante, la asignación de tratamiento individual solo estaba disponible para el grupo de análisis estadístico. Todo el resto del personal implicado en el estudio, incluidos el investigador, el monitor del estudio y el personal registrado permaneció ciego hasta que se completó todo el estudio.

Se suministró más capsaicina en viales que contenían 5 ml de capsaicina purificada a una concentración de 500 µg/ml. El fármaco del estudio se almacenó a una temperatura entre 15 °C y 25 °C. En las cuatro horas anteriores a la inyección, se usó vehículo para diluir el fármaco a concentraciones finales de capsaicina purificada, del siguiente modo:

Tabla 3

Nivel de dosis	Concentración	Volumen total de la dosis
1000 µg	250 µg	4 ml

5 Cada vial se usó para una administración mediante infiltración únicamente y se marcó adecuadamente. El suministrador de la capsaicina purificada fue FomraTech, Inc., 200 Bullfinch Drive, Andover, MA 01810. Los viales se suministraron a granel al centro del estudio con cada vial marcado de acuerdo con los contenidos del vial. El farmacéutico/profesional de enfermería del estudio, que preparó la inyección, mantuvo el producto en investigación en un armario que se puede cerrar con llave a la temperatura exigida, 15-25 °C. El farmacéutico/profesional de enfermería del estudio mantuvo el carácter ciego del estudio.

10 El vehículo placebo para la capsaicina purificada se suministró en viales que contenían 5 ml. Para cada infiltración se usó anestésico local (lignocaína al 2 %).

15 El estudio fue un estudio de fase II en un solo centro, con distribución al azar, de doble ciego, controlado con placebo de la seguridad y la eficacia de la capsaicina intraoperatoria, cuando se administra junto con anestésico local, en sujetos sometidos a osteotomía transposicional del primer metatarso y fijación para la corrección de la deformidad en valgo del dedo gordo. La dosis de capsaicina usada en el ensayo fue de 1.000 µg.

20 El estudio se diseñó de modo que incluyera a 40 sujetos de evaluación. Se asignaron al azar a veinte (20) al grupo de tratamiento con capsaicina y a veinte (20) al grupo control con placebo. Cada sujeto tuvo seis (6) visitas del estudio: un día de selección (día - 28 a - 1), un día de operación (día 0) y cuatro (4) visitas de seguimiento (programadas para los días 3, 10 y las semanas 6 y 12).

25 El día de la operación (Día 0) se realizó lo siguiente: a) preoperación: antes del inicio de un bloqueo del tobillo se realizó una evaluación de los criterios de inclusión/exclusión. Se asignó al azar a los sujetos aptos, se realizó una evaluación anterior al tratamiento que incluyó evaluaciones de seguridad de laboratorio, medición de las constantes vitales, evaluación EAV del dolor en el juanete diana, medición de la muestra de sangre para determinar la concentración de capsaicina purificada y revisión de los medicamentos concomitantes; b) operación: el investigador inició un bloqueo del tobillo [lidocaína al 0,5 % (hasta un total de 20ml)] para proporcionar anestesia quirúrgica y después se realizó una osteotomía transposicional del primer metatarsiano +/- osteotomía de Akin de la falange proximal de acuerdo con las prácticas y procedimientos normales. Inmediatamente antes del cierre de la herida, el investigador administró lentamente gota a gota la medicación del estudio (4 ml) desde una jeringa en la herida, garantizando una exposición uniforme en el tejido. Después se cerró la herida conforme a las prácticas y procedimientos normales.

35 Postoperación:

40 En las 24 horas después de la administración se registraron las constantes vitales (pulso y presión arterial en posición supina) 1, 2, 4 y 24 horas después de la administración. La evaluación EAV del dolor en el lugar de la operación se realizó a las 1, 4, 8, 12 y 24 horas de la administración. En los casos en los que las mediciones de EAV coinciden con los procedimientos de obtención de muestras de la sangre, se realizó primero la evaluación EAV. Las muestras de sangre para la medición de la concentración de capsaicina se obtuvieron 1, 2 y 4 horas después de la administración. La cantidad de cada muestra de sangre fue 10 ml. Las evaluaciones de seguridad de laboratorio, por ejemplo hematología, bioquímica, análisis de orina, se realizaron a las 24 horas de la administración. Los acontecimientos adversos los comunicó espontáneamente el sujeto y se registraron. En caso necesario se proporcionó al sujeto analgesia de rescate (inicialmente 50 mg de diclofenaco, repetidos a intervalos de 8 horas en caso necesario). Cuando el investigador consideró que el diclofenaco estaba proporcionando un alivio inadecuado del dolor, se proporcionó al sujeto co-codamol 30/500 (30 mg de codeína fosfato + 500 mg de paracetamol), repetidos a intervalos de 4 horas cuando fue necesario. Cualquier uso de medicación de rescate o medicación concomitante se registró en el CRD del sujeto. A las 24 horas de la administración de la medicación del estudio, se dio al sujeto el alta de la clínica.

Seguimiento:

55 Seguimiento (Días 1-10): Después del alta de la clínica, se proporcionó al sujeto una tarjeta diario para los días 1-10 y se le pidió que registrara: evaluación EAV del dolor en el lugar de la operación, realizada todas las mañanas; el tiempo y la cantidad de cualquier medicación de rescate tomada por el sujeto (en cualquier momento), el uso de medicamentos concomitantes (en cualquier momento), los acontecimientos adversos experimentados por el sujeto (en cualquier momento). También se pidió a todos los sujetos que volvieran a la clínica el día 3 y el día 10 después de la operación. En estas visitas a la clínica, el investigador examinó la tarjeta diario del sujeto y resolvió todas las entradas no claras o inconsistentes. Los datos de la tarjeta diarios se transcribieron al CRD del sujeto. El investigador inspeccionó el lugar de la operación para confirmar que se había producido la cicatrización normal de la herida.

Seguimiento (semana 6): Se pidió al sujeto que volviera a la clínica 6 semanas después de la operación. El investigador inspeccionó el lugar de la operación para confirmar que se produce la cicatrización normal de la herida. Se preguntó al sujeto sobre cualquier acontecimiento adverso que haya experimentado desde la última visita a la clínica y cualquier uso de medicación concomitante.

Seguimiento (semana 12): Se pidió al sujeto que volviera a la clínica 12 semanas después de la operación. El investigador inspeccionó el lugar de la operación para confirmar que se produce la cicatrización normal de la herida. Se preguntó al sujeto sobre cualquier acontecimiento adverso que pueda haber experimentado desde la última visita a la clínica y cualquier uso de medicación concomitante. El investigador da el alta al sujeto del estudio.

Los resultados del estudio de bunionectomía demostraron que la capsaicina administrada a una dosis de 1.000 µg en la herida antes del cierre de la herida reducía la puntuación del dolor así como el uso de rescate como se muestra en las figuras 3 y 4. La reducción del rescate se asoció casi siempre con el mantenimiento de la puntuación EAV, es decir, el fármaco nuevo simplemente sustituye al fármaco antiguo (véase la Tabla 4 más adelante).

Tabla 4

Tiempo	Placebo	Capsaicina purificada
1 h	3,3 +/- 2,3	11,1 +/- 7,3
4 h	3,1 +/- 2,2	10,7 +/- 3,6
8 h	19,7 +/- 4,9	5,5 +/- 2,3
12 h	28,1 +/- 9,0	8,2 +/- 3,8
24 h	11,7 +/- 4,6	1,9 +/- 1,0
48 h	19,3 +/- 8,9	5,9 +/- 2,5
72 h	22,9 +/- 9,9	10,6 +/- 3,5
media +/- SEM n 10 placebo, n=11 capsaicina purificada P<0,005 en cada punto de tiempo		

La administración de 1.000 µg de capsaicina antes del cierre de la herida disminuyó el rescate con opioides. Solo el 45 % de los sujetos del estudio asignados al azar para recibir capsaicina requirió rescate (un sujeto requirió rescate a 1 hora, un segundo sujeto requirió rescates a las 4 horas, un tercer sujeto requirió rescate a las 5 horas, un cuarto sujeto requirió rescate a las 8 horas y un quinto sujeto requirió rescate a las 12 horas; 6 sujetos no fueron rescatados en 72 horas (n= 11), mientras que el 80 % de los sujetos del estudio asignados al azar para recibir placebo requirió rescate (un sujeto requirió rescate a la hora, un segundo sujeto requirió rescate a las 2 horas, un tercer sujeto requirió rescate a las 6 horas, un cuarto sujeto requirió rescate a las 8 horas, un quinto sujeto requirió rescate a las 12 horas, un sexto sujeto requirió rescate a las 14 horas, un séptimo y un octavo sujeto requirió rescate a las 16 horas y 2 sujetos no requirieron rescate en 72 horas (n=10) P <0,05).

Ejemplo IV (de referencia)

Estudio de esternotomía media

El objetivo principal del estudio es determinar la cantidad de consumo de opioides y las puntuaciones del dolor postoperatorio tras una esternotomía media para pacientes que están recibiendo capsaicina purificada mediante infiltración y/o inyección. Los sujetos aptos son pacientes sometidos a cirugía cardíaca, pulmonar o mediastínica por cualquier indicación entre las edades de 20 – 70 años. La operación se realiza con anestesia general y se realiza una observación estrecha en la unidad de cuidados de reanimación según la práctica de la institución. Todos los pacientes reciben opioide estándar de atención a demanda para el tratamiento del dolor cuando se les transfiere a la planta. La dosis de capsaicina se administra en los bordes del esternón, el músculo, los tejidos y/o el hueso.

El dolor se evalúa usando la escala EAV de 100 mm en la situación basal, cada 60 minutos comenzando cuando se coloca al paciente por primera vez en una silla a la cabecera de la cama (o desplazándose) durante 24 horas y después cada 4 horas cuando está despierto hasta el alta del hospital. Los diarios del paciente se utilizarán tras el alta durante un periodo de dos semanas.

El criterio de valoración del estudio principal es el tiempo transcurrido hasta la primera petición de opioide postoperatoria. La cantidad de rescate con opioides usada se registra cada 24 horas durante las primeras 2 semanas, los pacientes cumplimentarán un cuestionario del malestar por los síntomas (SDS) relacionados con los opioides.

Ejemplo V (de referencia)

Estudio de colecistectomía laparoscópica

El objetivo principal de este estudio es evaluar la cantidad de consumo de opioides y las puntuaciones del dolor postoperatorias tras una colecistectomía laparoscópica para pacientes a los que se ha administrado capsaicina purificada mediante infiltración y/o inyección. Los sujetos del estudio recibirán una dosis de capsaicina purificada cerca del lugar quirúrgico.

5 Este estudio incluye 40 pacientes (20 asignados al azar para recibir el fármaco del estudio capsaicina y 20 asignados al azar para recibir el fármaco del estudio placebo) entre las edades de 20 – 60 años con cálculos biliares sintomáticos. La operación se realiza con anestesia general y el sujeto se somete a observación estrecha en una  
10 unidad de cuidados de reanimación durante hasta 24 horas y permanece en el hospital (normalmente durante de 1 a 5 días). Todos los pacientes reciben opioide estándar de atención a demanda para el tratamiento del dolor antes del alta y los opioides (que se van a determinar) tras el alta. El dolor se evalúa usando la escala EAV de 10 mm - situación basal, cada 30 minutos hasta la 2ª hora después de la operación, después cada 4 horas las siguientes 12 horas y a las 24 horas y los días 2, 3, 4, 5, 6 y 7. Los diarios del paciente se usan después del alta.

15 El criterio de valoración del estudio principal es el tiempo transcurrido hasta la primera petición de analgesia postoperatoria. La cantidad de rescate con opioides es cada 24 horas durante los primeros 3 días, los pacientes cumplimentan un cuestionario de malestar de los síntomas (SDS) relacionados con los opioides.

Ejemplo VI (referencia)

20 Estudio de reemplazo de rodilla

El objetivo principal del estudio evalúa la cantidad de consumo de opioides y las puntuaciones en la escala del dolor tras la cirugía de reemplazo de rodilla para pacientes que están recibiendo administración de capsaicina purificada mediante infiltración.

25 Este estudio incluye a 80 pacientes (se asignan al azar a 20 pacientes para recibir placebo, se asignan al azar a 20 para recibir 300 µg de capsaicina, se asignan al azar a 20 para recibir 1.000 µg de capsaicina y se asignan al azar a 20 para recibir 2.000 µg de capsaicina). Los sujetos aptos son pacientes sometidos a cirugía de reemplazo de rodilla entre las edades de 20 - 70 años de edad.

30 La operación de reemplazo de rodilla se realiza con anestesia general y se realiza una observación estrecha en la unidad de cuidados de reanimación según la práctica de la institución. Todos los pacientes reciben opioide estándar de atención a demanda para el tratamiento del dolor cuando se les transfiere a la planta. El volumen de la capsaicina administrada en la abertura de la herida durante el cierre varía desde aproximadamente 5 ml a aproximadamente 10 ml.

35 El dolor se evalúa usando la escala EAV de 100 mm en la situación basal, cada 60 minutos comenzando cuando se coloca al paciente por primera vez en flexión/extensión mecánica durante 24 horas y después cada 4 horas cuando está despierto hasta el alta del hospital. Los diarios del paciente se usan tras el alta durante un periodo de dos semanas.

Ejemplo VIII (de referencia)

45 Estudio de mastectomía

La mastectomía produce un dolor significativo y requiere dosis sustanciales de opioides postoperatoriamente. Las técnicas analgésicas que proporcionan un buen control del dolor al tiempo que minimizan los efectos secundarios de los opioides son por tanto muy deseables. El objetivo principal del estudio es determinar la cantidad de consumo de opioides y las puntuaciones postoperatorias del dolor tras la mastectomía para pacientes que están recibiendo capsaicina.

50 El estudio incluye a 80 pacientes (se asigna al azar a 20 pacientes para recibir placebo, se asigna al azar a 20 para recibir 300 µg de capsaicina, se asigna al azar a 20 para recibir 1.000 µg de capsaicina y se asigna al azar a 20 para recibir 2.000 µg de capsaicina). Los pacientes aptos incluyen pacientes sometidos a mastectomía entre las edades de 20-70 años. La operación se realiza con anestesia general y se realiza una observación estrecha en la unidad de cuidados posteriores a la anestesia según la práctica de la institución. Todos los pacientes reciben opioide estándar de atención a demanda para el tratamiento del dolor cuando se les transfiere a la planta.

60 La dosis del fármaco de estudio se administra mediante infiltración en un volumen de aproximadamente 5 ml a aproximadamente 10 ml dentro de la cavidad de la herida durante el cierre.

65 El dolor se evalúa usando la escala EAV de 100 mm en la situación basal, cada 60 minutos comenzando cuando se coloca al paciente por primera vez en flexión/extensión mecánica durante 24 horas y después cada 4 horas cuando está despierto hasta el alta del hospital. Los diarios del paciente se usan tras el alta durante un periodo de dos semanas.

El criterio de valoración principal es el tiempo transcurrido hasta la primera petición de opioide postoperatoria. El rescate de los opioides se produce cada 24 horas durante las primeras 2 semanas, los pacientes cumplimentan un cuestionario de malestar por los síntomas (SDS) relacionados con los opioides.

5 Conclusión

10 La invención se ha descrito de un modo ilustrativo y debe entenderse que se pretende que las realizaciones concretas de las formulaciones de capsaicinoide y los procedimientos de tratamiento descritos en el presente documento sean descriptivos más que limitantes. Se pueden realizar muchas modificaciones y variaciones de las metodologías y formulaciones divulgadas en el presente documento a la luz de las enseñanzas anteriores y se estima que dichas modificaciones obvias están comprendidas dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

## REIVINDICACIONES

1. Una única composición de dosis para su uso en la atenuación del dolor durante al menos un mes en una articulación en un ser humano o animal que sufre artrosis mediante inyección intraarticular de la composición en la articulación después o de forma concurrente con la administración de un anestésico, en la que la composición comprende un capsaicinoide en un vehículo farmacéuticamente aceptable para inyección intraarticular en una cantidad de aproximadamente 1 µg a aproximadamente 5.000 µg de capsaicina o una dosis terapéuticamente equivalente de un capsaicinoide distinto de la capsaicina; en la que el capsaicinoide se selecciona del grupo que consiste en capsaicina, resiniferatoxina, N-vanililnonanamidas, N-vanililsulfonamidas, N-vanililureas, N-vanililcarbamatos, N-[(fenil sustituidas)metil]alquilamidas, N-[(fenil sustituidas)metil]alquilamidas sustituidas con metileno, N-[(fenil sustituidas)metil]-cis-alquenamidas monoinsaturadas, N[(fenil sustituidas)metil]amidas diinsaturadas, 3-hidroxiacetanilida, hidroxifenilacetamidas, pseudocapsaicina, dihidrocapsaicina, nordihidrocapsaicina anandamida y cualquier combinación de los mismos.
2. Una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que:
- a) se administran de aproximadamente 10 a aproximadamente 3000 µg de capsaicina por inyección;
  - b) se administran de aproximadamente 300 a aproximadamente 1.500 µg de capsaicina por inyección; o
  - c) se administran de aproximadamente 400 a aproximadamente 1.200 µg de capsaicina por inyección.
3. Una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que la articulación se selecciona del grupo que consiste en rodilla, codo, cadera, esternoclavicular, temporomandibular, hombro, mano, pie, espinal, carpiana, tarsiana, muñeca, tobillo y disco intervertebral.
4. Una composición para su uso de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en la que el dolor se asocia con:
- a) artrosis de la cadera y el capsaicinoide se administra por vía intraarticular en la cadera;
  - b) artrosis del hombro y el capsaicinoide se inyecta por vía intraarticular en el hombro;
  - c) artrosis de la columna vertebral y el capsaicinoide se inyecta por vía intraarticular en la columna vertebral.
  - d) artrosis del codo y el capsaicinoide se inyecta por vía intraarticular en el codo;
  - e) artrosis del pie y el capsaicinoide se inyecta por vía intraarticular en el pie; o
  - f) artrosis de la mano y el capsaicinoide se inyecta por vía intraarticular en la mano.
5. Una composición para su uso de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en la que la dosis de capsaicinoide es:
- a) de aproximadamente 1 a aproximadamente 3.000 µg;
  - b) de aproximadamente 20 a aproximadamente 300 µg;
  - c) de aproximadamente 35 a aproximadamente 200 µg; o
  - d) 100 µg.
6. Una composición para su uso de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en la que la inyección de capsaicinoide por vía intraarticular en la articulación atenúa el dolor que emana de la articulación durante:
- a) al menos 3 meses; o
  - b) hasta seis meses.
7. Una composición para su uso de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en la que dicho vehículo farmacéuticamente aceptable:
- a) es un vehículo acuoso seleccionado del grupo que consiste en inyección de cloruro sódico, inyección de Ringer, inyección de dextrosa isotónica, inyección de agua estéril, inyección de Ringer lactato y dextrosa y cualquier combinación o mezcla de los mismos; y/o



- b) comprende un agente seleccionado del grupo que consiste en agentes antimicrobianos, agentes isotónicos, tampones, antioxidantes, anestésicos locales, agentes de suspensión y de dispersión, agentes emulsionantes, agentes secuestrantes, agentes quelantes y cualquier combinación de los mismos.
- 5 8. Una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, en la que el vehículo farmacéuticamente aceptable comprende aproximadamente 20 % de PEG 300, histidina aproximadamente 10 mM y aproximadamente 5 % de sacarosa en agua para inyección.
- 10 9. Una composición para su uso de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en la que el capsaicinoide se inyecta en forma de micropartículas inyectables.
- 15 10. Una composición para su uso de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, que además comprende un anestésico local que se puede administrar antes o de forma concurrente con el capsaicinoide en una cantidad y localización eficaz para atenuar un efecto hiperalérgico inicial del capsaicinoide.
- 20 11. Una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 10, en la que el anestésico local se selecciona del grupo que consiste en dibucaína, bupivacaína, ropivacaína, etidocaína, tetracaína, procaína, clorocaína, prilocaína, mepivacaína, lidocaína, xilocaína, 2-cloroprocaína y sales de adición de ácido o mezclas de los mismos.
- 25 12. Una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 10 o la reivindicación 11, en la que el anestésico local se administra mediante inyección directa en el lugar en el que se inyecta el capsaicinoide.
- 30 13. Una composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que además comprende fenol que se puede administrar antes o de forma concurrente con el capsaicinoide en una cantidad y localización eficaz para atenuar un efecto hiperalérgico inicial del capsaicinoide.
- 35 14. Una composición para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que dicho capsaicinoide es capsaicina o resiniferatoxina.
- 40 15. Una composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en la que dicho capsaicinoide es al menos aproximadamente 97 % de transcapsaicina o capsaicina.
- 45 16. Una composición para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que además comprende una cantidad eficaz de un analgésico.
- 50 17. Una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 16, en la que el analgésico se selecciona del grupo que consiste en aurotiomalato sódico, agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINE), analgésicos opioides, derivados de para-aminofenol y salicilatos.
18. Una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 16, en la que el AINE se selecciona del grupo que consiste en naproxeno, diclofenaco, flurbiprofeno, ibuprofeno, ketoprofeno, ketorolaco y sales farmacéuticamente aceptable de los mismos.
19. Una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 17, en la que el opioide se selecciona del grupo que consiste en codeína, dextropropoxifeno, dihidrocodeína, morfina, diamorfina, hidromorfona, hidrocodona, metadona, petidina, oxicodona, levorfanol, fentanilo, alfentanilo y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
20. Una composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, en la que la articulación está en un ser humano.
21. Una composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, en la que la articulación es una rodilla.

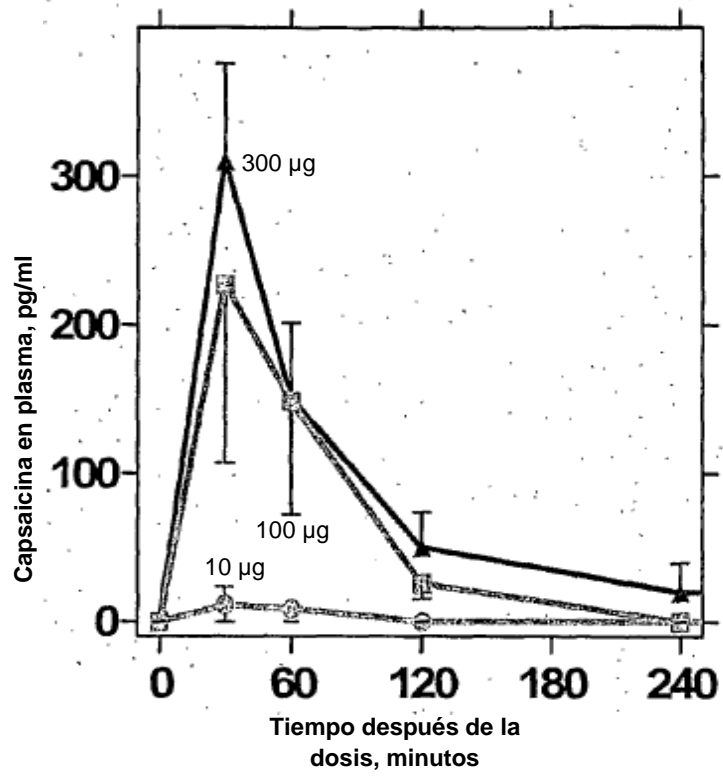


Figura 1

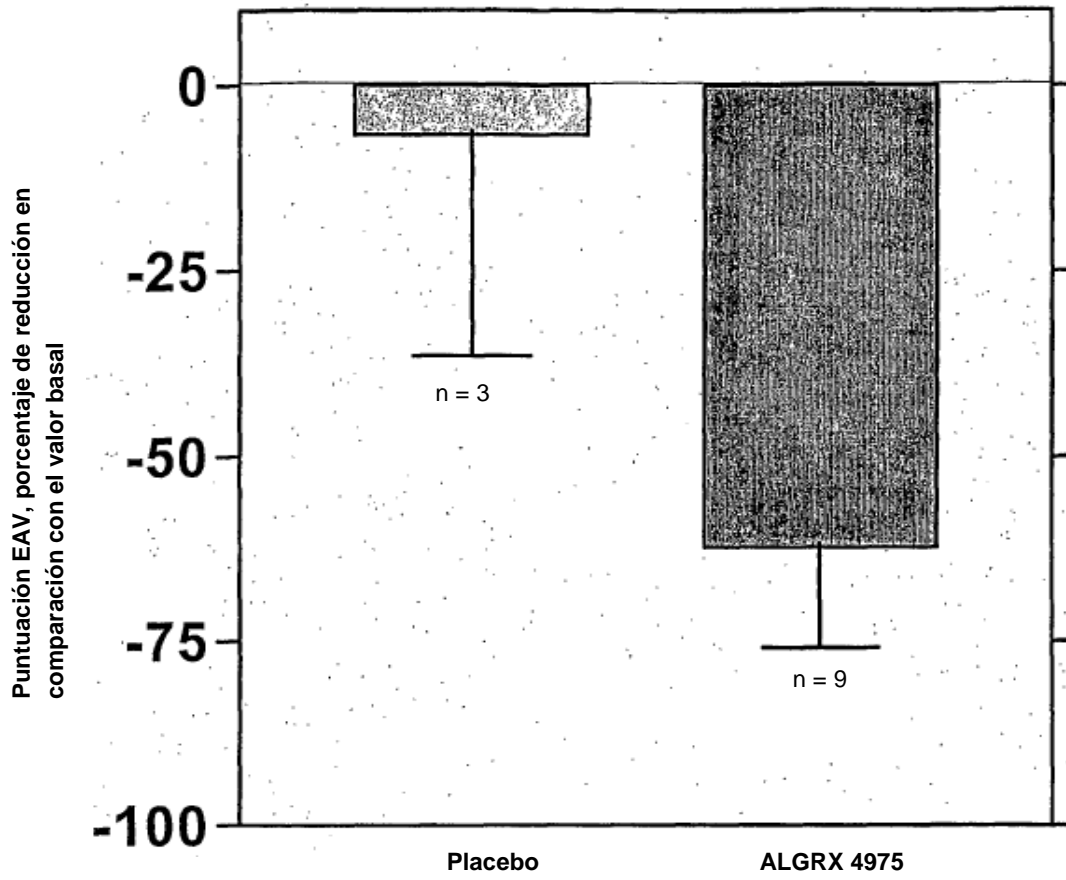
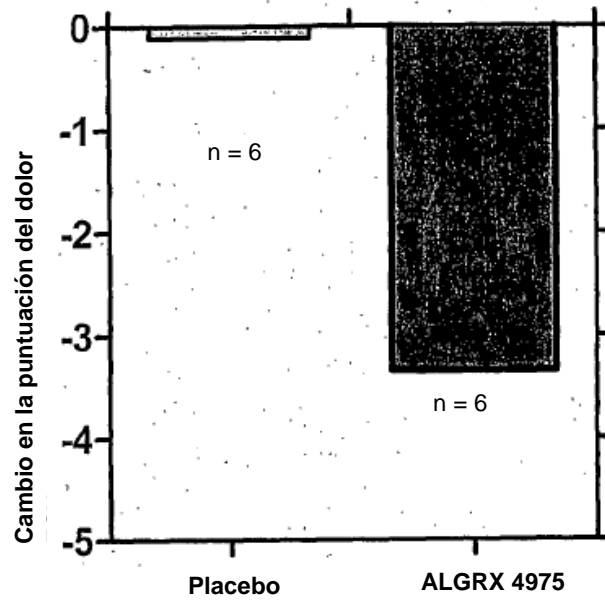


Figura 2



Cambio en la puntuación del dolor ECN a las tres semanas de la administración,  $P = 0,05$

Puntuación ECN final, placebo = 7,30, ALGRX 4975 = 3,97,  $P = 0,03$

Figura 3

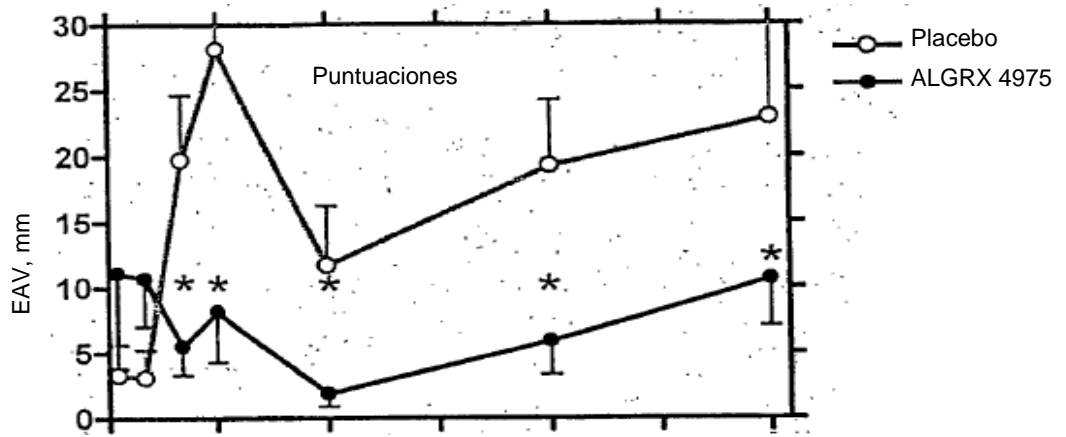
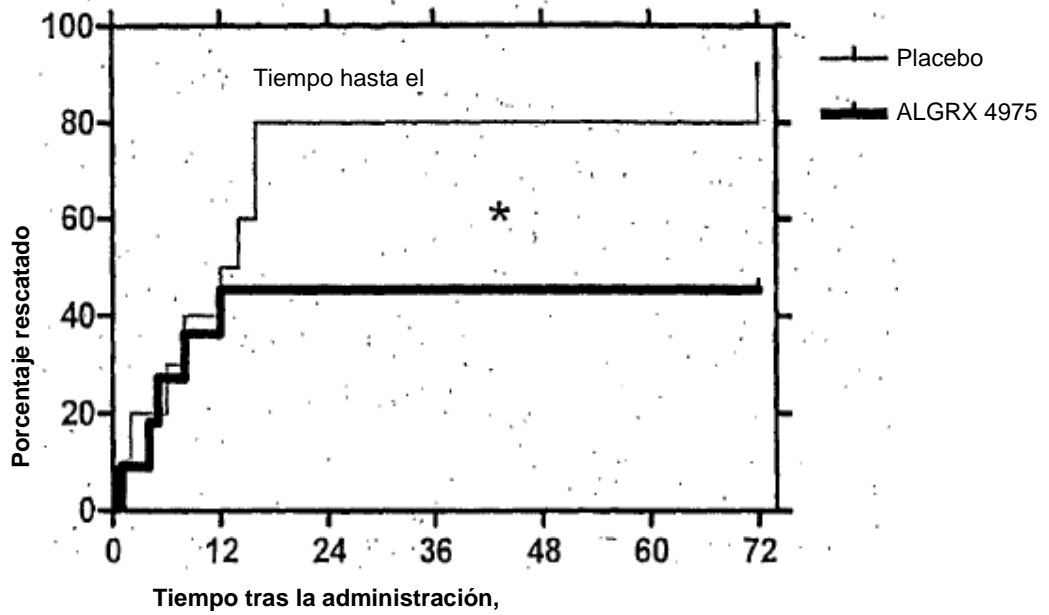


Figura 4



\*p < 0,05 en comparación con el placebo;

- todos los pacientes con bloqueo con lidocaína durante la cirugía

Figura 5