

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
29. Juni 2006 (29.06.2006)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2006/066419 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

A61K 31/357 (2006.01) A61P 23/00 (2006.01)
A61K 31/165 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/CH2004/000750

(22) Internationales Anmeldedatum:

22. Dezember 2004 (22.12.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **MESTEX AG** [CH/CH]; Bellerivestrasse 49, CH-8008 Zürich (CH).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **MEYER, Dominik** [CH/CH]; Bellerivestrasse 49, CH-8008 Zürich (CH).

(74) Anwalt: **LUSUARDI, Werther**; Dr. Lusuardi AG, Kreuzbühlstrasse 8, CH-8008 Zürich (CH).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,

AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: MIXTURE OF A VANILLOID RECEPTOR AGONIST AND A SUBSTANCE INHIBITING NERVE REGENERATION, USE THEREOF FOR PRODUCING A PAINKILLER, AND METHOD FOR APPLYING SAID PAINKILLER

(54) Bezeichnung: MISCHUNG EINES VANILLOIDREZEPTORAGONISTEN MIT EINER NERVENREGENERATIONSHEMMENDEN SUBSTANZ, IHRE VERWENDUNG FÜR DIE HERSTELLUNG EINES SCHMERZMITTELS UND VERFAHREN ZUR APPLIKATION DIESER MITTEL

(57) Abstract: The invention relates to a mixture comprising a vanilloid receptor agonist and a substance inhibiting nerve regeneration. Said mixture is especially suitable as a painkiller.

(57) Zusammenfassung: Die Mischung umfasst einen Vanilloidrezeptoragonisten mit einer nervenregenerationshemmenden Substanz. Sie eignet sich insbesondere als Schmerzmittel.



WO 2006/066419 A1

Mischung eines Vanilloidrezeptoragonisten mit einer nervenregenerationshemmenden Substanz, ihre Verwendung für die Herstellung eines Schmerzmittels und Verfahren zur Applikation dieses Mittels.

Die Erfindung bezieht sich auf die Mischung eines Vanilloidrezeptoragonisten (untenstehend auch "Vanilloide" genannt) mit einer nervenregenerationshemmenden Substanz (untenstehend auch "Inhibitor" genannt), ihre Verwendung zur Herstellung eines Mittels (untenstehend auch „Substanzkombination“ zur Behandlung von Schmerzen und mögliche Verfahren zur systemischen, regionalen, topischen oder lokalen Einnahme oder Verabreichung, oder Applikation/Injektion dieses Mittels. Ferner wird die Anwendung kombiniert mittels rein systemischer (peroral, transcutane Injektion oder ähnliches) oder lokaler/regionaler (transmuscosal, transcutan, injiziert) Einnahme/Applikation von zweien oder mehreren Komponenten.

Die erfindungsgemässe Mischung eignet sich zur Verlängerung der Wirkung von Vanilloidrezeptoragonisten insbesondere für den Vanilloidrezeptor Typ I (z.B. Resiniferatoxin) zur dauerhaften Therapie jeglicher Form von Schmerzen, welche von nociceptiven Fasern weitergeleitet werden, insbesondere auch neurogene Schmerzen. Ferner kann die Substanzkombination dazu dienen jegliche andere Wirkung von Vanilloidrezeptoragonisten wie Thermoregulation oder andere bekannte Effekte zu verlängern durch Hemmung der Regeneration der betroffenen Nerven.

Exemplarisch wird unten die Verwendung dieser Mischung vor allem anhand der Behandlung von Gelenkschmerzen ausgeführt, sie soll aber für jegliche Form von Schmerzen gelten. Von Gelenken ausgehende Schmerzen haben ihren Ursprung häufig im Bereich der Gelenkkapsel oder im gelenknahen Bereich des Knochens. Dabei können viele Ätiologien in Frage kommen, z.B. arthrotische oder arthritische Krankheitsformen, mechanische oder andere Reizung der gelenknahen Knochenoberfläche, Reizung oder Verletzung der Gelenksbandstrukturen, Infekte, autoimmune Prozesse, u.s.w. In allen Fällen, welche im Rahmen dieser Erfindung von Interesse sind, gehen die entstehenden Schmerzen von nociceptiven Nervenfasern im gelenknahen Bereich aus. Nociceptive Nervenfasern werden auch als C-Fasern und A-

delta Fasern bezeichnet. Wird in ein so erkranktes Gelenk eine analgetische Substanz (z.B. Lokalanästhetika, Vanilloidrezeptoragonisten oder Morphine) injiziert, so werden die Beschwerden des Patienten gelindert. Allerdings haben die heute gebräuchlichen Substanzen eine nur beschränkte Wirkdauer, weshalb die Beschwerden meistens zurückkehren.

Zur Therapie schmerzhaft erkrankter Gelenke werden heute generell folgende Verfahren angewendet:

- Physiotherapie/Bewegungstherapie
- Systemische analgetische/antiphlogistische Therapie (etc.)
- Lokale analgetische/antiphlogistische Verfahren (etc.)
- Operative Verfahren:
 - Arthroskopisch: Debridement, Gelenkstoilette, etc.
 - Offen/Mini-offen: Gelenkersatz, Gelenkversteifung, etc.

In der Literatur wurden auch schon eine Reihe von bekannten Substanzen zur Therapie schmerzhafter, entzündlicher Gelenke vorgeschlagen, insbesondere:

- Injektion von Capsaicinen
- Osmiumsäure oder radioaktive Substanzen wie Technetium 99, welche zu einer Synoviorthese führen
- Injektion von Lokalanästhetika, Hyaluronsäurepräparaten (etc.)
- Injektion von Antiphlogistika
- Injektion von Kontrastmitteln zur Gelenksdiagnostik
- Gelenkspülung zur Gelenkstoilette
- Gelenkferne chemische, thermische, elektrische oder chirurgische Ablation der gelenksversorgenden Nerven.

So besteht beispielsweise beim bekannten Verfahren der Synoviorthese der Nachteil der Zerstörung der molekularen Strukturen, insbesondere Denaturierung der Proteine, welche im Prozess der Arthritis und z.T. auch Arthroseentwicklung als Entzündungsauslöser wirken. Dabei entsteht eine Fibrose der Gelenkkapsel welche weniger entzündlich und somit auch weniger schmerzhaft ist. Gleichzeitig wird durch die bei der Synoviorthese auftretende Fibrose des Gelenkes die zumeist vorhandene und

dabei ebenfalls zu behandelnde Hyperämie vermindert, woraus sich ebenfalls therapeutischer Nutzen ergibt. Die fibrotische Vernarbung nach Synoviorthese kann aber zu einer verminderten Beweglichkeit des Gelenkes führen, sowie zu einer verminderten Produktion von Synovialflüssigkeit und zur Zerstörung des Gelenkknorpels. Diese unerwünschte Fibrose der Gelenkscapsel sollte vermieden und nur die sensible Innervation des Gelenkes ausgeschaltet werden.

Aus der EP-B 0 998 288 CAMPBELL ist die Verwendung von Capsaicin und Analogen davon zusammen mit einem Lokalanästhetikum bekannt. Capsaicin hat eine stark brennende Sensation zur Folge, so dass diese nur durch eine simultane oder sequentielle Verabreichung eines Lokalanästhetikums gelindert werden kann. Lokalanästhetika haben eine antagonistische Wirkung zu Capsaicin, welche die Wirksamkeit des Capsaicins herabsetzen, dies wiederum führt dazu, dass eine grössere Dosierung bzw. eine höhere Konzentration von Capsaicin notwendig ist, wenn diese zusammen mit einem Lokalanästhetikum verwendet wird. In der so benötigten Dosierung hat Capsaicin den Effekt, dass eine entzündliche Reaktion verursacht wird und bei Anwendung im Gelenk ein Knorpelschaden verursacht wird. Eine kombinierte Verwendung der hier beanspruchten Substanzkombination mit Lokalanästhetika zur Reduktion der Schmerzen bei Injektion ist aber durchaus möglich.

Aus der US 6,326,020 KOHANE TE AL. ist die Verwendung eines Vanilloidrezeptoragonisten zusammen mit einem Natrium-Kanal-Blocker vom Typ von Tetrodotoxin bekannt „site 1 sodium channel blocker,“ zur Erzielung einer Nervenblockade bekannt. Diese Klasse von Substanzen hat jedoch lediglich eine zusätzliche toxische Wirkung auf die Nerven, nicht aber eine wirkungsverlängernde Wirkung im Sinne dieser Erfindung.

Alle bisher verwendeten Substanzen und Verfahren führen nur zu einer relativ kurzfristigen oder unvollständigen Schmerzfremheit oder verursachen bleibende Schädigungen am Gelenk.

Hier will die Erfindung Abhilfe schaffen. Durch die Mischung des Vanilloidrezeptoragonisten mit einer nervenregenerationshemmenden Substanz kann die notwendige Dosierung des neurotoxischen Vanilloidrezeptoragonisten deutlich

reduziert werden und damit auch die Nebenwirkungen wie ein schmerzhaftes Brennen bei Injektion, lokale Entzündung sowie Schäden am Gewebe wie z.B. Knorpelschaden am Gelenk. Bei Injektion bei einem sensiblen Patienten oder an einer schmerzhaften Stelle kann fakultativ vor, mit oder nach Injektion der hier beanspruchten Substanzen eine lokal-anästhetische Substanz, z.B. Lidocain, injiziert werden (gemäss Campbell et al.). Ein Weg diese Symptome und Nebenwirkungen weiter zu reduzieren sowie die Effizienz der Therapie zu steigern besteht darin, eine oder beide oder mehrere der Wirksubstanzen durch geeignete galenische Formulierungen verzögert freizusetzen.

Die Erfindung löst die gestellte Aufgabe mit einer Mischung gemäss den Merkmalen des Anspruchs 1, der Verwendung einer solchen Mischung gemäss den Merkmalen des Anspruchs 40 sowie einem Verfahren zur Behandlung von Gelenkschmerzen oder anderen Schmerzen gemäss den Merkmalen des Anspruchs 48.

Die Wirkung von Vanilloidrezeptoragonisten (als Schmerzmittel, lokal oder systemisch, topisch oder auf irgendeine Weise in den Körper gebracht) ist reversibel durch Heilung der Nerven, insbesondere der C- und A-delta Fasern. Durch Zugabe von nervenregenerationshemmenden Substanzen (lokal oder systemisch, topisch oder im Körper) wird die Wirkung des Schmerzmittels überraschenderweise verstärkt und / oder verlängert.

Erfindungswesentlich ist die Erkenntnis, dass Vanilloidrezeptoragonisten die rezeptortragenden Nerven schädigen, so dass diese keine Reizantwort mehr weiterleiten können. Dadurch wird der selektiv geschädigte Nerv (z.B. eine C-Faser oder eine C-Faser-Endigung) empfindlicher für die nervenregenerationshemmenden Substanzen, welche z.B. durch Blockade des tubulären und oder axonalen Transportsystems, durch Tubulusaggregation oder Aggregationshemmung, Tubuluspolymerisation oder Tubulusdepolymerisation, Tubulusschädigung durch andere die Neurotubuli oder Tubulin beeinträchtigenden Mechanismen, oder durch tubulären oder axonalen retrograden „Suizidtransport“ die Nervenregeneration hemmen und die Nervenhomöostase beeinträchtigen. Dadurch wird nicht nur die Nervenregeneration gehemmt, sondern der Nerv auch teilweise abgetötet und ein Abbau des Nerven induziert, wodurch kein Nachwachsen, Neuwachsen, Regeneration oder Aussprossen mehr möglich ist oder dieses deutlich reduziert wird.

Ein wesentlicher Aspekt der Erfindung ist, dass die nervenregenerationshemmende Substanz überraschenderweise bereits bei einer sehr geringgradigen Schädigung der sensiblen Nervenfasern durch den Vanilloidrezeptoragonisten in den Nerven eindringen und so eine Wirkung im Sinne des Vanilloidrezeptoragonisten hervorrufen kann, in einer Dosierung oder Konzentration welche für beide Substanzen alleine nicht den gewünschten Effekt hätte. Durch die selektive Wirkung des Vanilloidrezeptoragonisten wird der Nerv so geschädigt, dass die regenerationshemmende Substanz bereits ihre Wirkung entfalten kann, während andere, nicht für Vanilloide sensible Fasern geschont bleiben. Daher ist es besonders effizient, beide Substanzen als Gemisch zu applizieren oder zu injizieren, da auf diese Weise sowohl örtlich dieselben Nerven geschädigt werden können als auch zeitlich die Substanzen die zu behandelnden Nerven und Nervenendigungen oder auch Ganglien oder Nervenzellen gleichzeitig in gewünschter Weise schädigen können. Diese Therapie ist in erster Linie für die Schmerztherapie entwickelt worden. Da nicht alle nervenregenerationshemmenden Substanzen an demselben Ort an den neuronalen Tubuli angreifen hat es sich als vorteilhaft erwiesen zwei oder mehrere verschiedene Tubulus-Gifte, z.B. Taxol mit Vincristin zu mischen. Ferner kann ein noch teilweise funktioneller Nerv keine neuen empfindlichen Rezeptoren an die Nervenendigung transportieren und bleibt so unsensibel.

Wie bereits oben erwähnt ist auch die Kombination beider (oder mehrerer) Substanzen systemisch, nur einer Substanz systemisch und die andere Substanz lokal (auch topisch auf Haut oder Schleimhaut) oder regional sowie beider (oder mehrerer) Substanzen lokal (auch topisch auf Haut oder Schleimhaut) oder regional denkbar, gleichzeitig oder zeitlich versetzt (in diesem Falle sollte vorzugsweise zuerst der Vanilloidrezeptoragonist, dann die regenerationshemmende Substanz verwendet werden) oder verzögert appliziert werden. Ferner ist die Zubereitung einer oder beider oder mehrere der Komponenten der Mischung mit/als zeitlich verzögerte oder gesteuert freisetzenden pharmakologischen Zubereitungen oder Trägermedien möglich und sinnvoll.

Die mit der Erfindung erzielbaren Vorteile sind die folgenden:

- Die lokale Anwendung von Vanilloidrezeptoragonisten und/oder Inhibitoren führt zu einer hauptsächlich lokalen Wirkung erlaubt die systemischen und regionalen

Nebenwirkungen zu reduzieren, insbesondere auch die benötigte Menge der Substanzen.

- Die Kombination der beiden Substanzen wirkt synergistisch und verbessert Effizienz und Wirkungsdauer beider Einzelsubstanzen.
- Die lokale Anwendung von Vanilloidrezeptoragonisten kann die zu behandelnden Nerven lokal erreichen, die systemische Verabreichung der regenerationshemmenden Substanz erreicht, dass der entsprechende Nerv auf seiner gesamten Länge der Hemmung ausgesetzt wird was sich günstig auf die Wirkungsverlängerung und -Verstärkung auswirken kann. Durch die systemische Anwendung können lokale Nebenwirkungen verringert werden.
- Die systemische Anwendung von Vanilloidrezeptoragonisten und Analoga, insbesondere neueren, oral anwendbaren Substanzen, hat den Vorteil dass keine gezielte Applikation notwendig ist und lokale Nebenwirkungen reduziert, sowie die betroffenen Nervenstrukturen auf ihrer gesamten Länge erreicht werden können. Die zusätzliche lokale Inhibition mittels regenerationshemmenden Substanzen verhindert die lokale Regeneration.
- Die systemische Anwendung von Vanilloidrezeptoragonisten und Analoga, insbesondere neueren, oral anwendbaren Substanzen zusammen mit regenerationshemmenden Substanzen hat den Vorteil, dass keine gezielte Applikation notwendig ist und lokale Nebenwirkungen reduziert werden. Sämtliche Substanzen können aber auch zusammen oder getrennt intravenös, intra-arteriell, intraperitoneal, subcutan percutan (auch Schleimhäute und Urothel), peroral, inhaliert oder ähnlich verabreicht werden. Der Vorteil der systemischen Anwendung ist, dass die betroffenen Nervenstrukturen auf ihrer gesamten Länge erreicht werden können und mehrere Schmerzlokalisationen gleichzeitig behandelt werden können. Die zusätzliche lokale Inhibition mittels regenerationshemmenden Substanzen kann fakultativ verabreicht werden und verhindert die lokale Regeneration, alternativ oder zusätzlich kann auch lokal ein Vanilloidrezeptoragonist verwendet werden.
- Das Verfahren ist durch Nicht-Spezialisten durchführbar.
- Das Verfahren ist mit einer dünnen, auch nicht-arthroskopischen Nadel durchführbar.

- Das Verfahren ist nicht infektionsgefährdend, im Gegensatz zum beliebten Verfahren der Cortisoninjektion, welches stark lokal infektionsfördernd ist, da Cortison lokal das Immunsystem hemmt.
- Das Verfahren führt zu einer sensiblen Denervation, d.h. einer Ausschaltung von schmerzleitenden Nerven.
- Erweiterung der Gelenksbeweglichkeit durch Aufhebung der schmerzhaften Bewegungseinschränkung im Gegensatz zur Synoviorthose, bei welcher durch die entstehende Kapselfibrose eine Bewegungseinschränkung erfolgt.
- Positive Vorbereitung für eine spätere Arthroplastik bei Anwendung an einem Gelenk. Durch die stimulierende Wirkung der wieder stattfindenden Belastung ohne Schmerz wird die Knochenbildung in der Extremität insbesondere in Gelenknähe gefördert und der gelenknahe Knochen erhält eine für den späteren Halt einer Prothese vorteilhaftere Struktur.
- Keine lokale Fettgewebeeresorption (Lipolyse)
- Keine Schwächung von kollagenen Sehnen/Band/Kapsel-Strukturen.
- Durch die hochselektive Wirkung von Vanilloidrezeptoragonisten tritt keine motorische Beeinträchtigung ein, egal wo die Substanz gespritzt wird.
- Durch die hochselektive Wirkung von Vanilloidrezeptoragonisten tritt keine proprioceptive Beeinträchtigung ein, egal wo die Substanz gespritzt wird.

Die Erfindung wird im folgenden für die Anwendung beim Menschen beschrieben, die angegebenen Dosierungen beziehen sich somit auf die Humanapplikation. Die Erfindung eignet sich aber auch für den Veterinärbereich oder im experimentellen Rahmen im Labor, wobei dort Anpassungen in der Dosierung vorgenommen werden müssen in Abhängigkeit vom Körpergewicht des jeweiligen Tieres.

Intraartikuläre Anwendung:

Bei dieser Anwendung wird die Gelenkkapsel oder der Gelenkschmierbeutel dazu verwendet die Wirkung der beanspruchten Substanz-Kombination auf den Ort der Schmerzentstehung zu konzentrieren und dadurch lokal eine höhere Konzentration beider oder einer der Komponenten zu erlauben, als es ohne die schützende Gelenkkapsel oder den Gelenkschmierbeutel in der gleichen Konzentration und Verträglichkeit möglich wäre und gleichzeitig die Gefäß-/Nervenstrukturen und andere

Strukturen in der Nähe des Gelenkes verhältnismässig zu schonen. Somit wird eine langfristige Linderung der vom dem erkrankten Band-Kapsel-Gelenk-Komplex ausgehenden Schmerzempfindung durch Hemmung oder Ausschaltung der Reizleitung erlangt. Dieses Verfahren kann sowohl präventiv oder therapeutisch angewandt werden.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform wird zusätzlich zur Substanzkombination ein Röntgenkontrastmittel, z.B. ein Bariumzusatz oder ein MRI-Kontrastmittel verwendet, so dass eine bildgebende Kontrolle der Verteilung Der Substanzkombination im intrakapsulären Raum möglich ist.

Als Kontrastmittel können je nach Verfahren folgende Substanzen verwendet werden:

Röntgen, CT: Jodhaltige Substanzen, z.B. trijodierte Benzoate oder Iopamidol,

idealerweise 30 - 80g/100ml oder

z. B. 5 - 10% eines anderen Kontrastmittels, z.B. Barium.

MRI: z.B. Gadolinium, z.B. pro 1ml: 469,01mg Gadopentat Dimeglumid, 0,99mg Meglumin, 0,4mg Diethylentriamin-pentaacetat.

Bei einer weiteren Ausführungsform wird zusätzlich zur Substanzkombination eine antibiotische, desinfizierende und/oder sterilisierende Substanz beigelegt.

Bei einer weiteren Ausführungsform wird zusätzlich zur Substanzkombination ein visköser Zusatzstoff, z.B. Glycosaminoglycan, Chondroitinsulfat und / oder Hyaluronsäure und vergleichbare Substanzen, vorzugsweise mit einer Konzentration von 0,1-50,0 mg/ml Injektionslösung verwendet, was zu einer mechanischen Gleitverbesserung des Gelenkes führt und Schmerzen bei Injektion vermindert. Ferner ist eine Wirkungsverbesserung und –Verlängerung gefunden worden.

Bei einer weiteren Ausführungsform wird zusätzlich zur Substanzkombination ein Vasokonstriktor verwendet, vorzugsweise Adrenalin, Noradrenalin oder andere, ähnliche, vorzugsweise alpha-adrenerge Vasokonstriktoren. Mit Adrenalin kann die Gesamtdosis der Wirksubstanzen um zirka den Faktor 1.5-5 gesteigert werden, da so die systemische Wirkung durch die verminderte Resorption reduziert wird. Die Adrenalinkonzentration kann 1:10'000 bis 1:80'000 bis 1:200'000 betragen. Die Gesamtdosis an Adrenalin liegt bei < 0,25 mg. Eine 50 ml Lösung von 1:200'000 Adrenalin enthält 0,25 mg Adrenalin.

Bei einer weiteren Ausführungsform der Erfindung wird zusätzlich zur Substanzkombination eine antiphlogistisch wirkende Substanz verwendet, z.B. nicht-steroidale Antirheumatika wie COX-2 Hemmer, Acetylsalicylsäure, u.s.w.

Bei einer weiteren Ausführungsform wird zusätzlich zur Substanzkombination oder einer der Komponenten davon ein Lokalanästhetikum verwendet um:

- a) nur den Stichkanal zu analgesieren.
- b) die Region der Mittelapplikation zu analgesieren.
- c) den auszuschaltenden Nerven zu analgesieren,
- d) das Rückenmark zu analgesieren
- e) die Oberfläche (Haut oder Mucosa oder Urothel oder Darm) auf welche die Substanz(en) aufgetragen werden sollen zu analgesieren.

Das Lokalanästhetikum oder Bestandteile der oder die gesamte Substanzkombination kann dabei sofort freigesetzt werden oder in geeigneter galenischer Form verzögert freigesetzt werden.

Bei einer weiteren Ausführungsform wird zusätzlich zur Substanzkombination ein Steroid verwendet, um beim allfälligen Auftreten einer entzündlichen Reaktion diese zu kontrollieren. Ausserdem kann man damit eine eher kausale Behandlung von schmerzhaften, entzündlichen Gelenkserkrankungen hinzufügen, welche die symptomatische, neurolytische Therapie unterstützt. Als besonders geeignet hat sich Betamethason erwiesen; z.B. 5 mg Betamethason als Dipropionat (kristalline Suspension) und 2 mg Betamethason als Dinatriumphosphat (Lösung in 1 ml, kann der total zu injizierenden Menge beigelegt werden). Diese Lösung ist äquivalent zu 45/23 mg Prednison/Prednisolon.

Bei einer weiteren Ausführungsform wird zusätzlich zur Substanzkombination Glycerin als Lösungsmittel verwendet. Glycerin besitzt ebenfalls neurotoxische Eigenschaften (insbesondere aber wenn es intraneural gespritzt wird). Im weiteren besitzt Glycerin eine Schmierfähigkeit für das Gelenkes, so dass auch eine physikalische Wirkung auftritt. Die Konzentration an Glycerin beträgt vorzugsweise zwischen 10 und 95 %.

Bei einer weiteren Ausführungsform wird zusätzlich zur Substanzkombination Calcium Ca^{2+} oder vergleichbare Ionen in einer Konzentration höher als physiologisch vorhanden, im Lösungsmittel verwendet und gleichzeitig oder verzögert freigesetzt. Calcium ist für die Wirkung der Vanilloidrezeptoragonisten notwendig und verbessert deren Wirkung wenn in überphysiologischer Konzentration vorhanden. Die Konzentration an Calcium beträgt vorzugsweise $>2\text{mMol}$, insbesondere $>4\text{mMol}$.

Bei einer weiteren Ausführungsform wird ein am Wirkort ein veränderter pH erzeugt, vorzugsweise durch Mischen des Vanilloidrezeptoragonisten mit einem geeigneten gepufferten Medium. Bei einer Verschiebung des pH kann ein verändertes Wirkprofil erzeugt werden. Bei einem pH kleiner als 7,4 ist die Wirkung des Vanilloidrezeptoragonisten verstärkt, bei einem pH grösser als 7,4 ist die Schmerzhaftigkeit der Injektion deutlich reduziert.

Bei einer weiteren Ausführungsform ist daher mittels geeigneten Puffermedien, welche auch verzögert freigesetzt werden können, durch Mikroenkapsulierung oder in fester Form, z.B. Pulver oder als Implantate wie Knochenersatzmaterial, der pH zuerst bei Applikation oder Injektion höher als 7,4 eingestellt und sinkt danach, vorzugsweise innerhalb von Minuten bis Stunden unter 7,4 ab. Als Lösungsmedium kann anstelle von Glycerin auch Wasser, Kochsalzlösung, Sodiumiothalamate, Iophendylat, Ricin, Polyethylenglycol oder Propylenglycol verwendet werden. Der Vorteil von Glycerin als Lösungsmittel ist, dass dieses hyperbar und an sich auch schon etwas neurotoxisch ist.

Einige Stoffe haben sich als wirkungsverstärkend für die Substanzkombination erwiesen, so z.B. Kalzium (insbesondere in einer Konzentration >2mM, vorzugsweise >4mM, Magnesium, Antioxidantien, Preservative und Excipienten, insbesondere Natriumbisulfit (> 0,2 %), NaHSO₃, Ammonium-Verbindungen, wie Ammoniumsulfat (NH₄)₂SO₄, 2 – 10 (-30%), Polysorbat 80 (PS80) 0,025 mg/ml.

Die Substanzkombination ist bevorzugt in einem körperverschmelzbaren Lösungsmittel gelöst und wird zweckmässigerweise in einer Volumenmenge injiziert, welche dem verfügbaren Platz im zu behandelnden Gelenk entspricht, so dass dieses sich leicht bis prall füllt. Damit wird der Vorteil einer optimalen lokalen Verteilung der Substanzkombination erreicht. Es ist aber auch möglich weniger Flüssigkeit zu injizieren, dann muss aber das Gelenk gut bewegt werden zur besseren Verteilung der Substanzkombination.

Das in den intrakapsulären Bereich zu injizierende Flüssigkeitsvolumen kann von 0,1 bis 150 ml betragen. Für ein Fingergelenk genügen etwa max. 1ml, für das Schultergelenk max. 10 ml, für das Kniegelenk max. etwa 30 - 50 ml, bevorzugt aber nicht über 2ml.

Die Dosierung der Substanzkombination hängt von der Lokalisation und Indikation ab.

Systemische Anwendung

Bei dieser Anwendung der Substanzkombination oder Teilen davon wird per oral zusätzlich ein Antiemetikum verwendet.

Bei einer bevorzugten Anwendung der Substanzkombination wird bei der systemischen Anwendung per oral zusätzlich eine magenschonende Substanz verwendet, z.B. ein Protonenpumpenhemmer.

Topische Anwendung

Bei einer weiteren Ausführungsform wird die erfindungsgemässe Mischung mit einem geeigneten lokalen Patch oder Pflaster appliziert,

Bei einer weiteren Ausführungsform wird die erfindungsgemässe Mischung als Gel, Salbe, Creme, Tinktur oder ähnlichem, fakultativ mit einer permeationsfördernden Substanz, beispielsweise Ethoxyethylendiglycol, gereinigtes Phosphatidylcholin Propyleneglycoldipelargonate (DPPG) oder mit glycolysierten, ethoxylierten Glyceriden zusammen appliziert.

Bei einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden ein Teil oder beide Teile der Substanzkombination mittels Iontophorese oder Mikroinjektion (Luft oder hydraulisch oder als Puder) oder ähnlichen Verfahren mit geeigneten üblichen Medien durch die Haut oder Schleimhaut transportiert.

Regionale Anwendung:

Bei einer weiteren Anwendungsform wird das Rückenmark oder ein peripherer Nerv oder Nervenplexus mit der Substanzkombination oder einem Teil davon zur Behandlung von Schmerzen im Innervationsgebiet oder lokal behandelt.

Intra/postoperative Anwendung

Bei einer weiteren Anwendung wird das Operationsgebiet oder Teile davon oder eine endoskopisch /arthroskopisch explorierte Wunde, mit der Substanzkombination gespült, beträufelt, diese als Pulver, Paste, in Wachs, oder Gel aufgetragen oder in ähnlicher Form lokal deponiert. So werden die postoperativen Schmerzen reduziert oder verhindert.

Besondere Ausführungsformen:

Bei einer besonderen Ausführungsform ist die nervenregenerationshemmende Substanz ein Zytostatikum. Sie kann aber auch ein Antimykotikum oder Antibiotikum oder ein Analogon davon sein. Die nervenregenerationshemmende Substanz kann auch ein Neurotoxin ist.

Bei einer speziellen Ausführungsform ist die nervenregenerationshemmende Substanz aus derjenigen Gruppe von Stoffen ausgewählt, welche mit dem tubulären System interferieren und so den tubulären oder axoplasmatischen Transport von Molekülen aller Art hemmen oder für den Suizidtransport nutzen. Dadurch wird verhindert, dass der Nerv sich nach Schädigung durch den Vanilloidrezeptoragonisten nicht regenerieren kann, weil der notwendige tubuläre Transport von Proteinen und andere Baustoffen unterbrochen ist.

Bei einer weiteren Ausführungsform kann die nervenregenerationshemmende Substanz auch ein Tubulus-Gift sein. Das Tubulusgift kann an Tubulin, vorzugsweise neuronalem Tubulin, oder an Mikrotubuli binden. Das an Tubulin oder Mikrotubuli gebundene Tubulusgift stabilisiert das Tubulin und die Mikrotubuli gegen Depolymerisation und behindert diese dabei in ihrer Funktion. Dadurch wird verhindert, dass der Nerv sich nach Schädigung durch den Vanilloidrezeptoragonisten regenerieren kann, weil der notwendige tubuläre Transport von Proteinen und andere Baustoffen unterbrochen ist.

Bei einer weiteren Ausführungsform ist der Vanilloidrezeptoragonist ein solcher für den Vanilloid-Rezeptor Typ 1 (TRPV1). Dadurch wird eine selektive Schädigung von Schmerzfasern erzielt.

Bei einer weiteren Ausführungsform ist der Vanilloidrezeptoragonist aus folgenden Substanzen ausgewählt: Resinifera-Verbindungen, wovon insbesondere das Resiniferatoxin (RTX), Olvanil, Capsiate, Civamide, SDZ-249-665, DA-5016, Arvanil, Scutigeral, Isovelleral, Phorbol 12,13-didecanoate 20 homovanillat, Phorbol 12,13-dinonanoate 20-homovanillate, Tinyatoxin und vergleichbare Substanzen, sowie Analoga, Derivate und Salze der vorstehend genannten Verbindungen.

Bei einer weiteren Ausführungsform ist der Vanilloidrezeptoragonist ein Vanilloid, insbesondere aus der Gruppe der trans-8-Methyl-N-vanillyl-6-nonenamide, N-vanillyl-nonanamide, Beta-aminoethyl-substituierte Phenyl-Alkanamide, Methylene substituierte-N-Phenylmethyl-Alkanamide, N-[(substituierte-Phenyl)methyl]-cis-monoungesättigte Alkenamide, Beta-Aminoethyl-substituierte Phenyl-Verbindungen, N-[(substituierte-Phenyl)methyl]doppelt-ungesättigte Amide, N-Oleoyldopamin, ein Capsaicin-Analogon z.B. Trans-Capsaicin, Dihydrocapsaicin, Cis-Capsaicin ist, sowie Analoga, Derivate und Salze der vorstehend genannten Verbindungen. Durch diese Substanzen wird eine selektive Schädigung von Schmerzfasern erzielt.

Bei weiteren speziellen Ausführungsformen ist die nervenregenerationshemmende Substanz ein Tubulusgift oder ein Zytostatikum. Diese Substanzen sind per se etwas neurotoxisch und bewirken insbesondere eine Verzögerung der Nervenregeneration.

Das Zytostatikum wird dabei vorteilhafterweise aus der Gruppe der Vinca-Alkaloide, vorzugsweise das Vincristin, Vincristin-Sulfat, Vinorelbin oder Vinflunin ausgewählt. Das Zytostatikum kann auch aus der Gruppe der Taxoide/Taxole z.B. Paclitaxel, Noscapine ausgewählt werden, insbesondere bromierte Noscapine, insbesondere bromierte Noscapine (z.B. 5-Bromonoscapin, und reduziertes 5-Bromonoscapin) und Analoga, sowie Phenytoin.

Das Tubulusgift kann aus der Gruppe Vinca-Alkaloide ausgewählt werden, vorzugsweise das Vincristin, Vincristin-Sulfat, Vinorelbin oder Vinflunin. Diese Substanzen sind besonders effizient in der Schädigung der Nervenregeneration. Bei einer weiteren Ausführungsform ist das Tubulusgift aus der Gruppe Ansamitocin P-3 (Maytansinoid), Phomopsin A, Dolastatin 10, Ustiloxine; Arenastation A, trizyklische Pyrone (z.B. 3-pyridyl benzopyran), Rhizoxin und Analoga, oder aus der Gruppe der Colchizine oder Colchizin-artigen Substanzen ausgewählt. Diese Substanzen haben den Vorteil, dass sie gut verträglich sind.

Das Tubulusgift kann auch aus der Gruppe der Podophyllotoxine, Combretastatine und Nocodazole ausgewählt werden, aus der Gruppe der Coumarine oder Dicoumarole oder aus der Gruppe der Quinolone, insbesondere Ciprofloxacin, Cinoxacin, Enoxacin, Fleroxacin oder aus der Gruppe der Sulfonamide, insbesondere Sulfamethoxazol, oder

aus der Gruppe der Flavonoide, insbesondere Quercetin, Indolyloxazolin-Derivate, Pyrimidinyl pyrazolate und Analoga.

Bei einer weiteren Ausführungsform ist das Tubulusgift aus der Gruppe der Taxoide/Taxole, Paclitaxel, Noscapine und Analoga, Podophyllotoxin, Combretastasin, Nocodazole, Griseofulvin, Phenytoin und Analoga ausgewählt. Diese Substanzen haben den Vorteil, dass sie gut verträglich sind; Noscapine haben sehr geringe Nebenwirkungen und können gut auch peroral zu sich genommen werden.

Bei einer weiteren Ausführungsform ist das Tubulusgift aus der Gruppe der Coumarine, Dicoumarol, Quinolone, Sulfonamide, Quercetin, Indolyloxazolin-Derivate, Pyrimidinyl pyrazolate, ausgewählt. Die Coumarine haben sehr wenige Nebenwirkungen ausser einer z.T. vergrösserten Blutungsneigung.

Bei einer weiteren Ausführungsform ist die nervenregenerationshemmende Substanz aus der Gruppe der Semaphorine, vorzugsweise Semaphorin III ausgewählt. Die Semaphorine hemmen lokal das Nachwachsen von Nerven.

Bei einer weiteren Ausführungsform ist die regenerationshemmende Substanz Doxorubicin oder ein Lectin, z.B. Ricin, Abrin, Volkensin, Modeccin ist und vorzugsweise Saporin oder ein Analogon davon. Diese Substanzen haben den Vorteil dass sie z.T. extrem toxisch sind. Durch den tubulären und axonalen Suizidtransport wird der Nerv im Zellkern geschädigt und die Nerven-Regeneration so extrem effizient verhindert, was bei dieser Applikation vorteilhaft ist.

Bei einer Ausführungsform kann das Antimykotikum aus der Gruppe der Griseofulvine und analoge Antimycotica ausgewählt werden oder aus der Gruppe der Coumarine oder Dicoumarole

Bei einer weiteren Ausführungsform enthält die Mischung zusätzlich ein Lokalanästhetikum. Dadurch entstehen weniger Schmerzen bei der Injektion. In geeigneter hoher Konzentration sind die Lokalanästhetika zusätzlich selbst neurotoxisch und unterstützen den gewünschten Effekt.

Bei einer weiteren Ausführungsform enthält die Mischung zusätzlich ein Röntgenkontrastmittel, vorzugsweise in Form von gadoliniumhaltigen, jodhaltigen oder

bariumhaltigen Substanzen. Dadurch kann die Verteilung im Körper genau dokumentiert werden.

Bei einer weiteren Ausführungsform enthält die Mischung zusätzlich ein Steroid. Durch diese Mischung können Entzündungsreaktionen unterdrückt werden und ein synergistischer Effekt bezüglich Gelenkschmerz erzielt werden.

Bei einer weiteren Ausführungsform enthält die Mischung zusätzlich einen Vasokonstriktor, vorzugsweise Adrenalin, Noradrenalin, Phenylephrin oder Ornipressin. Dadurch kann eine geringere systemische Verteilung und damit eine bessere systemische Verträglichkeit und bessere lokale Wirksamkeit erzielt werden.

Bei einer weiteren Ausführungsform ist die Mischung in einem körperverträglichen Lösungsmittel gelöst, vorzugsweise einem pharmakologisch akzeptablem Vehikel, insbesondere aus der Gruppe Natriumchlorid-Injektionslösung, Ringiers Injektionslösung, isotonische Dextrose, steriles Wasser, Dextroselösung, Laktierte Ringers Injektionslösung oder Mischungen davon. Dies ist essentiell falls die Substanzmischung injiziert oder die Körperregion damit gespült werden soll.

Bei einer weiteren Ausführungsform enthält die Mischung zusätzlich einen Permeationsförderer, vorzugsweise Dimethylsulfoxid, Ethoxyethylendiglycol, Ethanol, Phosphatidylcholine, Propylenglycol dipelargonate (DPPG), oder glycolysierte ethoxylierte Glyceride. Dies ist insbesondere bei topischer Anwendung auf der Haut, aber auch zur besseren Permeation im Gewebe und durch Schleimhäute von Vorteil.

Bei einer weiteren Ausführungsform enthält die Mischung zusätzlich ein Kalziumsalz, wodurch die Wirksamkeit des Vanilloidrezeptoragonisten verbessert wird, da die Toxizität teilweise auf einer Erhöhung des intrazellulären Ca^{2+} Spiegels beruht. Die Kalziumionenkonzentration ist zweckmässigerweise grösser als 2mMol, vorzugsweise grösser als 4mMol. Dadurch wird die Wirksamkeit des Vanilloidrezeptoragonisten verbessert, da die Toxizität teilweise auf einer Erhöhung des intrazellulären $\text{Ca}(2+)$ Spiegels beruht. Derselbe Effekt kann auch erzielt werden, wenn selektiv der Natrium-Spiegel in der Lösung erhöht ist oder wenn die gesamte Ionenkonzentration im Lösungsmittel oder Teile davon höher als physiologisch konzentriert sind.

Bei einer weiteren Ausführungsform enthält die Mischung zusätzlich ein Glycosaminoglycan (Chondroitinsulfat), seine Derivate oder Salze. Das Glycosaminoglycan macht zweckmässigerweise 0,5% – 10 %, vorzugsweise 1,0 %– 3,0

% der Gesamtmischung aus. Durch die chondroprotektive Wirkung des Glycosaminoglycans wird das brennende Gefühl bei der Injektion unterdrückt und das Gelenk geschont. Eine partielle Bindung des Vanilloidrezeptoragonisten an das Glycosaminoglycan kann eine verlangsamte Abgabe über einen verlängerten Zeitraum bewirken.

Bei einer weiteren Ausführungsform enthält die Mischung zusätzlich eine Hyaluronsäure, ihre Derivate oder Salze. Die Hyaluronsäure macht zweckmässigerweise 0,1 % - 10%, vorzugsweise 0,5% - 3% der Gesamtmischung aus.

Bei einer weiteren Ausführungsform ist die Mischung in einer Pufferlösung mit einem pH-Wert höher als 7,6, vorzugsweise höher als 8,5 aufgelöst. Dadurch wird die brennende Schmerzhaftigkeit bei der Injektion verringert, da so die Rezeptor-Ionenkanäle später geöffnet werden.

Bei einer anderen Ausführungsform ist die Mischung in einer Pufferlösung mit einem pH-Wert tiefer als 7,2, vorzugsweise tiefer als 6,0 aufgelöst. Dadurch wird die Wirkung des Vanilloidrezeptoragonisten vergrössert, da sich so die Rezeptor-Ionen-Kanäle leichter und früher öffnen.

Bei einer weiteren Ausführungsform ist die Mischung in einer geeigneten galenischen Zubereitung formuliert, welche eine verzögerte Freisetzung der Mischung gestattet. Dadurch kann die Wirkung mit weniger Nebenwirkungen optimiert werden.

Bei einer weiteren Ausführungsform enthält die Mischung eine Kombination von mehreren nervenregenerationshemmenden Substanz enthält. Dadurch erfolgt die Regenerationshemmung noch effizienter und mit weniger Nebenwirkungen als nur mit einer Substanz allein.

Bei einer weiteren Ausführungsform enthält die Mischung eine Kombination von mehreren Vanilloidrezeptoragonisten. Da nicht alle Vanilloirezeptoragonisten auf gleiche Weise an genau denselben Rezeptoren andocken oder diese beeinflussen und nicht dasselbe Nebenwirkungsprofil haben, können Mischungen von solchen Vanilloiden vorteilhafte Synergien entwickeln.

Die erfindungsgemässen Mischungen können zur Herstellung eines Mittels zur Behandlung von Sensationen verwendet werden, welche von Nerven weitergeleitet werden welche Vanilloidrezeptoren tragen. Vanilloidrezeptoragonisten schädigen solche Nerven hoch selektiv.

Bei einer Variante kann das erfindungsgemässe Mittel zur Herstellung eines Mittels zur lokalen Behandlung von Sensationen verwendet werden, welche von Nerven weitergeleitet werden, welche Vanilloidrezeptoren tragen. Vanilloidrezeptoragonisten schädigen solche Nerven hoch selektiv.

Das erfindungsgemässe Mittel ist zur Behandlung folgender Indikationen vorgesehen:

- a) Wundschmerzen nach OP in Form einer Spüllösung zur intraoperativen Anwendung bei einer offenen oder arthroskopischen oder endoskopischen Operation, inklusive Liposuction;
- b) Gelenkschmerzen durch intraarticuläre Injektion bei
 - Arthrose
 - Rheumatoider Arthritis
 - Infektiöser Arthritis
 - Chondrocalzinose
 - Ligamentären Schäden
 - Meniskusläsion
 - Knorpelschaden
 - Synovitis
 - Arthrofibrose
 - Morbus Sudeck
 - Nekrose der Gelenkanteile
 - Neuropathischen Gelenkschmerzen
- c) Knochenschmerzen nach Knochen-Operation durch Auftragung auf den Knochen, nach Beckenkammosteotomie oder Hallux-Valgus Korrektur;
- d) Knochenschmerzen durch Injektion in den Knochen bei Femurkopfnekrose in den Femurkopf oder in den Wirbelkörper bei Osteochondrose;
- e) Gelenksteife, insbesondere bei Arthrofibrose oder Frozen shoulder;

- f) Muskelschmerzen, durch intramuskuläre Injektion, insbesondere bei Muskelfaserriss, Muskelkater oder spastischen Erkrankungen;
- g) schmerzhaften Meniskus bei Meniskusdegeneration oder Meniskusriss;
- h) Behandlung von Rückenschmerzen durch Injektion in die Bandscheibe bei Bandscheibendegeneration oder Bandscheibenriss
- i) schmerzhafte Nerven, insbesondere Trigeminalneuralgie, Neurinom, Morton Neurom, Phantomschmerz oder Narbenneurom
- j) Zahnschmerzen, insbesondere bei Karies, allen Formen von Zahnschmerz, Vor/bei/nach Zahnextraktion, Vor/bei/nach Zahnimplantat, lokale Anwendung bei Parodontitis, oder lokale Anwendung bei freiliegenden Zahnhälsen;
- k) pleuritischen Beschwerden;
- l) Darmbeschwerden, insbesondere bei Colitis Ulcerosa, M. Crohn, Analfissur oder Hämorrhoiden.

Bei einer besonderen Verwendungsform weist der Vanilloidrezeptoragonist lokal eine Konzentration oder Dosierung auf, welche äquivalent zu folgenden Parametern ist:

- a) im Falle von Resiniferatoxin als Vanilloidrezeptoragonist: eine Konzentration von 5nM bis 500µM, vorzugsweise von 100-5000nM oder eine Dosis von 1ng - 15mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise von 10ng - 50µg/kg Körpergewicht.
- b) Im Falle von Capsaicin als Vanilloidrezeptoragonist: eine Konzentration von 0,05 % - 10% Gewichtsprozent der Gesamtmischung oder eine Dosis von 0,1-200mg/kg Körpergewicht;

Im Falle von verzögerter Freisetzung z.B. in Form von Mikroenkapsulierung ist die Konzentration in den Kapseln oder in der zu applizierenden Mischung entsprechend höher um die gewünschte lokale Konzentration zu erreichen.

Bei einer besonderen Verwendungsform wird die nervenregenerationshemmende Substanz bei intra-artikulärer Applikation in einer Dosierung von 0,0001mg - 50mg eingesetzt. Die Dosierung beträgt vorzugsweise 0,001mg - 1mg.

Bei einer anderen Verwendungsform wird die nervenregenerationshemmende Substanz bei Applikation per os in einer oder in wiederholten Dosierungen von initial 0,001 - 600mg eingesetzt.

Bei einer besonderen Verwendungsform wird das Mittel in einem geeigneten körperverträglichen Lösungsmittel lokal in die schmerzbefallene Gewebestruktur des Patienten injiziert oder lokal auf die Operationswunde geträufelt, an einen peripheren Nerven oder Ganglion appliziert oder geeignet transcutan appliziert.

Das erfindungsgemässe Mittel kann für ein Verfahren zur Behandlung von Gelenkschmerzen verwendet werden, indem es in den intrakapsulären Bereich oder in den Gelenkschmierbeutel eines von Schmerzen betroffenen Gelenkes lokal injiziert wird. Zweckmässigerweise wird das Mittel in einem körperverträglichen Lösungsmittel gelöst und davon vorzugsweise ein Flüssigkeitsvolumen von 0,1 bis 150 ml in den intrakapsulären Bereich oder in den Gelenkschmierbeutel des von Schmerzen betroffenen Gelenkes lokal injiziert. Dadurch werden die nociceptiven Nervenfasern für mindestens 14 Tage, vorzugsweise mindestens 8 Wochen schmerzunempfindlich gemacht. Das Mittel wird zweckmässigerweise in einer solchen Konzentration verwendet, dass eine Neurolyse auftritt.

Das Mittel kann lokal, regional, systemisch (intravenös, peroral, subcutan, intramuskulär usw.) oder topisch auf der Haut oder Schleimhäuten angewendet werden.

Vorzugsweise werden der Vanilloidrezeptoragonist und die nervenregenerationshemmende Substanz simultan angewendet. Dadurch kann eine gute lokale Kontrolle und wenig Nebenwirkungen erzielt werden. Insbesondere wird eine gute örtlich und zeitlich synergistische Wirkung beider Substanzen erzielt.

Alternativ kann auch zuerst der Vanilloidrezeptoragonist und danach die nervenregenerationshemmende Substanz angewendet werden. Dadurch kann bei manchen Situationen die vulnerable Phase der Nervenregeneration besser genutzt werden und eine effizientere Wirkung erzielt werden, als bei simultaner Anwendung. Alternativ kann auch zuerst die nervenregenerationshemmende Substanz und danach der Vanilloidrezeptoragonist angewendet werden. Dadurch kann bei manchen Situationen die vulnerable Phase der Nervenregeneration besser genutzt werden und eine effizientere Wirkung erzielt werden.

Der Vanilloidrezeptoragonist und/oder die nervenregenerationshemmende Substanz können auch repetitiv angewendet werden. Dadurch kann bei manchen Situationen die

vulnerable Phase der Nervenregeneration besser genutzt werden und eine effizientere Wirkung erzielt werden.

Bei einer besonderen Verwendungsform kann der Vanilloidrezeptoragonist und/oder die nervenregenerationshemmende Substanz mit verzögerter Freisetzung angewendet werden. Dadurch kann bei manchen Situationen die vulnerable Phase der Nervenregeneration besser genutzt werden und eine effizientere Wirkung erzielt werden. Es können so die Nebenwirkungen lokal und systemisch beider Substanzen entscheidend reduziert werden.

Es hat sich als vorteilhaft erwiesen, wenn das zu behandelnde Gelenk vor Applikation des Mittels zur Verminderung von Schmerzen gekühlt wird. Dadurch entstehen bei der Injektion oder Applikation des Substanzgemisches weniger Schmerzen, da die Vanilloid-empfindlichen Ionenkanäle sich bei tieferer Temperatur weniger schnell öffnen.

Bei der Anwendung des erfindungsgemässen Mittels kann noch zusätzlich ein oder mehrere Lokalanästhetika verwendet werden, entweder gleichzeitig mit dem Mittel oder vor Anwendung des Mittels. Dadurch wird erreicht, dass die Injektion oder Applikation nicht schmerzhaft ist. Das Lokalanästhetikum kann am selben Ort wie das Mittel oder entfernt davon injiziert werden. Dadurch können die lokalen Schmerzen bei der Injektion verringert werden.

Im folgenden wird die Erfindung anhand zahlreicher Beispiele näher ausgeführt.

Beispiel 1:

Der Therapeut brachte unter fakultativer, simultaner (Bildwandler, CT, Sonographie, MRI, etc.) oder nachträglicher (Röntgen, CT, MRI, Sonographie, Arthroskopie etc.) bildgebender Kontrolle eine Spritzenadel in den Gelenksraum eines Kniegelenkes und injizierte 9 ml einer Lösung von 500nM (ca. 0.0001mg) Resiniferatoxin mit 0.3mg Noscapin in den intrakapsulären Raum. Der Patient verspürte bereits 14 Stunden nach dem Eingriff deutliche Linderung seiner Beschwerden. Diese hielt für über 6 Monate an.

Beispiel 2:

Der Therapeut brachte unter fakultativer, simultaner (Bildwandler, CT, Sonographie, MRI, Arthroskopie etc.) oder nachträglicher (Röntgen, CT, MRI, Sonographie, etc.) bildgebender Kontrolle eine Spritzenadel in den Gelenksraum eines Kniegelenkes und

injizierte 9 ml einer Lösung von 500nM (ca.0.00003mg) Resiniferatoxin mit 0.03mg Vincristin in den intrakapsulären Raum. Der Patient verspürte bereits wenige Tage nach dem Eingriff deutliche Linderung seiner Beschwerden. Diese hielt für über 6 Monate an.

Beispiel 3:

Der Therapeut brachte unter fakultativer, simultaner (Bildwandler, CT, Sonographie, MRI, Arthroskopie etc.) oder nachträglicher (Röntgen, CT, MRI, Sonographie, etc.) bildgebender Kontrolle eine Spritzennadel in den Gelenksraum eines Kniegelenkes und injizierte 9 ml einer Lösung von 500nM (ca.0.00003mg) Resiniferatoxin mit 0.03mg Vincristin und 1% (ca. 90mg) Hyaluronsäure in den intrakapsulären Raum. Der Patient verspürte bereits wenige Tage nach dem Eingriff deutliche Linderung seiner Beschwerden. Diese hielt für über 6 Monate an.

Beispiel 4:

Der Therapeut brachte unter fakultativer, simultaner (Bildwandler, CT, Sonographie, MRI, Arthroskopie etc.) oder nachträglicher (Röntgen, CT, MRI, Sonographie, etc.) bildgebender Kontrolle eine Spritzennadel in den Gelenksraum eines Gelenkes und injizierte 9 ml einer Lösung von 500nM (ca.0.00003mg) Resiniferatoxin und 1% Chondroitinsulfat in den intrakapsulären Raum. Gleichzeitig nahm der Patient peroral Colchizin 1mg initial und danach 0.5mg alle Stunden während 12-24h zu sich. Alternativ oder ergänzend zu Colchizin kann der Patient z.B. auch 50mg Noscapin 2x1 als Sirup oder Tablette zu sich nehmen oder eine vergleichbare Substanz. Der Patient verspürte bereits wenige Tage nach dem Eingriff deutliche Linderung seiner Beschwerden. Diese hielt für über 6 Monate an.

Beispiel 5:

Der Therapeut brachte unter fakultativer, simultaner (Bildwandler, CT, Sonographie, MRI, Arthroskopie etc.) oder nachträglicher (Röntgen, CT, MRI, Sonographie, etc.) bildgebender Kontrolle eine Spritzennadel in den Gelenksraum eines Kniegelenkes und injizierte 9 ml einer Lösung von 500nM (ca.0.00003mg) Resiniferatoxin und 1% Hyaluronsäure in den intrakapsulären Raum. Gleichzeitig erhielt der Patient intravenös Vincristin 0.5mg/m² für 24h Stunden. Der Patient verspürte bereits wenige Tage nach dem Eingriff deutliche Linderung seiner Beschwerden. Diese hielt für über 6 Monate an.

Beispiel 6:

Die injizierte Lösung entsprach derjenigen von Beispiel 1 mit dem Unterschied, dass für das zu verwendende bildgebende Verfahren 5 ml eines sichtbaren Kontrastmittels (Iopamidol in einer Konzentration von 50g/100 ml) zugesetzt wurde, welches sich nach der Injektion innerhalb der Gelenkscapsel ausbreitete und so die Lage der Injektionsnadel und die Verteilung der Substanzkombination innerhalb der Capsel dokumentierte. Die 500nM (ca. 0,0001mg) Resiniferatoxin mit 0.3mg Noscapin enthaltende, injizierte Misch-Lösung wurde 30 Minuten nach erfolgter Injektion wieder abgesogen. Sie könnte aber auch nach einer anderen definierten substanzabhängigen Einwirkzeit oder gar nicht wieder abgesogen werden. Der Patient verspürte bereits 15 Stunden nach dem Eingriff deutliche Linderung seiner Beschwerden. Diese hielt für über 8 Monate an.

Beispiel 7:

Der Therapeut legte einen dünnen Infusionskatheter analog zu einem Epiduralkatheter in das betroffene Gelenk ein und injizierte mit einem Perfusor eine Mischung von 500nM (ca. 0.0001mg) Resiniferatoxin mit 0,3mg Vinorelbin in das betroffene Gelenk mit einer Rate von 1-10 ml/h während 12 h. Fakultativ legte er noch einen Abflusskatheter ein mit einem fakultativ definierten Abflusswiderstand (z.B. 20 mm Hg), um einen Flüssigkeitsumsatz zu erreichen. Mit dieser Methode erreichte der Therapeut eine gleichmässige Infiltration des schmerzhaften Gelenkes, ohne grosse Konzentrationsspitzen. Ausserdem konnte so die Einwirkzeit besser definiert werden. Bei einer nachfolgenden Arthroskopie nach 1, 2, 7, 14 und 28 d konnte gezeigt werden, dass nur sehr wenig entzündliches Gewebe vorhanden war. Der Patient verspürte bereits 12 Stunden nach dem Eingriff deutliche Linderung seiner Beschwerden. Diese hielt für über 1 Jahr an.

Beispiel 8:

Nach Implantation einer Kniegelenkprothese injizierte der Therapeut 9 ml einer Mischung von 500nM (ca. 0,0001mg) Resiniferatoxin mit 0,3mg Vincristin in die wieder verschlossene Gelenkscapsel und das Operationsgebiet. Dadurch konnten die postoperativen Schmerzen minimiert werden.

Beispiel 9:

Nach Implantation einer Hüftgelenkprothese injizierte der Therapeut 30 ml einer Mischung von 500nM (ca. 0,00003mg) Resiniferatoxin mit 0,01mg Vincristin in den periprothetischen Bereich ohne Kapsel. Dadurch konnten die postoperativen Schmerzen minimiert werden.

Beispiel 10:

Bei einem Patienten mit schmerzhafter septischer Lockerung einer Hüfttotalendoprothese wurde eine Lösung von 2µM (ca. 0,0004mg) Resiniferatoxin mit 1.5mg Dicoumarol und 0.1mg Taxol in die (Neo)-Kapsel um die Prothese gespritzt werden, was dazu führte, dass der Patient darauf eine dauerhafte (über ein Jahr) Linderung der Schmerzen innerhalb von wenigen (6-12) Stunden erfuhr. Ausserdem wurde die Infektion um die Prothese durch die Diffusion des Schmerzmittels (welche ebenfalls antiseptisch wirkte) entlang des Prothesenschaftes und um die Pfanne stark eingedämmt und in einigen Fällen sogar komplett eliminiert werden. Fakultativ kann diese Behandlung mit systemisch verabreichten Antibiotika (z.B. mit Rifampicin 450 mg, Ciprofloxacin 750 mg) unterstützt werden. Radiologisch konnte eine Konsolidierung der Knochensubstanz um die Prothese gezeigt werden.

Beispiel 11:

Der Therapeut brachte unter fakultativer, simultaner (Bildwandler, CT, Sonographie, MRI, Arthroskopie etc.) oder nachträglicher (Röntgen, CT, MRI, Sonographie, etc.) bildgebender Kontrolle eine Spritzennadel in den Gelenksraum eines Kniegelenkes nach vorheriger lokaler Analgesie mit 5ml Lidocain 2% und injizierte 90 ml einer Lösung von 0,01mg Olvanil mit 0,03mg Vincristin in physiologischer Kochsalzlösung in den intrakapsulären Raum. Der Patient verspürte bereits wenige Minuten nach dem Eingriff deutliche Linderung seiner Beschwerden. Diese hielt für über 6 Monate an.

Beispiel 12:

Der Therapeut brachte unter fakultativer, simultaner (Bildwandler, CT, Sonographie, MRI, Arthroskopie etc.) oder nachträglicher (Röntgen, CT, MRI, Sonographie, etc.) bildgebender Kontrolle nach fakultativer lokaler Anästhesie eine Spritzennadel oder einen Katheter in die Blase des Patienten und injizierte 100ml einer Lösung von 500nM

Resiniferatoxin mit 0,03mg Vincristin, fakultativ mit 10% Ethanol. Nach 30 Minuten Einwirkzeit wurde die Lösung wieder abgesogen.

Der Patient verspürte bereits Minuten nach dem Eingriff deutliche Linderung seiner Beschwerden. Diese hielt für über 6 Monate an.

Beispiel 13:

Der Therapeut spritzt 10ml einer Lösung von 500nM (ca. 0,0001mg) Resiniferatoxin mit 0,3mg Noscapin um den Plexus Brachialis oder um einen anderen Nerven eines Patienten mit Schulter-/Armbeschwerden z.B. den n. Suprascapularis nach fakultativer lokaler Analgesie oder unter fakultativer Allgemeinnarkose. Der Patient verspürte bereits wenige Minuten nach dem Eingriff deutliche Linderung seiner Beschwerden. Diese hielt für über 6 Monate an.

Beispiel 14:

Bei einem Patienten mit schmerzhafter Kapsulitis von Gelenken (z. B. Frozen shoulder oder Arthrofibrose des Kniegelenkes) wurde die eine Mischung von 10ml einer Lösung von 500nM (ca. 0,0001mg) Resiniferatoxin mit 0,3mg Colchizin in physiologischer Kochsalzlösung in das Gelenk injiziert. Wiederum konnte die Verteilung der Substanz, bei Zusatz der entsprechenden Kontrastmittel bildgebend kontrolliert werden. Fakultativ wurde eine antiphlogistisch wirksame Substanz beigemischt. Wenige Minuten nach der Injektion liessen die Schmerzen dauerhaft nach, so dass der Patient mit Physiotherapie die durch die Kapsulitis verlorene Beweglichkeit wiedergewann. Bei dieser Anwendung ist manchmal lediglich eine vorübergehende Analgesie (2-3 Wochen) gewünscht, weshalb hier die Konzentration der neurotoxischen Substanz eher tief gehalten wurde

Beispiel 15:

Bei einem Patienten mit Epicondylitis radialis (Tennisellbogen) spritzt der Therapeut 3ml einer Lösung von 500nM (ca. 0,00003mg) Resiniferatoxin mit 0.5mg Doxorubicin an die schmerzhafteste Region (Ansatz des m. extensor carpi radialis brevis), nachdem der Ellbogen zuvor fakultativ mit Lokalanästhetika lokal oder entfernt unempfindlich gemacht wurde.

Beispiel 16:

Bei einem Patienten mit schmerzhafter Kapsulitis von Gelenken wurde 9 ml einer Mischung von 500nM (ca. 0,0001mg) Resiniferatoxin mit 0,3mg Taxol in physiologischer Kochsalzlösung in das Gelenk injiziert. Wenige Minuten nach der Injektion liessen die Schmerzen dauerhaft nach, so dass der Patient mit Physiotherapie die durch die Kapsulitis verlorene Beweglichkeit wiedergewann.

Beispiel 17:

Der Therapeut injizierte in einen chronisch entzündeten Schleimbeutel (Bursa trochanterica) über den Trochanter major der Hüfte 5 ml einer Lösung von 500nM (ca. 0,00005mg) Resiniferatoxin mit 500mg Griseofulvin gepuffert auf einen pH von 8,0 nach vorheriger fakultativer lokaler Analgesie mit Lidocain 1ml 2%. Durch die Verwendung eines höheren pH trat die Wirkung etwas langsamer ein und der Patient hatte bei der Injektion weniger Beschwerden.

Innerhalb von 60 Minuten verschwanden die Beschwerden des Patienten, der mehrere Jahre an dieser Stelle beschwerdefrei blieb.

Beispiel 18:

Bei einem Patienten mit Knieschmerzen wurde ein handelsübliches Capsaicinpflaster oder eine entsprechende Capsaicincreme oder analoge Creme/Salbe lokal täglich angewandt zusammen mit peroraler Einnahme von Noscapin. Dadurch wurde die Wirkung der Salbe massiv verstärkt und die Schmerzen des Patienten wurden wesentlich nachhaltiger gelindert als dies ohne Noscapin geschehen wäre.

Beispiel 19:

Bei einem Patienten mit Rückenschmerzen wurde ein handelsübliches Capsaicinpflaster oder eine entsprechende Capsaicincreme oder analoge Creme/Salbe lokal täglich angewandt zusammen mit peroraler Einnahme von Dicoumarol oder Noscapin. Dadurch wurde die Wirkung der Salbe massiv verstärkt und die Schmerzen des Patienten wurden wesentlich nachhaltiger gelindert als dies ohne Dicoumarol oder Noscapin geschehen wäre.

Beispiel 20:

Bei einem Patienten mit Knieschmerzen wurde ein handelsübliches Capsaicinpflaster oder eine entsprechende Capsaicincreme oder analoge Creme/Salbe lokal täglich angewandt zusammen mit peroraler Einnahme von Noscapin. Dadurch wurde die Wirkung der Salbe massiv verstärkt und die Schmerzen des Patienten wurden wesentlich nachhaltiger gelindert als dies ohne Noscapin geschehen wäre.

Beispiel 21:

Der Therapeut injizierte 0,9 ml einer Lösung bestehend aus 500nM (ca. 0,00001mg) Resiniferatoxin mit 0,03mg Vincristin und fakultativ 1% Hyaluronsäure und/oder ein Lokalanästhetikum sowie 5 % Kontrastmittel in physiologischer Kochsalzlösung als Lösungsmittel in ein schmerzhaftes, arthrotisches Fingergelenk. Nach circa 15 Minuten verschwanden die Beschwerden des Patienten für mehrere Monate. Die korrekte Position der Injektionsnadel konnte mittels des Kontrastmittels dokumentiert werden.

Beispiel 22:

Der Therapeut spritzt 10ml einer Lösung von 500nM (ca. 0,0001mg) Resiniferatoxin mit 0,3mg Noscapin um den Nervus obturatorius oder um einen anderen Nerven eines Patienten mit Hüftschmerzen nach fakultativer lokaler Analgesie oder unter fakultativer Allgemeinnarkose. Der Patient verspürte bereits wenige Minuten nach dem Eingriff deutliche Linderung seiner Beschwerden. Diese hielt für über 6 Monate an.

Beispiel 23:

Der Therapeut spritzt 10ml einer Lösung von 500nM (ca. 0,0001mg) Resiniferatoxin mit 0,3mg Noscapin in die Pleurahöhle eines Patienten mit Pleuritis nach fakultativer lokaler Analgesie oder unter fakultativer Allgemeinnarkose. Der Patient verspürte bereits wenige Minuten nach dem Eingriff deutliche Linderung seiner Beschwerden. Diese hielt für über 6 Monate an.

Beispiel 24:

Der Therapeut spritzt 10ml einer Lösung von 500nM (ca. 0,0001mg) Resiniferatoxin mit 0,3mg Noscapin in die Bandscheibe eines Patienten mit Rückenschmerzen nach fakultativer lokaler Analgesie oder unter fakultativer Allgemeinnarkose. Der Patient

verspürte bereits wenige Minuten nach dem Eingriff deutliche Linderung seiner Beschwerden. Diese hielt für über 6 Monate an.

Patentansprüche

1. Mischung eines Vanilloidrezeptoragonisten mit einer nervenregenerationshemmenden Substanz.
2. Mischung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die nervenregenerationshemmende Substanz ein Zytostatikum ist.
3. Mischung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die nervenregenerationshemmenden Substanz ein Antimykotikum oder Antibiotikum oder ein Analogon davon ist.
4. Mischung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die nervenregenerationshemmende Substanz ein NEUROTOXIN ist.
5. Mischung nach einem Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass die nervenregenerationshemmende Substanz aus derjenigen Gruppe von Stoffen ausgewählt ist, welche mit dem tubulären System interferieren und so den tubulären oder axoplasmatischen Transport von Molekülen aller Art hemmen oder für den Suizidtransport nutzen.
6. Mischung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die nervenregenerationshemmende Substanz ein Tubulusgift ist.
7. Mischung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass das Tubulusgift an Tubulin, vorzugsweise neuronalem Tubulin, oder an Mikrotubuli bindet.
8. Mischung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass der Vanilloidrezeptoragonist ein solcher für den Vanilloidrezeptor Typ 1 (TRPV1) ist.
9. Mischung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass der Vanilloidrezeptoragonist aus folgenden Substanzen ausgewählt ist: Resinifera-Verbindungen, wovon insbesondere das Resiniferatoxin (RTX), Olvanil, Capsiate, Civamide, SDZ-249-665, DA-5016, Arvanil, Scutigeral, Isovelleral, Phorbol 12,13-

didecanoate 20 homovanillat, Phorbol 12,13-dinonanoate 20-homovanillate, Tinyatoxin und vergleichbare Substanzen, sowie Analoga, Derivate und Salze der vorstehend genannten Verbindungen.

10. Mischung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass der Vanilloidrezeptoragonist, ein Vanilloid ist, insbesondere aus der Gruppe der trans-8-Methyl-N-vanillyl-6-nonenamide, N-vanillyl-nonanamide, Beta-aminoethyl-substituierte Phenyl-Alkanamide, Methylene substituierte-N-Phenylmethyl-Alkanamide, N-[(substituierte-Phenyl)methyl]-cis-monoungesättigte Alkenamide, Beta-Aminoethyl-substituierte Phenyl-Verbindungen, N-[(substituierte-Phenyl)methyl]doppelt-ungesättigte Amide, N-Oleoyldopamin, ein Capsaicin-Analogon z.B. Trans-Capsaicin, Dihydrocapsaicin, Cis-Capsaicin ist, sowie Analoga, Derivate und Salze der vorstehend genannten Verbindungen.
11. Mischung nach Anspruch 2 oder 5, dadurch gekennzeichnet, dass das Zytostatikum aus der Gruppe der Vinca-Alkaloide, vorzugsweise das Vincristin, Vincristin-Sulfat, Vinorelbin oder Vinflunin ausgewählt ist.
12. Mischung nach Anspruch 6 oder 7, dadurch gekennzeichnet, dass das Tubulusgift aus der Gruppe Ansamitocin P-3 (Maytansinoid), Phomopsin A, Dolastatin 10, Ustiloxine; Arenastation A, trizyklische Pyrone (z.B. 3-pyridyl benzopyran), Rhizoxin und Analoga oder aus der Gruppe der Colchizine und Colchizin-artigen Substanzen ausgewählt ist.
13. Mischung nach Anspruch 2 oder 5, dadurch gekennzeichnet, dass das Zytostatikum aus der Gruppe der Taxoide/Taxole zB. Paclitaxel, Noscapine, insbesondere bromierte Noscapine, insbesondere bromierte Noscapine (z.B. 5-Bromonoscapin, und reduziertes 5-Bromonoscapin) und Analoga, sowie Phenytoin ausgewählt ist.
14. Mischung nach Anspruch 3 oder 5, dadurch gekennzeichnet, dass das Antimykotikum aus der Gruppe der Griseofulvine und analoge Antimycotica ausgewählt ist.

15. Mischung nach Anspruch 6 oder 7, dadurch gekennzeichnet, dass das Tubulusgift aus der Gruppe der Podophyllotoxine, Combretastatine und Nocodazole ausgewählt ist.
16. Mischung nach Anspruch 6 oder 7, dadurch gekennzeichnet, dass das Tubulusgift aus der Gruppe der Coumarine oder Dicoumarole ausgewählt ist.
17. Mischung nach Anspruch 6 oder 7, dadurch gekennzeichnet, dass das Tubulusgift aus der Gruppe der Quinolone, insbesondere Ciprofloxacin, Cinoxacin, Enoxacin, Fleroxacin ausgewählt ist.
18. Mischung nach Anspruch 6 oder 7, dadurch gekennzeichnet, dass das Tubulusgift aus der Gruppe der Sulfonamide, insbesondere Sulfamethoxazol ausgewählt ist.
19. Mischung nach Anspruch 6 oder 7, dadurch gekennzeichnet, dass das Tubulusgift aus der Gruppe der Flavonoide, insbesondere Quercetin, Indolyloxazolin-Derivate, Pyrimidinyl pyrazolate und Analoga ausgewählt ist.
20. Mischung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die nervenregenerationshemmende Substanz aus der Gruppe der Semaphorine, vorzugsweise Semaphorin III ausgewählt ist.
21. Mischung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die regenerationshemmende Substanz a) ein Anthracyclin, insbesondere Doxorubicin oder b) ein Lectin, insbesondere Ricin, Abrin, Volkensin oder Modeccin ist oder c) ein Saporin oder ein Analogon davon ist.
22. Mischung nach einem der Ansprüche 1 bis 21, dadurch gekennzeichnet, dass sie zusätzlich ein Lokalanästhetikum enthält.
23. Mischung nach einem der Ansprüche 1 bis 22, dadurch gekennzeichnet, dass sie zusätzlich ein Röntgenkontrastmittel enthält, vorzugsweise in Form von gadoliniumhaltige, jodhaltige oder bariumhaltige Substanzen.

24. Mischung nach einem der Ansprüche 1 bis 23, dadurch gekennzeichnet, dass sie zusätzlich ein Steroid enthält.
25. Mischung nach einem der Ansprüche 1 bis 24, dadurch gekennzeichnet, dass sie zusätzlich einen Vasokonstriktor enthält, vorzugsweise Adrenalin, Noradrenalin, Phenylephrin oder Ornipressin.
26. Mischung nach einem der Ansprüche 1 bis 25, dadurch gekennzeichnet, dass sie in einem körpervertäglichen Lösungsmittel gelöst ist, vorzugsweise einem pharmakologisch akzeptablem Vehikel, insbesondere aus der Gruppe Natriumchlorid-Injektionslösung, Ringiers Injektionslösung, isotonische Dextrose, steriles Wasser Dextroselösung, Laktierte Ringers Injektionslösung, destilliertes Wasser oder Mischungen davon.
27. Mischung nach einem der Ansprüche 1 bis 26, dadurch gekennzeichnet, dass sie zusätzlich einen Permeationsförderer, vorzugsweise Dimethylsulfoxid, Ethoxyethylendiglycol, Ethanol, Phosphatidylcholine, Propylenglycol dipelargonate (DPPG), oder glycolysierte ethoxylierte Glyceride enthält.
28. Mischung nach einem der Ansprüche 1 bis 27, dadurch gekennzeichnet, dass sie zusätzlich ein Kalziumsalz enthält.
29. Mischung nach Anspruch 28, dadurch gekennzeichnet, dass die Kalziumionenkonzentration grösser als 2mMol, vorzugsweise grösser als 4mMol beträgt.
30. Mischung nach Anspruch 26 bis 29, dadurch gekennzeichnet, dass die im Lösungsmedium gelösten Salze und Ionen höher als physiologisch normal (z.B. in Ringer Lactat Lösung) konzentriert sind.
31. Mischung nach einem der Ansprüche 1 bis 30, dadurch gekennzeichnet, dass sie zusätzlich ein Glycosaminoglycan (Chondroitinsulfat), seine Derivate oder Salze enthält.

32. Mischung nach Anspruch 31, dadurch gekennzeichnet, dass das Glycosaminoglycan 0,5% – 10 %, vorzugsweise 1,0 %– 3,0 % der Gesamtmischung ausmacht.
33. Mischung nach einem der Ansprüche 1 bis 32, dadurch gekennzeichnet, dass sie zusätzlich eine Hyaluronsäure, ihre Derivate oder Salze enthält.
34. Mischung nach Anspruch 33, dadurch gekennzeichnet, dass die Hyaluronsäure 0,1% - 10%, vorzugsweise 0,5% - 3% der Gesamtmischung ausmacht.
35. Mischung nach einem der Ansprüche 1 bis 34, dadurch gekennzeichnet, dass sie in einer Pufferlösung mit einem pH-Wert höher als 7,6 , vorzugsweise höher als 8,5 aufgelöst ist.
36. Mischung nach einem der Ansprüche 1 bis 34, dadurch gekennzeichnet, dass sie in einer Pufferlösung mit einem pH-Wert tiefer als 7,2, vorzugsweise tiefer als 6,5 aufgelöst ist.
37. Mischung nach einem der Ansprüche 1 bis 36, dadurch gekennzeichnet, dass sie in einer geeigneten galenischen Zubereitung formuliert ist, welche eine verzögerte Freisetzung der Mischung gestattet.
38. Mischung nach einem der Ansprüche 1 bis 37, dadurch gekennzeichnet, dass sie eine Kombination von mehreren nervenregenerationshemmenden Substanzen enthält.
39. Mischung nach einem der Ansprüche 1 bis 38, dadurch gekennzeichnet, dass sie eine Kombination von mehreren Vanilloidrezeptoragonisten enthält.
40. Verwendung der Mischung nach einem der Ansprüche 1 bis 39 für die Herstellung eines Mittels zur Behandlung von Sensationen welche von Nerven weitergeleitet werden, welche Vanilloidrezeptoren tragen.

41. Verwendung nach Anspruch 40 für die Herstellung eines Mittels zur lokalen Behandlung von Sensationen, welche von Nerven weitergeleitet werden welche Vanilloidrezeptoren tragen.
42. Verwendung nach Anspruch 40 oder 41, dadurch gekennzeichnet, dass das Mittel zur Behandlung folgender Indikationen vorgesehen ist:
- a) Wundschmerzen nach OP in Form einer Spüllösung zur intraoperativen Anwendung bei einer offenen oder arthroskopischen oder endoskopischen Operation, inklusive Liposuction;
 - b) Gelenkschmerzen durch intraarticuläre Injektion bei
 - Arthrose
 - Rheumatoider Arthritis
 - Infektiöser Arthritis
 - Chondrocalzinose
 - Ligamentären Schäden
 - Meniskusläsion
 - Knorpelschaden
 - Synovitis
 - Arthrofibrose
 - Morbus Sudeck
 - Nekrose der Gelenkanteile
 - Neuropathischen Gelenkschmerzen
 - c) Knochenschmerzen nach Knochen-Operation durch Auftragung auf den Knochen, nach Beckenkammosteotomie oder Hallux-Valgus Korrektur;
 - d) Knochenschmerzen durch Injektion in den Knochen bei Femurkopfnekrose in den Femurkopf oder in den Wirbelkörper bei Osteochondrose;
 - e) Gelenksteife, insbesondere bei Arthrofibrose oder Frozen shoulder;
 - f) Muskelschmerzen, durch intramuskuläre Injektion, insbesondere bei Muskelfaserriss, Muskelkater oder spastischen Erkrankungen;
 - g) schmerzhaften Meniskus bei Meniskusdegeneration oder Meniskusriss;
 - h) Behandlung von Rückenschmerzen durch Injektion in die Bandscheibe bei Bandscheibendegeneration oder Bandscheibenriss
 - i) schmerzhafte Nerven, insbesondere Trigeminalneuralgie, Neurinom, Morton Neurom, Phantomschmerz oder Narbenneurom

- j) Zahnschmerzen, insbesondere bei Karies, allen Formen von Zahnschmerz, Vor/bei/nach Zahnextraktion, Vor/bei/nach Zahnimplantat, lokale Anwendung bei Parodontitis, oder lokale Anwendung bei freiliegenden Zahnhälsen;
- k) pleuritischen Beschwerden;
- l) Darmbeschwerden, insbesondere bei ColitisUlcerosa, M.Crohn, Analfissur oder Hämorrhoiden.

43. Verwendung nach einem der Ansprüche 40 bis 42, dadurch gekennzeichnet, dass der Vanilloidrezeptoragonist lokal eine Konzentration oder Dosierung aufweist, welche äquivalent zu folgenden Parametern ist::

- a) im Falle von Resiniferatoxin als Vanilloidrezeptoragonist: eine Konzentration von 5nM bis 500µM, vorzugsweise von 100-5000nM oder eine Dosis von 1ng - 15mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise von 10ng - 50µg/kg Körpergewicht;
- b) im Fall von Capsaicinoiden als Vanilloidrezeptoragonist: eine Konzentration von 0,05 % -10% Gewichtsprozent der Gesamtmischung oder eine Dosis von 0,1-200mg/kg Körpergewicht.

44. Verwendung nach einem der Ansprüche 40 bis 43, dadurch gekennzeichnet, dass die nervenregenerationshemmende Substanz bei intra-artikulärer Applikation in einer Dosierung von 0,0001mg - 50mg eingesetzt wird.

45. Verwendung nach Anspruch 44, dadurch gekennzeichnet, dass die Dosierung 0,001mg - 1mg beträgt.

46. Verwendung nach einem der Ansprüche 40 bis 45, dadurch gekennzeichnet, dass die nervenregenerationshemmende Substanz bei Applikation per os in einer oder in wiederholten Dosierungen von initial 0,001 - 600mg eingesetzt wird.

47. Verwendung nach einem der Ansprüche 40 bis 46, dadurch gekennzeichnet, dass das Mittel in einem geeigneten körpervertäglichen Lösungsmittel lokal in die schmerzbehaftete Gewebestruktur des Patienten injiziert wird oder lokal auf die Operationswunde geträufelt wird oder an einen peripheren Nerven oder Ganglion appliziert wird oder geeignet transcutan appliziert wird.

48. Verfahren zur Behandlung von Gelenkschmerzen, dadurch gekennzeichnet, dass das Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 39 in den intrakapsulären Bereich oder in den Gelenkschmierbeutel eines von Schmerzen betroffenen Gelenkes lokal injiziert wird.
49. Verfahren nach Anspruch 48, dadurch gekennzeichnet, dass das Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 39 in einem körperverschmelzbaren Lösungsmittel gelöst wird und davon vorzugsweise ein Flüssigkeitsvolumen von 0,1 bis 150 ml in den intrakapsulären Bereich oder in den Gelenkschmierbeutel des von Schmerzen betroffenen Gelenkes lokal injiziert wird.
50. Verfahren nach Anspruch 48 oder 49, dadurch gekennzeichnet, dass die nociceptiven Nervenfasern für mindestens 14 Tage, vorzugsweise mindestens 8 Wochen schmerzempfindlich gemacht werden.
51. Verfahren nach einem der Ansprüche 48 bis 50, dadurch gekennzeichnet, dass das Mittel in einer solchen Konzentration verwendet wird, dass eine Neurolyse auftritt.
52. Verfahren nach einem der Ansprüche 48 bis 51, dadurch gekennzeichnet, dass das Mittel lokal, regional, systemisch (intravenös, peroral, subcutan, intramuskulär usw.) oder topisch auf der Haut oder Schleimhäuten angewendet wird.
53. Verfahren nach einem der Ansprüche 48 bis 52, dadurch gekennzeichnet, dass der Vanilloidrezeptoragonist und die nervenregenerationshemmende Substanz simultan angewendet werden.
54. Verfahren nach einem der Ansprüche 48 bis 53, dadurch gekennzeichnet, dass zuerst der Vanilloidrezeptoragonist und danach die nervenregenerationshemmende Substanz angewendet werden.
55. Verfahren nach einem der Ansprüche 48 bis 54, dadurch gekennzeichnet, dass zuerst die nervenregenerationshemmende Substanz und danach der Vanilloidrezeptoragonist angewendet werden.

56. Verfahren nach einem der Ansprüche 48 bis 55, dadurch gekennzeichnet, dass der Vanilloidrezeptoragonist und/oder die nervenregenerationshemmende Substanz repetitiv angewendet werden.
57. Verfahren nach einem der Ansprüche 48 bis 56, dadurch gekennzeichnet, dass der Vanilloidrezeptoragonist und/oder die nervenregenerationshemmende Substanz mit verzögerter Freisetzung angewendet werden.
58. Verfahren nach einem der Ansprüche 48 bis 57, dadurch gekennzeichnet, dass das zu behandelnde Gelenk vor Applikation des Mittels zur Verminderung von Schmerzen gekühlt wird.
59. Verfahren nach einem der Ansprüche 48 bis 58, dadurch gekennzeichnet, dass zusätzlich ein Lokalanästhetikum verwendet wird, entweder gleichzeitig mit dem Mittel oder vor Anwendung des Mittels.
60. Verfahren nach Anspruch 59, dadurch gekennzeichnet, dass das Lokalanästhetikum am selben Ort wie das Mittel oder entfernt davon injiziert wird.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/CH2004/000750

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/357 A61K31/165 A61P23/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, EMBASE, WPI Data, PAJ, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2004/056305 A (ALGORX; BURCH, RONALD; CARTER, RICHARD, B; LAZAR, JEFF) 8 July 2004 (2004-07-08) paragraphs '0058!, '0059!, '0097! - '0099!, '0101!, '0105!, '0109!, '0112!, '0116!; claims 41-60; table 11 -----	1,2,5, 8-10,13, 22,26, 28-30, 40-43, 46-48, 50-55
X	WO 98/51290 A (CHILDREN'S MEDICAL CENTER CORPORATION; BRIGHAM AND WOMEN'S HOSPITAL, I) 19 November 1998 (1998-11-19) page 7, line 17 - line 22 page 8, line 22 - line 25 example 6 ----- -/--	1,4, 8-10,26, 37,40, 41,43,47



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

* & * document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 June 2005

Date of mailing of the international search report

06/07/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Loher, F

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/CH2004/000750

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/015698 A (UNIVERSITY OF PITTSBURGH; CHANCELLOR, MICHAEL, B; FRASER, MATTHEW, O;) 27 February 2003 (2003-02-27) claims 25-30,35-41 -----	1-11,21, 26,40, 41,46
X	US 2003/082249 A1 (GORDON GARY) 1 May 2003 (2003-05-01) paragraphs '0016!, '0018!, '0020!, '0022!, '0026! -----	1-10,14, 17,22, 24,26, 40-42,46
Y	WO 2004/058286 A (ALGORX PHARMACEUTICALS, INC; BURCH, RONALD; CARTER, RICHARD, B; LAZAR,) 15 July 2004 (2004-07-15) claims 40-56,58-61; example 2 -----	1-60
Y	KARAI L ET AL: "Deletion of vanilloid receptor 1-expressing primary afferent neurons for pain control" JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION 2004 UNITED STATES, vol. 113, no. 9, 2004, pages 1344-1352, XP002333034 ISSN: 0021-9738 page 1345, paragraph 1 page 1349, left-hand column, last paragraph -----	1-60

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CH2004/000750

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 48-60 relate to a method for treatment of the human or animal body the search was carried out and was based on the stated effects of the composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/CH2004/000750

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004056305	A	08-07-2004	AU 2003301190 A1	14-07-2004
			WO 2004056305 A2	08-07-2004
			US 2004191338 A1	30-09-2004
			US 2005058734 A1	17-03-2005
			US 2004186182 A1	23-09-2004
			US 2004161481 A1	19-08-2004
			US 2004156931 A1	12-08-2004
			AU 2003299691 A1	22-07-2004
			WO 2004058286 A1	15-07-2004
			US 2005020690 A1	27-01-2005
			US 2005019436 A1	27-01-2005
			US 2005085652 A1	21-04-2005
			WO 2004092122 A2	28-10-2004
WO 9851290	A	19-11-1998	AU 7389098 A	08-12-1998
			US 6326020 B1	04-12-2001
			WO 9851290 A2	19-11-1998
WO 03015698	A	27-02-2003	WO 03015698 A2	27-02-2003
			US 2003108597 A1	12-06-2003
US 2003082249	A1	01-05-2003	NONE	
WO 2004058286	A	15-07-2004	AU 2003299691 A1	22-07-2004
			AU 2003301190 A1	14-07-2004
			WO 2004058286 A1	15-07-2004
			WO 2004056305 A2	08-07-2004
			US 2004191338 A1	30-09-2004
			US 2005020690 A1	27-01-2005
			US 2005058734 A1	17-03-2005
			US 2004186182 A1	23-09-2004
			US 2004161481 A1	19-08-2004
			US 2004156931 A1	12-08-2004
			US 2005019436 A1	27-01-2005
			US 2005085652 A1	21-04-2005
			WO 2004092122 A2	28-10-2004

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/CH2004/000750

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61K31/357 A61K31/165 A61P23/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, EMBASE, WPI Data, PAJ, BIOSIS

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 2004/056305 A (ALGORX; BURCH, RONALD; CARTER, RICHARD, B; LAZAR, JEFF) 8. Juli 2004 (2004-07-08) Absätze '0058!, '0059!, '0097! - '0099!, '0101!, '0105!, '0109!, '0112!, '0116!; Ansprüche 41-60; Tabelle 11	1,2,5, 8-10,13, 22,26, 28-30, 40-43, 46-48, 50-55
X	WO 98/51290 A (CHILDREN'S MEDICAL CENTER CORPORATION; BRIGHAM AND WOMEN'S HOSPITAL, I) 19. November 1998 (1998-11-19) Seite 7, Zeile 17 - Zeile 22 Seite 8, Zeile 22 - Zeile 25 Beispiel 6	1,4, 8-10,26, 37,40, 41,43,47

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

23. Juni 2005

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

06/07/2005

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Loher, F

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 03/015698 A (UNIVERSITY OF PITTSBURGH; CHANCELLOR, MICHAEL, B; FRASER, MATTHEW, O;) 27. Februar 2003 (2003-02-27) Ansprüche 25-30, 35-41 -----	1-11, 21, 26, 40, 41, 46
X	US 2003/082249 A1 (GORDON GARY) 1. Mai 2003 (2003-05-01) Absätze '0016!, '0018!, '0020!, '0022!, '0026! -----	1-10, 14, 17, 22, 24, 26, 40-42, 46
Y	WO 2004/058286 A (ALGORX PHARMACEUTICALS, INC; BURCH, RONALD; CARTER, RICHARD, B; LAZAR,) 15. Juli 2004 (2004-07-15) Ansprüche 40-56, 58-61; Beispiel 2 -----	1-60
Y	KARAI L ET AL: "Deletion of vanilloid receptor 1-expressing primary afferent neurons for pain control" JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION 2004 UNITED STATES, Bd. 113, Nr. 9, 2004, Seiten 1344-1352, XP002333034 ISSN: 0021-9738 Seite 1345, Absatz 1 Seite 1349, linke Spalte, letzter Absatz -----	1-60

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/CH2004/000750

Feld II Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich

Obwohl die Ansprüche 48-60 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Zusammensetzung.
2. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld III Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/CH2004/000750

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2004056305 A	08-07-2004	AU 2003301190 A1	14-07-2004
		WO 2004056305 A2	08-07-2004
		US 2004191338 A1	30-09-2004
		US 2005058734 A1	17-03-2005
		US 2004186182 A1	23-09-2004
		US 2004161481 A1	19-08-2004
		US 2004156931 A1	12-08-2004
		AU 2003299691 A1	22-07-2004
		WO 2004058286 A1	15-07-2004
		US 2005020690 A1	27-01-2005
		US 2005019436 A1	27-01-2005
		US 2005085652 A1	21-04-2005
		WO 2004092122 A2	28-10-2004
WO 9851290 A	19-11-1998	AU 7389098 A	08-12-1998
		US 6326020 B1	04-12-2001
		WO 9851290 A2	19-11-1998
WO 03015698 A	27-02-2003	WO 03015698 A2	27-02-2003
		US 2003108597 A1	12-06-2003
US 2003082249 A1	01-05-2003	KEINE	
WO 2004058286 A	15-07-2004	AU 2003299691 A1	22-07-2004
		AU 2003301190 A1	14-07-2004
		WO 2004058286 A1	15-07-2004
		WO 2004056305 A2	08-07-2004
		US 2004191338 A1	30-09-2004
		US 2005020690 A1	27-01-2005
		US 2005058734 A1	17-03-2005
		US 2004186182 A1	23-09-2004
		US 2004161481 A1	19-08-2004
		US 2004156931 A1	12-08-2004
		US 2005019436 A1	27-01-2005
		US 2005085652 A1	21-04-2005
		WO 2004092122 A2	28-10-2004