



①9



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

①1 Número de publicación: **2 355 109**

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

①2

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑨6 Número de solicitud europea: **04822593 .2**
⑨6 Fecha de presentación : **22.12.2004**
⑨7 Número de publicación de la solicitud: **1830836**
⑨7 Fecha de publicación de la solicitud: **12.09.2007**

⑤4 Título: **Mezcla de un agonista de receptor de vainilloide con una sustancia inhibidora de la regeneración nerviosa, su utilización para la fabricación de un analgésico y procedimiento de aplicación de este fármaco.**

④5 Fecha de publicación de la mención BOPI:
22.03.2011

④5 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
22.03.2011

⑦3 Titular/es: **MESTEX AG.**
Bellerivestrasse 49
8008 Zürich, CH

⑦2 Inventor/es: **Meyer, Dominik**

⑦4 Agente: **Isern Jara, Jorge**

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

Mezcla de un agonista de receptor de vainilloide con una sustancia inhibidora de la regeneración nerviosa, su utilización para la fabricación de un analgésico y procedimiento de aplicación de este fármaco.

5 La invención se refiere a una mezcla de un agonista de receptor de vainilloide (nombrado a continuación como "vainilloide") con una sustancia inhibidora de la regeneración nerviosa (nombrado a continuación como "inhibidor") y su utilización para la fabricación de un fármaco (nombrado a continuación como "combinación de sustancias") para el tratamiento del dolor. Estos fármacos pueden administrarse por vía sistémica, regional, tópica o local.

10 La mezcla de la invención es idónea para prolongar el efecto del agonista de receptor de vainilloide, en especial del receptor de vainilloides de tipo I (p.ej. la resiniferatoxina) para una terapia duradera de cualquier forma de dolor, que se transmita desde las fibras nociceptivas, en especial también de los dolores neurógenos. Además, la combinación de sustancias puede servir para prolongar cualquier otro efecto de los agonistas de receptores de vainilloides, como es la termorregulación u bien prolongar otros efectos conocidos inhibiendo la regeneración de los nervios afectados.

15 A título ilustrativo se describe a continuación el uso de esta mezcla sobre todo respecto tratamiento de dolores articulares, pero puede aplicarse a cualquier tipo de dolor. Los dolores procedentes de las articulaciones suelen tener su origen en la zona de la cápsula articular o en la zona del hueso adyacente a la articulación. Pueden tomarse en consideración muchas etiologías, p.ej. las formas de afección artrósica o artrítica, la irritación mecánica o de otro tipo de la superficie del hueso adyacente a la articulación, la irritación o la lesión de las estructuras de los
20 ligamentos articulares, las infecciones, los procesos autoinmunes, etc. En todos los casos, que son interesantes en el marco de esta invención, los dolores aparecidos proceden de fibras nerviosas nociceptivas de la zona adyacente a la articulación. Las fibras nerviosas nociceptivas se denominan también fibras C y fibras A-delta. Si se inyecta una sustancia analgésica (p.ej. un anestésico local, un agonista de receptor de vainilloide o morfina) a una articulación afectada, entonces se mitigan los dolores del paciente. De todos modos, las sustancias empleadas actualmente
25 solamente tienen un período de acción limitado, por lo cual los dolores por lo general vuelven a aparecer.

Para la terapia de articulaciones afectadas que producen dolor se aplican actualmente los siguientes procedimientos generales:

- fisioterapia/cinesiterapia
- terapia analgésica/antiflogística sistémica (etc.)
- 30 • procedimientos analgésicos/antiflogísticos locales (etc.)
- procedimientos operativos:
 - artroscópicos: desbridamiento, limpieza articular, etc.
 - abiertos/miniabiertos: sustitución de la articulación, refuerzo de la articulación, etc.

35 En la bibliografía técnica ya se ha propuesto una serie de sustancias conocidas para la terapia de articulaciones dolorosas e inflamadas, en especial:

- la inyección de capsaicinas
- el ácido ósmico o sustancias radiactivas, como el tecnecio 99, que producen la sinoviortesis,
- la inyección de anestésicos locales, los preparados de ácido hialurónico (etc.)
- la inyección de antiflogísticos
- 40 • la inyección de líquidos de contraste para el diagnóstico de la articulación
- enjuague de la articulación para limpiarla
- ablación de los nervios que provocan el dolor por vía química, térmica, eléctrica o quirúrgica lejos de la articulación.

45 Existe por ejemplo en el procedimiento ya conocido de la sinoviortesis el inconveniente de la destrucción de las estructuras moleculares, en especial la desnaturalización de las proteínas, que en el proceso de la artritis y en parte también en el desarrollo de la artrosis actúan como desencadenantes de la inflamación. De este modo surge una fibrosis de la cápsula articular, que es menos inflamatoria y, por tanto, menos dolorosa. Al mismo tiempo, con la

fibrosis de la articulación que surge a raíz de la sinoviortesis se evita la hiperemia normalmente existente y que también precisa de tratamiento, con lo cual se obtiene también un beneficio terapéutico. Pero, la cicatrización fibrótica posterior a la sinoviortesis puede conducir a una menor movilidad de la articulación así como a una menor producción de líquido sinovial y a la destrucción del cartílago articular. Esta fibrosis no deseada de la cápsula articular debería evitarse y solamente debería impedirse la invasión sensible de la articulación.

Por el documento EP-B 0 998 288 de CAMPBELL se conoce el uso de la capsaicina y sus análogos junto con un anestésico local. La capsaicina produce una fuerte sensación de quemazón, por lo cual solamente podrá mitigarse con la administración simultánea o posterior de un anestésico local. Los anestésicos locales tienen un efecto antagonista de la capsaicina, que reduce la eficacia de dicha capsaicina, lo cual a su vez se traduce en que sea necesaria una dosificación mayor o bien una concentración mayor de capsaicina, cuando esta se emplea junto con un anestésico local. En la dosificación requerida para ello, la capsaicina tiene el efecto de provocar una reacción inflamatoria y con la aplicación provoca en la articulación una lesión de cartílago. Pero es perfectamente posible el uso combinado de la combinación de sustancias aquí reivindicadas con anestésicos locales para la reducción de los dolores en el caso de inyección.

Por la patente US-6,326,020 de KOHANE y col. se conoce el uso de un agonista de receptor de vainilloide junto con un bloqueador de canal de sodio del tipo de la tetrodotoxina, conocida como "bloqueadora de canal de sodio de tipo 1", para conseguir el bloqueo nervioso. Sin embargo, este grupo de sustancias tiene solamente un efecto tóxico adicional para los nervios, pero no un efecto de prolongación de la acción en el sentido de esta invención.

En la publicación científica "Deletion of vanilloid receptor 1-expressing primary afferent neurons for pain control" de los autores Karai y col., en The Journal of Clinical Investigations, vol. 113, nº 9, de mayo de 2004, se describe el uso de la resiniferatoxina para la destrucción selectiva de las fibras D, con el fin de conseguir una mitigación duradera en caso de dolores crónicos.

En el documento WO 2004/056305 de BURCH se describen los procesos histológicos después de la aplicación de la resiniferatoxina como regeneración de axones de Waller y se menciona como uno de los inconvenientes derivados del método que la duración del efecto viene limitada por la regeneración de los axones.

Todas las sustancias y procedimientos empleados con anterioridad conducen a una liberación relativamente poco duradera o incompleta de los dolores o provocan daños permanentes en la articulación.

Esta invención pretende paliar esta situación. Con la mezcla del agonista de receptor de vainilloide y ciertas sustancias inhibitoras de la regeneración nerviosa puede reducirse significativamente la dosificación necesaria del agonista neurotóxico del receptor de vainilloide y por tanto también los efectos secundarios, como son la quemazón dolorosa durante la inyección, la inflamación local así como los daños en el tejido, p.ej. las lesiones de cartílago de la articulación. En caso de inyección a un paciente sensible o a una zona dolorosa antes, junto con o después de la inyección de las sustancias aquí reivindicadas, puede realizarse la inyección de una sustancia anestésica local, p.ej. de lidocaína (según indican Campbell y col.). Un método para seguir reduciendo estos síntomas y efectos secundarios y para intensificar la eficacia de la terapia consiste en liberar una o dos o varias de las sustancias activas de forma retardada mediante formulaciones galénicas apropiadas.

La invención soluciona el problema planteado con una mezcla de las características definidas en la reivindicación 1 así como con el uso de dicha mezcla con arreglo a las características de la reivindicación 23.

La acción del agonista de receptor de vainilloide (como analgésico administrado al organismo por vía local o sistémica, tópica o de cualquier otro tipo) es reversible gracias a la curación de los nervios, en especial de las fibras C y A-delta. Con la adición de sustancias inhibitoras de la regeneración nerviosa (local o sistémica, tópica o dentro del organismo) se intensifica y/o prolonga de modo sorprendente el efecto del analgésico.

Es importante en la invención el hecho de que los agonistas de receptor de vainilloide dañan los nervios portadores de receptores, de modo que estos ya no consiguen transmitir ninguna respuesta a la excitación. De este modo, el nervio dañado selectivamente (p.ej. una fibra C o una terminación de fibra C) se hace más sensible a las sustancias inhibitoras de la regeneración nerviosa, que p.ej. por bloqueo del sistema de transporte tubular o axónico, por agregación de túbulos o por inhibición de la agregación, por polimerización de túbulos o por despolimerización de túbulos, por daño de los túbulos causados por otros mecanismos que dañan a los neurotúbulos o a la tubulina, o por "transporte suicida" retrógrado tubular o axónico inhiben la regeneración nerviosa y perjudican la homeostasis nerviosa. De este modo se inhibe no solo la regeneración nerviosa, sino que además el nervio resulta incluso parcialmente muerto y se induce la degradación del nervio, con lo cual dejan de ser posibles o bien se reducen notablemente el crecimiento posterior, el crecimiento regenerativo, la regeneración o el nacimiento de nuevas ramas.

Un aspecto importante de la invención es que las sustancias inhibidoras de la regeneración nerviosa en cuestión penetran de modo sorprendente en los nervios cuando el agonista de receptor de vainilloide causa un daño aunque sea de grado muy bajo en las fibras nerviosas sensibles y de este modo pueden provocar un efecto en el sentido del agonista de receptor de vainilloide, en una dosificación o concentración que en ninguna de las dos sustancias por separado habría tenido el efecto deseado. Con el efecto selectivo del agonista de receptor de vainilloide se daña el nervio de manera que la sustancia inhibidora de la regeneración ya puede desplegar su efecto, mientras que las demás fibras que no son sensibles a los vainilloides se salvan de dicho daño. Es, pues, especialmente eficaz la aplicación o la inyección de las dos sustancias en forma de mezcla, ya que de este modo no solo pueden dañarse los mismos nervios de forma local, sino que además las sustancias pueden dañar temporalmente los nervios o terminaciones nerviosas o incluso los ganglios o las células nerviosas a tratar en la forma simultánea que se desea. Esta terapia se ha desarrollado fundamentalmente como terapia del dolor. Dado que no todas las sustancias inhibidoras de la regeneración nerviosa atacan el mismo punto de los túbulos neuronales, se ha puesto de manifiesto que es ventajoso mezclar dos o más venenos distintos de los túbulos, p.ej. el taxol con la vincristina. Además, un nervio todavía parcialmente funcional ya no puede transportar nuevos receptores sensibles hasta la terminación nerviosa y, por ello, permanece insensible.

Tal como se ha dicho antes, cabe imaginar también que la combinación de dos (o más) sustancias se aplique de modo simultáneo o temporalmente retardado (en este caso, debería aplicarse en primer lugar con preferencia el agonista del receptor de vainilloide y después la sustancia inhibidora de la regeneración) o retrasado por vía sistémica, solo una sustancia por vía sistémica y la otra por vía local (incluso tópica sobre la piel o las mucosas) o regional o bien ambas (o más) sustancias por vía local (o incluso tópica sobre la piel o las mucosas) o regional. También es posible y conveniente la formulación de uno o dos o más de los componentes de la mezcla junto con o en forma de preparados o medios vehiculares farmacológicos de liberación temporalmente retardada o controlada.

Las ventajas que pueden conseguirse con la invención son las siguientes:

- La aplicación local de los agonistas y/o inhibidores de receptor de vainilloide conduce a un efecto principalmente local y permite reducir los efectos secundarios sistémicos y regionales, en especial también la cantidad requerida de las sustancias.

- La combinación de las dos sustancias tiene un efecto sinérgico y mejora la eficacia y la duración de los efectos de cada una de las dos sustancias individuales.

- La aplicación local de los agonistas de receptor de vainilloide puede alcanzar a nivel local los nervios a tratar, la administración sistémica de la sustancia inhibidora de la regeneración consigue que el nervio en cuestión esté expuesto en toda su longitud a la inhibición, lo cual incide favorablemente en la prolongación e intensificación del efecto. Gracias a la aplicación sistémica pueden reducirse los efectos secundarios locales.

- La aplicación sistémica de los agonistas de receptor de vainilloide y sus análogos, en especial de las sustancias más recientes que pueden aplicarse por vía oral, tiene la ventaja de que no se requiere una aplicación específica y se reducen los efectos secundarios locales, así como que las estructuras nerviosas afectadas se alcanzan en toda su longitud. La inhibición local adicional mediante sustancias inhibidoras de la regeneración impide la regeneración local.

- La aplicación sistémica de los agonistas de receptor de vainilloide y sus análogos, en especial de las nuevas sustancias aplicables por vía oral, junto con sustancias inhibidoras de la regeneración tiene la ventaja de que no se requiere una aplicación específica y se reducen los efectos secundarios locales. Pero las sustancias en su conjunto pueden administrarse también juntas o por separado, por vía intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, subcutánea, percutánea (también en las mucosas y en el urotelio), peroral, pueden inhalarse o administrarse por vías similares. La ventaja de la aplicación sistémica estriba en que las estructuras nerviosas en cuestión se alcanzan en toda su longitud y pueden tratarse simultáneamente varias localizaciones nerviosas. La inhibición local adicional debida a las sustancias inhibidoras de la regeneración puede lograrse facultativamente e impide la regeneración local, pero de modo alternativo o adicional puede emplearse también un agonista de receptor de vainilloide a nivel local.

- El procedimiento puede llevarse a la práctica por parte de personas que no son especialistas.

- El procedimiento puede realizarse con una aguja fina, incluso no artroscópica.

- El procedimiento no implica riesgo de infección, a diferencia del procedimiento popular de la inyección de cortisona, que conlleva un fuerte riesgo de infección local, ya que la cortisona inhibe localmente el sistema inmune.

• El procedimiento conduce a una desnervación sensible, es decir, la desconexión de los nervios que transmiten el dolor.

• Mejora de la movilidad articular eliminando la limitación del movimiento doloroso a diferencia de la sinoviortesis, en la que se origina una limitación de la movilidad debida a la fibrosis de la cápsula.

5 • La preparación positiva de la artroplástica posterior que se aplique a una articulación. Gracias al efecto estimulador de la carga aplicada nuevamente sin dolor se fomenta la formación ósea en la extremidad, en especial en la proximidad de la articulación y el hueso adyacente a la articulación genera una estructura más ventajosa con vistas a la posterior implantación de una prótesis.

• No hay resorción local de tejido adiposo (lipólisis).

10 • No se debilitan las estructuras de tendones/ligamentos/cápsulas colagénicas.

• Gracias al efecto muy selectivo de los agonistas de receptor de vainilloide no se genera ningún perjuicio motor, con independencia del lugar donde se inyecte la sustancia.

• Gracias al efecto muy selectivo de los agonistas de receptor de vainilloide no se genera ningún perjuicio propioceptivo, con independencia del lugar donde se inyecte la sustancia.

15 Las sustancias inhibidoras de la regeneración nerviosa del grupo a) de la reivindicación 1 son especialmente eficaces para desbaratar la regeneración nerviosa. Las sustancias inhibidoras de la regeneración nerviosa del grupo b) de la reivindicación 1. Las sustancias inhibidoras de la regeneración nerviosa del grupo c) tienen muy pocos efectos secundarios, salvo una tendencia a la hemorragia que en algunos casos puede aumentar.

20 La invención se describe a continuación para la aplicación a las personas, las dosis indicadas se refieren, pues, a la aplicación humana. Pero la invención es también apropiada para el ámbito veterinario o para el ámbito experimental del laboratorio, en cuyo caso tendrán que efectuarse adaptaciones a las dosis aplicadas en función del peso corporal del animal en cuestión.

Aplicación intraarticular

25 En esta aplicación se emplea la cápsula articular o la bolsa sinovial para concentrar la acción de la combinación de sustancias reivindicadas en el lugar de la aparición del dolor y de este modo permitir una concentración localmente más elevada de ambos o de uno de los componentes que la que sería posible sin la cápsula articular protectora o sin la bolsa sinovial para igual concentración y compatibilidad y al mismo tiempo para proteger relativamente las estructuras vasculares/nerviosas y demás estructuras próximas a la articulación. De este modo, gracias a la inhibición o desconexión de la transmisión de la irritación, se consigue un alivio a largo plazo de la sensación de dolor que emana el complejo de ligamento-cápsula-articulación cuando está enfermo. Este procedimiento puede aplicarse tanto en sentido preventivo como terapéutico.

30 En una forma preferida de ejecución, además de la combinación de sustancias se emplea un medio de contraste radiológico, p.ej. una sal de bario o un contraste MRI, de modo que en la cavidad intracapsular sea posible un control generador de imágenes de la distribución de la combinación de sustancias.

35 En función del procedimiento aplicado, como medios de contraste pueden utilizarse las sustancias siguientes:

rayos X, CT: sustancias yodadas, p.ej. benzoatos triyodados o yopamidol, de modo ideal 30 - 80 g/100 ml o bien p.ej. 5 - 10% de otro medio de contraste, p.ej. bario;

40 MRI: p.ej. gadolinio, p.ej. por 1 ml: 469,01 mg de gadopentato dimeglumida, 0,99 mg de meglumina, 0,4 mg de pentaacetato de dietilenotriamina.

En otra forma de ejecución, además de la combinación de sustancias se añade una sustancia antibiótica, desinfectante y/o esterilizante.

45 En otra forma de ejecución, además de la combinación de sustancias se emplea un aditivo viscoso, p.ej. el glucosaminoglucano, el sulfato de condroitina y/o el ácido hialurónico y sustancias similares, con preferencia en una concentración de 0,1-50,0 mg/ml de solución inyectable, lo cual se traduce en una mejora del deslizamiento mecánico de la articulación y se reducen los dolores de la inyección. Se ha observado además una mejora y una prolongación del efecto.

En otra forma de ejecución, además de la combinación de sustancias se emplea un vasoconstrictor, con preferencia la adrenalina, la noradrenalina u otros similares, con preferencia los vasoconstrictores alfa-adrenérgicos. Con la adrenalina, la dosis total de sustancias activas puede aumentarse en un factor de 1,5 a 5, porque el efecto sistémico se reduce debido a una menor resorción. La concentración de adrenalina puede situarse entre 1:10.000 y 1:80.000 y 1:200.000. La dosis total de adrenalina se sitúa en < 0,25 mg. 50 ml de una solución de adrenalina 1:200.000 contienen 0,25 mg de adrenalina.

En otra forma de ejecución de la invención, además de la combinación de sustancias se emplea una sustancia de efecto antiflogístico, p.ej. los antirreumáticos no esteroideos, como el inhibidor COX-2, el ácido acetilsalicílico, etc. En otra forma de ejecución, además de la combinación de sustancias o de uno de los componentes de la misma se emplea un anestésico local para:

a) para analgesiar solamente el canal del dolor punzante;

b) para analgesiar la región de la aplicación media;

c) para analgesiar los nervios desconectados;

d) para analgesiar la médula espinal;

e) para analgesiar la superficie (piel o mucosa o urotelio o intestino) sobre la que tiene(n) que aplicarse la o las sustancias.

El anestésico local o los componentes de la combinación o bien la combinación total de sustancias puede liberarse de forma inmediata o bien de forma retardada en una forma galénica apropiada.

En otra forma de ejecución, además de la combinación de sustancias se emplea un esteroide, para controlar una reacción inflamatoria, en caso de que esta surgiera de forma aparatosa. Por otro lado, de este modo puede agregarse un tratamiento causal de las dolencias articulares dolorosas e inflamatorias, que apoye a la terapia sintomática y neurolítica. Ha demostrado ser especialmente adecuada la betametasona; p.ej. 5 mg de betametasona en forma de dipropionato (suspensión cristalina) y 2 mg de betametasona en forma de fosfato trisódico (solución en 1 ml, que puede añadirse a la cantidad total a inyectar). Esta solución equivale a 45/23 mg de prednisona/prednisolona.

En otra forma de ejecución, además de la combinación de sustancias se emplea como disolvente la glicerina. La glicerina posee también propiedades neurotóxicas (en especial cuando se inyecta por vía intraneural). Por lo demás, la glicerina tiene una capacidad de lubricación de la articulación de modo que produce también un efecto físico. La concentración de la glicerina se sitúa con preferencia entre el 10 y el 95 %.

En otra forma de ejecución, además de la combinación de sustancias se emplea en el disolvente el calcio Ca^{2+} o iones similares, en una concentración superior a la fisiológica, que se libera de forma simultánea o retardada. El calcio es necesario para la acción del agonista de receptor de vainilloide y mejora su acción cuando está presente en una concentración superior a la fisiológica. La concentración del calcio se sitúa con preferencia >2 mmolar, en especial >4 mmolar.

En otra forma de ejecución se genera en el lugar de la acción un pH modificado, con preferencia por mezcla del agonista de receptor de vainilloide con un medio tamponado apropiado. Desplazando el pH puede generarse un perfil de acción modificado. Si el pH es inferior a 7,4, el efecto del agonista de receptor de vainilloide es más intenso; si el pH es mayor que 7,4 se reduce considerablemente el carácter doloroso de la inyección.

En otra forma de ejecución se ajusta, pues, en primer lugar el pH durante la aplicación o inyección a un valor superior a 7,4 mediante medios tampón apropiados, que pueden liberarse incluso de forma retardada, por microencapsulado o en forma sólida, p.ej. en forma de polvo o en forma de implantes del tipo de material sucedáneo óseo, y después se rebaja, con preferencia en un período de tiempo comprendido entre minutos y horas, hasta un valor inferior a 7,4. En lugar de glicerina puede emplearse también como disolvente el agua, una solución salina, el yotalamato sódico, el yofenilato, el ricino, el polietilenglicol o el propilenglicol. La ventaja de la glicerina como disolvente consiste en que es hiperbárica y de por sí además algo neurotóxica.

Algunas sustancias han demostrado potenciar el efecto de la combinación de sustancias, p.ej. el calcio (en especial en una concentración > 2 mM, con preferencia > 4 mM, el magnesio, los antioxidantes, los conservantes y los excipientes, en especial el bisulfito sódico (> 0,2 %), NaHSO_3 , los compuestos de amonio, como el sulfato amónico $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$, 2 - 10 (-30%), el Polysorbat 80 (PS80) 0,025 mg/ml.

La combinación de sustancias se disuelve con preferencia en un disolvente compatible con el organismo y se inyecta de modo conveniente en una cantidad volumétrica que equivalga al volumen disponible dentro de la articulación a tratar, de modo que esta se llene de forma ligera o hinchada. De este modo se logra la ventaja de una distribución local óptima de la combinación de sustancias. También es posible inyectar menos líquido de modo que la articulación pueda moverse bien para repartir mejor la combinación de sustancias.

El volumen de líquido a inyectar en la cavidad intracapsular puede situarse entre 0,1 y 150 ml. Para la articulación del dedo puede ser suficiente por ejemplo un máx. de 1 ml, para la articulación del hombro un máx. de 10 ml, pero con preferencia no superior a 2 ml, para la articulación de la rodilla un máx. aprox. de 30-50 ml.

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

Aplicación sistémica

En esta aplicación de la combinación de sustancias o de partes de la misma se emplea además un antiemético por vía oral.

En la aplicación preferida de la combinación de sustancias, en caso de aplicación sistémica, se emplea además una sustancia protectora gástrica por vía oral, p.ej. un inhibidor de bombeo de protones.

Aplicación tópica

En otra forma de ejecución, la mezcla de la invención se aplica con un emplastro local apropiado.

En otra forma de ejecución, la mezcla de la invención se aplica en forma de gel, de ungüento, de crema, de tintura o similar, eventualmente junto con una sustancia que favorezca la penetración, por ejemplo el etoxietilendiglicol, la fosfatidilcolina purificada, el dipelargonato de propilenglicol (DPPG) o junto con glicéridos etoxilados glicosilados.

En otra forma preferida de ejecución de la invención se transporta una parte o las dos partes de la combinación de sustancias por iontoforesis o microinyección (con aire, o hidráulica o en forma de polvo) o por procedimientos similares, con los métodos habituales apropiados, a través de la piel o de la mucosa.

Aplicación regional

En otra forma de ejecución se trata de forma local o en la zona de la inervación la médula espinal o un nervio periférico o el plexo nervioso con la combinación de sustancias o con una parte de la misma destinada al tratamiento del dolor.

Aplicación intra/postoperatoria

En otra forma de ejecución, la zona de la operación o partes de la misma o una herida, que se explore por endoscopia/artroscopia, se enjuaga con la combinación de sustancias, se humedece con ella, o bien se deposita en forma de polvo, de pasta, de cera o de gel o en otra forma similar. De este modo se reducen o evitan los dolores postoperatorios.

Formas de ejecución especiales

En otra forma de ejecución, el agonista de receptor de vainilloide es un receptor de vainilloide de tipo 1 (TRPV1). Con él se consigue dañar de modo selectivo las fibras dolorosas.

En otra forma de ejecución, el agonista de receptor de vainilloide se elige entre las sustancias siguientes: compuestos de resinífera, entre ellos en especial la resiniferatoxina (RTX), el olvanilo, el capsato, la civamida, SDZ-249-665, DA-5016, el arvanilo, el escutigeral, el isoveleral, el 12,13-didecanoato-20-homovainillato de forbol, el 12,13-dinonanoato-20-homovainillato de forbol, la tinyatoxina y sustancias similares, así como los análogos, derivados y sales de los compuestos recién nombrados.

En otra forma de ejecución, el agonista de receptor de vainilloide es un vainilloide, en especial del grupo de las trans-8-metil-N-vainillil-6-nonenamidas, N-vainillil-nonanamidas, fenil-alcanamidas sustituidas en posición beta por aminoetilo, N-fenilmetil-alcanamidas sustituidas por metileno, cis-alquenamidas monoinsaturadas sustituidas por fenil-metilo sobre N, compuestos de fenilo sustituidos en posición beta por aminoetilo, amidas doblemente insaturadas sustituidas por fenil-metilo sobre N, N-oleoldopamina, un análogo de capsaicina, p.ej. la trans-capsaicina, la dihidrocapsaicina, la cis-capsaicina, así como los análogos, derivados y sales de los compuestos recién nombrados. Con estas sustancias se consigue dañar de modo selectivo las fibras dolorosas.

En otra forma de ejecución, la mezcla contiene además un anestésico local. De este modo se producen menos dolores durante la inyección. En una concentración elevada apropiada, los anestésicos locales son también neurotóxicos de por sí y favorecen el efecto deseado.

- 5 En otra forma de ejecución, la mezcla contiene además un medio de contraste radiológico, con preferencia en forma de sustancia que contenga gadolinio, yodo o bario. De este modo se puede documentar con precisión la distribución dentro del organismo.

En otra forma de ejecución, la mezcla contiene además un esteroide. Con esta mezcla pueden reprimirse las reacciones inflamatorias y conseguirse un efecto sinérgico en relación con el dolor articular.

- 10 En otra forma de ejecución, la mezcla contiene además un vasoconstrictor, con preferencia la adrenalina, la noradrenalina, la fenilefrina o la ornipresina. De este modo puede conseguirse una menor distribución sistémica y, por tanto, una mejor compatibilidad sistémica y una mejor eficacia local.

- 15 En otra forma de ejecución, la mezcla está disuelta en un disolvente compatible con el organismo, con preferencia en un vehículo farmacológicamente aceptable, elegido en especial entre el grupo de la solución inyectable de cloruro sódico, la solución inyectable de Ringer, la dextrosa isotónica, el agua estéril, la solución de dextrosa, la solución inyectable de Ringer con lactato o las mezclas de las anteriores. Esto es esencial para el caso en el que la mezcla de sustancias se inyecte o se enjuague con ella una región del organismo.

- 20 En otra forma de ejecución, la mezcla contiene además un intensificador de penetración, con preferencia el sulfóxido de dimetilo, el etoxietilendiglicol, el etanol, la fosfatidilcolina, el dipelargonato de propilenglicol (DPPG), o los glicéridos etoxilados glucosilados. Esto es ventajoso en especial en caso de aplicación tópica sobre la piel, pero también para una mejor permeabilidad a través de tejidos y mucosas.

- 25 En otra forma de ejecución, la mezcla contiene además una sal de calcio, con lo cual se mejora la eficacia del agonista de receptor de vainilloide, porque la toxicidad se basa en parte en el aumento de la concentración de Ca^{2+} intracelular. La concentración de iones calcio se situará de modo conveniente en un valor superior a 2 mmolar, con preferencia superior a 4 mmolar. De este modo se mejora la eficacia del agonista de receptor de vainilloide, ya que la toxicidad se basa en parte en el aumento de la concentración de Ca^{2+} intracelular. El mismo efecto puede conseguirse cuando se eleva selectivamente la concentración de sodio en la solución o cuando la concentración iónica total dentro del disolvente o cuando partes de la misma tienen una concentración superior a la fisiológica.

- 30 En otra forma de ejecución, la mezcla contiene además un glucosaminoglucano (sulfato de condroitina), sus derivados o sales. La cantidad del glucosaminoglucano se sitúa de modo conveniente del 0,5% al 10 %, con preferencia del 1,0 % al 3,0 % de la mezcla total. Con el efecto condroprotector del glucosaminoglucano se reprime la sensación de quemazón de la inyección y se protege la articulación. Con la fijación parcial del agonista de receptor de vainilloide sobre el glucosaminoglucano se puede conseguir una liberación ralentizada a lo largo de un período de tiempo más prolongado.

- 35 En otra forma de ejecución, la mezcla contiene además un ácido hialurónico, sus derivados o sales. La cantidad de ácido hialurónico se sitúa de modo conveniente entre el 0,1 % el 10%, con preferencia entre el 0,5% y el 3% de la mezcla total.

En otra forma de ejecución se disuelve la mezcla en una solución tampón que tiene un pH superior a 7,6, con preferencia superior a 8,5. De este modo se reduce la sensación dolorosa y de picazón de la inyección, porque los canales iónicos del receptor se abren posteriormente.

- 40 En otra forma de ejecución se disuelve la mezcla en una solución tampón que tiene un pH inferior a 7,2, con preferencia inferior a 6,0. De este modo se intensifica el efecto del agonista de receptor de vainilloide, de modo que los canales iónicos del receptor se abren con mayor facilidad y rapidez.

En otra forma de ejecución se formula la mezcla en una preparación galénica apropiada, que permita la liberación retardada de la mezcla. De este modo puede optimizarse el efecto y reducirse los efectos secundarios.

- 45 En otra forma de ejecución, la mezcla contiene una combinación de varias sustancias inhibitoras de la regeneración nerviosa. De este modo se realiza la inhibición de la regeneración de modo más eficaz y con menos efectos secundarios que cuando se emplea una sustancia sola.

- 50 En otra forma de ejecución, la mezcla contiene una combinación de varios agonistas de receptor de vainilloide. No todos los agonistas de receptor de vainilloide se fijan de igual manera exactamente sobre los mismos receptores o influyen sobre ellos y no tienen el mismo perfil de efectos secundarios, por lo tanto las mezclas de tales vainilloides pueden dar pie a sinergismos ventajosos.

Las mezclas de la invención pueden emplearse para fabricar un preparado destinado al tratamiento de sensaciones, que los nervios transmiten y que los receptores de vainilloides soportan. Los agonistas de receptor de vainilloide dañan estos nervios de modo muy selectivo.

5 En una variante, la mezcla de la invención puede utilizarse para la fabricación de un preparado destinado al tratamiento local de sensaciones, que los nervios transmiten y que los receptores de vainilloides soportan. Los agonistas de receptor de vainilloide dañan estos nervios de modo muy selectivo.

La mezcla de la invención está prevista para el tratamiento de las siguientes indicaciones:

a) dolores de las heridas después de operaciones en forma de solución de enjuague para la aplicación intraoperativa en caso de operación abierta, artroscópica o endoscópica, incluida la liposucción;

10 b) dolores articulares por inyección intraarticular en caso de:

artrosis

artritis reumatoide

artritis infecciosa

condrocalcinosis

15 lesiones de ligamentos

lesión de menisco

daños en el cartílago

sinovitis

artrofibrosis

20 enfermedad de Sudeck

necrosis de partes de la articulación

dolores articulares neuropáticos

c) dolores óseos después de operación de huesos por aplicación sobre los huesos, después de una osteotomía de la cresta ilíaca o de la corrección del hallux valgus;

25 d) dolores óseos por inyección en la cabeza del fémur en caso de necrosis de la cabeza del fémur o en las vértebras en el caso de osteocondrosis;

e) rigidez articular, en especial en caso de artrofibrosis o de "hombro doloroso" (frozen shoulder);

f) dolores musculares, por inyección intramuscular, en especial en caso de desgarramiento de fibras musculares, agujetas o dolencias espásticas;

30 g) menisco doloroso en caso de degeneración o de fisura;

h) tratamiento de dolores de espalda por inyección en el disco intervertebral en caso de degeneración o figura de los discos intervertebrales;

i) nervios dolorosos, en especial en caso de neuralgia de trigémino, neurinoma, neuroma de Morton, dolor fantasma o neuroma de cicatrices;

35 j) dolores dentales, en especial en caso de caries, todas las formas de dolores dentales, antes, durante o después de la extracción de dientes, antes, durante o después de la implantación de dientes, aplicación local en caso de parodontitis o aplicación local en caso de cuellos de diente libres;

k) dolores de pleura;

40 l) dolores de intestino, en especial en el caso de la colitis ulcerosa, la enfermedad de Crohn, la fisura anal o las hemorroides.

En una forma especial de uso, el agonista de receptor de vainilloide presenta una concentración o dosificación local, que es equivalente a los parámetros siguientes:

a) en el caso de resiniferatoxina como agonista de receptor de vainilloide: una concentración de 5 nM a 500 µM, con preferencia de 100 a 5000 nM o una dosis de 1 ng a 15 mg/kg de peso corporal, con preferencia de 10 ng a 50 µg/kg de peso corporal.

b) en el caso de la capsaicina como agonista de receptor de vainilloide: una concentración del 0,05 % al 10% en peso de la mezcla total o una dosis de 0,1-200 mg/kg de peso corporal; en el caso de liberación retardada p.ej. en una forma microencapsulada, la concentración en las cápsulas o de la mezcla a aplicar deberá situarse por encima de la concentración local deseada. En una forma especial de uso, en el caso de una aplicación intraarticular, la sustancia que inhibe la regeneración nerviosa se emplea en una dosis de 0,0001 mg a 50 mg. La dosis se sitúa con preferencia entre 0,001 mg a 1 mg. En otra forma de uso, en caso de aplicación oral la sustancia que inhibe la regeneración nerviosa se administra en una dosis o en dosis repetidas, siendo la dosis inicial de 0,001 - 600 mg.

En una forma especial de uso se inyecta el fármaco en un disolvente fisiológicamente compatible apropiado a la estructura de tejido del paciente afectada por el dolor o bien se aplica en forma de gotas sobre la herida quirúrgica, se aplica sobre un nervio periférico o ganglio o se aplican de forma adecuada por vía transcutánea.

El fármaco de la invención puede emplearse para un procedimiento de tratamiento de dolores articulares en el que se inyecta de modo local en la región intracapsular o en la bolsa sinovial de la articulación afectada por el dolor. De modo conveniente se disuelve el fármaco en un disolvente fisiológicamente compatible y después se inyecta de modo local con preferencia en un volumen de líquido de 0,1 a 150 ml a la región intracapsular o en la bolsa sinovial de la articulación afectada por el dolor. De este modo se insensibilizan al dolor las fibras nerviosas nociceptivas por lo menos durante 14 días, con preferencia por lo menos durante 8 semanas. El fármaco se emplea de modo conveniente en una concentración tal que produzca una neurólisis.

El fármaco puede aplicarse de modo local, regional, sistémico (intravenoso, peroral, subcutáneo, intramuscular, etc.) o tópico sobre la piel o las mucosas.

Con preferencia, el agonista de receptor de vainilloide y la sustancia inhibidora de la regeneración nerviosa se aplican simultáneamente. De este modo puede conseguirse un buen control local y menos efectos secundarios. Se consigue en especial un buen efecto sinérgico local y temporal de las dos sustancias.

Como alternativa puede aplicarse en primer lugar el agonista de receptor de vainilloide y después la sustancia que inhibe la regeneración nerviosa. De este modo, en muchas situaciones puede utilizarse mejor la fase vulnerable de la regeneración nerviosa y conseguirse un efecto más eficaz que con la aplicación simultánea. Como alternativa puede aplicarse en primer lugar la sustancia que inhibe la regeneración nerviosa y después el agonista de receptor de vainilloide. De este modo, en muchas situaciones puede utilizarse mejor la fase vulnerable de la regeneración nerviosa y conseguirse un efecto más eficaz.

El agonista de receptor de vainilloide y/o la sustancia que inhibe la regeneración nerviosa pueden aplicarse también de modo reiterado. De este modo, en muchas situaciones puede utilizarse mejor la fase vulnerable de la regeneración nerviosa y conseguirse un efecto más eficaz.

En una forma especial de uso, el agonista de receptor de vainilloide y/o la sustancia que inhibe la regeneración nerviosa pueden aplicarse con liberación retardada. De este modo, en muchas situaciones puede utilizarse mejor la fase vulnerable de la regeneración nerviosa y conseguirse un efecto más eficaz. De este modo pueden reducirse sustancialmente los efectos secundarios locales y sistémicos de ambas sustancias.

Se ha demostrado que es ventajoso que se enfríe la articulación a tratar antes de la aplicación del fármaco con el fin de disminuir los dolores. De este modo, durante la inyección o aplicación de la mezcla de sustancias surgen menos dolores porque, a temperaturas más bajas, los canales iónicos sensibles a los vainilloides se abren con menos rapidez.

Durante la aplicación del fármaco de la invención puede emplearse además uno o más anestésicos locales, ya sea de modo simultáneo con el fármaco, ya sea antes del fármaco. De este modo se consigue que la inyección o aplicación no sea dolorosa. El anestésico local puede inyectarse en el mismo punto que el fármaco o bien alejado del mismo. De este modo pueden reducirse los dolores locales de la inyección. A continuación se ilustra la invención mediante numerosos ejemplos.

Ejemplo 1

Con control de generación de imágenes opcional, simultáneo (transformador de imagen, CT, sonografía, MRI, artroscopia, etc.) o posterior (rayos X, CT, MRI, sonografía, etc.), el terapeuta introduce en la cavidad intracapsular de la articulación de la rodilla una aguja de inyección e inyecta 9 ml de una solución de 500 nmoles (aprox. 0,00003 mg) de resiniferatoxina con 0,03 mg de vincristina. Pocos días después de esta intervención, el paciente nota un claro alivio de sus dolores. Este alivio se mantiene durante más de 6 meses.

Ejemplo 2

Con control de generación de imágenes opcional, simultáneo (transformador de imagen, CT, sonografía, MRI, artroscopia, etc.) o posterior (rayos X, CT, MRI, sonografía, etc.), el terapeuta introduce en la cavidad intracapsular de la articulación de la rodilla una aguja de inyección e inyecta 9 ml de una solución de 500 nmoles (aprox. 0,00003 mg) de resiniferatoxina con 0,03 mg de vincristina y un 1 % (aprox. 90 mg) de ácido hialurónico. Pocos días después de esta intervención, el paciente nota un claro alivio de sus dolores. Este alivio se mantiene durante más de 6 meses.

Ejemplo 3

De modo similar a un catéter epidural, el terapeuta introduce un fino catéter de infusión en la articulación afectada e inyecta con un perfusor en la articulación afectada una mezcla de 500 nmoles (aprox. 0,0001 mg) de resiniferatoxina y 0,3 mg de vinorelbina con una velocidad de 1-10 ml/h durante 12 h. De modo opcional introduce además un catéter de salida que tiene una resistencia de salida definida opcionalmente (p.ej. 20 mm de Hg), con el fin de conseguir una renovación del líquido. Con este método, el terapeuta logra una infiltración uniforme de la articulación dolorosa, sin grandes picos de concentración. Además, de este modo se puede definir mejor la duración del efecto. En una artroscopia posterior al cabo de 1, 2, 7, 14 y 28 d se pudo demostrar que el tejido inflamado existente era muy escaso. Al cabo de 12 horas de la intervención, el paciente nota ya un claro alivio de su dolor. Este alivio se mantiene durante más de 1 año.

Ejemplo 4

Después de la implantación de una prótesis de articulación de rodilla, el terapeuta inyecta en la cápsula articular que vuelve a estar cerrada y en la zona de la operación 9 ml de una mezcla de 500 nmoles (aprox. 0,0001 mg) de resiniferatoxina y 0,3 mg de vincristina. De este modo pueden minimizarse los dolores postoperatorios.

Ejemplo 5

Después de la implantación de una prótesis de la articulación de cadena, el terapeuta inyecta en la región periprotésica sin cápsula 30 ml de una mezcla de 500 nmoles (aprox. 0,00003 mg) de resiniferatoxina y 0,01 mg de vincristina. De este modo pueden minimizarse los dolores postoperatorios.

Ejemplo 6

A un paciente que sufre el bloqueo séptico doloroso de una endoprótesis total de cadera se le inyecta en la (neo)-cápsula, alrededor de la prótesis una solución de 2 μ moles (aprox. 0,0004 mg) de resiniferatoxina, 1,5 mg de dicumarol y 0,1 mg de taxol, lo cual conduce a que al cabo de unas pocas horas (6-12) el paciente experimenta un alivio duradero (más de un año) de los dolores. Además, gracias a la difusión del analgésico (que también tiene efecto antiséptico) a lo largo del mango de la prótesis y alrededor de la sartén se atenúa en gran manera la infección, que en algunos casos incluso se elimina por completo. Opcionalmente, este tratamiento puede reforzarse con antibióticos administrados de modo sistémico (p.ej. con rifampicina 450 mg, ciprofloxacina 750 mg). Por métodos radiológicos se puede demostrar la consolidación de la sustancia ósea alrededor de la prótesis.

Ejemplo 7

Con control de generación de imágenes opcional, simultáneo (transformador de imagen, CT, sonografía, MRI, artroscopia, etc.) o posterior (rayos X, CT, MRI, sonografía, etc.), el terapeuta introduce una aguja de inyección en la cavidad de la articulación de la rodilla después de aplicar una analgesia local previa con 5 ml de lidocaína del 2 % e inyecta en la cavidad intracapsular 90 ml de una solución de 0,01 mg de olvanilo con 0,03 mg de vincristina en solución salina fisiológica. Pocos minutos después de esta intervención, el paciente nota un claro alivio de sus dolores. Este alivio se mantiene durante más de 6 meses.

Ejemplo 8

Con control de generación de imágenes opcional, simultáneo (transformador de imagen, CT, sonografía, MRI, artroscopia, etc.) o posterior (rayos X, CT, MRI, sonografía, etc.), el terapeuta introduce después de una

anestesia local opcional una aguja de inyección o un catéter en la vejiga de un paciente e inyecta 100 ml de una solución de 500 nmoles de resiniferatoxina y 0,03 mg de vincristina, opcionalmente con 10% de etanol. Después de un período de acción de 30 minutos se extrae de nuevo la solución. Pocos minutos después de esta intervención, el paciente nota un claro alivio de sus dolores. Este alivio se mantiene durante más de 6 meses.

5 Ejemplo 9

10 A un paciente, que sufre capsulitis dolorosa de las articulaciones (p.ej. "hombro doloroso" (frozen shoulder) o artrofibrosis de la articulación de la rodilla), se le inyecta en la rodilla una mezcla de 10 ml de una solución de 500 nmoles (aprox. 0,0001 mg) de resiniferatoxina y 0,3 mg de colquicina en solución salina fisiológica. Una vez más se controla por la imagen la distribución de la sustancia mediante la adición del correspondiente contraste. Opcionalmente se añade una sustancia de efecto antiflogístico. Pocos minutos después de la inyección cesaron los dolores de forma duradera, de modo que el paciente ayudado por el fisioterapeuta consigue recuperar la movilidad que había perdido con la capsulitis. En esta aplicación suele desearse muchas veces una analgesia solamente transitoria (2-3 semanas), por lo cual la concentración de la sustancia neurotóxica se mantiene en un nivel bajo.

15 Ejemplo 10

20 El terapeuta inyecta a una articulación de los dedos dolorosa y artrósica 0,9 ml de una solución formada por 500 nmoles (aprox. 0,00001 mg) de resiniferatoxina y 0,03 mg de vincristina y opcionalmente un 1 % de ácido hialurónico y/o un anestésico local así como un 5 % de contraste en solución salina fisiológica como disolvente. Pasados unos 15 minutos desaparecen los dolores del paciente durante varios meses. La posición correcta de la aguja de la inyección puede documentarse mediante un medio de contraste.

REIVINDICACIONES

1. Mezcla de un agonista de receptor de vainilloide con una sustancia inhibidora de la regeneración nerviosa, dicha sustancia se elige entre los siguientes grupos de sustancias:

a) los alcaloides de la vinca, con preferencia la vincristina, la vincristina sulfato, la vinorelbina o la vinflunina;

b) las colquicinas y las sustancias similares a la colquicina;

c) las cumarinas o dicumaroles.

2. Mezcla según la reivindicación 1, caracterizada porque el agonista de receptor de vainilloide es un agonista del receptor de vainilloide de tipo 1 (TRPV1).

3. Mezcla según la reivindicación 1 ó 2, caracterizada porque el agonista de receptor de vainilloide se elige entre las sustancias siguientes: compuestos de resinífera, entre ellos en especial la resiniferatoxina (RTX), el olvanilo, los capsatos, las civamidas, el SDZ-249-665, el DA-5016, el arvanilo, el escutigeral, el isoveleral, el 12,13-didecanoato-20-homovainillato de forbol, el 12,13-dinonanoato-20-homovainillato de forbol, la tinyatoxina y sustancias similares, así como los análogos estructurales, los derivados y las sales de los compuestos recién nombrados.

4. Mezcla según una de las reivindicaciones de 1 a 3, caracterizada porque el agonista de receptor de vainilloide es un vainilloide elegido en especial entre el grupo de las trans-8-metil-N-vainillil-6-nonenamidas, N-vainillil-nonanamidas, fenil-alcanamidas sustituidas en posición beta por aminoetilo, N-fenilmetil-alcanamidas sustituidas por metileno, cis-alquenamidas monoinsaturadas sustituidas por fenil-metilo sobre N, compuesto de fenilo sustituidos en posición beta por aminoetilo, amidas doblemente insaturadas sustituidas por fenil-metilo sobre N, N-oleoildopamina, trans-capsaicina, dihidrocapsaicina y cis-capsaicina, así como los derivados y las sales de los compuestos recién nombrados.

5. Mezcla según una de las reivindicaciones de 1 a 4, caracterizada porque contiene además un anestésico local.

6. Mezcla según una de las reivindicaciones de 1 a 5, caracterizada porque contiene además un medio de contraste para rayos X, con preferencia en forma de sustancias que contienen gadolinio, yodo o bario.

7. Mezcla según una de las reivindicaciones de 1 a 6, caracterizada porque contiene además un esteroide.

8. Mezcla según una de las reivindicaciones de 1 a 7, caracterizada porque contiene además un vasoconstrictor, con preferencia la adrenalina, noradrenalina, fenilefrina u ornipresina.

9. Mezcla según una de las reivindicaciones de 1 a 8, caracterizada porque está disuelta en un disolvente fisiológicamente compatible, con preferencia en un vehículo farmacológicamente aceptable, elegido en especial entre el grupo de la solución inyectable de cloruro sódico, la solución inyectable de Ringer, la dextrosa isotónica, el agua estéril, la solución de dextrosa, la solución inyectable de Ringer con lactato, el agua destilada o mezclas de los mismos.

10. Mezcla según una de las reivindicaciones de 1 a 9, caracterizada porque contiene además un intensificador de penetración, con preferencia el sulfóxido de dimetilo, el etoxietilendiglicol, el etanol, la fosfatidilcolina, el dipelargonato del propilenglicol (DPPG) o glicéridos etoxilados y glucosilados.

11. Mezcla según una de las reivindicaciones de 1 a 10, caracterizada porque contiene además una sal de calcio.

12. Mezcla según la reivindicación 11, caracterizada porque la concentración de iones calcio es mayor que 2 mmolar, con preferencia mayor que 4 mmolar.

13. Mezcla según la reivindicación 11 ó 12, caracterizada porque las sales y los iones disueltos en el disolvente tienen una concentración mayor que la fisiológicamente normal (p.ej. en la solución de Ringer con lactato).

14. Mezcla según una de las reivindicaciones de 1 a 13, caracterizada porque contiene además un glucosaminoglucano (sulfato de condroitina), sus derivados o sus sales.

15. Mezcla según la reivindicación 14, caracterizada porque la cantidad del glucosaminoglucano se sitúa entre el 0,5% y el 10 %, con preferencia entre el 1,0 % y el 3,0 % de la mezcla total.

16. Mezcla según una de las reivindicaciones de 1 a 15, caracterizada porque contiene además un ácido hialurónico, sus derivados o sus sales.

5 17. Mezcla según la reivindicación 16, caracterizada porque la cantidad del ácido hialurónico se sitúa entre el 0,1% y el 10%, con preferencia entre el 0,5% y el 3% de la mezcla total.

18. Mezcla según una de las reivindicaciones de 1 a 17, caracterizada porque está disuelta en una solución tampón de un pH superior a 7,6, con preferencia superior a 8,5.

10 19. Mezcla según una de las reivindicaciones de 1 a 18, caracterizada porque está disuelta en una solución tampón de un pH inferior a 7,2, con preferencia inferior a 6,5.

20. Mezcla según una de las reivindicaciones de 1 a 19, caracterizada porque está formulada en una composición galénica apropiada, que permite la liberación retardada de la mezcla.

21. Mezcla según una de las reivindicaciones de 1 a 20, caracterizada porque contiene una combinación de varias sustancias inhibidoras de la regeneración nerviosa.

15 22. Mezcla según una de las reivindicaciones de 1 a 21, caracterizada porque contiene una combinación de varios agonistas de receptor de vainilloide.

23. Uso de la mezcla según una de las reivindicaciones de 1 a 22 para la fabricación de un fármaco destinado al tratamiento de sensaciones transmitidas por los nervios, que llevan los receptores de vainilloide.

20 24. Uso según la reivindicación 23 para la fabricación de un fármaco destinado al tratamiento local de sensaciones transmitidas por los nervios, que llevan los receptores de vainilloide.

25. Uso según la reivindicación 23 ó 24, caracterizado porque el fármaco está previsto para el tratamiento de las indicaciones siguientes:

a) dolores de las heridas después de operaciones en forma de solución de enjuague para la aplicación intraoperativa en caso de operación abierta, artroscópica o endoscópica, incluida la liposucción;

25 b) dolores articulares por inyección intraarticular en caso de:

artrosis

artritis reumatoide

artritis infecciosa

condrocalcinosis

30 lesiones de ligamentos

lesión de menisco

daños en el cartílago

sinovitis

artrofibrosis

35 enfermedad de Sudeck

necrosis de partes de la articulación

dolores articulares neuropáticos

c) dolores óseos después de operación de huesos por aplicación sobre los huesos, después de una osteotomía de la cresta ilíaca o de la corrección del hallux valgus;

40 d) dolores óseos por inyección en la cabeza del fémur en caso de necrosis de la cabeza del fémur o en las vértebras en el caso de osteocondrosis;

e) rigidez articular, en especial en caso de artrofibrosis o de “hombro doloroso” (frozen shoulder);

f) dolores musculares, por inyección intramuscular, en especial en caso de desgarro de fibras musculares, agujetas o dolencias espásticas;

g) menisco doloroso en caso de degeneración o de fisura;

5 h) tratamiento de dolores de espalda por inyección en el disco intervertebral en caso de degeneración o figura de los discos intervertebrales;

i) nervios dolorosos, en especial en caso de neuralgia de trigémino, neurinoma, neuroma de Morton, dolor fantasma o neuroma de cicatrices;

10 j) dolores dentales, en especial en caso de caries, todas las formas de dolores dentales, antes, durante o después de la extracción de dientes, antes, durante o después de la implantación de dientes, aplicación local en caso de parodontitis o aplicación local en caso de cuellos de diente libres;

k) dolores de pleura;

l) dolores de intestino, en especial en el caso de la colitis ulcerosa, la enfermedad de Crohn, la fisura anal o las hemorroides.

15 26. Uso según una de las reivindicaciones de 23 a 25, caracterizado porque el agonista de receptor de vainilloide presenta una concentración o dosificación local, que es equivalente a los parámetros siguientes:

a) en el caso de resiniferatoxina como agonista de receptor de vainilloide: una concentración de 5 nM a 500 µM, con preferencia de 100 a 5000 nM o una dosis de 1 ng a 15 mg/kg de peso corporal, con preferencia de 10 ng a 50 µg/kg de peso corporal.

20 b) en el caso de los capsaicinoides como agonistas de receptor de vainilloide: una concentración del 0,05 % al 10% en peso de la mezcla total o una dosis de 0,1 a 200 mg/kg de peso corporal.

27. Uso según una de las reivindicaciones de 23 a 26, caracterizado porque la sustancia que inhibe la regeneración nerviosa se administra por aplicación intraarticular en una dosis de 0,0001 mg a 50 mg.

28. Uso según la reivindicación 27, caracterizado porque la dosis se sitúa entre 0,001 mg y 1 mg.

25 29. Uso según una de las reivindicaciones de 23 a 28, caracterizado porque la sustancia que inhibe la regeneración nerviosa se administra por aplicación oral en una dosis o en dosis repetidas, situándose la dosis inicial entre 0,001 y 600 mg.

30 30. Uso según una de las reivindicaciones de 23 a 29, caracterizado porque se inyecta localmente el fármaco disuelto en un disolvente fisiológicamente compatible apropiado en la estructura de tejido del paciente afectada por el dolor o se aplica localmente por goteo sobre la herida quirúrgica o se aplica a un nervio periférico o un ganglio o se aplica de modo transcutáneo adecuado.

31. Composición que contiene dos componentes y está caracterizada porque

A) el primer componente contiene un agonista de receptor de vainilloide y

35 B) el segundo componente contiene una sustancia que inhibe la regeneración nerviosa y se elige entre los siguientes grupos de sustancias:

a) los alcaloides de la vinca, con preferencia la vincristina, la vincristina sulfato, la vinorelbina o la vinflunina;

b) las colquicinas y las sustancias similares a la colquicina; y

c) las cumarinas o dicumaroles.