

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **3 018 268**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/167 (2006.01)
A61K 31/165 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)
A61P 29/02 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.07.2018 PCT/US2018/043094**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **24.01.2019 WO19018769**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.07.2018 E 18834548 (2)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.01.2025 EP 3654961**

(54) Título: **Métodos y composiciones para el tratamiento del dolor utilizando capsaicina**

(30) Prioridad:

20.07.2017 US 201762535003 P

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

14.05.2025

(73) Titular/es:

**CENTREXION THERAPEUTICS CORPORATION (100.00%)
200 State Street
Boston, MA 02109, US**

(72) Inventor/es:

**CAMPBELL, JAMES N.;
HANSON, PETER D.;
MUSSO, GARY F.;
OSTOVIC, DRAZEN y
STEVENS, RANDALL**

(74) Agente/Representante:

DEL VALLE VALIENTE, Sonia

ES 3 018 268 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Métodos y composiciones para el tratamiento del dolor utilizando capsaicina

5 CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se define en las reivindicaciones adjuntas. En el presente documento se describen métodos y composiciones para el tratamiento del dolor, tales como el dolor articular, utilizando capsaicina en un procedimiento que atenúa la sensación transitoria de ardor experimentada por los pacientes debido a la administración de capsaicina, mediante el uso de enfriamiento controlado para reducir la temperatura del tejido que se va a exponer a la capsaicina, opcionalmente en combinación con el uso de un agente anestésico local.

10 ANTECEDENTES

15 El dolor puede actuar como un mecanismo protector que permite a los seres humanos y animales sanos evitar daños en tejidos y/o prevenir daños adicionales en un tejido dañado. Sin embargo, existen muchos casos en los que el dolor persiste más allá de su utilidad. Dicho sufrimiento innecesario debido al dolor puede alterar negativamente la movilidad física, el comportamiento mental e incluso contribuir a la depresión de un sujeto.

20 Se ha dedicado una gran cantidad de recursos durante años a investigar las causas de diferentes tipos de dolor y al desarrollo de medicinas que atenúen el dolor que experimenta un paciente. Clases ejemplares de analgésicos comunes son los opioides, los antiinflamatorios no esteroideos, los corticosteroides y los agentes de acción central, tales como los antidepresivos, los antiepilepticos, la pregabalina y la gabapentina. Se ha descrito el uso de la capsaicina para el tratamiento del dolor. Véanse, por ejemplo, las patentes de Estados Unidos números 5,962,532; 25 8,420,600; 8,367,733 y 8,158,682. Algunos productos comerciales que contienen capsaicina para el alivio del dolor formulan la capsaicina en forma de una crema (por ejemplo, Capzasin) o de parche (por ejemplo, un parche transdérmico que contiene capsaicina comercializado con el nombre comercial QUTENZA®) para aplicación tópica a la piel de un paciente.

30 Un aspecto desafiante del uso de la capsaicina para tratar el dolor, especialmente cuando la capsaicina se administra mediante inyección, es que la administración de la capsaicina produce una excitación neuronal inicial que da como resultado un efecto secundario adverso de una sensación transitoria de ardor. Esta sensación transitoria de ardor puede ser muy notable para algunos pacientes. Algunos enfoques para resolver el efecto secundario adverso de la sensación transitoria de ardor producida por la capsaicina se han descrito en la 35 bibliografía, incluidos los enfoques descritos en la patente de Estados Unidos n.º 5,962,532.

En el estado de la técnica, el documento US 2015/133561 A1 se refiere a formulaciones de capsaicinoides de base acuosa y métodos de fabricación y uso. El documento WO 2014/075084 A2 también se refiere a formulaciones de capsaicinoides de base acuosa y métodos de fabricación y uso. Lamotte R. H. et al. "Neurogenic hyperalgesia: psychophysical studies of underlying mechanisms", Journal Of Neurophysiology, US, (19910701), vol. 66, no. 1, pages 190 - 211.

40 Debido a la necesidad no satisfecha de opciones de tratamiento adicionales para conseguir el alivio del dolor, especialmente opciones de tratamiento que no tengan los problemas de adicción asociados con muchas terapias del dolor basados en opioides , sigue existiendo la necesidad de nuevos procedimientos para tratar el dolor. La 45 presente invención resuelve esta necesidad y proporciona otras ventajas relacionadas.

Cualquier referencia en la descripción a métodos de tratamiento se refiere a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia.

50 RESUMEN

55 La presente invención es definida mediante las reivindicaciones adjuntas. Se describen métodos y composiciones en el presente documento para el tratamiento del dolor, tales como el dolor articular, utilizando capsaicina en un procedimiento que atenúa la sensación transitoria de ardor experimentada por los pacientes debido a la administración de capsaicina. Es deseable que los métodos proporcionen alivio del dolor articular, tales como el dolor de la articulación de la rodilla con osteoarthritis, durante un periodo prolongado, tales como al menos 3 meses, 6 meses, 9 meses o 1 año. Puesto que la administración de capsaicina produce una excitación neuronal inicial que 60 da como resultado el efecto secundario adverso de una sensación transitoria de ardor, los métodos utilizan un artículo de enfriamiento, tal como un material de envoltorio enfriado mediante un fluido en circulación para reducir la temperatura del tejido a exponer a la capsaicina durante determinados periodos de tiempo, opcionalmente junto con la administración de un agente anestésico local, con el fin de atenuar la sensación transitoria de ardor experimentada por los pacientes, dando como resultado una reducción sustancial o incluso la eliminación de la sensación transitoria de ardor producida por la capsaicina. Es deseable que el artículo refrigerante tenga una 65 temperatura superficial exterior comprendida entre aproximadamente 5 °C a aproximadamente 15 °C, y más

deseablemente entre aproximadamente 5 °C a aproximadamente 10 °C, para su aplicación en la superficie exterior de la articulación del paciente, tal como la articulación de la rodilla.

5 Debido a que el enfriamiento excesivo del tejido cutáneo puede causar el efecto adverso de necrosis cutánea, mientras que un enfriamiento insuficiente puede ser inadecuado para reducir suficientemente la sensación transitoria de ardor experimentada por los pacientes debido a la administración de capsaicina, los métodos aplican deseablemente un artículo de enfriamiento que tiene un intervalo de temperatura particular (por ejemplo, de aproximadamente 5°C a aproximadamente 15°C, y más deseablemente de aproximadamente 5°C a aproximadamente 10°C) durante tiempos particulares tanto antes como después de la administración de capsaicina. Los métodos terapéuticos pueden caracterizarse además según la temperatura del tejido y/o fluido en la articulación en la que se administra la capsaicina, y en determinadas realizaciones, el fluido en el espacio intraarticular de una articulación, tal como una articulación de la rodilla, se enfria a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 26°C a aproximadamente 33°C antes de la administración de capsaicina, y luego se mantiene a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 26°C a aproximadamente 33°C durante al menos 30 minutos después de la administración de capsaicina.

10 20 Las técnicas anteriores para reducir la sensación transitoria de ardor debido a la administración de capsaicina se pueden usar para minimizar el dolor del procedimiento que experimentan los pacientes en tratamiento con capsaicina por dolor debido a un nervio doloroso, y en el presente documento se proporcionan métodos para tratar el dolor debido a un nervio doloroso, tal como un neuroma intermetatarsiano. Los métodos utilizan un artículo de enfriamiento, tal como un material de envoltorio enfriado mediante un fluido en circulación para reducir la temperatura del tejido a exponer a la capsaicina durante determinados períodos de tiempo, opcionalmente junto con la administración de un agente anestésico local, con el fin de atenuar la sensación transitoria de ardor experimentada por los pacientes, dando como resultado una reducción sustancial o incluso la eliminación de la sensación transitoria de ardor producida por la capsaicina.

25 Varios aspectos y realizaciones de la presente invención se van a describir más detalladamente a continuación. Se describe un método para mejorar el dolor de la articulación de la rodilla con osteoartritis en un paciente humano, en el que el método comprende:

- 30 a. aplicar durante aproximadamente 15 minutos un artículo de enfriamiento a una superficie exterior de la rodilla de un paciente humano que presente dolor de la articulación de la rodilla con osteoartritis, en el que el artículo de enfriamiento tenga una temperatura superficial exterior comprendida en un intervalo de aproximadamente 5 °C a aproximadamente 15 °C para su aplicación a la superficie exterior de dicha rodilla; a continuación
- 35 b. administrar mediante inyección en el espacio intraarticular de la articulación de dicha rodilla una composición farmacéutica que comprenda un único agente para el alivio del dolor seleccionado del grupo que consiste en lidocaína y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, con el fin de administrar una dosis de lidocaína en un intervalo de aproximadamente 0.1 g a aproximadamente 0.5 g; a continuación
- 40 c. aplicar durante aproximadamente 30 minutos un artículo de enfriamiento a una superficie exterior de dicha rodilla, en la que el artículo de enfriamiento tiene una temperatura superficial exterior en un intervalo de aproximadamente 5°C a aproximadamente 15°C para su aplicación a la superficie exterior de dicha rodilla; a continuación
- 45 d. administrar mediante inyección en el espacio intraarticular de la articulación de dicha rodilla una composición farmacéutica que comprenda capsaicina para administrar una dosis de capsaicina en una cantidad de aproximadamente 1 mg; y a continuación
- 50 e. aplicar un artículo de enfriamiento a una superficie exterior de dicha rodilla durante al menos aproximadamente 30 minutos, en los que el artículo de enfriamiento tiene una temperatura de superficie exterior en un intervalo de aproximadamente 5 °C a aproximadamente 15 °C para su aplicación a la superficie exterior de dicha rodilla;
- 55 para mejorar así el dolor de la articulación de la rodilla con osteoartritis en el paciente humano.

60 También se describe un método para atenuar la sensación transitoria de ardor debido a la inyección de capsaicina en una de la articulación humana de la rodilla con osteoartritis, en el que el método comprende:

- 65 a. aplicar durante aproximadamente 15 minutos un artículo de enfriamiento a una superficie exterior de la rodilla de un paciente humano que presente dolor de la articulación de la rodilla con osteoartritis, en el que el artículo de enfriamiento tenga una temperatura superficial exterior comprendida en un intervalo de aproximadamente 5 °C a aproximadamente 15 °C para su aplicación a la superficie exterior de dicha rodilla; a continuación

- 5 b. administrar mediante inyección en el espacio intraarticular de la articulación de dicha rodilla una composición farmacéutica que comprenda un único agente para el alivio del dolor seleccionado del grupo que consiste en lidocaína y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, con el fin de administrar una dosis de lidocaína en un intervalo de aproximadamente 0.1 g a aproximadamente 0.5 g; a continuación
- 10 c. aplicar durante aproximadamente 30 minutos un artículo de enfriamiento a una superficie exterior de dicha rodilla, en la que el artículo de enfriamiento tiene una temperatura superficial exterior en un intervalo de aproximadamente 5°C a aproximadamente 15°C para su aplicación a la superficie exterior de dicha rodilla; a continuación
- 15 d. administrar mediante inyección en el espacio intraarticular de la articulación de dicha rodilla una composición farmacéutica que comprenda capsaicina para administrar una dosis de capsaicina en una cantidad de aproximadamente 1 mg; y a continuación
- 20 e. aplicar un artículo de enfriamiento a una superficie exterior de dicha rodilla durante al menos aproximadamente 30 minutos, en los que el artículo de enfriamiento tiene una temperatura de superficie exterior en un intervalo de aproximadamente 5 °C a aproximadamente 15 °C para su aplicación a la superficie exterior de dicha rodilla;
- para atenuar así la sensación transitoria de ardor debido a la inyección de capsaicina.

Se describe un método para mejorar el dolor de la articulación de la rodilla con osteoartritis en un paciente humano, en el que el método comprende:

- 25 a. aplicar un artículo de enfriamiento a una superficie exterior de la rodilla de un paciente humano que presenta dolor en la articulación de la rodilla con osteoartritis; a continuación
- 30 b. administrar mediante inyección en el espacio intraarticular de la articulación de dicha rodilla una composición farmacéutica que comprenda un único agente para el alivio del dolor seleccionado del grupo que consiste en lidocaína y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con el fin de administrar una dosis de lidocaína en una cantidad de aproximadamente 0.1 g a aproximadamente 0.5 g; a continuación
- 35 c. aplicar un artículo de enfriamiento a una superficie exterior de dicha rodilla para alcanzar una temperatura en un intervalo de aproximadamente 26°C a aproximadamente 33°C para el fluido en el espacio intraarticular de la articulación de dicha rodilla; a continuación
- 40 d. administrar mediante inyección en el espacio intraarticular de la articulación de dicha rodilla una composición farmacéutica que comprenda capsaicina para administrar una dosis de capsaicina en una cantidad de aproximadamente 1 mg; y a continuación
- 45 e. aplicar un artículo de enfriamiento a una superficie exterior de dicha rodilla; para mejorar así el dolor de la articulación de la rodilla con osteoartritis en el paciente humano.

También se describe un método para atenuar la sensación transitoria de ardor debido a la inyección de capsaicina en una de la articulación humana de la rodilla con osteoartritis, en el que el método comprende:

- 50 a. aplicar un artículo de enfriamiento a una superficie exterior de la rodilla de un paciente humano que presenta dolor en la articulación de la rodilla con osteoartritis; a continuación
- 55 b. administrar mediante inyección en el espacio intraarticular de la articulación de dicha rodilla una composición farmacéutica que comprenda un único agente para el alivio del dolor seleccionado del grupo que consiste en lidocaína y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con el fin de administrar una dosis de lidocaína en una cantidad en un intervalo de aproximadamente 0.1 g a aproximadamente 0.5 g; a continuación
- 60 c. aplicar un artículo de enfriamiento a una superficie exterior de dicha rodilla para alcanzar una temperatura en un intervalo de aproximadamente 26°C a aproximadamente 33°C para el fluido en el espacio intraarticular de la articulación de dicha rodilla; a continuación
- 65 d. administrar mediante inyección en el espacio intraarticular de la articulación de dicha rodilla una composición farmacéutica que comprenda capsaicina para administrar una dosis de capsaicina en una cantidad de aproximadamente 1 mg; y a continuación
- e. aplicar un artículo de enfriamiento a una superficie exterior de dicha rodilla; para atenuar así la sensación transitoria de ardor debido a la inyección de capsaicina.

Se describe un método para mejorar el dolor articular en un paciente humano, en el que el método comprende:

- a. opcionalmente, aplicar un artículo de enfriamiento a la piel de un paciente humano en la proximidad de una articulación que necesite terapia para aliviar el dolor; a continuación
 - b. opcionalmente, administrar un agente anestésico local en dicha articulación; a continuación
 - c. aplicar durante al menos aproximadamente 10 minutos un artículo de enfriamiento a la piel del paciente próxima a dicha articulación, en el que el artículo de enfriamiento tiene una temperatura superficial exterior en un intervalo de aproximadamente 1 °C a aproximadamente 15 °C para su aplicación a la piel del paciente humano próxima a dicha articulación; a continuación
 - d. administrar por inyección en dicha articulación una composición farmacéutica que comprenda capsaicina para administrar una dosis de capsaicina en una cantidad de aproximadamente 0.01 mg a aproximadamente 4 mg; y a continuación
 - e. opcionalmente, aplicar durante al menos aproximadamente 10 minutos un artículo de enfriamiento a la piel del paciente en la proximidad de dicha articulación, en el que el artículo de enfriamiento tiene una temperatura superficial exterior en el intervalo de aproximadamente 1 °C a aproximadamente 15 °C para su aplicación a la piel del paciente humano en la proximidad de dicha articulación;
- para mejorar así el dolor articular en el paciente humano.

También se describe un método para atenuar la sensación transitoria de ardor debido a la inyección de capsaicina en una articulación en un paciente humano, en el que el método comprende:

- a. opcionalmente, aplicar un artículo de enfriamiento a la piel de un paciente humano en la proximidad de una articulación que necesite terapia para aliviar el dolor;
 - b. opcionalmente, administrar un agente anestésico local en dicha articulación;
 - c. aplicar durante al menos aproximadamente 10 minutos un artículo de enfriamiento a la piel del paciente próxima a dicha articulación, en el que el artículo de enfriamiento tiene una temperatura superficial exterior en un intervalo de aproximadamente 1 °C a aproximadamente 15 °C para su aplicación a la piel del paciente humano próxima a dicha articulación; a continuación
 - d. administrar por inyección en dicha articulación una composición farmacéutica que comprenda capsaicina para administrar una dosis de capsaicina en una cantidad de aproximadamente 0.01 mg a aproximadamente 4 mg; y a continuación
 - e. opcionalmente, aplicar durante al menos aproximadamente 10 minutos un artículo de enfriamiento a la piel del paciente en la proximidad de dicha articulación, en el que el artículo de enfriamiento tiene una temperatura superficial exterior en el intervalo de aproximadamente 1 °C a aproximadamente 15 °C para su aplicación a la piel del paciente humano en la proximidad de dicha articulación;
- para atenuar así la sensación transitoria de ardor debido a la inyección de capsaicina.

Un aspecto de la presente invención proporciona una composición farmacéutica para su uso en la mejora del dolor articular en un paciente humano, en el que el uso comprende:

- a. opcionalmente, aplicar un artículo de enfriamiento a la piel de un paciente humano en la proximidad de una articulación que necesite terapia para aliviar el dolor; a continuación
 - b. opcionalmente, administrar un agente anestésico local en dicha articulación; a continuación
 - c. aplicar un artículo de enfriamiento a la piel del paciente en la proximidad de dicha articulación para alcanzar una temperatura comprendida entre 28 °C y 30 °C para el tejido o el fluido del interior de la articulación; a continuación
 - d. administrar mediante inyección en dicha articulación una composición farmacéutica que comprenda capsaicina para administrar una dosis de capsaicina en una cantidad de aproximadamente 1 mg; y a continuación
 - e. opcionalmente, aplicar un artículo de enfriamiento sobre la piel del paciente en la proximidad de dicha articulación, para aliviar así el dolor articular del paciente humano,
- en el que el dolor articular es un dolor articular osteoartrítico, y la articulación es una articulación de la rodilla; en el que aparte de la administración de (i) un agente anestésico local y (ii) la composición farmacéutica que

- comprende capsaicina, el paciente no recibe ningún otro medicamento para aliviar el dolor; y el uso comprende (i) el paso (b) de administrar mediante inyección en la articulación una composición farmacéutica que comprende un único agente para el alivio del dolor seleccionado del grupo que consiste en lidocaína y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, con el fin de administrar una dosis de lidocaína en un intervalo de aproximadamente 0.1 g a aproximadamente 0.5 g o (ii) el siguiente paso adicional que se realiza entre los pasos (c) y (d): administrar en dicha articulación una composición farmacéutica que comprende un único agente para el alivio del dolor seleccionado del grupo que consiste en lidocaína y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, con el fin de administrar una dosis de lidocaína en un intervalo de aproximadamente 0.1 g a aproximadamente 0.5 g.
- 10 Otro aspecto de la presente invención proporciona una composición farmacéutica para su uso en la atenuación de la sensación de ardor transitorio debido a la inyección de capsaicina en una articulación en un paciente humano, en el que el método comprende:
- 15 a. opcionalmente, aplicar un artículo de enfriamiento a la piel de un paciente humano en la proximidad de una articulación que necesite terapia para aliviar el dolor;
 - b. opcionalmente, administrar un agente anestésico local en dicha articulación;
 - c. aplicar un artículo de enfriamiento a la piel del paciente en la proximidad de dicha articulación para alcanzar una temperatura comprendida entre 28 °C y 30 °C para el tejido o el fluido del interior de la articulación; a continuación
 - d. administrar mediante inyección en dicha articulación una composición farmacéutica que comprenda capsaicina para administrar una dosis de capsaicina en una cantidad de aproximadamente 1 mg; y a continuación
 - e. opcionalmente, aplicar un artículo de enfriamiento a la piel del paciente en la proximidades de dicha articulación; para atenuar así la sensación transitoria de ardor debido a la inyección de capsaicina,
- 30 en el que el dolor articular es un dolor articular osteoartrítico, y la articulación es una articulación de la rodilla; en el que aparte de la administración de (i) un agente anestésico local y (ii) la composición farmacéutica que comprende capsaicina, el paciente no recibe ningún otro medicamento para aliviar el dolor; y el uso comprende (i) el paso (b) de administrar mediante inyección en la articulación una composición farmacéutica que comprende un único agente para el alivio del dolor seleccionado del grupo que consiste en lidocaína y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, con el fin de administrar una dosis de lidocaína en un intervalo de aproximadamente 0.1 g a aproximadamente 0.5 g o (ii) el siguiente paso adicional que se realiza entre los pasos (c) y (d): administrar en dicha articulación una composición farmacéutica que comprende un único agente para el alivio del dolor seleccionado del grupo que consiste en lidocaína y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con el fin de administrar una dosis de lidocaína en un intervalo de aproximadamente 0.1 g a aproximadamente 0.5 g. Las realizaciones de la presente invención se proporcionan en las reivindicaciones dependientes.

Se describe un método para mejorar el dolor debido a un neuroma intermetatarsiano en un paciente humano, en el que el método comprende:

- 45 a. aplicar durante aproximadamente 15 minutos un artículo de enfriamiento a la piel de un paciente humano en la proximidad de un neuroma intermetatarsiano que necesita un tratamiento para el alivio del dolor, en el que el artículo de enfriamiento tenga una temperatura superficial exterior en un intervalo de aproximadamente 5 °C a aproximadamente 15 °C para su aplicación al pie del paciente; a continuación
- 50 b. administrar mediante inyección en el tejido adyacente al neuroma intermetatarsiano una composición farmacéutica que comprenda un único agente para el alivio del dolor seleccionado del grupo que consiste en lidocaína y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con el fin de administrar una dosis de lidocaína en un intervalo de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 50 mg;
- 55 c. aplicar durante aproximadamente 30 minutos un artículo de enfriamiento a la piel del paciente humano en la proximidad del neuroma intermetatarsiano que necesita tratamiento para el alivio del dolor, en el que el artículo de enfriamiento tiene una temperatura superficial exterior en un intervalo de aproximadamente 5 °C a aproximadamente 15 °C para su aplicación al pie del paciente; a continuación
- 60 d. administrar por inyección en el tejido adyacente al neuroma intermetatarsiano capsaicina en una cantidad de aproximadamente 100 µg a aproximadamente 300 µg; y a continuación
- e. aplicar durante al menos aproximadamente 30 minutos un artículo de enfriamiento sobre la piel del paciente próxima al neuroma intermetatarsiano, en el que el artículo de enfriamiento tiene una temperatura superficial exterior en un intervalo de aproximadamente 5 °C a aproximadamente 15 °C para su aplicación en el pie del paciente;

para mejorar así el dolor debido al neuroma intermetatarsiano en el paciente humano.

5 También se describe un método para atenuar la sensación transitoria de ardor debido a la inyección de capsaicina en el tejido adyacente a un neuroma intermetatarsiano en un paciente humano, en el que el método comprende:

- 10 a. aplicar durante aproximadamente 15 minutos un artículo de enfriamiento a la piel de un paciente humano en la proximidad de un neuroma intermetatarsiano que necesite un tratamiento para el alivio del dolor, en el que el artículo de enfriamiento tenga una temperatura superficial exterior en un intervalo de aproximadamente 5 °C a aproximadamente 15 °C para su aplicación al pie del paciente; a continuación
 - 15 b. administrar mediante inyección en el tejido adyacente al neuroma intermetatarsiano una composición farmacéutica que comprenda un único agente para el alivio del dolor seleccionado del grupo que consiste en lidocaína y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con el fin de administrar una dosis de lidocaína en un intervalo de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 50 mg;
 - 20 c. aplicar durante aproximadamente 30 minutos un artículo de enfriamiento a la piel del paciente humano en la proximidad del neuroma intermetatarsiano que necesita tratamiento para el alivio del dolor, en el que el artículo de enfriamiento tiene una temperatura superficial exterior en un intervalo de aproximadamente 5 °C a aproximadamente 15 °C para su aplicación al pie del paciente; a continuación
 - 25 d. administrar por inyección en el tejido adyacente al neuroma intermetatarsiano capsaicina en una cantidad de aproximadamente 100 µg a aproximadamente 300 µg; y a continuación
 - 30 e. aplicar durante al menos aproximadamente 30 minutos un artículo de enfriamiento sobre la piel del paciente próximo al neuroma intermetatarsiano, en el que el artículo de enfriamiento tiene una temperatura superficial exterior en un intervalo de aproximadamente 5 °C a aproximadamente 15 °C para su aplicación en el pie del paciente;
- 35 para atenuar de esta forma la sensación transitoria de ardor debido a la inyección de capsaicina en el tejido adyacente a un neuroma intermetatarsiano en un paciente humano.

Se describe un método para mejorar el dolor debido a un neuroma intermetatarsiano en un paciente humano, en el que el método comprende:

- 35 a. aplicar un artículo de enfriamiento a la piel de un paciente humano en la proximidad de un neuroma intermetatarsiano que necesite terapia para el alivio del dolor; a continuación
 - 40 b. administrar mediante inyección en el tejido adyacente al neuroma intermetatarsiano una composición farmacéutica que comprenda un único agente para el alivio del dolor seleccionado del grupo que consiste en lidocaína y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con el fin de administrar una dosis de lidocaína en un intervalo de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 50 mg;
 - 45 c. aplicar un artículo de enfriamiento a la piel de un paciente humano en la proximidad de un neuroma intermetatarsiano que necesite un tratamiento para el alivio del dolor para alcanzar una temperatura en un intervalo de aproximadamente 26 °C a aproximadamente 33 °C para el tejido en la proximidad del neuroma intermetatarsiano;
 - 50 d. administrar por inyección en el tejido adyacente al neuroma intermetatarsiano capsaicina en una cantidad de aproximadamente 100 µg a aproximadamente 300 µg; y a continuación
 - 55 e. aplicar un artículo de enfriamiento a la piel del paciente humano en la proximidad del neuroma intermetatarsiano que necesite terapia para el alivio del dolor;
- 55 para mejorar así el dolor debido al neuroma intermetatarsiano en el paciente humano.

También se describe un método para atenuar la sensación transitoria de ardor debido a la inyección de capsaicina en el tejido adyacente a un neuroma intermetatarsiano, en el que el método comprende:

- 60 a. aplicar un artículo de enfriamiento a la piel de un paciente humano en la proximidad de un neuroma intermetatarsiano que necesite terapia para el alivio del dolor; a continuación
- 65 b. administrar mediante inyección en el tejido adyacente al neuroma intermetatarsiano una composición farmacéutica que comprenda un único agente para el alivio del dolor seleccionado del grupo que consiste en lidocaína y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con el fin de administrar una dosis de lidocaína en un intervalo de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 50 mg;

- 5 c. aplicar un artículo de enfriamiento a la piel de un paciente humano en la proximidad de un neuroma intermetatarsiano que necesite un tratamiento para el alivio del dolor para alcanzar una temperatura en un intervalo de aproximadamente 26 °C a aproximadamente 33 °C para el tejido en la proximidad del neuroma intermetatarsiano;
- 10 d. administrar por inyección en el tejido adyacente al neuroma intermetatarsiano capsaicina en una cantidad de aproximadamente 100 µg a aproximadamente 300 µg; y a continuación
- 15 e. aplicar un artículo de enfriamiento a la piel del paciente humano en la proximidad del neuroma intermetatarsiano que necesita terapia para el alivio del dolor;
- para atenuar así la sensación transitoria de ardor debido a la inyección de capsaicina en el tejido en la proximidad de un neuroma intermetatarsiano.

15 Los anteriores métodos terapéuticos se pueden caracterizar adicionalmente según diversos rasgos, tales como la dosis del agente anestésico local de lidocaína, dosis de capsaicina, duración de la reducción del dolor, y rasgos del artículo de enfriamiento. Estos y otros rasgos se describen con más detalle en la descripción detallada que se encuentra a continuación.

20 BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

25 La FIGURA 1 es una ilustración de un artículo de enfriamiento, es decir, una almohadilla envolvente, aplicada a una rodilla humana.

30 La FIGURA 2 es un gráfico que muestra la temperatura intraarticular (IA) media y la temperatura cutánea media a lo largo del tiempo utilizando los siguientes dispositivos de enfriamiento: (i) una Almohadilla Polar Breg Knee WrapOn. o (ii) una bolsa de hielo, como se describe con más detalle en el Ejemplo 7. El "Dispositivo de enfriamiento convencional" fue una Almohadilla Polar Breg Knee WrapOn. Las siguientes designaciones se aplican al gráfico: A es el tiempo en el cual se realizó cualquier lectura de la sonda de temperatura antes de su inserción en el espacio intraarticular de la rodilla del paciente; B es el tiempo en el que la sonda de temperatura se introdujo en el espacio intraarticular de la rodilla del paciente; C es el tiempo en el cual se aplicó el dispositivo de enfriamiento a la rodilla del paciente; D es el tiempo en el cual el dispositivo de enfriamiento se retiró de la rodilla del paciente; E es el tiempo en el cual se administró una solución de lidocaína al 2 % p/p a la rodilla del paciente mediante inyección intraarticular; F es el tiempo en el cual el dispositivo de enfriamiento se volvió a aplicar a la rodilla del paciente; G es el tiempo en el cual el dispositivo de enfriamiento se retiró de la rodilla del paciente; K es el tiempo en el cual la sonda de temperatura se retiró de la rodilla del paciente.

40 La FIGURA 3 es un gráfico que muestra la temperatura intraarticular (IA) media y las puntuaciones de dolor NPRS medias a lo largo del tiempo utilizando los siguientes dispositivos de enfriamiento: (i) una Almohadilla Polar Breg Knee WrapOn. o (ii) una bolsa de hielo, como se describe con más detalle en el Ejemplo 7. El "Dispositivo de enfriamiento convencional" fue una Almohadilla Polar Breg Knee WrapOn. Las siguientes designaciones se aplican al gráfico: A es el tiempo en el cual se realizó cualquier lectura de la sonda de temperatura antes de su inserción en el espacio intraarticular de la rodilla del paciente; B es el tiempo en el que la sonda de temperatura se introdujo en el espacio intraarticular de la rodilla del paciente; C es el tiempo en el cual se aplicó el dispositivo de enfriamiento a la rodilla del paciente; D es el tiempo en el cual el dispositivo de enfriamiento se retiró de la rodilla del paciente; E es el tiempo en el cual se administró una solución de lidocaína al 2 % p/p a la rodilla del paciente mediante inyección intraarticular; F es el tiempo en el cual el dispositivo de enfriamiento se volvió a aplicar a la rodilla del paciente; G es el tiempo en el cual el dispositivo de enfriamiento se retiró de la rodilla del paciente; K es el tiempo en el cual la sonda de temperatura se retiró de la rodilla del paciente.

50 La FIGURA 4 es un gráfico que muestra la temperatura intraarticular (IA) media y la temperatura cutánea media a lo largo del tiempo utilizando los siguientes dispositivos de enfriamiento: (i) una Almohadilla Polar Breg Knee WrapOn. o (ii) una bolsa de hielo, como se describe con más detalle en el Ejemplo 8. El "Dispositivo de enfriamiento convencional" fue una Almohadilla Polar Breg Knee WrapOn. Las siguientes designaciones se aplican al gráfico: A es el momento en el que se realizó cualquier lectura de temperatura de la sonda de temperatura antes de la inserción en el espacio intraarticular de la rodilla del paciente; B es el momento en el que se insertó la sonda de temperatura en el espacio intraarticular de la rodilla del paciente; C es el momento en el que se aplicó el dispositivo de enfriamiento a la rodilla del paciente; D es el momento en el que se retiró el dispositivo de enfriamiento de la rodilla del paciente; E es el momento en el que se administró una solución de lidocaína al 2 % p/p a la rodilla del paciente mediante inyección intraarticular; F es el momento en que se volvió a aplicar el dispositivo de enfriamiento a la rodilla del paciente; G es el momento en que se retiró el dispositivo de enfriamiento de la rodilla del paciente; H es el momento en que se administró transcapsaicina mediante inyección intraarticular; I es el momento en que se volvió a aplicar el dispositivo de enfriamiento a la rodilla del paciente; J es el momento en que se retiró el dispositivo de enfriamiento de la rodilla del paciente; K es el momento en que se retiró la sonda de temperatura de la rodilla del paciente.

La FIGURA 5 es un gráfico que muestra la temperatura intraarticular (IA) media y la temperatura cutánea media a lo largo del tiempo utilizando los siguientes dispositivos de enfriamiento: (i) una Almohadilla Polar Breg Knee WrapOn. o (ii) una bolsa de hielo, como se describe con más detalle en el Ejemplo 8. El "Dispositivo de enfriamiento convencional" fue una Almohadilla Polar Breg Knee WrapOn. Las siguientes designaciones se aplican al gráfico: A es el tiempo en el cual se realizó cualquier lectura de la sonda de temperatura antes de su inserción en el espacio intraarticular de la rodilla del paciente; B es el tiempo en el que la sonda de temperatura se introdujo en el espacio intraarticular de la rodilla del paciente; C es el tiempo en el cual se aplicó el dispositivo de enfriamiento a la rodilla del paciente; D es el tiempo en el cual el dispositivo de enfriamiento se retiró de la rodilla del paciente; E es el tiempo en el cual se administró una solución de lidocaína al 2 % p/p a la rodilla del paciente mediante inyección intraarticular; F es el tiempo en el cual el dispositivo de enfriamiento se volvió a aplicar a la rodilla del paciente; G es el tiempo en el cual el dispositivo de enfriamiento se retiró de la rodilla del paciente; H es el tiempo en el que se administró la *trans-capsaicina* mediante inyección intraarticular; I es el tiempo en el cual el dispositivo de enfriamiento se volvió a aplicar a la rodilla del paciente; J es el tiempo en el cual el dispositivo de enfriamiento se retiró de la rodilla del paciente; K es el tiempo en el cual la sonda de temperatura se retiró de la rodilla del paciente.

La FIGURA 6 es un gráfico que muestra la temperatura intraarticular (IA) media y las puntuaciones de dolor NPRS medias a lo largo del tiempo utilizando los siguientes dispositivos de enfriamiento: (i) una Almohadilla Polar Breg Knee WrapOn. o (ii) una bolsa de hielo, como se describe con más detalle en el Ejemplo 8. El "Dispositivo de enfriamiento convencional" fue una Almohadilla Polar Breg Knee WrapOn. Las siguientes designaciones se aplican al gráfico: A es el tiempo en el cual se realizó cualquier lectura de la sonda de temperatura antes de su inserción en el espacio intraarticular de la rodilla del paciente; B es el tiempo en el que la sonda de temperatura se introdujo en el espacio intraarticular de la rodilla del paciente; C es el tiempo en el cual se aplicó el dispositivo de enfriamiento a la rodilla del paciente; D es el tiempo en el cual el dispositivo de enfriamiento se retiró de la rodilla del paciente; E es el tiempo en el cual se administró una solución de lidocaína al 2 % p/p a la rodilla del paciente mediante inyección intraarticular; F es el tiempo en el cual el dispositivo de enfriamiento se volvió a aplicar a la rodilla del paciente; G es el tiempo en el cual el dispositivo de enfriamiento se retiró de la rodilla del paciente; H es el tiempo en el que se administró la *trans-capsaicina* mediante inyección intraarticular; I es el tiempo en el cual el dispositivo de enfriamiento se volvió a aplicar a la rodilla del paciente; J es el tiempo en el cual el dispositivo de enfriamiento se retiró de la rodilla del paciente; K es el tiempo en el cual la sonda de temperatura se retiró de la rodilla del paciente.

La FIGURA 7 es un gráfico que muestra la temperatura intraarticular (IA) media y las puntuaciones de dolor NPRS medias a lo largo del tiempo utilizando los siguientes dispositivos de enfriamiento: (i) una Almohadilla Polar Breg Knee WrapOn. o (ii) una bolsa de hielo, como se describe con más detalle en el Ejemplo 8. El "Dispositivo de enfriamiento convencional" fue una Almohadilla Polar Breg Knee WrapOn. Las siguientes designaciones se aplican al gráfico: A es el momento en el que se realizó cualquier lectura de temperatura de la sonda de temperatura antes de la inserción en el espacio intraarticular de la rodilla del paciente; B es el momento en el que se insertó la sonda de temperatura en el espacio intraarticular de la rodilla del paciente; C es el momento en el que se aplicó el dispositivo de enfriamiento a la rodilla del paciente; D es el momento en el que se retiró el dispositivo de enfriamiento de la rodilla del paciente; E es el momento en el que se administró una solución de lidocaína al 2 % p/p a la rodilla del paciente mediante inyección intraarticular; F es el momento en que se volvió a aplicar el dispositivo de enfriamiento a la rodilla del paciente; G es el momento en que se retiró el dispositivo de enfriamiento de la rodilla del paciente; H es el momento en que se administró *transcapsaicina* mediante inyección intraarticular; I es el momento en que se volvió a aplicar el dispositivo de enfriamiento a la rodilla del paciente; J es el momento en que se retiró el dispositivo de enfriamiento de la rodilla del paciente; K es el momento en que se retiró la sonda de temperatura de la rodilla del paciente.

La FIGURA 8 es un gráfico que muestra la temperatura intraarticular (IA) media y la temperatura cutánea media a lo largo del tiempo utilizando los siguientes dispositivos de enfriamiento: (i) una Almohadilla Polar Breg Knee WrapOn o (ii) una envoltura terapéutica multiuso Elasto-Gel, como se describe con más detalle en el Ejemplo 9. El "Dispositivo de enfriamiento convencional" fue una Almohadilla Polar Breg Knee WrapOn. El "Ice-Gel Pack" es una almohadilla de Elastogel para todo tipo de terapias. Las siguientes designaciones se aplican al gráfico: A es el momento en el que se realizó cualquier lectura de temperatura de la sonda de temperatura antes de la inserción en el espacio intraarticular de la rodilla del paciente; B es el momento en el que se insertó la sonda de temperatura en el espacio intraarticular de la rodilla del paciente; C es el momento en el que se aplicó el dispositivo de enfriamiento a la rodilla del paciente; D es el momento en el que se retiró el dispositivo de enfriamiento de la rodilla del paciente; E es el momento en el que se administró una solución de lidocaína al 2 % p/p a la rodilla del paciente mediante inyección intraarticular; F es el momento en que se volvió a aplicar el dispositivo de enfriamiento a la rodilla del paciente; G es el momento en que se retiró el dispositivo de enfriamiento de la rodilla del paciente; H es el momento en que se administró *transcapsaicina* mediante inyección intraarticular; I es el momento en que se volvió a aplicar el dispositivo de enfriamiento a la rodilla del paciente; J es el momento en que se retiró el dispositivo de enfriamiento de la rodilla del paciente; K es el momento en que se retiró la sonda de temperatura de la rodilla del paciente.

La FIGURA 9 es un gráfico que muestra la temperatura intraarticular (IA) media y la temperatura cutánea media a lo largo del tiempo utilizando los siguientes dispositivos de enfriamiento: (i) una Almohadilla Polar Breg Knee WrapOn o (ii) una envoltura terapéutica multiuso Elasto-Gel, como se describe con más detalle en el Ejemplo 9. El "Dispositivo de enfriamiento convencional" fue una Almohadilla Polar Breg Knee WrapOn. El "Ice-Gel Pack" es una almohadilla de Elastogel para todo tipo de terapias. Las siguientes designaciones se aplican al gráfico: A es el tiempo en el cual se realizó cualquier lectura de la sonda de temperatura antes de su inserción en el espacio intraarticular de la rodilla del paciente; B es el tiempo en el que la sonda de temperatura se introdujo en el espacio intraarticular de la rodilla del paciente; C es el tiempo en el cual se aplicó el dispositivo de enfriamiento a la rodilla del paciente; D es el tiempo en el cual el dispositivo de enfriamiento se retiró de la rodilla del paciente; E es el tiempo en el cual se administró una solución de lidocaina al 2 % p/p a la rodilla del paciente mediante inyección intraarticular; F es el tiempo en el cual el dispositivo de enfriamiento se volvió a aplicar a la rodilla del paciente; G es el tiempo en el cual el dispositivo de enfriamiento se retiró de la rodilla del paciente; H es el tiempo en el que se administró la trans-capsaicina mediante inyección intraarticular; I es el tiempo en el cual el dispositivo de enfriamiento se volvió a aplicar a la rodilla del paciente; J es el tiempo en el cual el dispositivo de enfriamiento se retiró de la rodilla del paciente; K es el tiempo en el cual la sonda de temperatura se retiró de la rodilla del paciente.

La FIGURA 10 es un gráfico que muestra la temperatura intraarticular (IA) media y las puntuaciones de dolor NPRS medias a lo largo del tiempo utilizando los siguientes dispositivos de enfriamiento: (i) una Almohadilla Polar Breg Knee WrapOn o (ii) una envoltura terapéutica multiuso Elasto-Gel, como se describe con más detalle en el Ejemplo 9. El "Dispositivo de enfriamiento convencional" fue una Almohadilla Polar Breg Knee WrapOn. El "Ice-Gel Pack" es una almohadilla de Elastogel para todo tipo de terapias. Las siguientes designaciones se aplican al gráfico: A es el tiempo en el cual se realizó cualquier lectura de la sonda de temperatura antes de su inserción en el espacio intraarticular de la rodilla del paciente; B es el tiempo en el que la sonda de temperatura se introdujo en el espacio intraarticular de la rodilla del paciente; C es el tiempo en el cual se aplicó el dispositivo de enfriamiento a la rodilla del paciente; D es el tiempo en el cual el dispositivo de enfriamiento se retiró de la rodilla del paciente; E es el tiempo en el cual se administró una solución de lidocaina al 2 % p/p a la rodilla del paciente mediante inyección intraarticular; F es el tiempo en el cual el dispositivo de enfriamiento se volvió a aplicar a la rodilla del paciente; G es el tiempo en el cual el dispositivo de enfriamiento se retiró de la rodilla del paciente; H es el tiempo en el que se administró la trans-capsaicina mediante inyección intraarticular; I es el tiempo en el cual el dispositivo de enfriamiento se volvió a aplicar a la rodilla del paciente; J es el tiempo en el cual el dispositivo de enfriamiento se retiró de la rodilla del paciente; K es el tiempo en el cual la sonda de temperatura se retiró de la rodilla del paciente.

La FIGURA 11 es un gráfico que muestra la temperatura intraarticular (IA) media y las puntuaciones de dolor NPRS medias a lo largo del tiempo utilizando los siguientes dispositivos de enfriamiento: (i) una Almohadilla Polar Breg Knee WrapOn o (ii) una envoltura terapéutica multiuso Elasto-Gel, como se describe con más detalle en el Ejemplo 9. El "Dispositivo de enfriamiento convencional" fue una Almohadilla Polar Breg Knee WrapOn. El "Ice-Gel Pack" es una almohadilla de Elastogel para todo tipo de terapias. Las siguientes designaciones se aplican al gráfico: A es el tiempo en el cual se realizó cualquier lectura de la sonda de temperatura antes de su inserción en el espacio intraarticular de la rodilla del paciente; B es el tiempo en el que la sonda de temperatura se introdujo en el espacio intraarticular de la rodilla del paciente; C es el tiempo en el cual se aplicó el dispositivo de enfriamiento a la rodilla del paciente; D es el tiempo en el cual el dispositivo de enfriamiento se retiró de la rodilla del paciente; E es el tiempo en el cual se administró una solución de lidocaina al 2 % p/p a la rodilla del paciente mediante inyección intraarticular; F es el tiempo en el cual el dispositivo de enfriamiento se volvió a aplicar a la rodilla del paciente; G es el tiempo en el cual el dispositivo de enfriamiento se retiró de la rodilla del paciente; H es el tiempo en el que se administró la trans-capsaicina mediante inyección intraarticular; I es el tiempo en el cual el dispositivo de enfriamiento se volvió a aplicar a la rodilla del paciente; J es el tiempo en el cual el dispositivo de enfriamiento se retiró de la rodilla del paciente; K es el tiempo en el cual la sonda de temperatura se retiró de la rodilla del paciente.

La FIGURA 12 es un gráfico que muestra la temperatura intraarticular (IA) media y la temperatura cutánea media a lo largo del tiempo utilizando los siguientes dispositivos de enfriamiento: (i) una Almohadilla Polar Breg Knee WrapOn o (ii) una envoltura terapéutica multiuso Elasto-Gel, como se describe con más detalle en el Ejemplo 10. El "Dispositivo de enfriamiento convencional" fue una Almohadilla Polar Breg Knee WrapOn. El "Ice-Gel Pack" es una almohadilla de Elastogel para todo tipo de terapias. Las siguientes designaciones se aplican al gráfico: A es el tiempo en el cual se realizó cualquier lectura de la sonda de temperatura antes de su inserción en el espacio intraarticular de la rodilla del paciente; B es el tiempo en el que la sonda de temperatura se introdujo en el espacio intraarticular de la rodilla del paciente; C es el tiempo en el cual se aplicó el dispositivo de enfriamiento a la rodilla del paciente; D es el tiempo en el cual el dispositivo de enfriamiento se retiró de la rodilla del paciente; E es el tiempo en el cual se administró una solución de lidocaina al 2 % p/p a la rodilla del paciente mediante inyección intraarticular; F es el tiempo en el cual el dispositivo de enfriamiento se volvió a aplicar a la rodilla del paciente; G es el tiempo en el cual el dispositivo de enfriamiento se retiró de la rodilla del paciente; H es el tiempo en el que se administró la trans-capsaicina mediante inyección intraarticular; I es el tiempo en el cual el dispositivo de enfriamiento se volvió a aplicar a la rodilla del paciente; J es el tiempo en el cual el dispositivo de enfriamiento se retiró de la rodilla del paciente; K es el tiempo en el cual la sonda de temperatura se retiró de la rodilla del paciente.

La FIGURA 13 es un gráfico que muestra la temperatura intraarticular (IA) media y las puntuaciones de dolor NPRS medias a lo largo del tiempo utilizando los siguientes dispositivos de enfriamiento: (i) una Almohadilla Polar Breg

Knee WrapOn o (ii) una envoltura terapéutica multiuso Elasto-Gel, como se describe con más detalle en el Ejemplo 10. El "Dispositivo de enfriamiento convencional" fue una Almohadilla Polar Breg Knee WrapOn. El "Ice-Gel Pack" es una almohadilla de Elastogel para todo tipo de terapias. Las siguientes designaciones se aplican al gráfico: A

5 es el tiempo en el cual se realizó cualquier lectura de la sonda de temperatura antes de su inserción en el espacio intraarticular de la rodilla del paciente; B es el tiempo en el que la sonda de temperatura se introdujo en el espacio intraarticular de la rodilla del paciente; C es el tiempo en el cual se aplicó el dispositivo de enfriamiento a la rodilla del paciente; D es el tiempo en el cual el dispositivo de enfriamiento se retiró de la rodilla del paciente; E es el tiempo en el cual se administró una solución de lidocaína al 2 % p/p a la rodilla del paciente mediante inyección intraarticular; F es el tiempo en el cual el dispositivo de enfriamiento se volvió a aplicar a la rodilla del paciente; G

10 es el tiempo en el cual el dispositivo de enfriamiento se retiró de la rodilla del paciente; H es el tiempo en el que se administró la trans-capsaicina mediante inyección intraarticular; I es el tiempo en el cual el dispositivo de enfriamiento se volvió a aplicar a la rodilla del paciente; J es el tiempo en el cual el dispositivo de enfriamiento se retiró de la rodilla del paciente; K es el tiempo en el cual la sonda de temperatura se retiró de la rodilla del paciente.

15 La FIGURA 14 es un gráfico que muestra los perfiles de temperatura registrados para la Almohadilla Polar Breg Knee WrapOn, el dispositivo de enfriamiento Elasto-gel y la bolsa de hielo, como se describe con más detalle en el Ejemplo 11.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

20 Se describen métodos y composiciones en el presente documento para el tratamiento del dolor, tales como el dolor articular, utilizando capsaicina en un procedimiento que atenúa la sensación transitoria de ardor experimentada por los pacientes debido a la administración de capsaicina. Es deseable que los métodos proporcionen alivio del dolor articular, tales como el dolor de la articulación de la rodilla con osteoartritis, durante un periodo prolongado,

25 tales como al menos 3 meses, 6 meses, 9 meses o 1 año. Puesto que la administración de capsaicina produce una excitación neuronal inicial que da como resultado el efecto secundario adverso de una sensación transitoria de ardor, los métodos utilizan un artículo de enfriamiento, tal como un material de envoltorio enfriado mediante un fluido en circulación para reducir la temperatura del tejido a exponer a la capsaicina durante determinados periodos de tiempo, opcionalmente junto con la administración de un agente anestésico local, con el fin de atenuar la

30 sensación transitoria de ardor experimentada por los pacientes, dando como resultado una reducción sustancial o incluso la eliminación de la sensación transitoria de ardor producida por la capsaicina. Es deseable que el artículo de enfriamiento tenga una temperatura superficial exterior en un intervalo de aproximadamente 5 °C a aproximadamente 15 °C, y más deseablemente entre aproximadamente 5 °C a aproximadamente 10 °C, para su aplicación en la superficie exterior de la articulación del paciente, tal como la articulación de la rodilla.

35 Debido a que el enfriamiento excesivo del tejido cutáneo puede causar el efecto adverso de necrosis cutánea, mientras que un enfriamiento insuficiente puede ser inadecuado para reducir suficientemente la sensación transitoria de ardor experimentada por los pacientes debido a la administración de capsaicina, los métodos aplican deseablemente un artículo de enfriamiento que tiene un intervalo de temperatura particular (por ejemplo, de aproximadamente 5°C a aproximadamente 15°C, y más deseablemente de aproximadamente 5°C a aproximadamente 10°C) durante tiempos particulares tanto antes como después de la administración de capsaicina. Los métodos terapéuticos pueden caracterizarse además según la temperatura del tejido y/o fluido en la articulación en la que se administra la capsaicina, y en determinadas realizaciones, el fluido en el espacio intraarticular de una articulación, tal como una articulación de la rodilla, se enfria a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 26°C a aproximadamente 33°C antes de la administración de capsaicina, y luego se mantiene a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 26°C a aproximadamente 33°C durante al menos 30 minutos después de la administración de capsaicina.

50 La sensación transitoria de ardor debido a la administración de capsaicina se puede manifestar en los pacientes en forma de una sensación de ardor, dolor y/o acné en la zona en la que se administró la capsaicina. Las técnicas descritas en el presente documento se han diseñado para reducir la magnitud de tal sensación transitoria de ardor que experimenta el paciente.

55 Las técnicas anteriores para reducir la sensación transitoria de ardor debido a la administración de capsaicina se pueden usar para minimizar el dolor del procedimiento que experimentan los pacientes en tratamiento con capsaicina por dolor debido a nervios dolorosos, y en el presente documento se proporcionan métodos para tratar el dolor debido a un nervio doloroso, tal como un neuroma intermetatarsiano. Los métodos utilizan un artículo de enfriamiento, tal como un material de envoltorio enfriado mediante un fluido en circulación para reducir la temperatura del tejido a exponer a la capsaicina durante determinados periodos de tiempo, opcionalmente junto con la administración de un agente anestésico local, con el fin de atenuar la sensación transitoria de ardor experimentada por los pacientes, dando como resultado una reducción sustancial o incluso la eliminación de la sensación transitoria de ardor producida por la capsaicina.

65 La práctica de la presente invención utiliza, salvo que se indique otra cosa, técnicas convencionales de química orgánica, farmacología, biología celular y bioquímica. Dichas técnicas están explicadas en la bibliografía, tales como en "Comprehensive Organic Synthesis" (B.M. Trost & I. Fleming, eds., 1991-1992); "Current protocols in

molecular biology" (F.M. Ausubel et al., eds., 1987, and periodic updates); and "Current protocols in immunology" (J.E. Coligan et al., eds., 1991). Diversos aspectos de la presente invención se definen a continuación en las secciones; sin embargo, los aspectos de la presente invención descritos en una sección en particular no se van a limitar a ninguna sección en particular.

- 5 I. DEFINICIONES
- Para facilitar la comprensión de la presente invención, se definen a continuación varios términos y expresiones.
- 10 Los términos "un" y "uno/a" tal como se utilizan en el presente documento significan "uno o más" e incluyen el plural salvo que el contexto sea inadecuado.
- 15 La expresión "Escala del Dolor por Inyección" se refiere a una medida del dolor experimentado por un paciente tras la administración de capsaicina mediante inyección, donde la extensión del dolor experimentado por el paciente se puntuá por el propio paciente como uno de los siguientes: (i) nada, (ii) dolor leve, (iii) dolor moderado, o (iv) dolor intenso.
- 20 La abreviatura "NPRS" se refiere a la Escala Numérica de Clasificación del Dolor, como se describe posteriormente en el presente documento.
- 25 Como se utiliza en el presente documento, los términos "sujeto" y "paciente" se refieren a los organismos que se van a tratar con los métodos descritos. Tales organismos son preferiblemente mamíferos (por ejemplo, murinos, simios, equinos, bovinos, porcinos, caninos, felinos y similares) y, más preferiblemente, son humanos.
- 30 30 Como se utiliza en el presente documento, el término "cantidad eficaz" se refiere a la cantidad de un compuesto (por ejemplo, un compuesto de la presente invención) suficiente para efectuar resultados beneficiosos o deseados. Una cantidad eficaz se puede administrar en una o más administraciones, aplicaciones o dosificaciones, y no se pretende que esté limitada a una formulación o vía de administración en particular. Como se utiliza en el presente documento, el término "tratamiento" incluye cualquier efecto (por ejemplo, disminuir, reducir, modular o eliminar) que dé como resultado la mejora en la afección, enfermedad, trastorno y similares. Los términos "mejorar" y "mejora" se refieren a disminuir, reducir y/o eliminar la afección citada, tal como el dolor. Los términos "atenuar" y "atenuación" se refieren a disminuir, reducir y/o eliminar la afección citada, tal como el dolor.
- 35 40 Los compuestos de la divulgación pueden contener un doble enlace C-C y, por tanto, existen en forma de isómeros geométricos. Los isómeros geométricos individuales de los compuestos de la presente invención se pueden preparar sintéticamente a partir de materiales de partida comercialmente disponibles que contienen un único isómero geométrico con alta pureza y/o mediante la separación de una mezcla de isómeros geométricos utilizando procedimientos cromatográficos conocidos en la materia. Los sustituyentes alrededor de un doble enlace carbono-carbono se consideran en la configuración "Z" o "E" en donde los términos "Z" y "E" se utilizan según los estándares de la IUPAC. Como alternativa, los sustituyentes alrededor de un doble enlace carbono-carbono se pueden denominar como "cis" o "trans," donde "cis" representa sustituyentes en el mismo lado del doble enlace y "trans" representa sustituyentes en lados opuestos del doble enlace.
- 45 Los compuestos pueden estar en forma amorfica o cristalina, y la presente invención abarca todas estas formas amorphas y cristalinas.
- 50 55 Como se utiliza en el presente documento, el término "composición farmacéutica" se refiere a la combinación de un agente activo con un soporte, inerte o activo, que hace que la composición sea especialmente adecuada para uso terapéutico *in vivo* o *ex vivo*.
- 60 65 Como se utiliza en el presente documento, el término "portador farmacéuticamente aceptable" se refiere a cualquiera de los portadores farmacéuticos estándar, tal como una solución salina tamponada con fosfato, agua, emulsiones (por ejemplo, tal como una emulsión aceiteagua o agua/aceite), y diversos tipos de agentes humectantes. Las composiciones también pueden incluir estabilizantes y conservantes. Para ejemplos de portadores, estabilizadores y adyuvantes, véase, *por ejemplo*, Martin, Remington's Pharmaceutical Sciences, 15th Ed., Mack Publ. Co., Easton, PA [1975].
- 70 75 Como se utiliza en el presente documento, el término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a cualquier sal farmacéuticamente aceptable (*por ejemplo*, ácido o base) de un compuesto de la presente invención que, tras su administración a un sujeto, es capaz de proporcionar un compuesto de la presente invención. Como es sabido por los expertos en la técnica, las "sales" de los compuestos de la presente invención se pueden derivar de ácidos y bases orgánicos o inorgánicos. Los ejemplos de ácido incluyen, pero no se limitan a, los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, perclórico, fumárico, maleico, fosfórico, glicólico, láctico, salicílico, succínico, p-toluenosulfónico, tartárico, acético, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, fórmico, benzoico, malónico, naftaleno-2-sulfónico, bencenosulfónico, y similares. Otros ácidos, tal como el oxálico, aunque no son por sí mismos farmacéuticamente aceptables, se pueden utilizar en la preparación de sales útiles como compuestos

intermedios durante la obtención de los compuestos de la presente invención y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

5 Ejemplos de bases incluyen, pero no se limitan a, hidróxidos de metales alcalinos (por ejemplo, sodio), hidróxidos de metales alcalinotérreos (por ejemplo, magnesio), amoníaco, y compuestos de fórmula NW_4^+ , en el que W es alquilo C₁₋₄, y similares.

10 Los ejemplos de sales incluyen, pero no se limitan a: acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, bencenesulfonato, bisulfato, butirato, citrato, canforato, canforsulfonato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, flucoheptanoato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, lactato, maleato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, oxalato, palmoato, pectinato, persulfato, fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, tosilato, undecanoato, y similares. Otros ejemplos de sales incluyen aniones de los compuestos de la presente invención compuestos con un catión adecuado tal como Na⁺, NH₄⁺ y NW₄⁺ (en el que W es un grupo alquilo C₁₋₄), y similares.

15 Para uso terapéutico, las sales de los compuestos de la presente invención se consideran como farmacéuticamente aceptables. Sin embargo, las sales de ácidos y bases que no son farmacéuticamente aceptables también pueden utilizarse, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto farmacéuticamente aceptable.

20 La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" como se utiliza en el presente documento significa aquella cantidad de un compuesto, material o composición que comprende un compuesto de la presente invención que es eficaz para producir algunos efectos terapéuticos deseados en al menos una subpoblación de células en un animal con una relación beneficio/riesgo razonable aplicable a cualquier tratamiento médico.

25 La expresión "farmacéuticamente aceptable" se utiliza en el presente documento para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas farmacéuticas que, dentro del alcance del buen criterio médico, son adecuadas para su contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otras complicaciones problemáticas proporcionales a una relación razonable de beneficio/riesgo.

30 Salvo que se especifique otra cosa, el término "aproximadamente" se refiere a ±10 % el valor especificado. La invención abarca realizaciones donde el valor está comprendido en un ±9 %, ±8 %, ±7 %, ±6 %, ±5 %, ±4 %, ±3 %, ±2 %, o ±1 % del valor especificado.

35 El término "alquilo" como se utiliza en el presente documento, se refiere a un grupo hidrocarburo saturado lineal o ramificado de 1-12, 1-10, o 1-6 átomos de carbono, denominados en el presente documento como alquilo C_{1-C12}, alquilo C_{1-C10} y alquilo C_{1-C6}, respectivamente. Los grupos alquilo ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, 2-metil-1-propilo, 2-metil-2-propilo, 2-metil-1-butilo, 3-metil-1-butilo, 2-metil-3-butilo, 2,2-dimetil-1-propilo, 2-metil-1-pentilo, 3-metil-1-pentilo, 4-metil-1-pentilo, 2-metil-2-pentilo, 3-metil-2-pentilo, 4-metil-2-pentilo, 2,2-dimetil-1-butilo, 3,3-dimetil-1-butilo, 2-etil-1-butilo, butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, heptilo, octilo, etc.

40 El término "hidroxialquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido por 1 o 2 grupos hidroxilo. En determinadas realizaciones, el hidroxialquilo es un grupo alquilo sustituido por solo 1 grupo hidroxilo.

45 El término "ácido hidroxialcanoico" se refiere a un hidrocarburo saturado recto o ramificado que está sustituido por (i) un grupo -CO₂H, y (ii) uno o dos grupos hidroxilo.

50 El término "alquenilo", como se utiliza en el presente documento, se refiere a un hidrocarburo insaturado, recto o ramificado, que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono, tal como un grupo recto o ramificado de 2-12, 2-10 o 2-6 átomos de carbono, denominados en el presente documento alquenilo C_{2-C12}, alquenilo C_{2-C10} y alquenilo C_{2-C6}, respectivamente. Los grupos alquenilo ilustrativos incluyen vinilo, alilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, butadienilo, pentadienilo, hexadienilo, 2-ethylhexenilo, 2-propil-2-butenilo, 4-(2-metil-3-buteno)-pentenilo, y similares.

55 El término "hidroxialquenilo" se refiere a un grupo alquenilo sustituido por 1 o 2 grupos hidroxilo. En determinadas realizaciones, el hidroxialquenilo es un grupo alquenilo sustituido por solo 1 grupo hidroxilo.

60 El término "ácido hidroxialquenoico" se refiere a un hidrocarburo insaturado recto o ramificado que tiene un doble enlace carbono-carbono, en el que el hidrocarburo está sustituido por (i) un grupo -CO₂H, y (ii) uno o dos grupos hidroxilo.

65 El término "polietilenglicolilo" se refiere a un radical del polietilenglicol. El polietilenglicolilo es un fragmento químico que forma parte de una molécula mayor. Cuando el polietilenglicolilo está enlazado en un punto al resto de la molécula, entonces el polietilenglicolilo es un monorradical, tal como -(CH₂CH₂O)_x-H" donde x es un número entero mayor que 1. Cuando el polietilenglicolilo se utiliza como componente dentro de una molécula que conecta

dos fragmentos de la molécula, el polietilenglicolilo es un diradical que tiene un punto de unión en cada extremo del polietilenglicolilo, que se puede ilustrar como “-(CH₂CH₂O)_x-” donde x es un número entero mayor de 1. En determinadas realizaciones, x es un número entero en el intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 100, de aproximadamente 5 a aproximadamente 50, de aproximadamente 5 a aproximadamente 25, de aproximadamente 5 a aproximadamente 15, de aproximadamente 10 a aproximadamente 50, de aproximadamente 10 a aproximadamente 30, o de aproximadamente 10 a aproximadamente 20. En determinadas realizaciones, x es aproximadamente 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 o 19. En determinadas realizaciones preferentes, X es aproximadamente 15.

5 10 A lo largo de la descripción, donde las composiciones se describen como que tienen, incluyen o comprenden componentes específicos, o donde los procesos y métodos se describen como que tienen, incluyen o comprenden pasos específicos, se contempla que, adicionalmente, hay composiciones de la presente invención que consisten esencialmente en, o consisten en, los componentes recitados, y que hay procesos y métodos que consisten esencialmente en, o consisten en, los pasos de procesamiento recitados.

15 15 Como tema general, las composiciones que comprenden un porcentaje son en peso salvo que se especifique otra cosa. Además, si una variable no está acompañada de una definición, entonces la definición anterior de la variable prevalece.

20 II. APLICACIONES TERAPÉUTICAS PARA EL DOLOR ARTICULAR

Se describen métodos para tratar el dolor articular utilizando capsaicina inyectable y procedimientos para atenuar la sensación transitoria de ardor debido a la administración de capsaicina. Los métodos proporcionan, de forma deseable, alivio del dolor articular, durante un periodo de tiempo prolongado, tal como al menos aproximadamente 3 meses, 6 meses, 9 meses, o 1 año. Los métodos utilizan un artículo de enfriamiento, tal como un material de envoltorio enfriado mediante un fluido en circulación para reducir la temperatura del tejido a exponer a la capsaicina durante determinados periodos de tiempo, opcionalmente junto con la administración de un agente anestésico local. En una realización preferente, los métodos se utilizan para mejorar el dolor de la articulación de la rodilla con osteoartritis en un paciente humano mediante la administración de capsaicina en el espacio intraarticular de la articulación de la rodilla del paciente a través de un protocolo que aplica un artículo de enfriamiento a una superficie exterior de la rodilla del paciente que presenta dolor de la articulación de la rodilla con osteoartritis antes y después de la administración de capsaicina, tal como cuando el artículo de enfriamiento tiene una temperatura de superficie exterior en el intervalo de aproximadamente 5°C a aproximadamente 15°C, y más preferiblemente de aproximadamente 5°C a aproximadamente 10°C, para su aplicación a la superficie exterior de la rodilla del paciente. A continuación se describen diversos aspectos y realizaciones de los métodos.

Primer método

40 40 Se describe un método para mejorar el dolor de la articulación de la rodilla con osteoartritis en un paciente humano, en el que el método comprende:

- a. aplicar durante aproximadamente 15 minutos un artículo de enfriamiento a una superficie exterior de la rodilla de un paciente humano que presente dolor de la articulación de la rodilla con osteoartritis, en el que el artículo de enfriamiento tenga una temperatura superficial exterior comprendida en un intervalo de aproximadamente 5 °C a aproximadamente 15 °C para su aplicación a la superficie exterior de dicha rodilla; a continuación
- b. administrar mediante inyección en el espacio intraarticular de la articulación de dicha rodilla una composición farmacéutica que comprenda un único agente para el alivio del dolor seleccionado del grupo que consiste en lidocaína y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, con el fin de administrar una dosis de lidocaína en un intervalo de aproximadamente 0.1 g a aproximadamente 0.5 g; a continuación
- c. aplicar durante aproximadamente 30 minutos un artículo de enfriamiento a una superficie exterior de dicha rodilla, en la que el artículo de enfriamiento tiene una temperatura superficial exterior en un intervalo de aproximadamente 5°C a aproximadamente 15°C para su aplicación a la superficie exterior de dicha rodilla; a continuación
- d. administrar mediante inyección en el espacio intraarticular de la articulación de dicha rodilla una composición farmacéutica que comprenda capsaicina para administrar una dosis de capsaicina en una cantidad de aproximadamente 1 mg; y a continuación
- e. aplicar un artículo de enfriamiento a una superficie exterior de dicha rodilla durante al menos aproximadamente 30 minutos, en los que el artículo de enfriamiento tiene una temperatura de superficie exterior en un intervalo de aproximadamente 5 °C a aproximadamente 15 °C para su aplicación a la superficie exterior de dicha rodilla;

para mejorar así el dolor de la articulación de la rodilla con osteoartritis en el paciente humano.

Segundo Método

- 5 También se describe un método para mejorar el dolor de la articulación de la rodilla con osteoartritis en un paciente humano, en el que el método comprende:
- 10 a. aplicar durante aproximadamente 15 minutos un artículo de enfriamiento a una superficie exterior de la rodilla de un paciente humano que presente dolor en la articulación de la rodilla con osteoartritis, en el que el artículo de enfriamiento tenga una temperatura de la superficie exterior en un intervalo de aproximadamente 5 °C a aproximadamente 15 °C; a continuación
- 15 b. administrar mediante inyección en el espacio intraarticular de la articulación de dicha rodilla una composición farmacéutica que comprenda un único agente para el alivio del dolor seleccionado del grupo formado por lidocaína y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; a continuación
- 20 c. aplicar durante aproximadamente 30 minutos un artículo de enfriamiento a una superficie exterior de dicha rodilla, en la que el artículo de enfriamiento tiene una temperatura en la superficie exterior comprendida en un intervalo de aproximadamente 5°C a aproximadamente 15°C; a continuación
- 25 d. administrar mediante inyección en el espacio intraarticular de la articulación de dicha rodilla una composición farmacéutica que comprenda capsaicina para administrar una dosis de capsaicina en una cantidad de aproximadamente 1 mg; y a continuación

30 e. opcionalmente, aplicar un artículo de enfriamiento a una superficie exterior de dicha rodilla durante al menos aproximadamente 30 minutos, en los que el artículo de enfriamiento tiene una temperatura de superficie exterior en un intervalo de aproximadamente 5°C a aproximadamente 15°C;

35 para mejorar así el dolor de la articulación de la rodilla con osteoartritis en el paciente humano.

30 En determinadas realizaciones, el método comprende el paso (e), que consiste en aplicar un artículo de enfriamiento a una superficie exterior de dicha rodilla durante al menos aproximadamente 30 minutos, en el que el artículo de enfriamiento tiene una temperatura de superficie exterior en el intervalo de aproximadamente 5°C a aproximadamente 15°C.

Tercer Método

Se describe un método para atenuar la sensación transitoria de ardor debido a la inyección de capsaicina en una articulación de la rodilla con osteoartritis, en el que el método comprende:

- 40 a. aplicar durante aproximadamente 15 minutos un artículo de enfriamiento a una superficie exterior de la rodilla de un paciente humano que presente dolor de la articulación de la rodilla con osteoartritis, en el que el artículo de enfriamiento tenga una temperatura superficial exterior comprendida en un intervalo de aproximadamente 5 °C a aproximadamente 15 °C para su aplicación a la superficie exterior de dicha rodilla; a continuación
- 45 b. administrar mediante inyección en el espacio intraarticular de la articulación de dicha rodilla una composición farmacéutica que comprenda un único agente para el alivio del dolor seleccionado del grupo que consiste en lidocaína y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, con el fin de administrar una dosis de lidocaína en un intervalo de aproximadamente 0.1 g a aproximadamente 0.5 g; a continuación
- 50 c. aplicar durante aproximadamente 30 minutos un artículo de enfriamiento a una superficie exterior de dicha rodilla, en la que el artículo de enfriamiento tiene una temperatura superficial exterior en un intervalo de aproximadamente 5°C a aproximadamente 15°C para su aplicación a la superficie exterior de dicha rodilla; a continuación
- 55 d. administrar mediante inyección en el espacio intraarticular de la articulación de dicha rodilla una composición farmacéutica que comprenda capsaicina para administrar una dosis de capsaicina en una cantidad de aproximadamente 1 mg; y a continuación
- 60 e. aplicar un artículo de enfriamiento a una superficie exterior de dicha rodilla durante al menos aproximadamente 30 minutos, en los que el artículo de enfriamiento tiene una temperatura de superficie exterior en un intervalo de aproximadamente 5 °C a aproximadamente 15 °C para su aplicación a la superficie exterior de dicha rodilla;
- 65 para atenuar así la sensación transitoria de ardor debido a la inyección de capsaicina.

Cuarto Método

- 5 También se describe un método para atenuar la sensación transitoria de ardor debido a la inyección de capsaicina en una articulación de la rodilla con osteoartritis, en el que el método comprende:
- 10 a. aplicar durante aproximadamente 15 minutos un artículo de enfriamiento a una superficie exterior de la rodilla de un paciente humano que presente dolor en la articulación de la rodilla con osteoartritis, en el que el artículo de enfriamiento tenga una temperatura de la superficie exterior en un intervalo de aproximadamente 5 °C a aproximadamente 15 °C; a continuación
 - 15 b. administrar mediante inyección en el espacio intraarticular de la articulación de dicha rodilla una composición farmacéutica que comprenda un único agente para el alivio del dolor seleccionado del grupo formado por lidocaína y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; a continuación
 - 20 c. aplicar durante aproximadamente 30 minutos un artículo de enfriamiento a una superficie exterior de dicha rodilla, en la que el artículo de enfriamiento tiene una temperatura en la superficie exterior comprendida en un intervalo de aproximadamente 5°C a aproximadamente 15°C; a continuación
 - 25 d. administrar mediante inyección en el espacio intraarticular de la articulación de dicha rodilla una composición farmacéutica que comprenda capsaicina para administrar una dosis de capsaicina en una cantidad de aproximadamente 1 mg; y a continuación
- para atenuar así la sensación transitoria de ardor debido a la inyección de capsaicina.

30 En determinadas realizaciones, el método comprende el paso (e), que consiste en aplicar un artículo de enfriamiento a una superficie exterior de dicha rodilla durante al menos aproximadamente 30 minutos, en el que el artículo de enfriamiento tiene una temperatura de superficie exterior en un intervalo de aproximadamente 5°C a aproximadamente 15°C.

Quinto Método

- Se describe un método para mejorar el dolor de la articulación de la rodilla con osteoartritis en un paciente humano, en el que el método comprende:
- 40 a. aplicar un artículo de enfriamiento a una superficie exterior de la rodilla de un paciente humano que presenta dolor en la articulación de la rodilla con osteoartritis; a continuación
 - 45 b. administrar mediante inyección en el espacio intraarticular de la articulación de dicha rodilla una composición farmacéutica que comprenda un único agente para el alivio del dolor seleccionado del grupo que consiste en lidocaína y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con el fin de administrar una dosis de lidocaína en una cantidad de aproximadamente 0.1 g a aproximadamente 0.5 g; a continuación
 - 50 c. aplicar un artículo de enfriamiento a una superficie exterior de dicha rodilla para alcanzar una temperatura en un intervalo de aproximadamente 26°C a aproximadamente 33°C para el fluido en el espacio intraarticular de la articulación de dicha rodilla; a continuación
 - 55 d. administrar mediante inyección en el espacio intraarticular de la articulación de dicha rodilla una composición farmacéutica que comprenda capsaicina para administrar una dosis de capsaicina en una cantidad de aproximadamente 1 mg; y a continuación
 - e. aplicar un artículo de enfriamiento a una superficie exterior de dicha rodilla;
- para mejorar así el dolor de la articulación de la rodilla con osteoartritis en el paciente humano.

Sexto Método

- También se describe un método para mejorar el dolor de la articulación de la rodilla con osteoartritis en un paciente humano, en el que el método comprende:
- 65 a. aplicar un artículo de enfriamiento a una superficie exterior de la rodilla de un paciente humano que presenta dolor en la articulación de la rodilla con osteoartritis; a continuación

- b. administrar mediante inyección en el espacio intraarticular de la articulación de dicha rodilla una composición farmacéutica que comprenda un único agente para el alivio del dolor seleccionado del grupo formado por lidocaína y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; a continuación
- 5 c. aplicar un artículo de enfriamiento a una superficie exterior de dicha rodilla para alcanzar una temperatura en un intervalo de aproximadamente 26°C a aproximadamente 33°C para el fluido en el espacio intraarticular de la articulación de dicha rodilla; a continuación
- 10 d. administrar mediante inyección en el espacio intraarticular de la articulación de dicha rodilla una composición farmacéutica que comprenda capsaicina para administrar una dosis de capsaicina en una cantidad de aproximadamente 1 mg; y a continuación
- 15 e. opcionalmente, aplicar un artículo de enfriamiento a una superficie exterior de dicha rodilla; para mejorar así el dolor de la articulación de la rodilla con osteoartritis en el paciente humano.

En determinadas realizaciones, el método comprende el paso (e), que es aplicar un artículo de enfriamiento a una superficie exterior de dicha rodilla.

Séptimo Método

Se describe un método para atenuar la sensación transitoria de ardor debido a la inyección de capsaicina en una articulación de la rodilla con osteoartritis, en el que el método comprende:

- 25 a. aplicar un artículo de enfriamiento a una superficie exterior de la rodilla de un paciente humano que presenta dolor en la articulación de la rodilla con osteoartritis; a continuación
- 30 b. administrar mediante inyección en el espacio intraarticular de la articulación de dicha rodilla una composición farmacéutica que comprenda un único agente para el alivio del dolor seleccionado del grupo que consiste en lidocaína y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con el fin de administrar una dosis de lidocaína en una cantidad en un intervalo de aproximadamente 0.1 g a aproximadamente 0.5 g; a continuación
- 35 c. aplicar un artículo de enfriamiento a una superficie exterior de dicha rodilla para alcanzar una temperatura en un intervalo de aproximadamente 26°C a aproximadamente 33°C para el fluido en el espacio intraarticular de la articulación de dicha rodilla; a continuación
- 40 d. administrar mediante inyección en el espacio intraarticular de la articulación de dicha rodilla una composición farmacéutica que comprenda capsaicina para administrar una dosis de capsaicina en una cantidad de aproximadamente 1 mg; y a continuación
- e. aplicar un artículo de enfriamiento a una superficie exterior de dicha rodilla;
- 45 para atenuar así la sensación transitoria de ardor debido a la inyección de capsaicina.

Octavo Método

También se describe un método para atenuar la sensación transitoria de ardor debido a la inyección de capsaicina en una articulación de la rodilla con osteoartritis, en el que el método comprende:

- a. aplicar un artículo de enfriamiento a una superficie exterior de la rodilla de un paciente humano que presenta dolor en la articulación de la rodilla con osteoartritis; a continuación
- 55 b. administrar mediante inyección en el espacio intraarticular de la articulación de dicha rodilla una composición farmacéutica que comprenda un único agente para el alivio del dolor seleccionado del grupo formado por lidocaína y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; a continuación
- 60 c. aplicar un artículo de enfriamiento a una superficie exterior de dicha rodilla para alcanzar una temperatura en un intervalo de aproximadamente 26°C a aproximadamente 33°C para el fluido en el espacio intraarticular de la articulación de dicha rodilla; a continuación
- d. administrar mediante inyección en el espacio intraarticular de la articulación de dicha rodilla una composición farmacéutica que comprenda capsaicina para administrar una dosis de capsaicina en una cantidad de aproximadamente 1 mg; y a continuación

- e. opcionalmente, aplicar un artículo de enfriamiento a una superficie exterior de dicha rodilla; para atenuar así la sensación transitoria de ardor debido a la inyección de capsaicina.
- 5 En determinadas realizaciones, el método comprende el paso (e), que es aplicar un artículo de enfriamiento a una superficie exterior de dicha rodilla.

Rasgos Ejemplares del Primer, Segundo, Tercer y Cuarto Método

- 10 Los anteriores primer, segundo, tercer y cuarto método se pueden caracterizar adicionalmente por rasgos adicionales, tales como un paso que comprende flexionar la rodilla, caracterización de la temperatura de la superficie del artículo de enfriamiento para su aplicación a la superficie exterior de la rodilla, dosis de lidocaína, caracterización de la composición farmacéutica que comprende un único agente para el alivio del dolor, y similares. Se proporciona a continuación una descripción más completa de tales rasgos.
- 15

Flexión de la Rodilla

- Los métodos se pueden caracterizar adicionalmente según la presencia o ausencia de un paso que implica la flexión de la rodilla que recibe la capsaicina. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, tras la administración de la composición farmacéutica que comprende capsaicina en el paso (d) pero antes del paso (e) dicha rodilla se flexiona. En determinadas realizaciones, tras la administración de la composición farmacéutica que comprende capsaicina en el paso (d) pero antes del paso (e) dicha rodilla se flexiona aproximadamente 5 veces. En determinadas realizaciones, tras la administración de la composición farmacéutica que comprende capsaicina en el paso (d) pero antes del paso (e) dicha rodilla se flexiona aproximadamente 5 veces durante un periodo de aproximadamente 1 minuto. En determinadas realizaciones, tras la administración de la composición farmacéutica que comprende capsaicina en el paso (d) pero antes del paso (e) dicha rodilla se flexiona y se extiende. En determinadas realizaciones, tras la administración de la composición farmacéutica que comprende capsaicina en el paso (d) pero antes del paso (e) dicha rodilla se flexiona y se extiende aproximadamente 5 veces. En determinadas realizaciones, tras la administración de la composición farmacéutica que comprende capsaicina en el paso (d) pero antes del paso (e) dicha rodilla se flexiona y se extiende aproximadamente 5 veces durante un periodo de aproximadamente 1 minuto.

Temperatura de la Superficie del Artículo de Enfriamiento para su Aplicación a la Superficie Exterior de la Rodilla

- 35 Los métodos se pueden caracterizar adicionalmente según la temperatura de la superficie del artículo de enfriamiento para su aplicación a la superficie exterior de la rodilla. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, el artículo de enfriamiento tiene una temperatura de superficie exterior en el intervalo de aproximadamente 6°C a aproximadamente 13°C para su aplicación a la superficie exterior de dicha rodilla. En determinadas realizaciones, el artículo de enfriamiento tiene una temperatura de superficie exterior en el intervalo de aproximadamente 7 ° C a aproximadamente 13 ° C para la aplicación a la superficie exterior de dicha rodilla. En determinadas realizaciones, el artículo de enfriamiento tiene una temperatura de superficie exterior en el intervalo de aproximadamente 7 ° C a aproximadamente 10 ° C para la aplicación a la superficie exterior de dicha rodilla. En determinadas realizaciones, el artículo de enfriamiento tiene una temperatura de superficie exterior en el intervalo de aproximadamente 5°C a aproximadamente 10°C para la aplicación a la superficie exterior de dicha rodilla. En determinadas realizaciones, el artículo de enfriamiento tiene una temperatura de superficie exterior en el intervalo de aproximadamente 8°C a aproximadamente 10°C para la aplicación a la superficie exterior de dicha rodilla. En determinadas realizaciones, el artículo de enfriamiento tiene una temperatura de superficie exterior en el intervalo de aproximadamente 6°C a aproximadamente 8°C para la aplicación a la superficie exterior de dicha rodilla. En determinadas realizaciones, el artículo de enfriamiento tiene una temperatura de superficie exterior en el intervalo de aproximadamente 5°C a aproximadamente 8°C para la aplicación a la superficie exterior de dicha rodilla. En determinadas realizaciones, el artículo de enfriamiento tiene una temperatura de superficie exterior en el intervalo de aproximadamente 5°C a aproximadamente 7°C para la aplicación a la superficie exterior de dicha rodilla.
- 40

- 55 En determinadas realizaciones, el artículo de enfriamiento tiene una temperatura superficial exterior de aproximadamente 12°C para su aplicación a la superficie exterior de dicha rodilla. En determinadas realizaciones, el artículo de enfriamiento tiene una temperatura superficial exterior de aproximadamente 11°C para su aplicación a la superficie exterior de dicha rodilla. En determinadas realizaciones, el artículo de enfriamiento tiene una temperatura superficial exterior de aproximadamente 10°C para su aplicación a la superficie exterior de dicha rodilla. En determinadas realizaciones, el artículo de enfriamiento tiene una temperatura superficial exterior de aproximadamente 9°C para su aplicación a la superficie exterior de dicha rodilla. En determinadas realizaciones, el artículo de enfriamiento tiene una temperatura superficial exterior de aproximadamente 8°C para su aplicación a la superficie exterior de dicha rodilla. En determinadas realizaciones, el artículo de enfriamiento tiene una temperatura superficial exterior de aproximadamente 7°C para su aplicación a la superficie exterior de dicha rodilla. En determinadas realizaciones, el artículo de enfriamiento tiene una temperatura superficial exterior de aproximadamente 6°C para su aplicación a la superficie exterior de dicha rodilla. En determinadas realizaciones,
- 60

el artículo de enfriamiento tiene una temperatura superficial exterior de aproximadamente 5°C para su aplicación a la superficie exterior de dicha rodilla.

Temperatura del Líquido en el Espacio Intraarticular de la Articulación de Dicha Rodilla

enfriar el fluido en el espacio intraarticular de la articulación de dicha rodilla a una temperatura de aproximadamente 27°C. En determinadas realizaciones, el paso (c) comprende enfriar el fluido en el espacio intraarticular de la articulación de dicha rodilla a una temperatura de aproximadamente 28°C. En determinadas realizaciones, el paso (c) comprende enfriar el fluido en el espacio intraarticular de la articulación de dicha rodilla a una temperatura de aproximadamente 29°C. En determinadas realizaciones, el paso (c) comprende enfriar el fluido en el espacio intraarticular de la articulación de dicha rodilla a una temperatura de aproximadamente 30°C. En determinadas realizaciones, el paso (c) comprende enfriar el fluido en el espacio intraarticular de la articulación de dicha rodilla a una temperatura de aproximadamente 31°C. En determinadas realizaciones, el paso (c) comprende enfriar el fluido en el espacio intraarticular de la articulación de dicha rodilla a una temperatura de aproximadamente 32°C.

En determinadas realizaciones, el paso (c) comprende enfriar el fluido en el espacio intraarticular de la articulación de dicha rodilla a una temperatura de aproximadamente 33°C. En determinadas realizaciones, el paso (c) comprende enfriar el fluido en el espacio intraarticular de la articulación de dicha rodilla a una temperatura de aproximadamente 29°C.

15 Dosis de Lidocaína

Los métodos se pueden caracterizar adicionalmente según la dosis de lidocaína administrada al paciente. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, en el paso (b) la dosis de lidocaína es de aproximadamente 0.3 g. En determinadas realizaciones, en el paso (b) la dosis de lidocaína es de 0.3 g. En otras realizaciones más, en el paso (b), la dosis de lidocaína es de aproximadamente 0.1 g, de aproximadamente 0.2 g, de aproximadamente 0.4 g o de aproximadamente 0.5 g. En otras realizaciones más, en el paso (b), la dosis de lidocaína es de aproximadamente 0.15 g.

25 Composición Farmacéutica que Comprende un Único Agente para el Alivio del Dolor

Los métodos se pueden caracterizar adicionalmente según los rasgos de la composición farmacéutica que comprende un único agente para el alivio del dolor. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, la composición farmacéutica que comprende un único agente para el alivio del dolor es una mezcla acuosa que contiene lidocaína a una concentración de aproximadamente un 2 % p/p. En determinadas realizaciones, la composición farmacéutica que comprende un único agente para el alivio del dolor es una mezcla acuosa que contiene lidocaína en una concentración de aproximadamente 1 % p/p. En determinadas realizaciones, la composición farmacéutica que comprende un único agente para el alivio del dolor comprende además cloruro de sodio. En determinadas realizaciones, la composición farmacéutica que comprende un único agente para el alivio del dolor comprendida en el intervalo de aproximadamente 4 mg/ml a aproximadamente 8 mg/ml. En determinadas realizaciones, la composición farmacéutica que comprende un único agente para el alivio del dolor tiene un volumen comprendido en el intervalo de aproximadamente 13 ml a aproximadamente 17 ml. En determinadas realizaciones, la composición farmacéutica que comprende un único agente para el alivio del dolor tiene un volumen de aproximadamente 15 ml. En determinadas realizaciones, la composición farmacéutica que comprende un único agente para el alivio del dolor tiene un volumen de aproximadamente 15 ml. En otras realizaciones más, la composición farmacéutica que comprende un único agente para el alivio del dolor tiene un volumen comprendido en el intervalo de aproximadamente 1 ml a aproximadamente 3 ml, de aproximadamente 3 ml a aproximadamente 5 ml, de aproximadamente 5 ml a aproximadamente 7 ml, de aproximadamente 7 ml a aproximadamente 9 ml, de aproximadamente 9 ml a aproximadamente 11 ml, de aproximadamente 11 ml a aproximadamente 13 ml, de aproximadamente 13 ml a aproximadamente 15 ml, o de aproximadamente 17 ml a aproximadamente 19 ml. En otras realizaciones más, la composición farmacéutica que comprende un único agente para el alivio del dolor tiene un volumen de aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 o 19 ml.

Los métodos se pueden caracterizar adicionalmente según la temperatura de la composición farmacéutica que comprende un único agente para el alivio del dolor, que se va a administrar al paciente. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, la composición farmacéutica que comprende un único agente para el alivio del dolor tiene una temperatura en el intervalo de aproximadamente 1 °C a aproximadamente 5 °C, de aproximadamente 5 °C a aproximadamente 10 °C, de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 15 °C, de aproximadamente 15 °C a aproximadamente 20 °C, de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 25 °C, o de aproximadamente 22 °C a aproximadamente 24 °C. En determinadas realizaciones, la composición farmacéutica que comprende un único agente para el alivio del dolor tiene una temperatura de aproximadamente 23 °C.

Composición Farmacéutica que Comprende Capsaicina

Los métodos se pueden caracterizar adicionalmente según los rasgos de la composición farmacéutica que comprende capsaicina. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, la composición farmacéutica que comprende capsaicina es una mezcla acuosa que contiene capsaicina. En determinadas realizaciones, la composición farmacéutica que comprende capsaicina tiene un volumen de aproximadamente 4 ml. En determinadas realizaciones, la composición farmacéutica que comprende capsaicina tiene un volumen de aproximadamente 2 ml. En determinadas realizaciones, la composición farmacéutica que comprende capsaicina tiene un volumen de aproximadamente 0.05 ml, 0.1 ml, 0.125 ml, 0.2 ml, 0.5 ml, 0.75 ml, 1.0 ml, 1.25 ml, 1.5 ml, 1.75 ml, 2.0 ml, 2.25

ml, 2.5 ml, 2.75 ml, 3.0 ml, 3.25 ml, 3.5 ml, 3.75 ml o 4.0 ml. En determinadas realizaciones, la composición farmacéutica que comprende capsaicina tiene un volumen comprendido en el intervalo de aproximadamente 0.01 ml a aproximadamente 0.1 ml, de aproximadamente 0.1 ml a aproximadamente 0.2 ml, de aproximadamente 0.2 ml a aproximadamente 0.5 ml, de aproximadamente 0.5 ml a aproximadamente 0.75 ml, de aproximadamente 0.75 ml a aproximadamente 1.0 ml, de aproximadamente 1.0 ml a aproximadamente 1.5 ml, de aproximadamente 1.5 ml a aproximadamente 2.0 ml, de aproximadamente 2.0 ml a aproximadamente 2.5 ml, de aproximadamente 2.5 ml a aproximadamente 3.0 ml, de aproximadamente 3.0 ml a aproximadamente 3.5 ml, de aproximadamente 3.5 ml a aproximadamente 4.0 ml, de aproximadamente 4.0 ml a aproximadamente 5.0 ml, de aproximadamente 5.0 ml a aproximadamente 6.0 ml, de aproximadamente 6.0 ml a aproximadamente 9 ml o de aproximadamente 9 ml a aproximadamente 12 ml.

Duración del enfriamiento en el paso (e)

Los métodos se pueden caracterizar adicionalmente según la duración del enfriamiento en el paso (e). En determinadas realizaciones, la duración del paso (e) es de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 90 minutos. En determinadas realizaciones, la duración del paso (e) es de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 60 minutos. En determinadas realizaciones, la duración del paso (e) es de aproximadamente 60 minutos a aproximadamente 90 minutos. En determinadas realizaciones, salvo que entre en conflicto con un periodo de tiempo mínimo ya especificado en el paso (e), la duración del paso (e) es de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 60 minutos, de aproximadamente 60 minutos a aproximadamente 90 minutos, de aproximadamente 90 minutos a aproximadamente 120 minutos o de aproximadamente 120 minutos a aproximadamente 180 minutos.

Dosis de Capsaicina

Los métodos se pueden caracterizar adicionalmente según la dosis de capsaicina. En determinadas realizaciones, la dosis de capsaicina es de 1 mg.

Rasgos ejemplares del Quinto, Sexto, Séptimo y Octavo Método

Los anteriores quinto, sexto, séptimo y octavo método se pueden caracterizar adicionalmente por rasgos adicionales, tales como una etapa que comprende flexionar la rodilla, caracterización de la temperatura del fluido en el espacio intraarticular de la articulación de la rodilla que va a recibir o ha recibido la capsaicina de acuerdo con el método, caracterización de la temperatura de la superficie del artículo de enfriamiento para su aplicación a la superficie exterior de la rodilla, la duración del paso de enfriamiento (a), la dosis de lidocaína, caracterización de la composición farmacéutica que comprende un único agente para el alivio del dolor, y similares. Se proporciona a continuación una descripción más completa de tales rasgos.

Flexión de la Rodilla

Los métodos se pueden caracterizar adicionalmente según la presencia o ausencia de una etapa que implica la flexión de la rodilla que recibe la capsaicina. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, tras la administración de la composición farmacéutica que comprende capsaicina en el paso (d) pero antes del paso (e) dicha rodilla se flexiona. En determinadas realizaciones, tras la administración de la composición farmacéutica que comprende capsaicina en el paso (d) pero antes del paso (e) dicha rodilla se flexiona aproximadamente 5 veces. En determinadas realizaciones, tras la administración de la composición farmacéutica que comprende capsaicina en el paso (d) pero antes del paso (e) dicha rodilla se flexiona aproximadamente 5 veces durante un periodo de aproximadamente 1 minuto. En determinadas realizaciones, tras la administración de la composición farmacéutica que comprende capsaicina en el paso (d) pero antes del paso (e) dicha rodilla se flexiona y se extiende. En determinadas realizaciones, tras la administración de la composición farmacéutica que comprende capsaicina en el paso (d) pero antes del paso (e) dicha rodilla se flexiona y se extiende aproximadamente 5 veces. En determinadas realizaciones, tras la administración de la composición farmacéutica que comprende capsaicina en el paso (d) pero antes del paso (e) dicha rodilla se flexiona y se extiende aproximadamente 5 veces durante un periodo de aproximadamente 1 minuto.

Temperatura del Líquido en el Espacio Intraarticular de la Articulación de Dicha Rodilla

Los métodos se pueden caracterizar adicionalmente según la temperatura del fluido en el espacio intraarticular de la articulación de la rodilla que va a recibir o ha recibido la capsaicina de acuerdo con el método. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, en el paso (e) el fluido en el espacio intraarticular de la articulación de dicha rodilla se mantiene a una temperatura en el intervalo de 26°C a aproximadamente 33°C durante al menos 30 minutos. En determinadas realizaciones, en el paso (e) el fluido en el espacio intraarticular de la articulación de dicha rodilla se mantiene a una temperatura en el intervalo de 26°C a aproximadamente 33°C durante aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 90 minutos. En determinadas realizaciones, en el paso (e) el fluido en el espacio intraarticular de la articulación de dicha rodilla se mantiene a una temperatura en el intervalo de 26°C a aproximadamente 28°C durante al menos 30 minutos. En determinadas realizaciones, en el paso (e) el fluido en el espacio intraarticular de la articulación de dicha rodilla se mantiene a una temperatura en el intervalo de 26°C a aproximadamente 28°C durante al menos 30 minutos.

- dicha rodilla. En determinadas realizaciones, el paso (c) comprende aplicar un artículo de enfriamiento a una superficie exterior de la rodilla para alcanzar una temperatura de aproximadamente 32°C para el fluido en el espacio intraarticular de la articulación de dicha rodilla. En determinadas realizaciones, el paso (c) comprende aplicar un artículo de enfriamiento a una superficie exterior de la rodilla para alcanzar una temperatura de aproximadamente 33°C para el fluido en el espacio intraarticular de la articulación de dicha rodilla. En determinadas realizaciones, en el paso (c) comprende aplicar un artículo de enfriamiento a una superficie exterior de la rodilla para alcanzar una temperatura de aproximadamente 29°C para el fluido en el espacio intraarticular de la articulación de dicha rodilla.
- 10 *Temperatura de la Superficie del Artículo de Enfriamiento para su Aplicación a la Superficie Exterior de la Rodilla*
 Los métodos se pueden caracterizar adicionalmente según la temperatura de la superficie del artículo de enfriamiento para su aplicación a la superficie exterior de la rodilla que recibe la capsaicina. En determinadas realizaciones, el artículo de enfriamiento tiene una temperatura de superficie exterior en el intervalo de aproximadamente 6°C a aproximadamente 13°C para la aplicación a la superficie exterior de dicha rodilla. En determinadas realizaciones, el artículo de enfriamiento tiene una temperatura de superficie exterior en el intervalo de aproximadamente 7°C a aproximadamente 13°C para la aplicación a la superficie exterior de dicha rodilla. En determinadas realizaciones, el artículo de enfriamiento tiene una temperatura de superficie exterior en el intervalo de aproximadamente 7°C a aproximadamente 10°C para la aplicación a la superficie exterior de dicha rodilla. En determinadas realizaciones, el artículo de enfriamiento tiene una temperatura de superficie exterior en el intervalo de aproximadamente 5°C a aproximadamente 10°C para la aplicación a la superficie exterior de dicha rodilla. En determinadas realizaciones, el artículo de enfriamiento tiene una temperatura de superficie exterior en el intervalo de aproximadamente 8°C a aproximadamente 10°C para la aplicación a la superficie exterior de dicha rodilla. En determinadas realizaciones, el artículo de enfriamiento tiene una temperatura de superficie exterior en el intervalo de aproximadamente 6°C a aproximadamente 8°C para la aplicación a la superficie exterior de dicha rodilla. En determinadas realizaciones, el artículo de enfriamiento tiene una temperatura de superficie exterior en el intervalo de aproximadamente 5°C a aproximadamente 8°C para la aplicación a la superficie exterior de dicha rodilla. En determinadas realizaciones, el artículo de enfriamiento tiene una temperatura de superficie exterior en el intervalo de aproximadamente 5°C a aproximadamente 7°C para la aplicación a la superficie exterior de dicha rodilla. En determinadas realizaciones, el artículo de enfriamiento tiene una temperatura superficial exterior de aproximadamente 12°C para su aplicación a la superficie exterior de dicha rodilla. En determinadas realizaciones, el artículo de enfriamiento tiene una temperatura superficial exterior de aproximadamente 11°C para su aplicación a la superficie exterior de dicha rodilla. En determinadas realizaciones, el artículo de enfriamiento tiene una temperatura superficial exterior de aproximadamente 10°C para su aplicación a la superficie exterior de dicha rodilla. En determinadas realizaciones, el artículo de enfriamiento tiene una temperatura superficial exterior de aproximadamente 9°C para su aplicación a la superficie exterior de dicha rodilla. En determinadas realizaciones, el artículo de enfriamiento tiene una temperatura superficial exterior de aproximadamente 8°C para su aplicación a la superficie exterior de dicha rodilla. En determinadas realizaciones, el artículo de enfriamiento tiene una temperatura superficial exterior de aproximadamente 7°C para su aplicación a la superficie exterior de dicha rodilla.
 40 En determinadas realizaciones, el artículo de enfriamiento tiene una temperatura superficial exterior de aproximadamente 6°C para su aplicación a la superficie exterior de dicha rodilla. En determinadas realizaciones, el artículo de enfriamiento tiene una temperatura superficial exterior de aproximadamente 5°C para su aplicación a la superficie exterior de dicha rodilla.
- 45 *Duración del Paso (a)*
 Los métodos se pueden caracterizar adicionalmente según la duración del enfriamiento en el paso (a). Por ejemplo, en determinadas realizaciones, en el paso (a) el artículo de enfriamiento se aplica durante un periodo de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 30 minutos a la superficie exterior de la rodilla del paciente que presenta dolor en la articulación de la rodilla con osteoartritis. En determinadas realizaciones, en el paso (a) el artículo de enfriamiento se aplica durante un periodo de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 15 minutos a la superficie exterior de la rodilla del paciente que presenta dolor en la articulación de la rodilla con osteoartritis. En determinadas realizaciones, en el paso (a) el artículo de enfriamiento se aplica durante un periodo de aproximadamente 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 minutos a la superficie exterior de la rodilla del paciente que presenta dolor en la articulación de la rodilla con osteoartritis. En determinadas realizaciones, en el paso (a) el artículo de enfriamiento se aplica durante un periodo de aproximadamente 15 minutos a la superficie exterior de la rodilla del paciente que presenta dolor en la articulación de la rodilla con osteoartritis.
- 60 *Dosis de Lidocaína*
 Los métodos se pueden caracterizar adicionalmente según la dosis de lidocaína administrada al paciente. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, en el paso (b) la dosis de lidocaína es de aproximadamente 0.3 g. En determinadas realizaciones, en el paso (b) la dosis de lidocaína es 0.3 g. En otras realizaciones más, en el paso (b), la dosis de lidocaína es de aproximadamente 0.1 g, de aproximadamente 0.2 g, de aproximadamente 0.4 g, o de aproximadamente 0.5 g. En otras realizaciones más, en el paso (b), la dosis de lidocaína es de

aproximadamente 0.15 g. En otras realizaciones más, en el paso (b), la dosis de lidocaína es menos de aproximadamente 0.1 g, 0.2 g, 0.3 g, 0.4 g, 0.5 g, 0.6 g, 0.7 g, 0.8 g, 0.9 g, o 1.0 g.

Composición Farmacéutica que Comprende un Único Agente para el Alivio del Dolor

- 5 Los métodos se pueden caracterizar adicionalmente según los rasgos de la composición farmacéutica que comprende un único agente para el alivio del dolor. En determinadas realizaciones, la composición farmacéutica que comprende un único agente para el alivio del dolor es una mezcla acuosa que contiene lidocaína a una concentración de aproximadamente un 2% p/p. En determinadas realizaciones, la composición farmacéutica que comprende un único agente para el alivio del dolor comprende además cloruro de sodio. En determinadas realizaciones, la composición farmacéutica que comprende un único agente para el alivio del dolor comprende además cloruro de sodio a una concentración comprendida en el intervalo de aproximadamente 4 mg/ml a 10
- 10 aproximadamente 8 mg/ml. En determinadas realizaciones, la composición farmacéutica que comprende un único agente para el alivio del dolor tiene un volumen comprendido en el intervalo de aproximadamente 13 ml a 15
- 15 aproximadamente 17 ml. En determinadas realizaciones, la composición farmacéutica que comprende un único agente para el alivio del dolor tiene un volumen de aproximadamente 15 ml. En otras realizaciones más, la composición farmacéutica que comprende un único agente para el alivio del dolor tiene un volumen comprendido en el intervalo de aproximadamente 1 ml a aproximadamente 3 ml, de aproximadamente 3 ml a aproximadamente 5 ml, de aproximadamente 5 ml a aproximadamente 7 ml, de aproximadamente 7 ml a 20
- 20 aproximadamente 9 ml, de aproximadamente 9 ml a aproximadamente 11 ml, de aproximadamente 11 ml a aproximadamente 13 ml, de aproximadamente 13 ml a aproximadamente 15 ml, o de aproximadamente 17 ml a aproximadamente 19 ml. En otras realizaciones más, la composición farmacéutica que comprende un único agente para el alivio del dolor tiene un volumen de aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 o 19 ml.
- 25 Los métodos se pueden caracterizar adicionalmente según la temperatura de la composición farmacéutica que comprende un único agente para el alivio del dolor, que se va a administrar al paciente. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, la composición farmacéutica que comprende un único agente para el alivio del dolor tiene una temperatura en el intervalo de aproximadamente 1 °C a 35
- 30 aproximadamente 5 °C, de aproximadamente 5 °C a aproximadamente 10 °C, de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 15 °C, de aproximadamente 15 °C a aproximadamente 20 °C, de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 25 °C, o de aproximadamente 22 °C a 35
- 35 aproximadamente 24 °C. En determinadas realizaciones, la composición farmacéutica que comprende un único agente para el alivio del dolor tiene una temperatura de aproximadamente 23 °C.

Composición Farmacéutica que Comprende Capsaicina

- 35 Los métodos se pueden caracterizar adicionalmente según los rasgos de la composición farmacéutica que comprende capsaicina. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, la composición farmacéutica que comprende capsaicina es una mezcla acuosa que contiene capsaicina. En determinadas realizaciones, la composición farmacéutica que comprende capsaicina tiene un volumen de aproximadamente 4 ml. En determinadas 40 realizaciones, la composición farmacéutica que comprende capsaicina tiene un volumen de aproximadamente 2 ml. En determinadas realizaciones, la composición farmacéutica que comprende capsaicina tiene un volumen de aproximadamente 0.05 ml, 0.1 ml, 0.125 ml, 0.2 ml, 0.5 ml, 0.75 ml, 1.0 ml, 1.25 ml, 1.5 ml, 1.75 ml, 2.0 ml, 2.25 ml, 2.5 ml, 2.75 ml, 3.0 ml, 3.25 ml, 3.5 ml, 3.75 ml o 4.0 ml. En determinadas realizaciones, la composición farmacéutica que comprende capsaicina tiene un volumen comprendido en el intervalo de aproximadamente 45
- 0.01 ml a aproximadamente 0.1 ml, de aproximadamente 0.1 ml a aproximadamente 0.2 ml, de aproximadamente 0.2 ml a aproximadamente 0.5 ml, de aproximadamente 0.5 ml a 50
- 0.75 ml, de aproximadamente 0.75 ml a aproximadamente 1.0 ml, de aproximadamente 1.0 ml a aproximadamente 1.5 ml, de aproximadamente 1.5 ml a aproximadamente 2.0 ml, de aproximadamente 2.0 ml a aproximadamente 2.5 ml, de aproximadamente 2.5 ml a aproximadamente 3.0 ml, de aproximadamente 3.0 ml a aproximadamente 3.5 ml, de aproximadamente 3.5 ml a aproximadamente 4.0 ml, de aproximadamente 4.0 ml a 55
- 5.0 ml, de aproximadamente 5.0 ml a aproximadamente 6.0 ml, de aproximadamente 6.0 ml a aproximadamente 9 ml o de aproximadamente 9 ml a aproximadamente 12 ml.

Duración del Enfriamiento

- 55 Los métodos se pueden caracterizar adicionalmente según la duración del enfriamiento. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, en el paso (a) el artículo de enfriamiento se aplica durante un periodo de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 20 minutos a la superficie exterior de dicha rodilla. En determinadas realizaciones, en el paso (a) el artículo de enfriamiento se aplica durante un periodo de aproximadamente 10 minutos a la superficie exterior de dicha rodilla. En determinadas realizaciones, en el paso (c) el artículo de enfriamiento se aplica durante un periodo de aproximadamente 15 minutos a 60
- 45 minutos a la superficie exterior de dicha rodilla. En determinadas realizaciones, en el paso (c) el artículo de enfriamiento se aplica durante un periodo de aproximadamente 45 minutos a la superficie exterior de dicha rodilla. En determinadas realizaciones, en el paso (c) el artículo de enfriamiento se aplica durante un periodo de aproximadamente 30 minutos a la superficie exterior de dicha rodilla. En determinadas realizaciones, en el paso 65 (e) el artículo de enfriamiento se aplica durante un periodo de aproximadamente 10 minutos, de al menos

aproximadamente 20 minutos, o de al menos aproximadamente 30 minutos a la superficie exterior de dicha rodilla. En determinadas realizaciones, en el paso (e) el artículo de enfriamiento se aplica durante un periodo de aproximadamente 10 minutos, de aproximadamente 20 minutos, o de aproximadamente 30 minutos a la superficie exterior de dicha rodilla. En determinadas realizaciones, en el paso (e) el artículo de enfriamiento se aplica durante un periodo de aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 90 minutos a la superficie exterior de dicha rodilla. En determinadas realizaciones, en el paso (e) el artículo de enfriamiento se aplica durante un periodo de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 90 minutos a la superficie exterior de dicha rodilla. En determinadas realizaciones, en el paso (e) el artículo de enfriamiento se aplica durante un periodo de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 60 minutos a la superficie exterior de dicha rodilla. En determinadas realizaciones, en el paso (e) el artículo de enfriamiento se aplica durante un periodo de aproximadamente 60 minutos a aproximadamente 90 minutos a la superficie exterior de dicha rodilla. En determinadas realizaciones, en el paso (e), la duración del paso (e) es de aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 30 minutos, de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 60 minutos, de aproximadamente 60 minutos a aproximadamente 90 minutos, de aproximadamente 90 minutos a aproximadamente 120 minutos o de aproximadamente 120 minutos a aproximadamente 180 minutos.

Rasgos Ejemplares del Primer al Octavo Método

Los anteriores primer, segundo, tercero, cuarto, quinto, sexto, séptimo y octavo método se pueden caracterizar adicionalmente por rasgos adicionales, tales como la presencia o ausencia de procedimientos adicionales para reducir la sensación transitoria de ardor producida por la capsaicina, magnitud de la sensación transitoria de ardor debido a la capsaicina, duración de la reducción del dolor en la articulación de la rodilla con osteoartritis, y similares. Se proporciona a continuación una descripción más completa de tales rasgos.

Procedimiento Adicional para Reducir la Sensación Transitoria de Ardor y/o Tratar el Dolor Osteoartrítico de la Articulación de la Rodilla.

Los métodos se pueden caracterizar adicionalmente según la presencia o ausencia de procedimientos adicionales para reducir la sensación transitoria de ardor producida por la capsaicina. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, además de los procedimientos definidos en los pasos (a), (b), (c), (d), (e), y opcionalmente flexionar dicha rodilla, el método no contiene ningún procedimiento que reduzca la sensación transitoria de ardor que experimenta el paciente debido a la administración de capsaicina. En determinadas realizaciones, además de los procedimientos definidos en los pasos (a), (b), (c), (d), (e), y opcionalmente flexionar dicha rodilla, el método no contiene ningún procedimiento que reduzca dolor en la articulación de la rodilla con osteoartritis. En determinadas realizaciones, además de la administración de (i) la composición farmacéutica que comprende lidocaína y (ii) la composición farmacéutica que comprende capsaicina, el paciente no recibe ninguna otra para el alivio del dolor. En determinadas realizaciones, además de los procedimientos definidos en los pasos (a), (b), (c), (d), (e), y opcionalmente flexionar y extender dicha rodilla, el método no contiene ningún procedimiento que reduzca la sensación transitoria de ardor que experimenta el paciente debido a la administración de capsaicina. En determinadas realizaciones, además de los procedimientos definidos en los pasos (a), (b), (c), (d), (e), y opcionalmente flexionar y extender dicha rodilla, el método no contiene ningún procedimiento que reduzca dolor en la articulación de la rodilla con osteoartritis.

Magnitud de la Sensación de Ardor Transitoria Debido a la Capsaicina

Los métodos se pueden caracterizar adicionalmente según la magnitud de la sensación transitoria de ardor debido a la capsaicina. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, el paciente experimenta la sensación transitoria de ardor en un nivel no superior al nivel uno en una escala analógica visual comprendida de cero a cuatro (es decir, (0) nada, (1) leve, (2) moderado, (3) moderadamente intenso y (4) intenso), debido a la administración de la composición farmacéutica que comprende capsaicina. En determinadas realizaciones, el paciente experimenta la sensación transitoria de ardor en un nivel no superior al nivel dos en una escala analógica visual comprendida de cero a cuatro (es decir, (0) nada, (1) leve, (2) moderado, (3) moderadamente intenso y (4) intenso), debido a la administración de la composición farmacéutica que comprende capsaicina. En determinadas realizaciones, la sensación transitoria de ardor se evalúa aproximadamente 10 minutos después de administrar la composición farmacéutica que comprende capsaicina. En determinadas realizaciones, la sensación transitoria de ardor se evalúa aproximadamente 30 minutos después de administrar la composición farmacéutica que comprende capsaicina. En determinadas realizaciones, la sensación transitoria de ardor se evalúa aproximadamente 60 minutos después de administrar la composición farmacéutica que comprende capsaicina. En determinadas realizaciones, la sensación transitoria de ardor se evalúa aproximadamente 120 minutos después de administrar la composición farmacéutica que comprende capsaicina.

Duración de la Reducción en el Dolor Articular de la Rodilla con Artrosis

Los métodos se pueden caracterizar adicionalmente según la duración de la reducción en el dolor en la articulación de la rodilla con osteoartritis. En determinadas realizaciones, el método se caracteriza por conseguir una reducción en el dolor en la articulación de la rodilla con osteoartritis durante un periodo de al menos 3 meses. En determinadas

realizaciones, el método se caracteriza por conseguir una reducción en el dolor en la articulación de la rodilla con osteoartritis durante un periodo de al menos 4 meses. En determinadas realizaciones, el método se caracteriza por conseguir una reducción en el dolor en la articulación de la rodilla con osteoartritis durante un periodo de al menos 5 meses. En determinadas realizaciones, el método se caracteriza por conseguir una reducción en el dolor en la articulación de la rodilla con osteoartritis durante un periodo de al menos 6 meses. En determinadas realizaciones, el método se caracteriza por conseguir una reducción en el dolor en la articulación de la rodilla con osteoartritis durante un periodo de al menos 7 meses. En determinadas realizaciones, el método se caracteriza por conseguir una reducción en el dolor en la articulación de la rodilla con osteoartritis durante al menos 8 meses. En determinadas realizaciones, el método se caracteriza por conseguir una reducción en el dolor en la articulación de la rodilla con osteoartritis durante un periodo de al menos 9 meses. En determinadas realizaciones, el método se caracteriza por conseguir una reducción en el dolor en la articulación de la rodilla con osteoartritis durante un periodo de al menos 10 meses. En determinadas realizaciones, el método se caracteriza por conseguir una reducción en el dolor en la articulación de la rodilla con osteoartritis durante un periodo de al menos 11 meses. En determinadas realizaciones, el método se caracteriza por conseguir una reducción en el dolor en la articulación de la rodilla con osteoartritis durante un periodo de al menos 12 meses. En determinadas realizaciones, el método se caracteriza por conseguir una reducción en el dolor en la articulación de la rodilla con osteoartritis durante un periodo de 4 meses a 6 meses. En determinadas realizaciones, el método se caracteriza por conseguir una reducción en el dolor en la articulación de la rodilla con osteoartritis durante un periodo de 6 meses a 9 meses. En determinadas realizaciones, el método se caracteriza por conseguir una reducción en el dolor en la articulación de la rodilla con osteoartritis durante un periodo de 6 meses a 12 meses. En determinadas realizaciones, el método se caracteriza por conseguir una reducción en el dolor en la articulación de la rodilla con osteoartritis durante un periodo de 9 meses a 12 meses. En determinadas realizaciones, el método se caracteriza por conseguir una reducción en el dolor en la articulación de la rodilla con osteoartritis durante un periodo de 12 meses a 18 meses.

25 *Caracterización del Artículo de Enfriamiento*

Los métodos se pueden caracterizar adicionalmente según los rasgos del artículo de enfriamiento. En determinadas realizaciones, el artículo de enfriamiento es un material de envoltorio enfriado mediante un fluido en circulación. En determinadas realizaciones, el artículo de enfriamiento es un envoltorio textil enfriado mediante un fluido en circulación. En determinadas realizaciones, el artículo de enfriamiento cubre al menos un 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 % o 90 % de la superficie externa de dicha rodilla del paciente. En determinadas realizaciones, el artículo de enfriamiento cubre al menos un 70 % de la superficie externa de dicha rodilla del paciente. En determinadas realizaciones, el artículo de enfriamiento cubre al menos un 80 % de la superficie externa de dicha rodilla del paciente. En determinadas realizaciones, el artículo de enfriamiento cubre al menos un 90% de la superficie externa de dicha rodilla del paciente. En determinadas realizaciones, el artículo de enfriamiento cubre al menos un 95% de la superficie externa de dicha rodilla del paciente.

En determinadas realizaciones, el artículo de enfriamiento es una almohadilla envolvente refrigerada comercializada por Breg, Inc. Las almohadillas envolventes ilustrativas comercializadas por Breg, Inc. utilizan agua helada en circulación para conseguir el enfriamiento, e incluye la Almohadilla Polar Breg Knee WrapOn. La Figura 1 del presente documento es una ilustración de un artículo de enfriamiento, que es una almohadilla envolvente, aplicada a una rodilla humana.

En determinadas realizaciones, el artículo de enfriamiento es un paquete de gel al menos parcialmente congelado.

45 En determinadas realizaciones, el artículo de enfriamiento es una envoltura Elasto-Gel All Purpose Therapy Wrap, tal como una que mide 6 pulgadas por 24 pulgadas de tamaño. La envoltura terapéutica multiuso Elasto-Gel puede caracterizarse como una envoltura que se saca del congelador (aproximadamente 0 °F) justo antes de aplicarla a un paciente.

50 *Noveno Método*

Se describe un método para mejorar el dolor articular en un paciente humano, que comprende:

- 55 a. opcionalmente, aplicar un artículo de enfriamiento a la piel de un paciente humano en la proximidad de una articulación que necesite terapia para aliviar el dolor; a continuación
- b. opcionalmente, administrar un agente anestésico local en dicha articulación; a continuación
- 60 c. aplicar durante al menos aproximadamente 10 minutos un artículo de enfriamiento a la piel del paciente próximo a dicha articulación, en el que el artículo de enfriamiento tiene una temperatura superficial exterior en un intervalo de aproximadamente 1 °C a aproximadamente 15 °C para su aplicación a la piel del paciente humano próximo a dicha articulación; a continuación

- d. administrar por inyección en dicha articulación una composición farmacéutica que comprenda capsaicina para administrar una dosis de capsaicina en una cantidad de aproximadamente 0.01 mg a aproximadamente 4 mg; y a continuación
- 5 e. opcionalmente, aplicar durante al menos aproximadamente 10 minutos un artículo de enfriamiento a la piel del paciente en la proximidad de dicha articulación, en el que el artículo de enfriamiento tiene una temperatura superficial exterior en el intervalo de aproximadamente 1 °C a aproximadamente 15 °C para su aplicación a la piel del paciente humano en la proximidad de dicha articulación;
- 10 para mejorar así el dolor articular en el paciente humano.

En determinadas realizaciones, el método comprende el paso (e) que consiste en aplicar durante al menos aproximadamente 10 minutos un artículo de enfriamiento a la piel del paciente en la proximidad de dicha articulación, en el que el artículo de enfriamiento tiene una temperatura superficial exterior en el intervalo de aproximadamente 1 °C a aproximadamente 15 °C para su aplicación a la piel del paciente humano en la proximidad de dicha articulación.

15 En determinadas realizaciones, el paso (c) comprende aplicar durante un periodo de aproximadamente 45 minutos un artículo de enfriamiento a la piel del paciente en la proximidad de dicha articulación.

20 Décimo Método

También se describe un método para mejorar el dolor articular en un paciente humano, que comprende:

- 25 a. opcionalmente, aplicar un artículo de enfriamiento a la piel de un paciente humano en la proximidad de una articulación que necesite terapia para aliviar el dolor; a continuación
- b. opcionalmente, administrar un agente anestésico local en dicha articulación; a continuación
- 30 c. aplicar un artículo de enfriamiento a la piel del paciente en la proximidad de dicha articulación, en la que el artículo de enfriamiento tiene una temperatura superficial exterior en un intervalo de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 18 °C; a continuación
- d. administrar mediante inyección en dicha articulación una composición farmacéutica que comprenda una cantidad terapéuticamente eficaz de capsaicina; y a continuación
- 35 e. opcionalmente, aplicar durante al menos aproximadamente 10 minutos un artículo de enfriamiento sobre la piel del paciente en la proximidad de dicha articulación, en la que el artículo de enfriamiento tiene una temperatura superficial exterior en el intervalo de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 18 °C;
- 40 para mejorar así el dolor articular en el paciente humano.

En determinadas realizaciones, el método comprende el paso (e) que consiste en aplicar durante al menos aproximadamente 10 minutos un artículo de enfriamiento a la piel del paciente en la proximidad de dicha articulación, en el que el artículo de enfriamiento tiene una temperatura superficial exterior en el intervalo de aproximadamente 0°C a aproximadamente 18°C.

Undécimo Método

50 Se describe un método para atenuar la sensación transitoria de ardor debido a la inyección de capsaicina en una articulación en un paciente humano, que comprende:

- a. opcionalmente, aplicar un artículo de enfriamiento a la piel de un paciente humano en la proximidad de una articulación que necesite terapia para aliviar el dolor; a continuación
- 55 b. opcionalmente, administrar un agente anestésico local en dicha articulación; a continuación
- c. aplicar durante al menos aproximadamente 10 minutos un artículo de enfriamiento a la piel del paciente próxima a dicha articulación, en el que el artículo de enfriamiento tiene una temperatura superficial exterior en un intervalo de aproximadamente 1 °C a aproximadamente 15 °C para su aplicación a la piel del paciente humano próxima a dicha articulación; a continuación
- 60 d. administrar por inyección en dicha articulación una composición farmacéutica que comprenda capsaicina para administrar una dosis de capsaicina en una cantidad de aproximadamente 0.01 mg a aproximadamente 4 mg; y a continuación
- 65

5 e. opcionalmente, aplicar durante al menos aproximadamente 10 minutos un artículo de enfriamiento a la piel del paciente en la proximidad de dicha articulación, en el que el artículo de enfriamiento tiene una temperatura superficial exterior en el intervalo de aproximadamente 1 °C a aproximadamente 15 °C para su aplicación a la piel del paciente humano en la proximidad de dicha articulación;

10 para atenuar así la sensación transitoria de ardor debido a la inyección de capsaicina.

15 En determinadas realizaciones, el método comprende el paso (e) que consiste en aplicar durante al menos aproximadamente 10 minutos un artículo de enfriamiento a la piel del paciente en la proximidad de dicha articulación, en el que el artículo de enfriamiento tiene una temperatura superficial exterior en el intervalo de aproximadamente 1 °C a aproximadamente 15 °C para su aplicación a la piel del paciente humano en la proximidad de dicha articulación.

Duodécimo Método

20 Un aspecto de la presente invención proporciona una composición farmacéutica para su uso en la mejora del dolor articular en un paciente humano, que comprende:

25 a. opcionalmente, aplicar un artículo de enfriamiento a la piel de un paciente humano en la proximidad de una articulación que necesite terapia para aliviar el dolor; a continuación

30 b. opcionalmente, administrar un agente anestésico local en dicha articulación; a continuación

35 c. aplicar un artículo de enfriamiento a la piel del paciente en la proximidad de dicha articulación para alcanzar una temperatura comprendida entre 28 °C y 30 °C para el tejido o el fluido del interior de la articulación; a continuación

40 d. administrar por inyección en dicha articulación una composición farmacéutica que contenga capsaicina para administrar una dosis de capsaicina de aproximadamente 1 mg; y a continuación

45 e. opcionalmente, aplicar un artículo de enfriamiento sobre la piel del paciente cerca de dicha articulación, para aliviar así el dolor articular del paciente humano.

50 En determinadas realizaciones, el método comprende el paso (e) que es aplicar un artículo de enfriamiento a la piel del paciente en la proximidad de dicha articulación.

Decimotercer Método

55 Otro aspecto de la presente invención proporciona una composición farmacéutica para su uso en la atenuación de la sensación de ardor transitorio debido a la inyección de capsaicina en una articulación en un paciente humano, que comprende:

60 a. opcionalmente, aplicar un artículo de enfriamiento a la piel de un paciente humano en la proximidad de una articulación que necesite terapia para aliviar el dolor; a continuación

65 b. opcionalmente, administrar un agente anestésico local en dicha articulación; a continuación

70 c. aplicar un artículo de enfriamiento a la piel del paciente en la proximidad de dicha articulación para alcanzar una temperatura en el intervalo de aproximadamente 28 °C a aproximadamente 30 °C en el tejido o fluido del interior de la articulación; a continuación

75 d. administrar por inyección en dicha articulación una composición farmacéutica que comprenda capsaicina para administrar una dosis de capsaicina en una cantidad de aproximadamente 0.01 mg a aproximadamente 4 mg; y a continuación

80 e. opcionalmente, aplicar un artículo de enfriamiento a la piel del paciente en la proximidad de dicha articulación; para atenuar así la sensación transitoria de ardor debido a la inyección de capsaicina.

85 En determinadas realizaciones, el método comprende el paso (e) que es aplicar un artículo de enfriamiento a la piel del paciente en la proximidad de dicha articulación.

Rasgos Ejemplares del Duodécimo y Decimotercer Método

90 Los anteriores duodécimo y decimotercer método se pueden caracterizar además por rasgos adicionales, tales como la temperatura del tejido o del fluido en el interior de la articulación que va a recibir o ha recibido la capsaicina

de acuerdo con el método, y similares. Se proporciona a continuación una descripción más completa de dichos rasgos. La invención abarca todas las permutaciones y combinaciones de estos rasgos.

Temperatura del tejido o del fluido en el interior de la articulación

5 Los métodos se pueden caracterizar adicionalmente según la temperatura del tejido o del fluido en el interior de la articulación que va a recibir o ha recibido la capsaicina de acuerdo con el método. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, el paso (c) comprende aplicar un artículo de enfriamiento a la piel del paciente en la proximidad de la articulación para alcanzar una temperatura en el intervalo de aproximadamente 20°C a aproximadamente 22°C para el tejido o fluido en el interior de la articulación. En determinadas realizaciones, el paso (c) comprende aplicar un artículo de enfriamiento a la piel del paciente en la proximidad de la articulación para alcanzar una temperatura en el intervalo de aproximadamente 22°C a aproximadamente 24°C para el tejido o fluido en el interior de la articulación. En determinadas realizaciones, el paso (c) comprende aplicar un artículo de enfriamiento a la piel del paciente en la proximidad de la articulación para alcanzar una temperatura en el intervalo de aproximadamente 24°C a aproximadamente 26°C para el tejido o fluido en el interior de la articulación. En determinadas realizaciones, el paso (c) comprende aplicar un artículo de enfriamiento a la piel del paciente en la proximidad de la articulación para alcanzar una temperatura en el intervalo de aproximadamente 26°C a aproximadamente 28°C para el tejido o fluido en el interior de la articulación. En la presente invención, el paso (c) comprende aplicar un artículo de enfriamiento a la piel del paciente en la proximidad de la articulación para alcanzar una temperatura en el intervalo de aproximadamente 28°C a aproximadamente 30°C para el tejido o fluido en el interior de la articulación. En determinadas realizaciones, el paso (c) comprende aplicar un artículo de enfriamiento a la piel del paciente en la proximidad de la articulación para alcanzar una temperatura en el intervalo de aproximadamente 30°C a aproximadamente 32°C para el tejido o fluido en el interior de la articulación. En determinadas realizaciones, el paso (c) comprende aplicar un artículo de enfriamiento a la piel del paciente en la proximidad de la articulación para alcanzar una temperatura en el intervalo de aproximadamente 25°C a aproximadamente 31°C para el tejido o fluido en el interior de la articulación.

30 En determinadas realizaciones, el paso (c) comprende aplicar un artículo de enfriamiento sobre la piel del paciente en la proximidad de la articulación para alcanzar una temperatura de aproximadamente 20°C en el tejido o fluido del interior de la articulación. En determinadas realizaciones, el paso (c) comprende aplicar un artículo de enfriamiento sobre la piel del paciente en la proximidad de la articulación para alcanzar una temperatura de aproximadamente 21°C en el tejido o fluido del interior de la articulación. En determinadas realizaciones, el paso (c) comprende aplicar un artículo de enfriamiento sobre la piel del paciente en la proximidad de la articulación para alcanzar una temperatura de aproximadamente 22°C en el tejido o fluido del interior de la articulación. En determinadas realizaciones, el paso (c) comprende aplicar un artículo de enfriamiento sobre la piel del paciente en la proximidad de la articulación para alcanzar una temperatura de aproximadamente 23°C en el tejido o fluido del interior de la articulación. En determinadas realizaciones, el paso (c) comprende aplicar un artículo de enfriamiento sobre la piel del paciente en la proximidad de la articulación para alcanzar una temperatura de aproximadamente 24°C en el tejido o fluido del interior de la articulación. En determinadas realizaciones, el paso (c) comprende aplicar un artículo de enfriamiento sobre la piel del paciente en la proximidad de la articulación para alcanzar una temperatura de aproximadamente 25°C en el tejido o fluido del interior de la articulación. En determinadas realizaciones, el paso (c) comprende aplicar un artículo de enfriamiento sobre la piel del paciente en la proximidad de la articulación para alcanzar una temperatura de aproximadamente 26°C en el tejido o fluido del interior de la articulación. En determinadas realizaciones, el paso (c) comprende aplicar un artículo de enfriamiento sobre la piel del paciente en la proximidad de la articulación para alcanzar una temperatura de aproximadamente 27°C en el tejido o fluido del interior de la articulación. En determinadas realizaciones, el paso (c) comprende aplicar un artículo de enfriamiento sobre la piel del paciente en la proximidad de la articulación para alcanzar una temperatura de aproximadamente 28°C en el tejido o fluido del interior de la articulación. En determinadas realizaciones, el paso (c) comprende aplicar un artículo de enfriamiento sobre la piel del paciente en la proximidad de la articulación para alcanzar una temperatura de aproximadamente 29°C en el tejido o fluido del interior de la articulación. En determinadas realizaciones, el paso (c) comprende aplicar un artículo de enfriamiento sobre la piel del paciente en la proximidad de la articulación para alcanzar una temperatura de aproximadamente 30°C en el tejido o fluido del interior de la articulación. En determinadas realizaciones, el paso (c) comprende aplicar un artículo de enfriamiento sobre la piel del paciente en la proximidad de la articulación para alcanzar una temperatura de aproximadamente 31°C en el tejido o fluido del interior de la articulación. En determinadas realizaciones, el paso (c) comprende aplicar un artículo de enfriamiento sobre la piel del paciente en la proximidad de la articulación para alcanzar una temperatura de aproximadamente 32°C en el tejido o fluido del interior de la articulación. En determinadas realizaciones, el paso (c) comprende aplicar un artículo de enfriamiento sobre la piel del paciente en la proximidad de la articulación para alcanzar una temperatura de aproximadamente 33°C en el tejido o fluido del interior de la articulación.

Decimocuarto Método

65 Se describe un método para atenuar la sensación transitoria de ardor debido a la inyección de capsaicina en una articulación en un paciente humano, que comprende:

- a. opcionalmente, aplicar un artículo de enfriamiento a la piel de un paciente humano en la proximidad de una articulación que necesite terapia para aliviar el dolor; a continuación
- 5 b. opcionalmente, administrar un agente anestésico local en dicha articulación; a continuación
- c. aplicar un artículo de enfriamiento a la piel del paciente en la proximidad de dicha articulación para alcanzar una temperatura en el intervalo de aproximadamente 5 °C a aproximadamente 30 °C para dicha piel; a continuación
- 10 d. administrar por inyección en dicha articulación una composición farmacéutica que comprenda capsaicina para administrar una dosis de capsaicina en una cantidad de aproximadamente 0.01 mg a aproximadamente 4 mg; y a continuación
- 15 e. opcionalmente, aplicar un artículo de enfriamiento a la piel del paciente en la proximidad de dicha articulación; para atenuar así la sensación transitoria de ardor debido a la inyección de capsaicina.

En determinadas realizaciones, el método comprende el paso (a), que consiste en aplicar un artículo de enfriamiento a la piel de un paciente humano en la proximidad de una articulación que necesita terapia para aliviar el dolor. En determinadas realizaciones, el método comprende el paso (b) que es administrar un agente anestésico local dentro de dicha articulación. En determinadas realizaciones, el método comprende el paso (e) que es aplicar un artículo de enfriamiento a la piel del paciente en la proximidad de dicha articulación. En determinadas realizaciones, el método comprende (i) el paso (a) que es aplicar un artículo de enfriamiento a la piel de un paciente humano en la proximidad de una articulación que necesita terapia para alivio del dolor, (ii) el paso (b) que es administrar un agente anestésico local dentro de dicha articulación, y el paso (e) que es aplicar un artículo de enfriamiento a la piel del paciente en la proximidad de dicha articulación.

Decimoquinto Método

- También se describe un método para atenuar la sensación transitoria de ardor debido a la inyección de capsaicina en una articulación en un paciente humano, que comprende:
- a. opcionalmente, aplicar un artículo de enfriamiento a la piel de un paciente humano en la proximidad de una articulación que necesite terapia para aliviar el dolor; a continuación
 - 35 b. opcionalmente, administrar un agente anestésico local en dicha articulación; a continuación
 - c. aplicar un artículo de enfriamiento a la piel del paciente en la proximidad de dicha articulación para alcanzar una temperatura en el intervalo de aproximadamente 5 °C a aproximadamente 30 °C para dicha piel; a continuación
 - 40 d. administrar por inyección en dicha articulación una composición farmacéutica que comprenda capsaicina para administrar una dosis de capsaicina en una cantidad de aproximadamente 0.01 mg a aproximadamente 4 mg; y a continuación
 - 45 e. opcionalmente, aplicar un artículo de enfriamiento a la piel del paciente en la proximidad de dicha articulación; para atenuar así la sensación transitoria de ardor debido a la inyección de capsaicina.

En determinadas realizaciones, el método comprende el paso (a), que consiste en aplicar un artículo de enfriamiento a la piel de un paciente humano en la proximidad de una articulación que necesita terapia para aliviar el dolor. En determinadas realizaciones, el método comprende el paso (b) que es administrar un agente anestésico local dentro de dicha articulación. En determinadas realizaciones, el método comprende el paso (e) que es aplicar un artículo de enfriamiento a la piel del paciente en la proximidad de dicha articulación. En determinadas realizaciones, el método comprende (i) el paso (a) que es aplicar un artículo de enfriamiento a la piel de un paciente humano en la proximidad de una articulación que necesita terapia para alivio del dolor, (ii) el paso (b) que es administrar un agente anestésico local dentro de dicha articulación, y el paso (e) que es aplicar un artículo de enfriamiento a la piel del paciente en la proximidad de dicha articulación.

Rasgos Ejemplares del Decimocuarto y Decimoquinto Método

- 60 Los anteriores decimocuarto y decimoquinto método se pueden caracterizar además por rasgos adicionales, tales como la temperatura cutánea del paciente en la proximidad de la articulación que va a recibir o ha recibido capsaicina de acuerdo con el método, y similares. Se proporciona a continuación una descripción más completa de tales rasgos.

Temperatura de la Piel del Paciente Cerca de la Articulación

Los métodos se pueden caracterizar adicionalmente según la temperatura cutánea del paciente en la proximidad de la articulación que va a recibir o que ha recibido capsaicina de acuerdo con el método. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, el paso (c) comprende aplicar un artículo de enfriamiento a la piel del paciente en la proximidad de dicha articulación para alcanzar una temperatura en el intervalo de aproximadamente 5°C a aproximadamente 7°C para dicha piel. En determinadas realizaciones, el paso (c) comprende aplicar un artículo de enfriamiento a la piel del paciente en la proximidad de dicha articulación para alcanzar una temperatura en el intervalo de aproximadamente 7°C a aproximadamente 9°C para dicha piel. En determinadas realizaciones, el paso (c) comprende aplicar un artículo de enfriamiento a la piel del paciente en la proximidad de dicha articulación para alcanzar una temperatura en el intervalo de aproximadamente 9°C a aproximadamente 11°C para dicha piel. En determinadas realizaciones, el paso (c) comprende aplicar un artículo de enfriamiento a la piel del paciente en la proximidad de dicha articulación para alcanzar una temperatura en el intervalo de aproximadamente 11°C a aproximadamente 13°C para dicha piel. En determinadas realizaciones, el paso (c) comprende aplicar un artículo de enfriamiento a la piel del paciente en la proximidad de dicha articulación para alcanzar una temperatura en el intervalo de aproximadamente 13°C a aproximadamente 15°C para dicha piel. En determinadas realizaciones, el paso (c) comprende aplicar un artículo de enfriamiento a la piel del paciente en la proximidad de dicha articulación para alcanzar una temperatura en el intervalo de aproximadamente 15°C a aproximadamente 17°C para dicha piel. En determinadas realizaciones, el paso (c) comprende aplicar un artículo de enfriamiento a la piel del paciente en la proximidad de dicha articulación para alcanzar una temperatura en el intervalo de aproximadamente 17°C a aproximadamente 19°C para dicha piel. En determinadas realizaciones, el paso (c) comprende aplicar un artículo de enfriamiento a la piel del paciente en la proximidad de dicha articulación para alcanzar una temperatura en el intervalo de aproximadamente 19°C a aproximadamente 21°C para dicha piel. En determinadas realizaciones, el paso (c) comprende aplicar un artículo de enfriamiento a la piel del paciente en la proximidad de dicha articulación para alcanzar una temperatura en el intervalo de aproximadamente 21°C a aproximadamente 23°C para dicha piel. En determinadas realizaciones, el paso (c) comprende aplicar un artículo de enfriamiento a la piel del paciente en la proximidad de dicha articulación para alcanzar una temperatura en el intervalo de aproximadamente 23°C a aproximadamente 25°C para dicha piel. En determinadas realizaciones, el paso (c) comprende aplicar un artículo de enfriamiento a la piel del paciente en la proximidad de dicha articulación para alcanzar una temperatura en el intervalo de aproximadamente 25°C a aproximadamente 27°C para dicha piel. En determinadas realizaciones, el paso (c) comprende aplicar un artículo de enfriamiento a la piel del paciente en la proximidad de dicha articulación para alcanzar una temperatura en el intervalo de aproximadamente 27°C a aproximadamente 29°C para dicha piel. En determinadas realizaciones, el paso (c) comprende aplicar un artículo de enfriamiento a la piel del paciente en la proximidad de dicha articulación para alcanzar una temperatura en el intervalo de aproximadamente 29°C a aproximadamente 30°C para dicha piel.

determinadas realizaciones, el paso (c) comprende aplicar un artículo de enfriamiento a la piel del paciente en la proximidad de dicha articulación para alcanzar una temperatura de aproximadamente 22°C para dicha piel. En determinadas realizaciones, el paso (c) comprende aplicar un artículo de enfriamiento a la piel del paciente en la proximidad de dicha articulación para alcanzar una temperatura de aproximadamente 23°C para dicha piel. En determinadas realizaciones, el paso (c) comprende aplicar un artículo de enfriamiento a la piel del paciente en la proximidad de dicha articulación para alcanzar una temperatura de aproximadamente 24°C para dicha piel. En determinadas realizaciones, el paso (c) comprende aplicar un artículo de enfriamiento a la piel del paciente en la proximidad de dicha articulación para alcanzar una temperatura de aproximadamente 25°C para dicha piel. En determinadas realizaciones, el paso (c) comprende aplicar un artículo de enfriamiento a la piel del paciente en la proximidad de dicha articulación para alcanzar una temperatura de aproximadamente 25°C para dicha piel. En determinadas realizaciones, el paso (c) comprende aplicar un artículo de enfriamiento a la piel del paciente en la proximidad de dicha articulación para alcanzar una temperatura de aproximadamente 26°C para dicha piel. En determinadas realizaciones, el paso (c) comprende aplicar un artículo de enfriamiento a la piel del paciente en la proximidad de dicha articulación para alcanzar una temperatura de aproximadamente 28°C para dicha piel. En determinadas realizaciones, el paso (c) comprende aplicar un artículo de enfriamiento a la piel del paciente en la proximidad de dicha articulación para alcanzar una temperatura de aproximadamente 29°C para dicha piel. En determinadas realizaciones, el paso (c) comprende aplicar un artículo de enfriamiento a la piel del paciente en la proximidad de dicha articulación para alcanzar una temperatura de aproximadamente 30°C para dicha piel.

- a. aplicar durante aproximadamente 15 minutos un artículo de enfriamiento a una superficie exterior de la rodilla de un paciente humano que presenta dolor en la articulación de la rodilla con osteoartritis; a continuación
- 5 b. administrar mediante inyección en el espacio intraarticular de la articulación de dicha rodilla una composición farmacéutica que comprenda un único agente para el alivio del dolor seleccionado del grupo que consiste en lidocaína y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, con el fin de administrar una dosis de lidocaína en un intervalo de aproximadamente 0.1 g a aproximadamente 0.5 g; a continuación
- 10 c. aplicar durante aproximadamente 30 minutos un artículo de enfriamiento a una superficie exterior de dicha rodilla para alcanzar una temperatura en el intervalo de aproximadamente 7 °C a aproximadamente 30 °C en la piel en contacto con el artículo de enfriamiento; a continuación
- 15 d. administrar mediante inyección en el espacio intraarticular de la articulación de dicha rodilla una composición farmacéutica que comprenda capsaicina para administrar una dosis de capsaicina en una cantidad de aproximadamente 1 mg; y a continuación
- 20 e. aplicar un artículo de enfriamiento a una superficie exterior de dicha rodilla para alcanzar una temperatura en el intervalo de aproximadamente 7 °C a aproximadamente 30 °C para la piel en contacto con el artículo de enfriamiento durante al menos aproximadamente 30 minutos;
- 25 para mejorar así el dolor de la articulación de la rodilla con osteoartritis en el paciente humano.
- Realización N.º 2. Un método para atenuar la sensación transitoria de ardor debido a la inyección de capsaicina dentro de una articulación de la rodilla humana con osteoartritis, que comprende:
- a. aplicar durante aproximadamente 15 minutos un artículo de enfriamiento a una superficie exterior de la rodilla de un paciente humano que presenta dolor en la articulación de la rodilla con osteoartritis; a continuación
- 30 b. administrar mediante inyección en el espacio intraarticular de la articulación de dicha rodilla una composición farmacéutica que comprenda un único agente para el alivio del dolor seleccionado del grupo que consiste en lidocaína y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, con el fin de administrar una dosis de lidocaína en un intervalo de aproximadamente 0.1 g a aproximadamente 0.5 g; a continuación
- 35 c. aplicar durante aproximadamente 30 minutos un artículo de enfriamiento a una superficie exterior de dicha rodilla para alcanzar una temperatura en el intervalo de aproximadamente 7 °C a aproximadamente 30 °C en la piel en contacto con el artículo de enfriamiento; a continuación
- 40 d. administrar mediante inyección en el espacio intraarticular de la articulación de dicha rodilla una composición farmacéutica que comprenda capsaicina para administrar una dosis de capsaicina en una cantidad de aproximadamente 1 mg; y a continuación
- 45 e. aplicar un artículo de enfriamiento a una superficie exterior de dicha rodilla para alcanzar una temperatura en el intervalo de aproximadamente 7 °C a aproximadamente 30 °C para la piel en contacto con el artículo de enfriamiento durante al menos aproximadamente 30 minutos;
- 50 para atenuar así la sensación transitoria de ardor debido a la inyección de capsaicina.
- Realización N.º 3. El método de la realización 1 o 2, en el que dicha temperatura en los pasos (c) y (e) es de aproximadamente 7°C a aproximadamente 9°C.
- Realización N.º 4. El método de la realización 1 o 2, en el que dicha temperatura en los pasos (c) y (e) es de aproximadamente 9°C a aproximadamente 11°C.
- 55 Realización N.º 5. El método de la realización 1 o 2, en el que dicha temperatura en los pasos (c) y (e) es de aproximadamente 11°C a aproximadamente 13°C.
- 60 Realización N.º 6. El método de la realización 1 o 2, en el que dicha temperatura en los pasos (c) y (e) es de aproximadamente 13°C a aproximadamente 15°C.
- Realización N.º 7. El método de la realización 1 o 2, en el que dicha temperatura en los pasos (c) y (e) es de aproximadamente 15°C a aproximadamente 17°C.
- 65 Realización N.º 8. El método de la realización 1 o 2, en el que dicha temperatura en los pasos (c) y (e) es de aproximadamente 17°C a aproximadamente 19°C.

- Realización N.^o 9. El método de cualquiera de las realizaciones 1-8, en el que el artículo de enfriamiento tiene una temperatura de superficie exterior en el intervalo de aproximadamente 5°C a aproximadamente 15°C para su aplicación a la superficie exterior de dicha rodilla.
- 5 Realización N.^o 10. El método de cualquiera de las realizaciones 1-8, en el que el artículo de enfriamiento tiene una temperatura de superficie exterior en el intervalo de aproximadamente 5°C a aproximadamente 7°C para su aplicación a la superficie exterior de dicha rodilla.
- 10 Realización N.^o 11. El método de cualquiera de las realizaciones 1-8, en el que el artículo de enfriamiento tiene una temperatura de superficie exterior en el intervalo de aproximadamente 7°C a aproximadamente 9°C para su aplicación a la superficie exterior de dicha rodilla.
- 15 Realización N.^o 12. El método de cualquiera de las realizaciones 1-8, en el que el artículo de enfriamiento tiene una temperatura de superficie exterior en el intervalo de aproximadamente 9°C a aproximadamente 11°C para su aplicación a la superficie exterior de dicha rodilla.
- 20 Realización N.^o 13. El método de cualquiera de las realizaciones 1-8, en el que el artículo de enfriamiento tiene una temperatura de superficie exterior en el intervalo de aproximadamente 9°C a aproximadamente 11°C para su aplicación a la superficie exterior de dicha rodilla.
- 25 Realización N.^o 14. El método de cualquiera de las realizaciones 1-8, en el que el artículo de enfriamiento tiene una temperatura de superficie exterior en el intervalo de aproximadamente 13°C a aproximadamente 15°C para su aplicación a la superficie exterior de dicha rodilla.
- 30 Realización N.^o 15. El método de cualquiera de las realizaciones 1-14, en el que tras la administración de la composición farmacéutica que comprende capsaicina en el paso (d) pero antes del paso (e) dicha rodilla se flexiona.
- 35 Realización N.^o 16. El método de cualquiera de las realizaciones 1-14, en el que tras la administración de la composición farmacéutica que comprende capsaicina en el paso (d) pero antes del paso (e) dicha rodilla se flexiona aproximadamente 5 veces.
- Realización N.^o 17. El método de cualquiera de las realizaciones 1-16, en el que en el paso (b) la dosis de lidocaína es de aproximadamente 0.3 g.
- Realización N.^o 18. El método de cualquiera de las realizaciones 1-16, en el que en el paso (b) la dosis de lidocaína es 0.3 g.
- 40 Realización N.^o 19. El método de cualquiera de las realizaciones 1-18, en el que la composición farmacéutica que comprende un único agente para el alivio del dolor es una mezcla acuosa que contiene lidocaína a una concentración de aproximadamente un 2 % p/p.
- 45 Realización N.^o 20. El método de cualquiera de las realizaciones 1-19, en el que la composición farmacéutica que comprende un único agente para el alivio del dolor comprende además cloruro de sodio.
- Realización N.^o 21. El método de cualquiera de las realizaciones 1-19, en el que la composición farmacéutica que comprende un único agente para el alivio del dolor comprende además cloruro de sodio a una concentración comprendida en el intervalo de aproximadamente 4 mg/ml a aproximadamente 8 mg/ml.
- 50 Realización N.^o 22. El método de cualquiera de las realizaciones 1-21, en el que la composición farmacéutica que comprende un único agente para el alivio del dolor tiene un volumen comprendido en el intervalo de aproximadamente 13 ml a aproximadamente 17 ml.
- 55 Realización N.^o 23. El método de cualquiera de las realizaciones 1-21, en el que la composición farmacéutica que comprende un único agente para el alivio del dolor tiene un volumen de aproximadamente 15 ml.
- Realización N.^o 24. El método de cualquiera de las realizaciones 1-23, en el que la composición farmacéutica que comprende capsaicina es una mezcla acuosa que contiene capsaicina.
- 60 Realización N.^o 25. El método de cualquiera de las realizaciones 1-24, en el que la composición farmacéutica que comprende capsaicina tiene un volumen de aproximadamente 4 ml.
- Realización N.^o 26. El método de cualquiera de las realizaciones 1-24, en el que la composición farmacéutica que comprende capsaicina tiene un volumen de aproximadamente 2 ml.

Realización N.º 27. El método de cualquiera de las realizaciones 1-26, en el que la duración del paso (e) es de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 90 minutos.

5 Realización N.º 28. El método de cualquiera de las realizaciones 1-26, en el que la duración del paso (e) es de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 60 minutos.

Realización N.º 29. El método de cualquiera de las realizaciones 1-28, en el que la dosis de capsaicina es de 1 mg.

10 En otro aspecto, los métodos se refieren a las siguientes realizaciones más específicas.

Realización N.º 1. Método para aliviar el dolor de la articulación en un paciente humano, que comprende:

15 a. opcionalmente, aplicar un artículo de enfriamiento a la piel de un paciente humano en la proximidad de una articulación que necesite terapia para aliviar el dolor; a continuación

b. opcionalmente, administrar un agente anestésico local en dicha articulación; a continuación

20 c. aplicar durante al menos aproximadamente 10 minutos un artículo de enfriamiento a la piel del paciente próxima a dicha articulación, en el que el artículo de enfriamiento tiene una temperatura superficial exterior en un intervalo de aproximadamente 1 °C a aproximadamente 15 °C para su aplicación a la piel del paciente humano próxima a dicha articulación; a continuación

25 d. administrar mediante inyección en dicha articulación una composición farmacéutica que comprenda capsaicina para administrar una dosis de capsaicina en una cantidad de aproximadamente 1 mg; y a continuación

30 e. opcionalmente, aplicar durante al menos aproximadamente 10 minutos un artículo de enfriamiento a la piel del paciente en la proximidad de dicha articulación, en el que el artículo de enfriamiento tiene una temperatura superficial exterior en el intervalo de aproximadamente 1 °C a aproximadamente 15 °C para su aplicación a la piel del paciente humano en la proximidad de dicha articulación;

35 para mejorar así el dolor articular en el paciente humano, en el que el dolor articular es un dolor articular osteoartrítico, y la articulación es una articulación de la rodilla.

35 Realización N.º 2. Un método para atenuar la sensación transitoria de ardor debido a la inyección de capsaicina dentro de una articulación de un paciente humano, que comprende:

40 a. opcionalmente, aplicar un artículo de enfriamiento a la piel de un paciente humano en la proximidad de una articulación que necesite terapia para aliviar el dolor;

b. opcionalmente, administrar un agente anestésico local en dicha articulación;

45 c. aplicar durante al menos aproximadamente 10 minutos un artículo de enfriamiento a la piel del paciente próxima a dicha articulación, en el que el artículo de enfriamiento tiene una temperatura superficial exterior en un intervalo de aproximadamente 1 °C a aproximadamente 15 °C para su aplicación a la piel del paciente humano próxima a dicha articulación; a continuación

50 d. administrar mediante inyección en dicha articulación una composición farmacéutica que comprenda capsaicina para administrar una dosis de capsaicina en una cantidad de aproximadamente 1 mg; y a continuación

55 e. opcionalmente, aplicar durante al menos aproximadamente 10 minutos un artículo de enfriamiento a la piel del paciente en la proximidad de dicha articulación, en el que el artículo de enfriamiento tiene una temperatura superficial exterior en el intervalo de aproximadamente 1 °C a aproximadamente 15 °C para su aplicación a la piel del paciente humano en la proximidad de dicha articulación;

para atenuar así la sensación transitoria de ardor debido a la inyección de capsaicina, en la que el dolor articular es un dolor articular osteoartrítico, y la articulación es una articulación de la rodilla.

60 Realización N.º 3. Un método para mejorar el dolor articular en un paciente humano, que comprende:

a. opcionalmente, aplicar un artículo de enfriamiento a la piel de un paciente humano en la proximidad de una articulación que necesite terapia para aliviar el dolor; a continuación

65 b. opcionalmente, administrar un agente anestésico local en dicha articulación; a continuación

- c. aplicar un artículo de enfriamiento a la piel del paciente en la proximidad de dicha articulación para alcanzar una temperatura en el intervalo de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 33 °C en el tejido o fluido del interior de la articulación; a continuación
- 5 d. administrar mediante inyección en dicha articulación una composición farmacéutica que comprenda capsaicina para administrar una dosis de capsaicina en una cantidad de aproximadamente 1 mg; y a continuación
- 10 e. opcionalmente, aplicar un artículo de enfriamiento sobre la piel del paciente cerca de dicha articulación, para aliviar así el dolor articular del paciente humano, en el que el dolor articular es un dolor articular osteoartrítico, y la articulación es una articulación de la rodilla.
- 15 Realización N.º 4. Un método para atenuar la sensación transitoria de ardor debido a la inyección de capsaicina dentro de una articulación de un paciente humano, que comprende:
- a. opcionalmente, aplicar un artículo de enfriamiento a la piel de un paciente humano en la proximidad de una articulación que necesite terapia para aliviar el dolor;
- 20 b. opcionalmente, administrar un agente anestésico local en dicha articulación;
- c. aplicar un artículo de enfriamiento a la piel del paciente en la proximidad de dicha articulación para alcanzar una temperatura en el intervalo de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 33 °C en el tejido o fluido del interior de la articulación; a continuación
- 25 d. administrar mediante inyección en dicha articulación una composición farmacéutica que comprenda capsaicina para administrar una dosis de capsaicina en una cantidad de aproximadamente 1 mg; y a continuación
- 30 e. opcionalmente, aplicar un artículo de enfriamiento a la piel del paciente en la proximidad de dicha articulación; para atenuar así la sensación transitoria de ardor debido a la inyección de capsaicina, en la que el dolor articular es un dolor articular osteoartrítico, y la articulación es una articulación de la rodilla.
- 35 Realización N.º 5. El método de la realización 3 o 4, en el que el paso (c) comprende aplicar un artículo de enfriamiento a la piel del paciente en la proximidad de la articulación para alcanzar una temperatura en el intervalo de aproximadamente 24°C a aproximadamente 26°C para el tejido o fluido en el interior de la articulación.
- Realización N.º 6. El método de la realización 3 o 4, en el que el paso (c) comprende aplicar un artículo de enfriamiento a la piel del paciente en la proximidad de la articulación para alcanzar una temperatura en el intervalo de aproximadamente 26°C a aproximadamente 28°C para el tejido o fluido en el interior de la articulación.
- 40 Realización N.º 7. El método de la realización 3 o 4, en el que el paso (c) comprende aplicar un artículo de enfriamiento a la piel del paciente en la proximidad de la articulación para alcanzar una temperatura en el intervalo de aproximadamente 28°C a aproximadamente 30°C para el tejido o fluido en el interior de la articulación.
- 45 Realización N.º 8. El método de la realización 3 o 4, en el que el paso (c) comprende aplicar un artículo de enfriamiento a la piel del paciente en la proximidad de la articulación para alcanzar una temperatura en el intervalo de aproximadamente 30°C a aproximadamente 32°C para el tejido o fluido en el interior de la articulación.
- 50 Realización N.º 9. El método de la realización 3 o 4, en el que el paso (c) comprende aplicar un artículo de enfriamiento a la piel del paciente en la proximidad de la articulación para alcanzar una temperatura de aproximadamente 27 °C para el tejido o fluido en el interior de la articulación.
- 55 Realización N.º 10. El método de la realización 3 o 4, en el que el paso (c) comprende aplicar un artículo de enfriamiento a la piel del paciente en la proximidad de la articulación para alcanzar una temperatura de aproximadamente 28 °C para el tejido o fluido en el interior de la articulación.
- 60 Realización N.º 11. El método de la realización 3 o 4, en el que el paso (c) comprende aplicar un artículo de enfriamiento a la piel del paciente en la proximidad de la articulación para alcanzar una temperatura de aproximadamente 29 °C para el tejido o fluido en el interior de la articulación.
- Realización N.º 12. El método de la realización 3 o 4, en el que el paso (c) comprende aplicar un artículo de enfriamiento a la piel del paciente en la proximidad de la articulación para alcanzar una temperatura de aproximadamente 30 °C para el tejido o fluido en el interior de la articulación.

Realización N.^o 13. El método de la realización 3 o 4, en el que el paso (c) comprende aplicar un artículo de enfriamiento a la piel del paciente en la proximidad de la articulación para alcanzar una temperatura de aproximadamente 31 °C para el tejido o fluido en el interior de la articulación.

- 5 Realización N.^o 14. El método de la realización 3 o 4, en el que el paso (c) comprende aplicar un artículo de enfriamiento a la piel del paciente en la proximidad de la articulación para alcanzar una temperatura de aproximadamente 32 °C para el tejido o fluido en el interior de la articulación.
- 10 Realización N.^o 15. El método de cualquiera de las realizaciones 1-14, en el que el método comprende el paso (e) en el que se aplica un artículo de enfriamiento durante al menos aproximadamente 10 minutos a la piel del paciente en la proximidad de dicha articulación, en el que el artículo de enfriamiento tiene una temperatura de superficie exterior en el intervalo de aproximadamente 1 °C a aproximadamente 15 °C para la aplicación a la superficie exterior de la piel del paciente humano en la proximidad de dicha articulación.
- 15 Realización N.^o 16. El método de cualquiera de las realizaciones 1-14, en el que el método comprende el paso (e) en el que se aplica un artículo de enfriamiento a la piel del paciente en la proximidad de la articulación para alcanzar una temperatura en el intervalo de aproximadamente 24 °C a aproximadamente 26 °C para el tejido o fluido en el interior de la articulación durante al menos 15 minutos.
- 20 Realización N.^o 17. El método de cualquiera de las realizaciones 1-14, en el que el método comprende el paso (e) en el que se aplica un artículo de enfriamiento a la piel del paciente en la proximidad de la articulación para alcanzar una temperatura en el intervalo de aproximadamente 26 °C a aproximadamente 28 °C para el tejido o fluido en el interior de la articulación durante al menos 15 minutos.
- 25 Realización N.^o 18. El método de cualquiera de las realizaciones 1-14, en el que el método comprende el paso (e) en el que se aplica un artículo de enfriamiento a la piel del paciente en la proximidad de la articulación para alcanzar una temperatura en el intervalo de aproximadamente 28 °C a aproximadamente 30 °C para el tejido o fluido en el interior de la articulación durante al menos 15 minutos.
- 30 Realización N.^o 19. El método de cualquiera de las realizaciones 1-14, en el que el método comprende el paso (e) en el que se aplica un artículo de enfriamiento a la piel del paciente en la proximidad de la articulación para alcanzar una temperatura en el intervalo de aproximadamente 30 °C a aproximadamente 32 °C para el tejido o fluido en el interior de la articulación durante al menos 15 minutos.
- 35 Realización N.^o 20. El método de cualquiera de las realizaciones 15-19, en el que dicha duración del paso (e) es de al menos 20 minutos.
- Realización N.^o 21. El método de cualquiera de las realizaciones 15-19, en el que dicha duración del paso (e) es de al menos 30 minutos.
- 40 Realización N.^o 22. El método de cualquiera de las realizaciones 15-19, en el que dicha duración del paso (e) es de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 90 minutos.
- 45 Realización N.^o 23. El método de cualquiera de las realizaciones 15-19, en el que dicha duración del paso (e) es de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 60 minutos.
- 50 Realización N.^o 24. El método de cualquiera de las realizaciones 1-23, en el que el método comprende el paso (a) en el que durante un periodo de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 30 minutos un artículo de enfriamiento se aplica a la piel de un paciente humano en la proximidad de una articulación que necesita terapia para alivio del dolor.
- Realización N.^o 25. El método de cualquiera de las realizaciones 1-23, en el que el método comprende el paso (a) en el que durante un periodo de aproximadamente 15 minutos un artículo de enfriamiento se aplica a la piel de un paciente humano cerca de una articulación que necesita terapia para alivio del dolor.
- 55 Realización N.^o 26. El método de cualquiera de las realizaciones 1-23, en el que el método no contiene el paso (a).
- Realización N.^o 27. El método de cualquiera de las realizaciones 1-26, en el que el método comprende el paso (b) de administrar mediante inyección al interior de la articulación una composición farmacéutica que comprende lidocaína con el fin de administrar una dosis de lidocaína en una cantidad de aproximadamente 0.1 g a aproximadamente 0.5 g.
- Realización N.^o 28. El método de cualquiera de las realizaciones 1-26, en el que el método comprende el paso (b) de administrar mediante inyección al interior de la articulación una composición farmacéutica que comprende un único agente para el alivio del dolor seleccionado del grupo que consiste en lidocaína y una sal farmacéuticamente

aceptable de la misma, con el fin de administrar una dosis de lidocaína en un intervalo de aproximadamente 0.1 g a aproximadamente 0.5 g.

- 5 Realización N.º 29. El método de cualquiera de las realizaciones 1-26, en el que el método comprende el siguiente paso adicional que se realiza entre los pasos (c) y (d): administrar en dicha articulación una composición farmacéutica que comprende un único agente para el alivio del dolor seleccionado del grupo que consiste en lidocaína y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, con el fin de administrar una dosis de lidocaína en un intervalo de aproximadamente 0.1 g a aproximadamente 0.5 g.
- 10 Realización N.º 30. El método de la realización 29, en el que el método no contiene el paso (b).
- Realización N.º 31. El método de cualquiera de las realizaciones 27-30, en el que la dosis de lidocaína es de aproximadamente 0.3 g.
- 15 Realización N.º 32. El método de cualquiera de las realizaciones 27-30, en el que la dosis de lidocaína es de aproximadamente 0.15 g.
- Realización N.º 33. El método de cualquiera de las realizaciones 27-31, en el que la composición farmacéutica que comprende lidocaína es una mezcla acuosa que contiene lidocaína a una concentración de aproximadamente un 2% p/p.
- 20 Realización N.º 34. El método de cualquiera de las realizaciones 27-30 o 32, en el que la composición farmacéutica que comprende lidocaína es una mezcla acuosa que contiene lidocaína a una concentración de aproximadamente un 1% p/p.
- 25 Realización N.º 35. El método de cualquiera de las realizaciones 27-31, en el que la composición farmacéutica que comprende lidocaína tiene un volumen en el intervalo de aproximadamente 13 ml a aproximadamente 17 ml.
- 30 Realización N.º 36. El método de cualquiera de las realizaciones 27-31, en el que la composición farmacéutica que comprende lidocaína tiene un volumen de aproximadamente 15 ml.
- Realización N.º 37. El método de cualquiera de las realizaciones 1-36, en el que el paso (c) comprende aplicar durante un periodo de aproximadamente 20 minutos el artículo de enfriamiento a una superficie exterior de dicha rodilla.
- 35 Realización N.º 38. El método de cualquiera de las realizaciones 1-36, en el que el paso (c) comprende aplicar durante un periodo de aproximadamente 30 minutos el artículo de enfriamiento a una superficie exterior de dicha rodilla.
- 40 Realización N.º 39. El método de cualquiera de las realizaciones 1-38, en el que tras la administración de la composición farmacéutica que comprende capsaicina en el paso (d) pero antes del paso (e) dicha articulación se flexiona.
- 45 Realización N.º 40. El método de cualquiera de las realizaciones 1-38, en el que tras la administración de la composición farmacéutica que comprende capsaicina en el paso (d) pero antes del paso (e) dicha articulación se flexiona aproximadamente 5 veces.
- 50 Realización N.º 41. El método de cualquiera de las realizaciones 1-40, en el que la composición farmacéutica que comprende capsaicina es una mezcla acuosa que contiene capsaicina.
- 55 Realización N.º 42. El método de cualquiera de las realizaciones 1-40, en el que la composición farmacéutica que comprende capsaicina tiene un volumen de aproximadamente 2 ml.
- Realización N.º 43. El método de cualquiera de las realizaciones 1-40, en el que la composición farmacéutica que comprende capsaicina tiene un volumen de aproximadamente 1 ml.
- 60 Realización N.º 44. El método de cualquiera de las realizaciones 1-40, en el que el artículo de enfriamiento tiene una temperatura de superficie exterior en el intervalo de aproximadamente 5 °C a aproximadamente 15 °C para la aplicación a la piel del paciente humano en la proximidad de dicha articulación.
- Realización N.º 45. El método de cualquiera de las realizaciones 1-40, en el que el artículo de enfriamiento tiene una temperatura superficial exterior en el intervalo de aproximadamente 7 °C a aproximadamente 13 °C para su aplicación a la piel del paciente humano en la proximidad de dicha articulación.

Realización N.º 46. El método de cualquiera de las realizaciones 1-40, en el que el artículo de enfriamiento tiene una temperatura superficial exterior en el intervalo de aproximadamente 8 °C a aproximadamente 10 °C para su aplicación a la piel del paciente humano en la proximidad de dicha articulación.

5 Realización N.º 47. El método de cualquiera de las realizaciones 1-40, en el que el artículo de enfriamiento tiene una temperatura superficial exterior en el intervalo de aproximadamente 5 °C a aproximadamente 7 °C para su aplicación a la piel del paciente humano en la proximidad de dicha articulación.

10 Realización N.º 48. El método de cualquiera de las realizaciones 1-40, en el que el artículo de enfriamiento tiene una temperatura superficial exterior en el intervalo de aproximadamente 7 °C a aproximadamente 9 °C para su aplicación a la piel del paciente humano en la proximidad de dicha articulación.

15 Realización N.º 49. El método de cualquiera de las realizaciones 1-40, en el que el artículo de enfriamiento tiene una temperatura superficial exterior en el intervalo de aproximadamente 9°C a aproximadamente 11°C para su aplicación a la piel del paciente humano en la proximidad de dicha articulación.

20 Realización N.º 50. El método de cualquiera de las realizaciones 1-40, en el que el artículo de enfriamiento tiene una temperatura superficial exterior en el intervalo de aproximadamente 11 °C a aproximadamente 13 °C para su aplicación a la piel del paciente humano en la proximidad de dicha articulación.

25 Realización N.º 51. El método de cualquiera de las realizaciones 1-40, en el que el artículo de enfriamiento tiene una temperatura superficial exterior en el intervalo de aproximadamente 13 °C a aproximadamente 15 °C para su aplicación a la piel del paciente humano en la proximidad de dicha articulación.

30 Realización N.º 52. El método de cualquiera de las realizaciones 1-40, en el que el artículo de enfriamiento tiene una temperatura superficial exterior de aproximadamente 8 °C para su aplicación a la piel del paciente humano en la proximidad de dicha articulación.

35 Realización N.º 53. El método de cualquiera de las realizaciones 1-40, en el que el artículo de enfriamiento tiene una temperatura superficial exterior de aproximadamente 9 °C para su aplicación a la piel del paciente humano en la proximidad de dicha articulación.

40 Realización N.º 54. El método de cualquiera de las realizaciones 1-40, en el que el artículo de enfriamiento tiene una temperatura superficial exterior de aproximadamente 10°C para su aplicación a la piel del paciente humano en la proximidad de dicha articulación.

45 Realización N.º 55. El método de cualquiera de las realizaciones 1-40, en el que el artículo de enfriamiento tiene una temperatura superficial exterior de aproximadamente 11 °C para su aplicación a la piel del paciente humano en la proximidad de dicha articulación.

50 Realización N.º 56. El método de cualquiera de las realizaciones 1-40, en el que el artículo de enfriamiento tiene una temperatura superficial exterior de aproximadamente 12 °C para su aplicación a la piel del paciente humano en la proximidad de dicha articulación.

45 *Realizaciones Ejemplares Más Específicas Adicionales*

Se describe un método para mejorar el dolor de la articulación de la rodilla con osteoartritis en un paciente humano, en el que el método comprende:

50 a. aplicar durante aproximadamente 15 minutos un artículo de enfriamiento a una superficie exterior de la rodilla de un paciente humano que presente dolor de la articulación de la rodilla con osteoartritis, en el que el artículo de enfriamiento tenga una temperatura superficial exterior comprendida en un intervalo de aproximadamente 7 °C a aproximadamente 13 °C para su aplicación a la superficie exterior de dicha rodilla; a continuación

55 b. administrar mediante inyección en el espacio intraarticular de la articulación de dicha rodilla una composición farmacéutica que comprenda un único agente para el alivio del dolor seleccionado del grupo que consiste en lidocaína y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, con el fin de administrar una dosis de lidocaína en un intervalo de aproximadamente 0.1 g a aproximadamente 0.5 g; a continuación

60 c. aplicar durante aproximadamente 30 minutos un artículo de enfriamiento a una superficie exterior de dicha rodilla, en la que el artículo de enfriamiento tiene una temperatura superficial exterior en un intervalo de aproximadamente 7°C a aproximadamente 13°C para su aplicación a la superficie exterior de dicha rodilla; a continuación

65

- d. administrar mediante inyección en el espacio intraarticular de la articulación de dicha rodilla una composición farmacéutica que comprenda capsaicina para administrar una dosis de capsaicina en una cantidad de aproximadamente 1 mg; y a continuación
- 5 e. aplicar un artículo de enfriamiento a una superficie exterior de dicha rodilla durante al menos aproximadamente 30 minutos, en los que el artículo de enfriamiento tiene una temperatura de superficie exterior en un intervalo de aproximadamente 7 °C a aproximadamente 13 °C para su aplicación a la superficie exterior de dicha rodilla;
- 10 para mejorar así el dolor de la articulación de la rodilla con osteoartritis en el paciente humano.

También se describe un método para mejorar el dolor de la articulación de la rodilla con osteoartritis en un paciente humano, en el que el método comprende:

- 15 a. aplicar, durante un periodo de 30 a 45 minutos, un artículo de enfriamiento a la superficie exterior de la rodilla de un paciente humano que presente dolor en la articulación de la rodilla con osteoartritis, en el que el artículo de enfriamiento tenga una temperatura en la superficie exterior comprendida entre 7 °C y 13 °C para su aplicación a la superficie exterior de dicha rodilla; a continuación
- 20 b. administrar mediante inyección en el espacio intraarticular de la articulación de dicha rodilla una composición farmacéutica que comprenda un único agente para el alivio del dolor seleccionado del grupo que consiste en lidocaína y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, con el fin de administrar una dosis de lidocaína en un intervalo de aproximadamente 0.1 g a aproximadamente 0.5 g; a continuación
- 25 c. administrar mediante inyección en el espacio intraarticular de la articulación de dicha rodilla una composición farmacéutica que comprenda capsaicina para administrar una dosis de capsaicina en una cantidad de aproximadamente 1 mg; y a continuación
- 30 d. aplicar un artículo de enfriamiento a una superficie exterior de dicha rodilla durante al menos aproximadamente 30 minutos, en los que el artículo de enfriamiento tiene una temperatura de superficie exterior en el intervalo de aproximadamente 7 °C a aproximadamente 13 °C para su aplicación a la superficie exterior de dicha rodilla;

para mejorar así el dolor de la articulación de la rodilla con osteoartritis en el paciente humano.

- 35 También se describe un método para mejorar el dolor de la articulación de la rodilla con osteoartritis en un paciente humano, en el que el método comprende:
 - a. administrar mediante inyección en el espacio intraarticular de la articulación de dicha rodilla una composición farmacéutica que comprenda un único agente para el alivio del dolor seleccionado del grupo que consiste en lidocaína y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con el fin de administrar una dosis de lidocaína en un intervalo de aproximadamente 0.1 g a aproximadamente 0.5 g; a continuación
 - 40 b. aplicar, durante aproximadamente 30 minutos, un artículo de enfriamiento a una superficie exterior de dicha rodilla, en la que el artículo de enfriamiento tiene una temperatura superficial exterior en un intervalo de aproximadamente 7 °C a aproximadamente 13 °C para su aplicación a la superficie exterior de dicha rodilla; a continuación
 - 45 c. administrar mediante inyección en el espacio intraarticular de la articulación de dicha rodilla una composición farmacéutica que comprenda capsaicina para administrar una dosis de capsaicina en una cantidad de aproximadamente 1 mg; y a continuación
 - 50 d. aplicar un artículo de enfriamiento a una superficie exterior de dicha rodilla durante al menos aproximadamente 30 minutos, en los que el artículo de enfriamiento tiene una temperatura de superficie exterior en el intervalo de aproximadamente 7 °C a aproximadamente 13 °C para su aplicación a la superficie exterior de dicha rodilla;
- 55 para mejorar así el dolor de la articulación de la rodilla con osteoartritis en el paciente humano.
- 60 También se describe un método para mejorar el dolor de la articulación de la rodilla con osteoartritis en un paciente humano, en el que el método comprende:
 - a. aplicar, durante aproximadamente 30 minutos, un artículo de enfriamiento a una superficie exterior de dicha rodilla, en la que el artículo de enfriamiento tiene una temperatura superficial exterior en un intervalo de aproximadamente 7 °C a aproximadamente 13 °C para su aplicación a la superficie exterior de dicha rodilla; a continuación
- 65

- 5 b. administrar mediante inyección en el espacio intraarticular de la articulación de dicha rodilla una composición farmacéutica que comprenda un único agente para el alivio del dolor seleccionado del grupo que consiste en lidocaína y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, con el fin de administrar una dosis de lidocaína en un intervalo de aproximadamente 0.1 g a aproximadamente 0.5 g; a continuación
- 10 c. administrar mediante inyección en el espacio intraarticular de la articulación de dicha rodilla una composición farmacéutica que comprenda capsaicina para administrar una dosis de capsaicina en una cantidad de aproximadamente 1 mg; y a continuación
- 15 d. aplicar un artículo de enfriamiento a una superficie exterior de dicha rodilla durante al menos aproximadamente 30 minutos, en los que el artículo de enfriamiento tiene una temperatura de superficie exterior en el intervalo de aproximadamente 7 °C a aproximadamente 13 °C para su aplicación a la superficie exterior de dicha rodilla;

15 para mejorar así el dolor de la articulación de la rodilla con osteoartritis en el paciente humano.

Se describe un método para mejorar el dolor de la articulación de la rodilla con osteoartritis en un paciente humano, en el que el método comprende:

- 20 a. aplicar durante aproximadamente 15 minutos un artículo de enfriamiento a una superficie exterior de la rodilla de un paciente humano que presente dolor de la articulación de la rodilla con osteoartritis, en el que el artículo de enfriamiento tenga una temperatura superficial exterior comprendida en un intervalo de aproximadamente 7 °C a aproximadamente 13 °C para su aplicación a la superficie exterior de dicha rodilla; a continuación

- 25 b. administrar mediante inyección en el espacio intraarticular de la articulación de dicha rodilla una composición farmacéutica que comprenda un único agente para el alivio del dolor seleccionado del grupo que consiste en lidocaína y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, con el fin de administrar una dosis de lidocaína en un intervalo de aproximadamente 0.1 g a aproximadamente 0.5 g; a continuación

- 30 c. aplicar durante aproximadamente 20 minutos un artículo de enfriamiento a una superficie exterior de dicha rodilla, en la que el artículo de enfriamiento tiene una temperatura superficial exterior en un intervalo de aproximadamente 7°C a aproximadamente 13°C para su aplicación a la superficie exterior de dicha rodilla; a continuación

- 35 d. administrar mediante inyección en el espacio intraarticular de la articulación de dicha rodilla una composición farmacéutica que comprenda capsaicina para administrar una dosis de capsaicina en una cantidad de aproximadamente 1 mg; y a continuación

- 40 e. aplicar un artículo de enfriamiento a una superficie exterior de dicha rodilla durante al menos aproximadamente 20 minutos, en los que el artículo de enfriamiento tiene una temperatura de superficie exterior en un intervalo de aproximadamente 7 °C a aproximadamente 13 °C para su aplicación a la superficie exterior de dicha rodilla;

45 para mejorar así el dolor de la articulación de la rodilla con osteoartritis en el paciente humano.

También se describe un método para mejorar el dolor de la articulación de la rodilla con osteoartritis en un paciente humano, en el que el método comprende:

- 50 a. aplicar, durante un periodo de 20 a 30 minutos, un artículo de enfriamiento a la superficie exterior de la rodilla de un paciente humano que presente dolor en la articulación de la rodilla con osteoartritis, en el que el artículo de enfriamiento tenga una temperatura en la superficie exterior en el intervalo de aproximadamente 7 °C a aproximadamente 13 °C para su aplicación a la superficie exterior de dicha rodilla; a continuación

- 55 b. administrar mediante inyección en el espacio intraarticular de la articulación de dicha rodilla una composición farmacéutica que comprenda un único agente para el alivio del dolor seleccionado del grupo que consiste en lidocaína y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, con el fin de administrar una dosis de lidocaína en un intervalo de aproximadamente 0.1 g a aproximadamente 0.5 g; a continuación

- 60 c. administrar mediante inyección en el espacio intraarticular de la articulación de dicha rodilla una composición farmacéutica que comprenda capsaicina para administrar una dosis de capsaicina en una cantidad de aproximadamente 1 mg; y a continuación

65

- d. aplicar un artículo de enfriamiento a una superficie exterior de dicha rodilla durante al menos aproximadamente 20 minutos, en los que el artículo de enfriamiento tiene una temperatura de superficie exterior en el intervalo de aproximadamente 7 °C a aproximadamente 13 °C para su aplicación a la superficie exterior de dicha rodilla;

5 para mejorar así el dolor de la articulación de la rodilla con osteoartritis en el paciente humano.

Se describe un método para mejorar el dolor de la articulación de la rodilla con osteoartritis en un paciente humano, en el que el método comprende:

- 10 a. administrar mediante inyección en el espacio intraarticular de la articulación de dicha rodilla una composición farmacéutica que comprenda un único agente para el alivio del dolor seleccionado del grupo que consiste en lidocaína y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con el fin de administrar una dosis de lidocaína en un intervalo de aproximadamente 0.1 g a aproximadamente 0.5 g; a continuación

- 15 b. aplicar, durante aproximadamente 20 minutos, un artículo de enfriamiento a una superficie exterior de dicha rodilla, en la que el artículo de enfriamiento tiene una temperatura superficial exterior en un intervalo de aproximadamente 7 °C a aproximadamente 13 °C para su aplicación a la superficie exterior de dicha rodilla; a continuación

- 20 c. administrar mediante inyección en el espacio intraarticular de la articulación de dicha rodilla una composición farmacéutica que comprenda capsaicina para administrar una dosis de capsaicina en una cantidad de aproximadamente 1 mg; y a continuación

- 25 d. aplicar un artículo de enfriamiento a una superficie exterior de dicha rodilla durante al menos aproximadamente 20 minutos, en los que el artículo de enfriamiento tiene una temperatura de superficie exterior en el intervalo de aproximadamente 7 °C a aproximadamente 13 °C para su aplicación a la superficie exterior de dicha rodilla;

30 para mejorar así el dolor de la articulación de la rodilla con osteoartritis en el paciente humano.

También se describe un método para mejorar el dolor de la articulación de la rodilla con osteoartritis en un paciente humano, en el que el método comprende:

- 35 a. aplicar, durante aproximadamente 20 minutos, un artículo de enfriamiento a una superficie exterior de dicha rodilla, en la que el artículo de enfriamiento tiene una temperatura superficial exterior en un intervalo de aproximadamente 7 °C a aproximadamente 13 °C para su aplicación a la superficie exterior de dicha rodilla; a continuación

- 40 b. administrar mediante inyección en el espacio intraarticular de la articulación de dicha rodilla una composición farmacéutica que comprenda un único agente para el alivio del dolor seleccionado del grupo que consiste en lidocaína y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, con el fin de administrar una dosis de lidocaína en un intervalo de aproximadamente 0.1 g a aproximadamente 0.5 g; a continuación

- 45 c. administrar mediante inyección en el espacio intraarticular de la articulación de dicha rodilla una composición farmacéutica que comprenda capsaicina para administrar una dosis de capsaicina en una cantidad de aproximadamente 1 mg; y a continuación

- 50 d. aplicar un artículo de enfriamiento a una superficie exterior de dicha rodilla durante al menos aproximadamente 20 minutos, en los que el artículo de enfriamiento tiene una temperatura de superficie exterior en el intervalo de aproximadamente 7 °C a aproximadamente 13 °C para su aplicación a la superficie exterior de dicha rodilla;

55 para mejorar así el dolor de la articulación de la rodilla con osteoartritis en el paciente humano.

Rasgos Ejemplares del Noveno, Décimo, Undécimo, Duodécimo, Decimotercero, Decimocuarto y Decimoquinto Método

60 Los anteriores noveno, décimo, undécimo, duodécimo, decimotercero, decimocuarto y decimoquinto método se pueden caracterizar además por rasgos adicionales tales como la temperatura y la duración del enfriamiento en el paso (e), rasgos del paso (a), presencia o ausencia de administración de un agente anestésico local y rasgos del mismo, y similares. Se proporciona a continuación una descripción más completa de dichos rasgos.

Temperatura y Duración del Enfriamiento en el Paso (e)

Los métodos se pueden caracterizar adicionalmente según la temperatura y duración del enfriamiento en el paso (e). Por ejemplo, en determinadas realizaciones, el método comprende el paso (e) en el que se aplica un artículo de enfriamiento durante al menos aproximadamente 10 minutos a la piel del paciente en la proximidad de dicha articulación, en el que el artículo de enfriamiento tiene una temperatura de superficie exterior en el intervalo de aproximadamente 1 °C a aproximadamente 15 °C para la aplicación a la superficie exterior de la piel del paciente humano en la proximidad de dicha articulación.

En determinadas realizaciones, el método comprende el paso (e) en el que se aplica un artículo de enfriamiento a la piel del paciente en la proximidad de la articulación para alcanzar una temperatura en el intervalo de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 22 °C para el tejido o fluido en el interior de la articulación al menos 15 minutos. En determinadas realizaciones, el método comprende el paso (e) en el que se aplica un artículo de enfriamiento a la piel del paciente en la proximidad de la articulación para alcanzar una temperatura en el intervalo de aproximadamente 22 °C a aproximadamente 24 °C para el tejido o fluido en el interior de la articulación al menos 15 minutos. En determinadas realizaciones, el método comprende el paso (e) en el que se aplica un artículo de enfriamiento a la piel del paciente en la proximidad de la articulación para alcanzar una temperatura en el intervalo de aproximadamente 24 °C a aproximadamente 26 °C para el tejido o fluido en el interior de la articulación al menos 15 minutos. En determinadas realizaciones, el método comprende el paso (e) en el que se aplica un artículo de enfriamiento a la piel del paciente en la proximidad de la articulación para alcanzar una temperatura en el intervalo de aproximadamente 26 °C a aproximadamente 28 °C para el tejido o fluido en el interior de la articulación al menos 15 minutos. En determinadas realizaciones, el método comprende el paso (e) en el que se aplica un artículo de enfriamiento a la piel del paciente en la proximidad de la articulación para alcanzar una temperatura en el intervalo de aproximadamente 28 °C a aproximadamente 30 °C para el tejido o fluido en el interior de la articulación al menos 15 minutos. En determinadas realizaciones, el método comprende el paso (e) en el que se aplica un artículo de enfriamiento a la piel del paciente en la proximidad de la articulación para alcanzar una temperatura en el intervalo de aproximadamente 30 °C a aproximadamente 32 °C para el tejido o fluido en el interior de la articulación al menos 15 minutos. En determinadas realizaciones, el método comprende el paso (e) en el que se aplica un artículo de enfriamiento a la piel del paciente en la proximidad de la articulación para alcanzar una temperatura en el intervalo de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 31 °C para el tejido o fluido en el interior de la articulación durante al menos 15 minutos. En determinadas realizaciones, el método comprende el paso (e) en el que se aplica un artículo de enfriamiento a la piel del paciente en la proximidad de la articulación para alcanzar una temperatura en el intervalo de aproximadamente 24 °C a aproximadamente 26 °C para el tejido o fluido en el interior de la articulación al menos 10 minutos. En determinadas realizaciones, el método comprende el paso (e) en el que se aplica un artículo de enfriamiento a la piel del paciente en la proximidad de la articulación para alcanzar una temperatura en el intervalo de aproximadamente 26 °C a aproximadamente 28 °C para el tejido o fluido en el interior de la articulación al menos 10 minutos. En determinadas realizaciones, el método comprende el paso (e) en el que se aplica un artículo de enfriamiento a la piel del paciente en la proximidad de la articulación para alcanzar una temperatura en el intervalo de aproximadamente 28 °C a aproximadamente 30 °C para el tejido o fluido en el interior de la articulación al menos 10 minutos. En determinadas realizaciones, el método comprende el paso (e) en el que se aplica un artículo de enfriamiento a la piel del paciente en la proximidad de la articulación para alcanzar una temperatura en el intervalo de aproximadamente 30 °C a aproximadamente 32 °C para el tejido o fluido en el interior de la articulación al menos 10 minutos.

En determinadas realizaciones, dicha duración es al menos 30 minutos. En determinadas realizaciones, dicha duración es de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 90 minutos. En determinadas realizaciones, dicha duración es de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 60 minutos. En determinadas realizaciones, dicha duración es de aproximadamente 60 minutos a aproximadamente 90 minutos.

El término de proximidad se entiende desde el punto de vista que los médicos entienden en la técnica y puede ser, por ejemplo, un tejido a 2 mm, 3 mm, 4 mm, 5 mm, 6 mm, 7 mm, 8 mm, 9 mm, 1 cm, 1.5 cm o 2 cm de la articulación.

En determinadas realizaciones, el método comprende el paso (e) en el que se aplica un artículo de enfriamiento a la piel del paciente en la proximidad de la articulación para alcanzar una temperatura en el intervalo de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 31 °C para el tejido o fluido en el interior de la articulación durante al menos 30 minutos. En determinadas realizaciones, el método comprende el paso (e) en el que se aplica un artículo de enfriamiento a la piel del paciente en la proximidad de la articulación para alcanzar una temperatura en el intervalo de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 31 °C para el tejido o fluido en el interior de la articulación durante aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 90 minutos.

Caracterización del Paso (a)

Los métodos se pueden caracterizar adicionalmente según los rasgos del paso (a). Por ejemplo, en determinadas realizaciones, el método comprende el paso (a) en el que se aplica un artículo de enfriamiento a la piel de un paciente humano en la proximidad de una articulación que necesita terapia para aliviar el dolor.

En determinadas realizaciones, el método comprende el paso (a) en la que durante un periodo de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 30 minutos un artículo de enfriamiento se aplica a la piel de un

paciente humano en la proximidad de una articulación que necesita terapia para alivio del dolor. En determinadas realizaciones, el método comprende el paso (a) en la que el artículo de enfriamiento se aplica durante un periodo de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 30 minutos a la superficie exterior de la rodilla del paciente que presenta dolor en la articulación de la rodilla con osteoartritis. En determinadas realizaciones, el método comprende el paso (a) en la que el artículo de enfriamiento se aplica durante un periodo de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 15 minutos a la superficie exterior de la rodilla del paciente que presenta dolor en la articulación de la rodilla con osteoartritis. En determinadas realizaciones, el método comprende el paso (a) en la que el artículo de enfriamiento se aplica durante un periodo de aproximadamente 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 minutos a la superficie exterior de la rodilla del paciente que presenta dolor en la articulación de la rodilla con osteoartritis. En determinadas realizaciones, el método comprende el paso (a) en la que el artículo de enfriamiento se aplica durante un periodo de aproximadamente 15 minutos a la superficie exterior de la rodilla del paciente que presenta dolor en la articulación de la rodilla con osteoartritis.

Administración de un Agente Anestésico Local

Los métodos se pueden caracterizar adicionalmente según la presencia o ausencia de administración de un agente anestésico local y rasgos del mismo. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, el método comprende el paso (b) de administrar un agente anestésico local dentro de dicha articulación. En determinadas realizaciones, el agente anestésico local es un analgésico de caína. En determinadas realizaciones, el agente anestésico local es lidocaína, dibucaína, bupivacaína, ropivacaína, etidocaína, tetracaína, procaína, clorocaína, prilocaina, mepivacaína, xilocaína, 2-cloroprocaína, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una combinación de uno o más de los anteriores. En determinadas realizaciones, el agente anestésico local es lidocaína o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En determinadas realizaciones, el agente anestésico local es clorhidrato de lidocaína. En determinadas realizaciones, el método comprende el paso (b) de administrar mediante inyección al interior de la articulación una composición farmacéutica que comprende lidocaína con el fin de administrar una dosis de lidocaína en una cantidad de aproximadamente 0.1 g a aproximadamente 0.5 g. En determinadas realizaciones, la dosis de lidocaína es de aproximadamente 0.3 g. En determinadas realizaciones, la dosis de lidocaína es de aproximadamente 0.15 g. En determinadas realizaciones, la dosis de lidocaína es de aproximadamente 0.1 g, 0.2, 0.3 g, 0.4 g o 0.5 g. En determinadas realizaciones, la composición farmacéutica que comprende lidocaína es una mezcla acuosa que contiene lidocaína a una concentración de aproximadamente un 2% p/p. En determinadas realizaciones, la composición farmacéutica que comprende lidocaína es una mezcla acuosa que contiene lidocaína a una concentración de aproximadamente un 1% p/p.

El agente anestésico local se puede administrar como parte de la composición farmacéutica. El método se puede caracterizar adicionalmente según la temperatura de la composición farmacéutica que comprende el agente anestésico local, que se va a administrar al paciente. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, la composición farmacéutica que comprende el agente anestésico local tiene una temperatura en el intervalo de aproximadamente 1 °C a aproximadamente 5 °C, aproximadamente 5 °C a aproximadamente 10 °C, aproximadamente 10 °C a aproximadamente 15 °C, aproximadamente 15 °C a aproximadamente 20 °C, aproximadamente 20 °C a aproximadamente 25 °C, o aproximadamente 22 °C a aproximadamente 24 °C. En determinadas realizaciones, la composición farmacéutica que comprende el agente anestésico local tiene una temperatura de aproximadamente 23 °C.

Flexión de la Articulación

Los métodos se pueden caracterizar adicionalmente según presencia o ausencia de una etapa que implica flexionar la articulación que recibe la capsaicina. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, tras la administración de la composición farmacéutica que comprende capsaicina en el paso (d) pero antes del paso (e) dicha articulación se flexiona. En determinadas realizaciones, tras la administración de la composición farmacéutica que comprende capsaicina en el paso (d) pero antes del paso (e) dicha articulación se flexiona aproximadamente 5 veces. En determinadas realizaciones, tras la administración de la composición farmacéutica que comprende capsaicina en el paso (d) pero antes del paso (e) dicha rodilla se flexiona aproximadamente 5 veces durante un periodo de aproximadamente 1 minuto. En determinadas realizaciones, tras la administración de la composición farmacéutica que comprende capsaicina en el paso (d) pero antes del paso (e) dicha articulación se flexiona y se extiende. En determinadas realizaciones, tras la administración de la composición farmacéutica que comprende capsaicina en el paso (d) pero antes del paso (e) dicha articulación se flexiona y se extiende aproximadamente 5 veces. En determinadas realizaciones, tras la administración de la composición farmacéutica que comprende capsaicina en el paso (d) pero antes del paso (e) dicha rodilla se flexiona y se extiende aproximadamente 5 veces durante un periodo de aproximadamente 1 minuto.

Composición Farmacéutica que Comprende Capsaicina

Los métodos se pueden caracterizar adicionalmente según los rasgos de la composición farmacéutica que comprende capsaicina. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, la composición farmacéutica que comprende capsaicina es una mezcla acuosa que contiene capsaicina. En determinadas realizaciones, la composición farmacéutica que comprende capsaicina tiene un volumen de aproximadamente 4 ml. En determinadas

realizaciones, la composición farmacéutica que comprende capsaicina tiene un volumen de aproximadamente 2 ml. En determinadas realizaciones, la composición farmacéutica que comprende capsaicina tiene un volumen de aproximadamente 1 ml. En determinadas realizaciones, la composición farmacéutica que comprende capsaicina tiene un volumen de aproximadamente 0.5 ml.

5

Articulación y Tipo de Dolor Articular

Los métodos se pueden caracterizar adicionalmente según la identidad de la articulación y el tipo de dolor articular. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, la articulación es una articulación de la rodilla, cadera, hombro, codo, tobillo, carpo, tarso o metatarso. En determinadas realizaciones, la articulación es una articulación de la rodilla. En determinadas realizaciones, la articulación es una articulación de un dedo. En determinadas realizaciones, la articulación es una articulación de la cadera. La articulación puede caracterizarse además en función de si tiene o no membrana sinovial. En determinadas realizaciones, la articulación tiene un espacio intraarticular rodeada por una membrana sinovial. En realizaciones en las que la articulación tiene un espacio intraarticular rodeado por una membrana sinovial, el agente anestésico local y la composición farmacéutica que comprende capsaicina se administran al espacio intraarticular mediante inyección.

10

15

20

25

30

35

En determinadas realizaciones, el dolor articular es dolor articular por artritis. En determinadas realizaciones, el dolor articular es dolor articular por osteoartritis. En determinadas realizaciones, el dolor articular es dolor articular por artritis reumatoide. En otras realizaciones más, el dolor articular se debe a un traumatismo en la articulación. En otras realizaciones más, el dolor articular se debe al envejecimiento de la articulación. En otras realizaciones más, el dolor articular se debe a una enfermedad inflamatoria que afecta a la articulación. En otras realizaciones más, el dolor articular se debe a una enfermedad no inflamatoria que afecta a la articulación. En otras realizaciones más, el dolor articular se debe a artritis psoriásica. En otras realizaciones más, el dolor articular se debe a espondilitis anquilosante.

En determinadas realizaciones, la articulación es una articulación de la rodilla que presenta dolor. En determinadas realizaciones, la articulación es una articulación de la rodilla con osteoartritis. En determinadas realizaciones, la articulación es una articulación de la rodilla afectada por artritis reumatoide.

Temperatura de la Superficie del Artículo de Enfriamiento

40

45

50

55

Los métodos se pueden caracterizar adicionalmente según la temperatura de la superficie del artículo de enfriamiento. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, el artículo de enfriamiento tiene una temperatura de superficie exterior en el intervalo de aproximadamente 1 °C a aproximadamente 3 °C para la aplicación a la piel del paciente humano en la proximidad de dicha articulación. En determinadas realizaciones, el artículo de enfriamiento tiene una temperatura de superficie exterior en el intervalo de aproximadamente 3 °C a aproximadamente 5 °C para la aplicación a la piel del paciente humano en la proximidad de dicha articulación. En determinadas realizaciones, el artículo de enfriamiento tiene una temperatura de superficie exterior en el intervalo de aproximadamente 5 °C a aproximadamente 7 °C para la aplicación a la piel del paciente humano en la proximidad proximidad de dicha articulación. En determinadas realizaciones, el artículo de enfriamiento tiene una temperatura de superficie exterior en el intervalo de aproximadamente 7 °C a aproximadamente 9 °C para la aplicación a la piel del paciente humano en la proximidad de dicha articulación. En determinadas realizaciones, el artículo de enfriamiento tiene una temperatura de superficie exterior en el intervalo de aproximadamente 9 °C a aproximadamente 11 °C para la aplicación a la piel del paciente humano en la proximidad de dicha articulación. En determinadas realizaciones, el artículo de enfriamiento tiene una temperatura de superficie exterior en el intervalo de alrededor de 11 °C a alrededor de 13 °C para la aplicación a la piel del paciente humano en la proximidad de dicha articulación. En determinadas realizaciones, el artículo de enfriamiento tiene una temperatura de superficie exterior en el intervalo de alrededor de 13 °C a alrededor de 15 °C para la aplicación a la piel del paciente humano en la proximidad de dicha articulación.

60

65

En determinadas realizaciones, el artículo de enfriamiento tiene una temperatura superficial exterior de aproximadamente 1 °C para su aplicación a la piel del paciente humano en la proximidad de dicha articulación. En determinadas realizaciones, el artículo de enfriamiento tiene una temperatura superficial exterior de aproximadamente 2 °C para su aplicación sobre la piel del paciente humano en la proximidad de dicha articulación. En determinadas realizaciones, el artículo de enfriamiento tiene una temperatura superficial exterior de aproximadamente 3 °C para su aplicación sobre la piel del paciente humano en la proximidad de dicha articulación. En determinadas realizaciones, el artículo de enfriamiento tiene una temperatura superficial exterior de aproximadamente 4 °C para su aplicación sobre la piel del paciente humano en la proximidad de dicha articulación. En determinadas realizaciones, el artículo de enfriamiento tiene una temperatura superficial exterior de aproximadamente 5 °C para su aplicación sobre la piel del paciente humano en la proximidad de dicha articulación.

En determinadas realizaciones, el artículo de enfriamiento tiene una temperatura superficial exterior de aproximadamente 6 °C para su aplicación sobre la piel del paciente humano en la proximidad de dicha articulación. En determinadas realizaciones, el artículo de enfriamiento tiene una temperatura superficial exterior de aproximadamente 7 °C para su aplicación sobre la piel del paciente humano en la proximidad de dicha articulación.

5 En determinadas realizaciones, el artículo de enfriamiento tiene una temperatura superficial exterior de aproximadamente 8 °C para su aplicación sobre la piel del paciente humano en la proximidad de dicha articulación. En determinadas realizaciones, el artículo de enfriamiento tiene una temperatura superficial exterior de aproximadamente 9 °C para su aplicación sobre la piel del paciente humano en la proximidad de dicha articulación.

10 En determinadas realizaciones, el artículo de enfriamiento tiene una temperatura superficial exterior de aproximadamente 10 °C para su aplicación sobre la piel del paciente humano en la proximidad de dicha articulación. En determinadas realizaciones, el artículo de enfriamiento tiene una temperatura superficial exterior de aproximadamente 11 °C para su aplicación sobre la piel del paciente humano en la proximidad de dicha articulación. En determinadas realizaciones, el artículo de enfriamiento tiene una temperatura superficial exterior de aproximadamente 12 °C para su aplicación sobre la piel del paciente humano en la proximidad de dicha articulación.

15 En determinadas realizaciones, el artículo de enfriamiento tiene una temperatura superficial exterior de aproximadamente 13 °C para su aplicación sobre la piel del paciente humano en la proximidad de dicha articulación. En determinadas realizaciones, el artículo de enfriamiento tiene una temperatura superficial exterior de aproximadamente 14 °C para su aplicación sobre la piel del paciente humano en la proximidad de dicha articulación. En determinadas realizaciones, el artículo de enfriamiento tiene una temperatura superficial exterior de aproximadamente 15 °C para su aplicación sobre la piel del paciente humano en la proximidad de dicha articulación.

Dosis de Capsaicina

25 Los métodos se pueden caracterizar adicionalmente según la dosis de capsaicina administrada. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, la dosis de capsaicina es de aproximadamente 0.01 mg a aproximadamente 0.1 mg. En determinadas realizaciones, la dosis de capsaicina es de aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 0.5 mg. En determinadas realizaciones, la dosis de capsaicina es de aproximadamente 0.5 mg a aproximadamente 1.0 mg. En determinadas realizaciones, la dosis de capsaicina es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1.5 mg. En determinadas realizaciones, la dosis de capsaicina es de aproximadamente 1.5 mg a aproximadamente 2.0 mg. En determinadas realizaciones, la dosis de capsaicina es de aproximadamente 2.0 mg a aproximadamente 4.0 mg. En determinadas realizaciones, la dosis de capsaicina es de aproximadamente 0.1 mg, 0.2 mg, 0.3 mg, 0.4 mg, 0.5 mg, 0.6 mg, 0.7 mg, 0.8 mg, 0.9 mg, 1.0 mg, 1.1 mg, 1.2 mg, 1.3 mg, 1.4 mg, 1.5 mg, 1.6 mg, 1.7 mg, 1.8 mg, 1.9 mg, 2.0 mg, 2.1 mg, 2.2 mg, 2.3 mg, 2.4 mg, 2.5 mg, 2.6 mg, 2.7 mg, 2.8 mg, 2.9 mg, 3 mg, 3.5 mg, 35 4.0 mg, 4.5 mg, 5.0 mg, 6 mg, o 7 mg. En ciertas realizaciones, la dosis de capsaicina es de aproximadamente 1 mg. En determinadas realizaciones, la dosis de capsaicina es de 1 mg.

Procedimiento Adicional para Reducir la Sensación de Ardor Transitoria

40 Los métodos se pueden caracterizar adicionalmente según la presencia o ausencia de un procedimiento adicional para reducir la sensación transitoria de ardor producida por la capsaicina. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, además de los procedimientos definidos en los pasos (a), (b), (c), (d), (e), y opcionalmente flexionar dicha articulación, el método no contiene ningún procedimiento que reduzca la sensación transitoria de ardor que experimenta el paciente debido a la administración de capsaicina. En determinadas realizaciones, además de los procedimientos definidos en los pasos (a), (b), (c), (d), (e), y opcionalmente flexionar dicha articulación, el método no contiene ningún procedimiento que reduzca el dolor articular. En determinadas realizaciones, además de la administración de (i) el agente anestésico local y (ii) la composición farmacéutica que comprende capsaicina, el paciente no recibe ninguna otra medicina para el alivio del dolor. En determinadas realizaciones, además de los procedimientos definidos en los pasos (a), (b), (c), (d), (e), y opcionalmente flexionar y extender dicha articulación, el método no contiene ningún procedimiento que reduzca la sensación transitoria de ardor que experimenta el paciente debido a la administración de capsaicina. En determinadas realizaciones, además de los procedimientos definidos en los pasos (a), (b), (c), (d), (e), y opcionalmente flexionar y extender dicha articulación, el método no contiene ningún procedimiento que reduzca el dolor articular.

55 *Magnitud de la Sensación de Ardor Transitoria Debido a la Capsaicina*

Los métodos se pueden caracterizar adicionalmente según la magnitud de la sensación transitoria de ardor debido a la capsaicina. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, el paciente experimenta la sensación transitoria de ardor en un nivel no superior al nivel uno en una escala analógica visual comprendida de cero a cuatro (es decir, (0) nada, (1) leve, (2) moderado, (3) moderadamente intenso y (4) intenso), debido a la administración de la composición farmacéutica que comprende capsaicina. En determinadas realizaciones, el paciente experimenta la sensación transitoria de ardor en un nivel no superior al nivel dos en una escala analógica visual comprendida de cero a cuatro (es decir, (0) nada, (1) leve, (2) moderado, (3) moderadamente intenso y (4) intenso), debido a la administración de la composición farmacéutica que comprende capsaicina. En determinadas realizaciones, la sensación transitoria de ardor se evalúa aproximadamente 10 minutos después de administrar la composición farmacéutica que comprende capsaicina. En determinadas realizaciones, la sensación transitoria de ardor se

evalúa aproximadamente 30 minutos después de administrar la composición farmacéutica que comprende capsaicina. En determinadas realizaciones, la sensación transitoria de ardor se evalúa aproximadamente 60 minutos después de administrar la composición farmacéutica que comprende capsaicina. En determinadas realizaciones, la sensación transitoria de ardor se evalúa aproximadamente 120 minutos después de administrar la composición farmacéutica que comprende capsaicina.

Duración de la Reducción en el Dolor Articular

10 Los métodos se pueden caracterizar adicionalmente según la duración de la reducción en el dolor articular. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, el método se caracteriza por conseguir una reducción en el dolor articular durante un periodo de al menos 3 meses. En determinadas realizaciones, el método se caracteriza por conseguir una reducción en el dolor articular durante un periodo de al menos 4 meses. En determinadas realizaciones, el método se caracteriza por conseguir una reducción en el dolor articular durante un periodo de al menos 5 meses.

15 En determinadas realizaciones, el método se caracteriza por conseguir una reducción en el dolor articular durante un periodo de al menos 6 meses. En determinadas realizaciones, el método se caracteriza por conseguir una reducción en el dolor articular durante un periodo de al menos 7 meses. En determinadas realizaciones, el método se caracteriza por conseguir una reducción en el dolor articular durante un periodo de al menos 8 meses. En determinadas realizaciones, el método se caracteriza por conseguir una reducción en el dolor articular durante un periodo de al menos 9 meses. En determinadas realizaciones, el método se caracteriza por conseguir una reducción en el dolor articular durante un periodo de al menos 10 meses. En determinadas realizaciones, el método se caracteriza por conseguir una reducción en el dolor articular durante un periodo de al menos 11 meses. En determinadas realizaciones, el método se caracteriza por conseguir una reducción en el dolor articular durante un periodo de al menos 12 meses. En determinadas realizaciones, el método se caracteriza por conseguir una reducción en el dolor articular durante un periodo de 4 meses a 6 meses. En determinadas realizaciones, el método se caracteriza por conseguir una reducción en el dolor articular durante un periodo de 6 meses a 9 meses. En determinadas realizaciones, el método se caracteriza por conseguir una reducción en el dolor articular durante un periodo de 6 meses a 12 meses. En determinadas realizaciones, el método se caracteriza por conseguir una reducción en el dolor articular durante un periodo de 9 meses a 12 meses. En determinadas realizaciones, el método se caracteriza por conseguir una reducción en el dolor articular durante un periodo de 12 meses a 18 meses.

Caracterización del Artículo de Enfriamiento

35 Los métodos se pueden caracterizar adicionalmente según los rasgos del artículo de enfriamiento. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, el artículo de enfriamiento es un material de envoltorio enfriado mediante un fluido en circulación. En determinadas realizaciones, el artículo de enfriamiento es un envoltorio textil enfriado mediante un fluido en circulación. En determinadas realizaciones, el artículo de enfriamiento es un paquete de gel al menos parcialmente congelado. En determinadas realizaciones, el artículo de enfriamiento cubre al menos un 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70%, 80 %, o 90 % de la superficie externa de dicha articulación. En determinadas realizaciones, el artículo de enfriamiento cubre al menos un 70 % de la superficie externa de dicha articulación. En determinadas realizaciones, el artículo de enfriamiento cubre al menos el 80 % de la superficie externa de dicha articulación. En determinadas realizaciones, el artículo de enfriamiento cubre al menos un 90 % de la superficie externa de dicha articulación. En determinadas realizaciones, el artículo de enfriamiento cubre al menos un 95% de la superficie externa de dicha articulación.

Rasgos Ejemplares del Primer al Decimoquinto Método

50 Los anteriores primer al decimoquinto método se pueden caracterizar además por rasgos adicionales, tales como la pureza isomérica de la capsaicina, la pureza química de la capsaicina, evitar el calor en la zona expuesta a la capsaicina, y similares. Se proporciona a continuación una descripción más completa de tales rasgos.

Pureza Isomérica de la Capsaicina

55 Los métodos se pueden caracterizar adicionalmente según la pureza isomérica de la capsaicina. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, la capsaicina es una mezcla de cis-capsaicina y trans-capsaicina que contiene al menos un 98 % en peso de trans-capsaicina. En determinadas realizaciones, la capsaicina es una mezcla de cis-capsaicina y trans-capsaicina que contiene al menos un 99 % en peso de trans-capsaicina.

Pureza química de la capsaicina

60 Los métodos se pueden caracterizar adicionalmente según la pureza química de la capsaicina. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, la capsaicina tiene una pureza química de al menos un 98 % en peso (lo que significa la presencia de componentes distintos a la capsaicina es $\leq 2\%$ en peso). En determinadas realizaciones, la capsaicina tiene una pureza química de al menos un 99 % en peso (lo que significa la presencia de componentes distintos a la capsaicina es $\leq 1\%$ en peso). En determinadas realizaciones, la capsaicina tiene una pureza química de al menos un 99.5 % en peso (lo que significa la presencia de componentes distintos a la capsaicina es $\leq 0.5\%$

en peso). En determinadas realizaciones, la capsaicina tiene una pureza química de al menos un 99.8 % en peso (lo que significa la presencia de componentes distintos a la capsaicina es ≤0.2 % en peso).

Evitar el calor

- 5 Los métodos se pueden caracterizar adicionalmente según la presencia o ausencia de un paso de evitar el calor durante determinados períodos de tiempo después de la administración de la capsaicina. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, el paciente no expone el área que recibe una dosis de capsaicina al calor durante un periodo de al menos 12 horas después de la administración de la capsaicina. En determinadas realizaciones, el paciente no expone el área que recibe una dosis de capsaicina al calor durante un periodo de al menos 24 horas después de la administración de la capsaicina.
- 10

Procedimientos para evaluar la reducción del dolor

- 15 La reducción en el dolor que experimenta el paciente se puede evaluar utilizando procedimientos descritos en la bibliografía, tales como la Impresión de Cambio Global en el Paciente (PGIC; cambio frente al valor inicial en el índice de la rodilla en una escala de 7 puntos: 1=mejorado en gran medida; 7 = notablemente peor,, con puntuaciones de 1 o 2 que indican una mejoría significativa), Escala funcional específica del paciente (PSFS; tasa ≤3 actividades importantes difíciles de realizar debido al indice dolor de rodilla en una escala de 0-10: 0=capaz de realizar; 10=incapaz de realizar), y el Índice de Osteoartritis de las Universidades de Western Ontario y McMaster (WOMAC) subescala de rigidez B y subescala de función WOMAC C.
- 20

Periodo de tiempo entre pasos

- 25 Los métodos se pueden caracterizar adicionalmente según el tiempo que transcurre entre la realización de los pasos individuales del método, tal como el tiempo transcurrido entre la finalización del paso (a) y el inicio del paso (b). En determinadas realizaciones, el método se caracteriza por uno o más de (i) el tiempo transcurrido entre la finalización del paso (a) y el inicio del paso (b), (ii) el tiempo transcurrido entre la finalización del paso (b) y el inicio del paso (c), (iii) el tiempo transcurrido entre la finalización del paso (c) y el inicio del paso (d) y (iv) el tiempo transcurrido entre la finalización del paso (d) y el inicio del paso (e). En determinadas realizaciones, el periodo de tiempo entre las etapas secuenciales es tan pronto como sea razonablemente posible según el procedimiento médico convencional. En determinadas realizaciones, el tiempo transcurrido entre la finalización de las etapas secuenciales es menor que 30 minutos, 20 minutos, 15 minutos, 10 minutos, 5 minutos, 3 minutos o 1 minuto. En una realización preferente, el periodo de tiempo entre las etapas secuenciales es menor que 20 minutos.
- 30

- 35 Los métodos se pueden caracterizar además según el tiempo transcurrido entre la finalización del paso (b) y el inicio del paso (d). En determinadas realizaciones, el tiempo transcurrido entre la finalización del paso (b) y el inicio del paso (d) es de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 60 minutos. En determinadas realizaciones, el tiempo transcurrido entre la finalización del paso (b) y el inicio del paso (d) es de aproximadamente 40 minutos a aproximadamente 60 minutos. En determinadas realizaciones, el tiempo transcurrido entre la finalización del paso (b) y el inicio del paso (d) es de aproximadamente 50 minutos a aproximadamente 60 minutos. En determinadas realizaciones, el tiempo transcurrido entre la finalización del paso (b) y el inicio del paso (d) es de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 50 minutos. En determinadas realizaciones, el tiempo transcurrido entre la finalización del paso (b) y el inicio del paso (d) es de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 45 minutos.
- 40

Reducción del volumen de derrame en las articulaciones con derrame

- 50 Para los pacientes cuya articulación que va a recibir capsaicina es una articulación que padece derrame, en determinadas realizaciones, el volumen de fluido intraarticular en la articulación que presenta derrame articular se reduce antes de la administración de un agente anestésico local (por ejemplo, la composición farmacéutica que comprende un único agente para el alivio del dolor) y/o capsaicina. En determinadas realizaciones, el volumen de fluido intraarticular en la articulación que presenta derrame articular se reduce antes de la administración de un agente anestésico local. En determinadas realizaciones, el volumen de fluido intraarticular en la articulación que presenta derrame articular se reduce hasta conseguir un volumen de fluido intraarticular que está comprendido en aproximadamente un 5 %, 10 % o 20 % del que tiene un paciente sano de altura, peso y edad similares.
- 55

Temperatura de la piel del paciente cerca de la articulación

- 60 Los métodos se pueden caracterizar adicionalmente según la temperatura cutánea del paciente en la proximidad de la articulación que va a recibir o que ha recibido capsaicina de acuerdo con el método. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, en el paso (c) aplicar un artículo de enfriamiento a la piel del paciente en la proximidad de dicha articulación logra una temperatura en el intervalo de aproximadamente 5 °C a aproximadamente 7 °C para dicha piel. En determinadas realizaciones, en el paso (c) aplicar un artículo de enfriamiento a la piel del paciente en la proximidad de dicha articulación logra una temperatura en el intervalo de aproximadamente 7 °C a aproximadamente 9 °C para dicha piel. En determinadas realizaciones, en el paso (c) aplicar un artículo de
- 65

enfriamiento a la piel del paciente en la proximidad de dicha articulación logra una temperatura en el intervalo de aproximadamente 9 °C a aproximadamente 11 °C para dicha piel. En determinadas realizaciones, en el paso (c) aplicar un artículo de enfriamiento a la piel del paciente en la proximidad de dicha articulación logra una temperatura en el intervalo de aproximadamente 11 °C a aproximadamente 13 °C para dicha piel. En determinadas realizaciones, en el paso (c) aplicar un artículo de enfriamiento a la piel del paciente en la proximidad de dicha articulación logra una temperatura en el intervalo de aproximadamente 13 °C a aproximadamente 15 °C para dicha piel. En determinadas realizaciones, en el paso (c) aplicar un artículo de enfriamiento a la piel del paciente en la proximidad de dicha articulación logra una temperatura en el intervalo de aproximadamente 15 °C a aproximadamente 17 °C para dicha piel. En determinadas realizaciones, en el paso (c) aplicar un artículo de enfriamiento a la piel del paciente en la proximidad de dicha articulación logra una temperatura en el intervalo de aproximadamente 17 °C a aproximadamente 19 °C para dicha piel. En determinadas realizaciones, en el paso (c) aplicar un artículo de enfriamiento a la piel del paciente en la proximidad de dicha articulación logra una temperatura en el intervalo de aproximadamente 19 °C a aproximadamente 21 °C para dicha piel. En determinadas realizaciones, en el paso (c) aplicar un artículo de enfriamiento a la piel del paciente en la proximidad de dicha articulación logra una temperatura en el intervalo de aproximadamente 21 °C a aproximadamente 23 °C para dicha piel. En determinadas realizaciones, en el paso (c) aplicar un artículo de enfriamiento a la piel del paciente en la proximidad de dicha articulación logra una temperatura en el intervalo de aproximadamente 23 °C a aproximadamente 25 °C para dicha piel. En determinadas realizaciones, en el paso (c) aplicar un artículo de enfriamiento a la piel del paciente en la proximidad de dicha articulación logra una temperatura en el intervalo de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 27 °C para dicha piel. En determinadas realizaciones, en el paso (c) aplicar un artículo de enfriamiento a la piel del paciente en la proximidad de dicha articulación logra una temperatura en el intervalo de aproximadamente 27 °C a aproximadamente 29 °C para dicha piel. En determinadas realizaciones, en el paso (c) aplicar un artículo de enfriamiento a la piel del paciente en la proximidad de dicha articulación logra una temperatura en el intervalo de aproximadamente 29 °C a aproximadamente 30 °C para dicha piel.

enfriamiento a la piel del paciente en la proximidad de dicha articulación alcanza una temperatura de aproximadamente 26°C para dicha piel. En determinadas realizaciones, en el paso (c) aplicar un artículo de enfriamiento a la piel del paciente en la proximidad de dicha articulación alcanza una temperatura de aproximadamente 28°C para dicha piel. En determinadas realizaciones, en el paso (c) aplicar un artículo de enfriamiento a la piel del paciente en la proximidad de dicha articulación alcanza una temperatura de aproximadamente 29°C para dicha piel. En determinadas realizaciones, en el paso (c) aplicar un artículo de enfriamiento a la piel del paciente en la proximidad de dicha articulación alcanza una temperatura de aproximadamente 30°C para dicha piel.

realizaciones, el método comprende el paso (e) en el que se aplica un artículo de enfriamiento a la piel del paciente en la proximidad de dicha articulación y se consigue una temperatura de aproximadamente 13°C para dicha piel durante al menos 30 minutos. En determinadas realizaciones, el método comprende el paso (e) en el que se aplica un artículo de enfriamiento a la piel del paciente en la proximidad de dicha articulación y se consigue una temperatura de aproximadamente 14°C para dicha piel durante al menos 30 minutos. En determinadas realizaciones, el método comprende el paso (e) en el que se aplica un artículo de enfriamiento a la piel del paciente en la proximidad de dicha articulación y se consigue una temperatura de aproximadamente 15°C para dicha piel durante al menos 30 minutos. En determinadas realizaciones, el método comprende el paso (e) en el que se aplica un artículo de enfriamiento a la piel del paciente en la proximidad de dicha articulación y se consigue una temperatura de aproximadamente 16°C para dicha piel durante al menos 30 minutos. En determinadas realizaciones, el método comprende el paso (e) en el que se aplica un artículo de enfriamiento a la piel del paciente en la proximidad de dicha articulación y se consigue una temperatura de aproximadamente 17°C para dicha piel durante al menos 30 minutos. En determinadas realizaciones, el método comprende el paso (e) en el que se aplica un artículo de enfriamiento a la piel del paciente en la proximidad de dicha articulación y se consigue una temperatura de aproximadamente 18°C para dicha piel durante al menos 30 minutos. En determinadas realizaciones, el método comprende el paso (e) en el que se aplica un artículo de enfriamiento a la piel del paciente en la proximidad de dicha articulación y se consigue una temperatura de aproximadamente 19°C para dicha piel durante al menos 30 minutos. En determinadas realizaciones, el método comprende el paso (e) en el que se aplica un artículo de enfriamiento a la piel del paciente en la proximidad de dicha articulación y se consigue una temperatura de aproximadamente 20°C para dicha piel durante al menos 30 minutos. En determinadas realizaciones, el método comprende el paso (e) en el que se aplica un artículo de enfriamiento a la piel del paciente en la proximidad de dicha articulación y se consigue una temperatura de aproximadamente 21°C para dicha piel durante al menos 30 minutos. En determinadas realizaciones, el método comprende el paso (e) en el que se aplica un artículo de enfriamiento a la piel del paciente en la proximidad de dicha articulación y se consigue una temperatura de aproximadamente 22°C para dicha piel durante al menos 30 minutos. En determinadas realizaciones, el método comprende el paso (e) en el que se aplica un artículo de enfriamiento a la piel del paciente en la proximidad de dicha articulación y se consigue una temperatura de aproximadamente 23°C para dicha piel durante al menos 30 minutos. En determinadas realizaciones, el método comprende el paso (e) en el que se aplica un artículo de enfriamiento a la piel del paciente en la proximidad de dicha articulación y se consigue una temperatura de aproximadamente 24°C para dicha piel durante al menos 30 minutos. En determinadas realizaciones, el método comprende el paso (e) en el que se aplica un artículo de enfriamiento a la piel del paciente en la proximidad de dicha articulación y se consigue una temperatura de aproximadamente 25°C para dicha piel durante al menos 30 minutos. En determinadas realizaciones, el método comprende el paso (e) en el que se aplica un artículo de enfriamiento a la piel del paciente en la proximidad de dicha articulación y se consigue una temperatura de aproximadamente 26°C para dicha piel durante al menos 30 minutos. En determinadas realizaciones, el método comprende el paso (e) en el que se aplica un artículo de enfriamiento a la piel del paciente en la proximidad de dicha articulación y se consigue una temperatura de aproximadamente 27°C para dicha piel durante al menos 30 minutos. En determinadas realizaciones, el método comprende el paso (e) en el que se aplica un artículo de enfriamiento a la piel del paciente en la proximidad de dicha articulación y se consigue una temperatura de aproximadamente 28°C para dicha piel durante al menos 30 minutos. En determinadas realizaciones, el método comprende el paso (e) en el que se aplica un artículo de enfriamiento a la piel del paciente en la proximidad de dicha articulación y se consigue una temperatura de aproximadamente 29°C para dicha piel durante al menos 30 minutos.

45 En determinadas realizaciones, dicha duración es de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 60 minutos. En determinadas realizaciones, dicha duración es de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 90 minutos. En determinadas realizaciones, dicha duración es de aproximadamente 60 minutos a aproximadamente 90 minutos.

50 Decimosexto método

Los métodos anteriormente descritos que implican la administración de capsaicina se pueden usar análogamente para administrar a un paciente un compuesto que es un agonista del receptor vainilloide. Los agonistas del receptor vainilloide, como la capsaicina, frecuentemente producen una sensación transitoria de ardor tras su administración. 55 De esta forma, las técnicas de enfriamiento y la administración opcional de un agente anestésico local (por ejemplo, lidocaína) ofrecen beneficios cuando se administra un agonista del receptor vainilloide a un paciente. En consecuencia, una variación de los Métodos Primero a Decimoquinto descritos anteriormente en la que la capsaicina es el método se sustituye por un agonista del receptor vainilloide. Además, la caracterización adicional de cada uno del Primer al Decimoquinto métodos se reitera en este punto para la variación del Primer al Decimoquinto métodos descritos anteriormente en los que la capsaicina del método se ha sustituido por un agonista del receptor vainilloide.

Como ilustración de lo anterior, se describe un método para mejorar el dolor articular en un paciente humano, que comprende:

a. opcionalmente, aplicar un artículo de enfriamiento a la piel de un paciente humano en la proximidad de una articulación que necesite terapia para aliviar el dolor; a continuación

5 b. opcionalmente, administrar un agente anestésico local en dicha articulación; a continuación

c. aplicar durante al menos aproximadamente 10 minutos un artículo de enfriamiento a la piel del paciente próxima a dicha articulación, en el que el artículo de enfriamiento tiene una temperatura superficial exterior en un intervalo de aproximadamente 1 °C a aproximadamente 15 °C para su aplicación a la piel del paciente humano próxima a dicha articulación; a continuación

10 d. administrar mediante inyección en dicha articulación una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprenda un agonista del receptor vanilloide; y a continuación

15 e. opcionalmente, aplicar durante al menos aproximadamente 10 minutos un artículo de enfriamiento a la piel del paciente en la proximidad de dicha articulación, en el que el artículo de enfriamiento tiene una temperatura superficial exterior en el intervalo de aproximadamente 1 °C a aproximadamente 15 °C para su aplicación a la piel del paciente humano en la proximidad de dicha articulación;

20 para mejorar así el dolor articular en el paciente humano.

25 En determinadas realizaciones, el método comprende el paso (a), que consiste en aplicar un artículo de enfriamiento a la piel de un paciente humano en la proximidad de una articulación que necesita terapia para aliviar el dolor. En determinadas realizaciones, el método comprende el paso (b) que es administrar un agente anestésico local dentro de dicha articulación. En determinadas realizaciones, el método comprende el paso (e) que consiste en aplicar durante al menos aproximadamente 10 minutos un artículo de enfriamiento a la piel del paciente en la proximidad de dicha articulación, en el que el artículo de enfriamiento tiene una temperatura superficial exterior en el intervalo de aproximadamente 1 °C a aproximadamente 15 °C para su aplicación a la piel del paciente humano en la proximidad de dicha articulación.

30 Además, como ilustración de lo anterior, también se describe un método para mejorar el dolor articular en un paciente humano, que comprende:

35 a. opcionalmente, aplicar un artículo de enfriamiento a la piel de un paciente humano en la proximidad de una articulación que necesite terapia para aliviar el dolor; a continuación

b. opcionalmente, administrar un agente anestésico local en dicha articulación; a continuación

c. aplicar un artículo de enfriamiento a la piel del paciente en la proximidad de dicha articulación para alcanzar una temperatura comprendida entre 20 °C y 33 °C para el tejido o el fluido del interior de la articulación; a continuación

40 d. administrar mediante inyección en dicha articulación una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprenda un agonista del receptor vanilloide; y a continuación

45 e. opcionalmente, aplicar un artículo de enfriamiento sobre la piel del paciente cerca de dicha articulación, para aliviar así el dolor articular del paciente humano.

50 En determinadas realizaciones, el método comprende el paso (a), que consiste en aplicar un artículo de enfriamiento a la piel de un paciente humano en la proximidad de una articulación que necesita terapia para aliviar el dolor. En determinadas realizaciones, el método comprende el paso (b) que es administrar un agente anestésico local dentro de dicha articulación. En determinadas realizaciones, el método comprende el paso (e) que es aplicar un artículo de enfriamiento a la piel del paciente en la proximidad de dicha articulación.

55 Los agonistas del receptor vanilloide ejemplares incluyen, por ejemplo, capsaicina, resiniferatoxina, N-vanilinonanamidas, N-vanilsulfonamidas, N-vanilureas, N-vanililcarbamatos, N-[(fenil sustituido)metil]alquilamidas, metíleno sustituido N-[(fenil sustituido)metil]alkanamidas, N-[(fenil sustituido)metil]-cis-monosaturada alkenamidas, N-[(fenil sustituido)metil]diinsaturadas amidas, 3-hidroxiacetanilida, hidroxifenilacetamidas, pseudocapsaicina, dihidrocapsaicina, nordihidrocapsaicina anandamida, piperina, zingerona, warburganal, poligodal, aframodial, cinamodial, cinnamosmolida, cinnamolida, isovelleral, scalaradial, ancistrodial, beta-acaridial, merulidial y scutigeral. En determinadas realizaciones preferentes, el agonista del receptor vainilloide es resiniferatoxina.

III. APPLICACIONES TERAPÉUTICAS PARA EL DOLOR DEBIDO A UN NERVIO DOLOROSO

65 Se describen métodos para tratar el dolor debido a un nervio doloroso, tal como un neuroma intermetatarsiano, utilizando capsaicina inyectable y procedimientos para atenuar la sensación transitoria de ardor debido a la

administración de capsaicina. Los métodos proporcionan, de forma deseable, alivio del dolor debido al nervio doloroso durante un periodo de tiempo prolongado, tal como al menos aproximadamente 3 meses, 6 meses, 9 meses, o 1 año. Los métodos utilizan un artículo de enfriamiento, tal como un material de envoltorio enfriado mediante un fluido en circulación para reducir la temperatura del tejido a exponer a la capsaicina durante determinados periodos de tiempo, opcionalmente junto con la administración de un agente anestésico local. En una realización preferente, los métodos se utilizan para mejorar el dolor del neuroma intermetatarsiano en un paciente humano administrando capsaicina al tejido adyacente al neuroma intermetatarsiano mediante un protocolo que aplica un artículo de enfriamiento a una superficie exterior del pie del paciente que presenta dolor del neuroma intermetatarsiano antes y después de la administración de capsaicina, tal como cuando el artículo de enfriamiento tiene una temperatura de superficie exterior en el intervalo de aproximadamente 5 °C a aproximadamente 15 °C, y más preferiblemente de aproximadamente 5 °C a aproximadamente 10 °C, para su aplicación a la superficie exterior del pie del paciente. A continuación se describen diversos aspectos y realizaciones de los métodos.

15 Primer Método

Se describe un método para mejorar el dolor debido a un neuroma intermetatarsiano en un paciente humano, en el que el método comprende:

- 20 a. aplicar durante aproximadamente 15 minutos un artículo de enfriamiento a la piel de un paciente humano en la proximidad de un neuroma intermetatarsiano que necesite un tratamiento para el alivio del dolor, en el que el artículo de enfriamiento tenga una temperatura superficial exterior en un intervalo de aproximadamente 5 °C a aproximadamente 15 °C para su aplicación al pie del paciente; a continuación
- 25 b. administrar mediante inyección en el tejido adyacente al neuroma intermetatarsiano una composición farmacéutica que comprenda un único agente para el alivio del dolor seleccionado del grupo que consiste en lidocaína y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con el fin de administrar una dosis de lidocaína en un intervalo de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 50 mg;
- 30 c. aplicar durante aproximadamente 30 minutos un artículo de enfriamiento a la piel del paciente humano en la proximidad del neuroma intermetatarsiano que necesita tratamiento para el alivio del dolor, en el que el artículo de enfriamiento tiene una temperatura superficial exterior en un intervalo de aproximadamente 5 °C a aproximadamente 15 °C para su aplicación al pie del paciente; a continuación
- 35 d. administrar por inyección en el tejido adyacente al neuroma intermetatarsiano capsaicina en una cantidad de aproximadamente 100 µg a aproximadamente 300 µg; y a continuación
- 40 e. aplicar durante al menos aproximadamente 30 minutos un artículo de enfriamiento sobre la piel del paciente próximo al neuroma intermetatarsiano, en el que el artículo de enfriamiento tiene una temperatura superficial exterior en un intervalo de aproximadamente 5 °C a aproximadamente 15 °C para su aplicación en el pie del paciente;

para mejorar de esta forma el dolor debido a un neuroma intermetatarsiano del paciente humano.

45 Segundo Método

Se describe un método para atenuar la sensación transitoria de ardor debido a la inyección de capsaicina en el tejido adyacente a un neuroma intermetatarsiano en un paciente humano, en el que el método comprende:

- 50 a. aplicar durante aproximadamente 15 minutos un artículo de enfriamiento a la piel de un paciente humano en la proximidad de un neuroma intermetatarsiano que necesite un tratamiento para el alivio del dolor, en el que el artículo de enfriamiento tenga una temperatura superficial exterior en un intervalo de aproximadamente 5 °C a aproximadamente 15 °C para su aplicación al pie del paciente; a continuación
- 55 b. administrar mediante inyección en el tejido adyacente al neuroma intermetatarsiano una composición farmacéutica que comprenda un único agente para el alivio del dolor seleccionado del grupo que consiste en lidocaína y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con el fin de administrar una dosis de lidocaína en un intervalo de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 50 mg;
- 60 c. aplicar durante aproximadamente 30 minutos un artículo de enfriamiento a la piel del paciente humano en la proximidad del neuroma intermetatarsiano que necesita tratamiento para el alivio del dolor, en el que el artículo de enfriamiento tiene una temperatura superficial exterior en un intervalo de aproximadamente 5 °C a aproximadamente 15 °C para su aplicación al pie del paciente; a continuación
- 65 d. administrar por inyección en el tejido adyacente al neuroma intermetatarsiano capsaicina en una cantidad de aproximadamente 100 µg a aproximadamente 300 µg; y a continuación

- 5 e. aplicar durante al menos aproximadamente 30 minutos un artículo de enfriamiento sobre la piel del paciente próxima al neuroma intermetatarsiano, en el que el artículo de enfriamiento tiene una temperatura superficial exterior en un intervalo de aproximadamente 5 °C a aproximadamente 15 °C para su aplicación en el pie del paciente;
- para atenuar de esta forma la sensación transitoria de ardor debido a la inyección de capsaicina en el tejido adyacente al neuroma intermetatarsiano.

10 Tercer Método

Se describe un método para mejorar el dolor debido a un neuroma intermetatarsiano en un paciente humano, en el que el método comprende:

- 15 a. aplicar un artículo de enfriamiento a la piel de un paciente humano en la proximidad de un neuroma intermetatarsiano que necesite terapia para el alivio del dolor; a continuación
- 20 b. administrar mediante inyección en el tejido adyacente al neuroma intermetatarsiano una composición farmacéutica que comprenda un único agente para el alivio del dolor seleccionado del grupo que consiste en lidocaína y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con el fin de administrar una dosis de lidocaína en un intervalo de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 50 mg;
- 25 c. aplicar un artículo de enfriamiento a la piel de un paciente humano en la proximidad de un neuroma intermetatarsiano que necesite un tratamiento para el alivio del dolor para alcanzar una temperatura en un intervalo de aproximadamente 26 °C a aproximadamente 33 °C para el tejido en la proximidad del neuroma intermetatarsiano;
- 30 d. administrar por inyección en el tejido adyacente al neuroma intermetatarsiano capsaicina en una cantidad de aproximadamente 100 µg a aproximadamente 300 µg; y a continuación
- 35 e. aplicar un artículo de enfriamiento a la piel del paciente humano en la proximidad del neuroma intermetatarsiano que necesita terapia para el alivio del dolor;
- para mejorar así el dolor debido al neuroma intermetatarsiano en el paciente humano.

35 Cuarto Método

También se describe un método para atenuar la sensación transitoria de ardor debido a la inyección de capsaicina en el tejido adyacente a un neuroma intermetatarsiano, en el que el método comprende:

- 40 a. aplicar un artículo de enfriamiento a la piel de un paciente humano en la proximidad de un neuroma intermetatarsiano que necesite terapia para el alivio del dolor; a continuación
- 45 b. administrar mediante inyección en el tejido adyacente al neuroma intermetatarsiano una composición farmacéutica que comprenda un único agente para el alivio del dolor seleccionado del grupo que consiste en lidocaína y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con el fin de administrar una dosis de lidocaína en un intervalo de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 50 mg;
- 50 c. aplicar un artículo de enfriamiento a la piel de un paciente humano en la proximidad de un neuroma intermetatarsiano que necesite un tratamiento para el alivio del dolor para alcanzar una temperatura en un intervalo de aproximadamente 26 °C a aproximadamente 33 °C para el tejido en la proximidad del neuroma intermetatarsiano;
- 55 d. administrar por inyección en el tejido adyacente al neuroma intermetatarsiano capsaicina en una cantidad de aproximadamente 100 µg a aproximadamente 300 µg; y a continuación
- e. aplicar un artículo de enfriamiento a la piel del paciente humano en la proximidad del neuroma intermetatarsiano que necesita terapia para el alivio del dolor;
- 60 para atenuar de esta forma la sensación transitoria de ardor debido a la inyección de capsaicina en el tejido adyacente a un neuroma intermetatarsiano.

Quinto Método

- 65 Se describe un método para mejorar el dolor debido a un neuroma intermetatarsiano en un paciente humano, en el que el método comprende:

- 5 a. aplicar durante al menos aproximadamente 10 minutos un artículo de enfriamiento a la piel de un paciente humano en la proximidad de un neuroma intermetatarsiano que necesite un tratamiento para el alivio del dolor, en el que el artículo de enfriamiento tenga una temperatura superficial exterior en el intervalo de aproximadamente 1 °C a aproximadamente 15 °C; a continuación
- 10 b. administrar mediante inyección en el neuroma intermetatarsiano o en el tejido en la proximidad de al neuroma intermetatarsiano una cantidad terapéuticamente eficaz de capsaicina; y a continuación
- 15 c. opcionalmente, aplicar durante al menos aproximadamente 10 minutos un artículo de enfriamiento sobre la piel del paciente en la proximidad del neuroma intermetatarsiano, en el que el artículo de enfriamiento tiene una temperatura superficial exterior en el intervalo de aproximadamente 1 °C a aproximadamente 15 °C ;
- para mejorar de esta forma el dolor debido al neuroma intermetatarsiano del paciente humano.

Sexto Método

- 20 También se describe un método para atenuar la sensación transitoria de ardor debido a la inyección de capsaicina en el tejido adyacente a un neuroma intermetatarsiano en un paciente humano, en el que el método comprende:
- 25 a. aplicar durante al menos aproximadamente 10 minutos un artículo de enfriamiento a la piel de un paciente humano en la proximidad de un neuroma intermetatarsiano que necesite un tratamiento para el alivio del dolor, en el que el artículo de enfriamiento tenga una temperatura superficial exterior en el intervalo de aproximadamente 1 °C a aproximadamente 15 °C; a continuación
- 30 b. administrar por inyección en el tejido en la proximidad del neuroma intermetatarsiano una cantidad terapéuticamente eficaz de capsaicina; y a continuación
- 35 c. opcionalmente, aplicar durante al menos aproximadamente 10 minutos un artículo de enfriamiento sobre la piel del paciente en la proximidad del neuroma intermetatarsiano, en el que el artículo de enfriamiento tiene una temperatura superficial exterior en el intervalo de aproximadamente 1 °C a aproximadamente 15 °C ;
- para atenuar así la sensación transitoria de ardor debido a la inyección de capsaicina en el tejido en la proximidad de un neuroma intermetatarsiano.

Séptimo Método

- 40 Se describe un método para mejorar el dolor debido a un neuroma intermetatarsiano en un paciente humano, en el que el método comprende:
- 45 a. aplicar un artículo de enfriamiento a la piel de un paciente humano en la proximidad de un neuroma intermetatarsiano que necesite un tratamiento para el alivio del dolor para alcanzar una temperatura en el intervalo de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 33 °C para el tejido en la proximidad del neuroma intermetatarsiano; a continuación
- 50 b. administrar por inyección en el tejido en la proximidad del neuroma intermetatarsiano una cantidad terapéuticamente eficaz de capsaicina; y a continuación
- 55 c. opcionalmente, aplicar un artículo de enfriamiento sobre la piel del paciente en la proximidad del neuroma intermetatarsiano;
- para mejorar así el dolor debido al neuroma intermetatarsiano en el paciente humano.

Octavo Método

- 60 También se describe un método para atenuar la sensación transitoria de ardor debido a la inyección de capsaicina en el tejido en la proximidad de un neuroma intermetatarsiano, en el que el método comprende:
- 65 a. aplicar un artículo de enfriamiento a la piel de un paciente humano en la proximidad de un neuroma intermetatarsiano que necesite un tratamiento para el alivio del dolor para alcanzar una temperatura en el intervalo de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 33 °C para el tejido en la proximidad del neuroma intermetatarsiano; a continuación

- b. administrar por inyección en el tejido en la proximidad del neuroma intermetatarsiano una cantidad terapéuticamente eficaz de capsaicina; y a continuación
- 5 c. opcionalmente, aplicar un artículo de enfriamiento sobre la piel del paciente en la proximidad del neuroma intermetatarsiano;
- para atenuar de esta forma la sensación transitoria de ardor debido a la inyección de capsaicina en el tejido cercano al neuroma intermetatarsiano.

10 Rasgos Ejemplares del Primero a Octavo Método que Implican el Uso de Capsaicina Junto con el Tratamiento de un Neuroma Intermetatarsal

15 Los métodos primero a octavo anteriores que implican el uso de capsaicina junto con el tratamiento de un neuroma se pueden caracterizar además por rasgos adicionales, tales como la dosis de capsaicina, caracterización de la temperatura de la superficie del artículo de enfriamiento, dosis de lidocaína, caracterización de la composición farmacéutica que comprende un único agente para el alivio del dolor, y similares. Se proporciona a continuación una descripción más completa de dichos rasgos.

20 *Dosis de Capsaicina*

25 El método se puede caracterizar adicionalmente según la dosis de capsaicina administrada al paciente. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, la dosis de capsaicina está en un intervalo de aproximadamente 100 µg a aproximadamente 300 µg de capsaicina. En determinadas realizaciones, la dosis de capsaicina está en un intervalo de aproximadamente 150 µg a aproximadamente 250 µg de capsaicina. En determinadas realizaciones, la primera dosis de capsaicina es de aproximadamente 200 µg de capsaicina.

Numero Total de Dosis de Capsaicina

30 Los métodos se pueden caracterizar adicionalmente según el número total de dosis de capsaicina administrada al paciente. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, a lo largo de 1 año, el paciente no recibe más de cuatro dosis de capsaicina mediante inyección en el espacio intermetatarsiano del paciente que tiene un neuroma intermetatarsiano. En determinadas realizaciones, a lo largo de 1 año, el paciente no recibe más de tres dosis de capsaicina mediante inyección en el espacio intermetatarsiano del paciente que tiene un neuroma intermetatarsiano. En determinadas realizaciones, a lo largo de 1 año, el paciente no recibe más de dos dosis de capsaicina mediante inyección en el espacio intermetatarsiano del paciente que tiene un neuroma intermetatarsiano.

35 Los métodos pueden también caracterizarse según el número de dosis adicionales de capsaicina administradas al paciente con posterioridad a la segunda dosis de capsaicina. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, el paciente recibe al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 15, 20, 25, o 30 dosis adicionales de capsaicina con posterioridad a la segunda dosis de capsaicina. En determinadas realizaciones, el paciente recibe de 1 a 3, 1 a 5, 1 a 10, 5 a 10, 5 a 15, 10 a 15, 10 a 20, 15 a 20, o 15 a 25 dosis adicionales de capsaicina con posterioridad a la segunda dosis de capsaicina. En determinadas realizaciones preferentes, el paciente recibe al menos dos dosis adicionales de capsaicina con posterioridad a la segunda dosis de capsaicina. En otras realizaciones más, el paciente recibe al menos cuatro dosis adicionales de capsaicina con posterioridad a la segunda dosis de capsaicina. En otras realizaciones más, el paciente recibe al menos seis dosis adicionales de capsaicina con posterioridad a la segunda dosis de capsaicina.

40 Los pacientes pueden continuar recibiendo capsaicina mediante inyección para mejorar el dolor debido a un neuroma intermetatarsiano durante muchos meses e incluso muchos años siempre que sea médica mente prudente, siempre que la terapia para alivio del dolor sea bien tolerada y mejore suficientemente el dolor.

Duración del Alivio del Dolor

45 Los métodos se pueden caracterizar adicionalmente según la duración en la que mejora el dolor debido al neuroma intermetatarsiano. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, el dolor mejora durante un periodo de al menos 4 meses. En determinadas realizaciones, el dolor mejora durante un periodo de al menos 5 meses. En determinadas realizaciones, el dolor mejora durante un periodo de al menos 6 meses. En determinadas realizaciones, el dolor mejora durante un periodo de al menos 7 meses. En determinadas realizaciones, el dolor mejora durante un periodo de al menos 8 meses. En determinadas realizaciones, el dolor mejora durante un periodo de al menos 9 meses. En determinadas realizaciones, el dolor mejora durante un periodo de al menos 10 meses. En determinadas realizaciones, el dolor mejora durante un periodo de al menos 11 meses. En determinadas realizaciones, el dolor mejora durante un periodo de al menos 12 meses. En otras realizaciones más, el dolor mejora durante un periodo de aproximadamente 3 meses a aproximadamente 6 meses, de aproximadamente 3 meses a aproximadamente 9 meses, de aproximadamente 3 meses a aproximadamente 12 meses, de aproximadamente 3 meses a

aproximadamente 24 meses, de aproximadamente 6 meses a aproximadamente 12 meses, de aproximadamente 6 meses a aproximadamente 24 meses o de aproximadamente 12 meses a aproximadamente 24 meses.

Temperatura de la Superficie del Artículo de Enfriamiento para su aplicación al Pie del Paciente

- 5 Los métodos se pueden caracterizar adicionalmente según la temperatura de la superficie del artículo de enfriamiento para su aplicación al pie del paciente. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, el artículo de enfriamiento tiene una temperatura superficial exterior en el intervalo de aproximadamente 6 °C a aproximadamente 13 °C para su aplicación en el pie del paciente. En determinadas realizaciones, el artículo de enfriamiento tiene una temperatura superficial exterior en el intervalo de aproximadamente 7 °C a aproximadamente 13 °C para su aplicación en el pie del paciente. En determinadas realizaciones, el artículo de enfriamiento tiene una temperatura superficial exterior en el intervalo de aproximadamente 7 °C a aproximadamente 10 °C para su aplicación en el pie del paciente. En determinadas realizaciones, el artículo de enfriamiento tiene una temperatura superficial exterior en el intervalo de aproximadamente 5 °C a aproximadamente 10 °C para su aplicación en el pie del paciente. En determinadas realizaciones, el artículo de enfriamiento tiene una temperatura superficial exterior en el intervalo de aproximadamente 8 °C a aproximadamente 10 °C para su aplicación en el pie del paciente. En determinadas realizaciones, el artículo de enfriamiento tiene una temperatura superficial exterior en el intervalo de aproximadamente 6 °C a aproximadamente 8 °C para su aplicación en el pie del paciente. En determinadas realizaciones, el artículo de enfriamiento tiene una temperatura superficial exterior en el intervalo de aproximadamente 5 °C a aproximadamente 8 °C para su aplicación en el pie del paciente. En determinadas realizaciones, el artículo de enfriamiento tiene una temperatura superficial exterior en el intervalo de aproximadamente 5 °C a aproximadamente 7 °C para su aplicación en el pie del paciente.

10

15

20

25

30

35

En determinadas realizaciones, el artículo de enfriamiento tiene una temperatura superficial exterior de aproximadamente 12 °C para su aplicación en el pie del paciente. En determinadas realizaciones, el artículo de enfriamiento tiene una temperatura superficial exterior de aproximadamente 11 °C para su aplicación en el pie del paciente. En determinadas realizaciones, el artículo de enfriamiento tiene una temperatura superficial exterior de aproximadamente 10 °C para su aplicación en el pie del paciente. En determinadas realizaciones, el artículo de enfriamiento tiene una temperatura superficial exterior de aproximadamente 9 °C para su aplicación en el pie del paciente. En determinadas realizaciones, el artículo de enfriamiento tiene una temperatura superficial exterior de aproximadamente 8 °C para su aplicación en el pie del paciente. En determinadas realizaciones, el artículo de enfriamiento tiene una temperatura superficial exterior de aproximadamente 7 °C para su aplicación en el pie del paciente. En determinadas realizaciones, el artículo de enfriamiento tiene una temperatura superficial exterior de aproximadamente 6 °C para su aplicación en el pie del paciente. En determinadas realizaciones, el artículo de enfriamiento tiene una temperatura superficial exterior de aproximadamente 5 °C para su aplicación en el pie del paciente.

Temperatura del Tejido en la Proximidad del Neurinoma Intermetatarsiano.

- 40 Los métodos se pueden caracterizar adicionalmente según la temperatura del tejido en la proximidad del neuroma intermetatarsiano que va a recibir o ha recibido la capsaicina de acuerdo con el método. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, en el paso (e) el tejido en la proximidad del neuroma intermetatarsiano se mantiene a una temperatura en el intervalo de 26 °C a aproximadamente 33 °C durante al menos 30 minutos. En determinadas realizaciones, en el paso (e) el tejido en la proximidad del neuroma intermetatarsiano se mantiene a una temperatura en el intervalo de 26 °C a aproximadamente 33 °C durante un tiempo comprendido entre aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 90 minutos . En determinadas realizaciones, en el paso (e) el tejido en la proximidad del neuroma intermetatarsiano se mantiene a una temperatura en el intervalo de 26 °C a aproximadamente 28 °C durante al menos 30 minutos. En determinadas realizaciones, en el paso (e), el tejido en la proximidad del neuroma intermetatarsiano se mantiene a una temperatura en el intervalo de 26 °C a aproximadamente 28 °C durante un tiempo comprendido entre aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 90 minutos. En determinadas realizaciones, en el paso (e) el tejido en la proximidad del neuroma intermetatarsiano se mantiene a una temperatura en el intervalo de 28 °C a aproximadamente 30 °C durante al menos 30 minutos. En Determinadas realizaciones, en el paso (e), el tejido en la proximidad de neuroma intermetatarsiano se mantiene a una temperatura en el intervalo de 28°C a aproximadamente 30°C durante un tiempo comprendido entre aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 90 minutos. En determinadas realizaciones, en el paso (e) el tejido en la proximidad del neuroma intermetatarsiano se mantiene a una temperatura en el intervalo de 30°C a aproximadamente 32°C durante al menos 30 minutos. En Determinadas realizaciones, en el paso (e), el tejido en la proximidad de neuroma intermetatarsiano se mantiene a una temperatura en el intervalo de 30°C a aproximadamente 32°C durante un tiempo comprendido entre aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 90 minutos. En determinadas realizaciones, en el paso (e) el tejido en la proximidad del neuroma intermetatarsiano se mantiene a una temperatura de aproximadamente 26°C durante al menos 30 minutos. En determinadas realizaciones, en el paso (e) el tejido en la proximidad del neuroma intermetatarsiano se mantiene a una temperatura de aproximadamente 26 °C durante un tiempo comprendido entre aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 90 minutos. En determinadas realizaciones, en el paso (e) el tejido en la proximidad del neuroma intermetatarsiano se mantiene a una temperatura de aproximadamente 27°C durante al menos 30 minutos. En determinadas realizaciones, en el paso (e) el tejido en proximidad del neuroma intermetatarsiano se mantiene a

una temperatura de aproximadamente 27°C durante un tiempo comprendido entre aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 90 minutos. En determinadas realizaciones, en el paso (e) el tejido en la proximidad del neuroma intermetatarsiano se mantiene a una temperatura de aproximadamente 28°C durante al menos 30 minutos. En determinadas realizaciones, en el paso (e) el tejido en proximidad del neuroma intermetatarsiano se mantiene a una temperatura de aproximadamente 28°C durante un tiempo comprendido entre aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 90 minutos. En determinadas realizaciones, en el paso (e) el tejido en la proximidad del neuroma intermetatarsiano se mantiene a una temperatura de aproximadamente 29°C durante al menos 30 minutos. En determinadas realizaciones, en el paso (e) el tejido en proximidad del neuroma intermetatarsiano se mantiene a una temperatura de aproximadamente 29°C durante un tiempo comprendido entre aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 90 minutos. En determinadas realizaciones, en el paso (e) el tejido en la proximidad del neuroma intermetatarsiano se mantiene a una temperatura de aproximadamente 30°C durante al menos 30 minutos. En determinadas realizaciones, en el paso (e) el tejido en proximidad del neuroma intermetatarsiano se mantiene a una temperatura de aproximadamente 30°C durante un tiempo comprendido entre aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 90 minutos. En determinadas realizaciones, en el paso (e) el tejido en la proximidad del neuroma intermetatarsiano se mantiene a una temperatura de aproximadamente 31°C durante al menos 30 minutos. En determinadas realizaciones, en el paso (e) el tejido en proximidad del neuroma intermetatarsiano se mantiene a una temperatura de aproximadamente 31°C durante un tiempo comprendido entre aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 90 minutos. En determinadas realizaciones, en el paso (e) el tejido en la proximidad del neuroma intermetatarsiano se mantiene a una temperatura de aproximadamente 32°C durante al menos 30 minutos. En determinadas realizaciones, en el paso (e) el tejido en proximidad del neuroma intermetatarsiano se mantiene a una temperatura de aproximadamente 32°C durante un tiempo comprendido entre aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 90 minutos. En determinadas realizaciones, en el paso (e) el tejido en la proximidad del neuroma intermetatarsiano se mantiene a una temperatura de aproximadamente 33°C durante al menos 30 minutos. En determinadas realizaciones, en el paso (e) el tejido en proximidad del neuroma intermetatarsiano se mantiene a una temperatura de aproximadamente 33°C durante un tiempo comprendido entre aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 90 minutos. El término proximidad se entiende desde el punto de vista que los médicos entienden en la técnica y puede ser, por ejemplo, un tejido a 2 mm, 3 mm, 4 mm, 5 mm, 6 mm, o 7 mm, del neuroma intermetatarsiano.

En determinadas realizaciones, el paso (c) comprende enfriar el tejido en la proximidad del neuroma intermetatarsiano a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 26°C a aproximadamente 28°C. En determinadas realizaciones, el paso (c) comprende enfriar el tejido en la proximidad del neuroma intermetatarsiano a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 28°C a aproximadamente 30°C. En determinadas realizaciones, el paso (c) comprende enfriar el tejido en la proximidad del neuroma intermetatarsiano a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 30°C a aproximadamente 32°C. En determinadas realizaciones, el paso (c) comprende enfriar el tejido en la proximidad del neuroma intermetatarsiano a una temperatura de aproximadamente 26°C. En determinadas realizaciones, el paso (c) comprende enfriar el tejido en la proximidad del neuroma intermetatarsiano a una temperatura de aproximadamente 27°C. En determinadas realizaciones, el paso (c) comprende enfriar el tejido próximo del neuroma intermetatarsiano a una temperatura de aproximadamente 28°C. En determinadas realizaciones, el paso (c) comprende enfriar el tejido próximo del neuroma intermetatarsiano a una temperatura de aproximadamente 29°C. En determinadas realizaciones, el paso (c) comprende enfriar el tejido en la proximidad del neuroma intermetatarsiano a una temperatura de aproximadamente 30°C. En determinadas realizaciones, el paso (c) comprende enfriar el tejido en la proximidad del neuroma intermetatarsiano a una temperatura de aproximadamente 31°C. En determinadas realizaciones, el paso (c) comprende enfriar el tejido en la proximidad del neuroma intermetatarsiano a una temperatura de aproximadamente 32°C. En determinadas realizaciones, el paso (c) comprende enfriar el tejido en la proximidad del neuroma intermetatarsiano a una temperatura de aproximadamente 33°C. En determinadas realizaciones, el paso (c) comprende enfriar el tejido en la proximidad del neuroma intermetatarsiano a una temperatura de aproximadamente 29°C.

50 Duración del Enfriamiento en el Paso (e)

Los métodos se pueden caracterizar adicionalmente según la duración del enfriamiento en el paso (e). Por ejemplo, en determinadas realizaciones, la duración del paso (e) es de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 60 minutos. En determinadas realizaciones, la duración del paso (e) es de aproximadamente 60 minutos a aproximadamente 90 minutos. En determinadas realizaciones, la duración del paso (e) es de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 60 minutos, de aproximadamente 60 minutos a aproximadamente 90 minutos, de aproximadamente 90 minutos a aproximadamente 120 minutos o de aproximadamente 120 minutos a aproximadamente 180 minutos.

60 Procedimiento Adicional para Reducir la Sensación de Ardor Transitoria

Los métodos se pueden caracterizar adicionalmente según la presencia o ausencia de un procedimiento adicional para reducir la sensación transitoria de ardor producida por la capsaicina. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, además de los procedimientos definidos en los pasos (a), (b), (c), (d) y (e), el método no contiene ningún procedimiento que reduzca la sensación transitoria de ardor que experimenta el paciente debido a la

5 administración de capsaicina. En determinadas realizaciones, además de los procedimientos definidos en los pasos (a), (b), (c), (d) y (e), el método no contiene ningún procedimiento que reduzca el dolor debido al neuroma intermetatarsiano. En determinadas realizaciones, además de la administración de (i) el agente anestésico local y (ii) la composición farmacéutica que comprende capsaicina, el paciente no recibe ninguna otra medicina para el alivio del dolor.

Magnitud de la Sensación de Ardor Transitoria Debido a la Capsaicina

10 Los métodos se pueden caracterizar adicionalmente según la magnitud de la sensación transitoria de ardor debido a la capsaicina. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, el paciente experimenta la sensación transitoria de ardor en un nivel no superior al nivel uno en una escala analógica visual comprendida de cero a cuatro (es decir, (0) nada, (1) leve, (2) moderado, (3) moderadamente intenso y (4) intenso), debido a la administración de la composición farmacéutica que comprende capsaicina. En determinadas realizaciones, el paciente experimenta la sensación transitoria de ardor en un nivel no superior al nivel dos en una escala analógica visual comprendida de cero a cuatro (es decir, (0) nada, (1) leve, (2) moderado, (3) moderadamente intenso y (4) intenso), debido a la administración de la composición farmacéutica que comprende capsaicina. En determinadas realizaciones, la sensación transitoria de ardor se evalúa aproximadamente 10 minutos después de administrar la composición farmacéutica que comprende capsaicina. En determinadas realizaciones, la sensación transitoria de ardor se evalúa aproximadamente 30 minutos después de administrar la composición farmacéutica que comprende capsaicina. En determinadas realizaciones, la sensación transitoria de ardor se evalúa aproximadamente 60 minutos después de administrar la composición farmacéutica que comprende capsaicina. En determinadas realizaciones, la sensación transitoria de ardor se evalúa aproximadamente 120 minutos después de administrar la composición farmacéutica que comprende capsaicina.

15

20

25 *Caracterización del Artículo de Enfriamiento*

30 Los métodos se pueden caracterizar adicionalmente según los rasgos del artículo de enfriamiento. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, el artículo de enfriamiento es un material de envoltorio enfriado mediante un fluido en circulación. En determinadas realizaciones, el artículo de enfriamiento es un envoltorio textil enfriado mediante un fluido en circulación. En determinadas realizaciones, el artículo de enfriamiento es un paquete de gel al menos parcialmente congelado. En determinadas realizaciones, el artículo de enfriamiento cubre al menos un 10% de la superficie externa del pie del paciente. En determinadas realizaciones, el artículo de enfriamiento cubre al menos un 20% de la superficie externa del pie del paciente. En determinadas realizaciones, el artículo de enfriamiento cubre al menos un 30% de la superficie externa del pie del paciente. En determinadas realizaciones, el artículo de enfriamiento cubre al menos un 50% de la superficie externa del pie del paciente. En determinadas realizaciones, el artículo de enfriamiento cubre al menos un 70% de la superficie externa del pie del paciente. En determinadas realizaciones, el artículo de enfriamiento cubre al menos un 80% de la superficie externa del pie del paciente. En determinadas realizaciones, el artículo de enfriamiento cubre al menos un 90% de la superficie externa del pie del paciente. En determinadas realizaciones, el artículo de enfriamiento cubre al menos un 95% de la superficie externa del pie del paciente.

35

40

Capsaicina

45 La capsaicina tiene el nombre químico *N*-(4-hidroxi-3-metoxifenil)metil]-8-metilnon-6-enamida y, debido a la presencia de un doble enlace C-C puede existir como una mezcla de isómeros cis y trans. El método se puede caracterizar adicionalmente según la pureza isomérica de la capsaicina administrada al paciente. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, la capsaicina es una mezcla de cis-capsaicina y trans-capsaicina que contiene al menos un 95% en peso de trans-capsaicina. En determinadas realizaciones, la capsaicina es una mezcla de cis-capsaicina y trans-capsaicina que contiene al menos un 98 % en peso de trans-capsaicina. En determinadas realizaciones, la capsaicina es una mezcla de cis-capsaicina y trans-capsaicina que contiene al menos un 99 % en peso de trans-capsaicina.

50

Formulaciones para Inyección

55 Los métodos se pueden caracterizar adicionalmente según la formulación usada para administrar capsaicina al paciente. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, la capsaicina se administra en forma de una formulación farmacéutica líquida inyectable que comprende un transportador farmacéuticamente aceptable para su inyección en un paciente. En determinadas realizaciones, la formulación farmacéutica líquida inyectable comprende agua, capsaicina, y poli(etilenglicol). En determinadas realizaciones adicionales, la formulación farmacéutica líquida inyectable consiste esencialmente en agua, capsaicina, y un poli(etilenglicol).

60

65 Las formulaciones se pueden caracterizar adicionalmente según el poli(etilenglicol) utilizado en la formulación, tal como cuando el poli(etilenglicol) tiene un peso molecular promedio en número de aproximadamente 250 g/mol a aproximadamente 350 g/mol. En determinadas realizaciones, el poli(etilenglicol) tiene un peso molecular promedio en número de aproximadamente 300 g/mol.

5 Las formulaciones se pueden caracterizar adicionalmente según la cantidad de poli(etilenglicol) utilizada en la formulación tal como cuando el poli(etilenglicol) está presente en una cantidad en un intervalo de aproximadamente 25 % a aproximadamente 35 % en peso de la formulación farmacéutica. En determinadas realizaciones, el poli(etilenglicol) está presente en una cantidad de aproximadamente un 30 % en peso de la formulación farmacéutica.

Volumen de la Dosis Unitaria de Formulación Líquida Administrada al Paciente

10 Los métodos se pueden caracterizar adicionalmente según la cantidad de la formulación administrada al paciente por inyección. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, la primera dosis de capsaicina, la segunda dosis de capsaicina y cualquier dosis adicional de capsaicina son individualmente una formulación farmacéutica líquida inyectable que tiene un volumen en el intervalo de aproximadamente 1 a 3 ml. En otras realizaciones, la primera dosis de capsaicina, la segunda dosis de capsaicina y cualquier dosis adicional de capsaicina son individualmente una formulación farmacéutica líquida inyectable que tiene un volumen de aproximadamente 2 ml.

15 15 En determinadas realizaciones diferentes, el volumen administrado puede ser menor, tal como cuando se administra a un paciente pediátrico. En determinadas realizaciones, la primera dosis de capsaicina, la segunda dosis de capsaicina y cualquier dosis adicional de capsaicina son individualmente una formulación farmacéutica líquida inyectable que tiene un volumen en el intervalo de aproximadamente 0.25 a 2 ml, 0.25 a 1 ml, 0.5 a 1 ml o de 0.5 a 1.5 ml.

Procedimiento de inyección

20 25 Los métodos se pueden caracterizar adicionalmente según la identidad del tejido en el que se inyecta la capsaicina. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, cualquier dosis de capsaicina se inyecta en el tejido adyacente al neuroma intermetatarsiano, por lo que el instrumento médico que lleva a cabo la inyección no penetra en el neuroma intermetatarsiano. Se entiende que la capsaicina inyectada puede difundirse a través del tejido adyacente al neuroma intermetatarsiano para alcanzar el neuroma intermetatarsiano. El personal médico que lleva a cabo la inyección puede usar la formación de imágenes mediante ultrasonidos como ayuda para guiar el instrumento médico (por ejemplo, una jeringa) utilizado para administrar la formulación que contiene capsaicina; este procedimiento ayuda a asegurar que el instrumento médico que lleva a cabo la inyección no penetra en el neuroma intermetatarsiano sino más bien administra la capsaicina al tejido adyacente al neuroma intermetatarsiano de tal manera que la capsaicina puede entrar en contacto con el neuroma intermetatarsiano difundiéndose a través del tejido adyacente al neuroma intermetatarsiano.

30 35 *Evitar el calor*

40 45 Los métodos se pueden caracterizar adicionalmente según las actividades que debe evitar el paciente tras administrarse la capsaicina. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, el paciente no expone el área que recibe una dosis de capsaicina al calor durante un periodo de al menos 24 horas después de la administración de la dosis de capsaicina.

Identidad del Agente Anestésico Local

50 55 Cuando el método se refiere a administrar un agente anestésico local, el método se puede caracterizar adicionalmente según la identidad del agente anestésico local. Si el método no dice nada sobre la administración de un agente anestésico local, entonces una realización adicional se refiere a una realización en la que se administra un agente anestésico local al paciente inmediatamente antes de inyectar la capsaicina con el fin de aliviar cualquier dolor experimentado por el paciente debido a la administración de la capsaicina.

60 65 El agente anestésico local puede ser, por ejemplo, un analgésico de caína. Los analgésicos de caína ejemplares incluyen, por ejemplo, lidocaína, dibucaina, bupivacaína, ropivacaína, etidocaína, tetracaína, procaína, clorocaína, prilocaina, mepivacaína, xilocaina, 2-cloroprocaína, y las sales farmacéuticamente aceptables de las mismas. En determinadas realizaciones, el agente anestésico local es lidocaína o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

70 La dosis del anestésico local dependerá del anestésico que se administra así como del sitio donde se administra el anestésico local. Por ejemplo, en realizaciones donde el anestésico local se administra mediante un bloqueo regional (por ejemplo, un bloqueo de tobillo), la dosis del anestésico puede estar en el intervalo de aproximadamente 1 ml hasta aproximadamente 30 ml de una solución al 1 % de agente anestésico (por ejemplo, lidocaína). En otras realizaciones, se puede administrar una dosis de hasta 5 mg/kg de una solución que contiene 0.25 % a 5 % de agente anestésico (por ejemplo, lidocaína) como un bloqueo nervioso, tal como mediante la administración en el sitio del dolor o una zona próxima al sitio del dolor. En otras realizaciones más, la dosis del anestésico local puede estar en el intervalo de aproximadamente 0.5 ml a aproximadamente 60 ml de una solución del 0.25 % al 5 % de agente anestésico.

Los métodos se pueden caracterizar adicionalmente según la localización en la que se administra el anestésico local. En determinadas realizaciones, el agente anestésico local se administra al tejido adyacente al neuroma intermetatarsiano. En determinadas realizaciones, el agente anestésico local se administra al tobillo que corresponde al pie del paciente que tiene el neuroma intermetatarsiano.

5

Localización del Neuroma Intermetatarsal

Los métodos se pueden caracterizar adicionalmente según la localización del neuroma intermetatarsiano. En determinadas realizaciones, el paciente tiene un neuroma intermetatarsiano en el tercer espacio intermetatarsiano.

10

En determinadas realizaciones, el paciente tiene un neuroma intermetatarsiano en el segundo espacio intermetatarsiano.

Caracterización del Neuroma Intermetatarsiano

15

Los métodos se pueden caracterizar adicionalmente según los rasgos del neuroma intermetatarsiano, tales como el entumecimiento en un dedo del pie que tiene el neuroma intermetatarsiano, parestesia en un dedo del pie que tiene el neuroma intermetatarsiano, magnitud del dolor experimentada por el paciente debida al neuroma intermetatarsiano, y/o tamaño del neuroma intermetatarsiano.

20

Por consiguiente, en determinadas realizaciones, el método se caracteriza adicionalmente por el rasgo de que el paciente experimenta entumecimiento en un dedo o experimenta parestesia en un dedo, debido cada una al neuroma intermetatarsiano.

25

En determinadas realizaciones, el método se caracteriza según la magnitud del dolor que experimenta el paciente debido al neuroma intermetatarsiano. En determinadas realizaciones, el paciente experimenta dolor debido al neuroma intermetatarsiano de al menos un nivel 4 en algún punto durante el periodo de veinticuatro horas previas a la administración de la primera dosis de capsaicina. En determinadas realizaciones, el paciente experimenta dolor debido al neuroma intermetatarsiano de al menos un nivel 5 en algún punto durante el periodo de veinticuatro horas previas a la administración de la primera dosis de capsaicina.

30

En determinadas realizaciones, el paciente experimenta dolor debido al neuroma intermetatarsiano de al menos un nivel 4 en algún punto durante el periodo de veinticuatro horas previas a la administración de capsaicina. En determinadas realizaciones, el paciente experimenta dolor debido al neuroma intermetatarsiano de al menos un nivel 5 en algún punto durante el periodo de veinticuatro horas previas a la administración de capsaicina.

35

Caracterización del Efecto de Reducción del Dolor del Tratamiento con Capsaicina

Los métodos se pueden caracterizar adicionalmente según la reducción del dolor proporcionada por el tratamiento con capsaicina. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, el método se caracteriza por conseguir una reducción en el dolor promedio al caminar en el pie debido al neuroma intermetatarsiano durante un determinado periodo de tiempo.

40

En determinadas realizaciones, el método se caracteriza por conseguir una reducción en el dolor promedio al caminar en el pie debido al neuroma intermetatarsiano de al menos 1 sobre la Escala Numérica de Clasificación del Dolor (NPRS) durante un periodo de al menos 3 meses. En determinadas realizaciones, el método se caracteriza por conseguir una reducción en el dolor promedio al caminar en el pie debido al neuroma intermetatarsiano de al menos 1 sobre la Escala Numérica de Clasificación del Dolor (NPRS) durante un periodo de al menos 4 meses.

45

En determinadas realizaciones, el método se caracteriza por conseguir una reducción en el dolor promedio al caminar en el pie debido al neuroma intermetatarsiano de al menos 1 sobre la Escala Numérica de Clasificación del Dolor (NPRS) durante un periodo de al menos 5 meses. En determinadas realizaciones, el método se caracteriza por conseguir una reducción en el dolor promedio al caminar en el pie debido al neuroma intermetatarsiano de al menos 1 sobre la Escala Numérica de Clasificación del Dolor (NPRS) durante un periodo de al menos 6 meses.

50

En determinadas realizaciones, el método se caracteriza por conseguir una reducción en el dolor promedio al caminar en el pie debido al neuroma intermetatarsiano de al menos 1 sobre la Escala Numérica de Clasificación del Dolor (NPRS) durante un periodo de al menos 7 meses. En determinadas realizaciones, el método se caracteriza por conseguir una reducción en el dolor promedio al caminar en el pie debido al neuroma intermetatarsiano de al menos 1 sobre la Escala Numérica de Clasificación del Dolor (NPRS) durante un periodo de al menos 8 meses.

55

En determinadas realizaciones, el método se caracteriza por conseguir una reducción en el dolor promedio al caminar en el pie debido al neuroma intermetatarsiano de al menos 1 sobre la Escala Numérica de Clasificación del Dolor (NPRS) durante un periodo de al menos 9 meses. En determinadas realizaciones, el método se caracteriza por conseguir una reducción en el dolor promedio al caminar en el pie debido al neuroma intermetatarsiano de al menos 1 sobre la Escala Numérica de Clasificación del Dolor (NPRS) durante un periodo de al menos 10 meses.

60

En determinadas realizaciones, el método se caracteriza por conseguir una reducción en el dolor promedio al caminar en el pie debido al neuroma intermetatarsiano de al menos 1 sobre la Escala Numérica de Clasificación del Dolor (NPRS) durante un periodo de al menos 11 meses. En determinadas realizaciones, el método se caracteriza por conseguir una reducción en el dolor promedio al caminar en el pie debido al neuroma intermetatarsiano de al menos 1 sobre la Escala Numérica de Clasificación del Dolor (NPRS) durante un periodo de al menos 12 meses. En determinadas realizaciones, el método se caracteriza por conseguir una reducción en el dolor promedio al caminar en el pie debido al neuroma intermetatarsiano de al menos 1 sobre la Escala Numérica de Clasificación del Dolor (NPRS) durante un periodo de al menos 13 meses.

65

En determinadas realizaciones, el método se caracteriza por conseguir una reducción en el dolor promedio al caminar en el pie debido al neuroma intermetatarsiano de al menos 1 sobre la Escala Numérica de Clasificación del Dolor (NPRS) durante un periodo de al menos 14 meses.

promedio al caminar en el pie del paciente debido al neuroma intermetatarsiano no es mayor de 1 sobre la Escala Numérica de Clasificación del Dolor (NPRS) durante un periodo de al menos 9 meses. En determinadas realizaciones, el método se caracteriza por reducir el dolor promedio al caminar en el pie del paciente debido al neuroma intermetatarsiano de manera que el dolor promedio al caminar en el pie del paciente debido al neuroma intermetatarsiano no es mayor de 1 sobre la Escala Numérica de Clasificación del Dolor (NPRS) durante un periodo de al menos 10 meses. En determinadas realizaciones, el método se caracteriza por reducir el dolor promedio al caminar en el pie del paciente debido al neuroma intermetatarsiano de manera que el dolor promedio al caminar en el pie del paciente debido al neuroma intermetatarsiano no es mayor de 1 sobre la Escala Numérica de Clasificación del Dolor (NPRS) durante un periodo de al menos 11 meses. En determinadas realizaciones, el método se caracteriza por reducir el dolor promedio al caminar en el pie del paciente debido al neuroma intermetatarsiano de manera que el dolor promedio al caminar en el pie del paciente debido al neuroma intermetatarsiano no es mayor de 1 sobre la Escala Numérica de Clasificación del Dolor (NPRS) durante un periodo de al menos 12 meses. En determinadas realizaciones, el método se caracteriza por reducir el dolor promedio al caminar en el pie del paciente debido al neuroma intermetatarsiano de manera que el dolor promedio al caminar en el pie del paciente debido al neuroma intermetatarsiano no es mayor de 1 sobre la Escala Numérica de Clasificación del Dolor (NPRS) durante un periodo de al menos 12 meses, donde el paciente presenta afecciones en las que el crecimiento nervioso está retrasado en la zona del intermetatarsiano neuroma, tal como en diabetes mellitus. En otras realizaciones más, el método se caracteriza por reducir el dolor promedio al caminar en el pie del paciente debido al neuroma intermetatarsiano de manera que el dolor promedio al caminar en el pie del paciente debido al neuroma intermetatarsiano no es mayor de 2 sobre la Escala Numérica de Clasificación del Dolor (NPRS) durante determinados periodos de tiempo, tal como al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 meses. En otras realizaciones más, el método se caracteriza por reducir el dolor promedio al caminar en el pie del paciente debido al neuroma intermetatarsiano de manera que el dolor promedio al caminar en el pie del paciente debido al neuroma intermetatarsiano no es mayor de 3 sobre la Escala Numérica de Clasificación del Dolor (NPRS) durante determinados periodos de tiempo, tal como al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 meses. En otras realizaciones más, el método se caracteriza por reducir el dolor promedio al caminar en el pie del paciente debido al neuroma intermetatarsiano de manera que el dolor promedio al caminar en el pie del paciente debido al neuroma intermetatarsiano no es mayor de 4 sobre la Escala Numérica de Clasificación del Dolor (NPRS) durante determinados periodos de tiempo, tal como al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 meses. En otras realizaciones más, el método se caracteriza por reducir el dolor promedio al caminar en el pie del paciente debido al neuroma intermetatarsiano de manera que el dolor promedio al caminar en el pie del paciente debido al neuroma intermetatarsiano no es mayor de 5 sobre la Escala Numérica de Clasificación del Dolor (NPRS) durante determinados periodos de tiempo, tal como al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 meses.

Los métodos se pueden caracterizar adicionalmente según la reducción en el dolor que experimenta el paciente debido al neuroma intermetatarsiano tras la administración de una primera dosis de la capsaicina. Por consiguiente, en determinadas realizaciones, el método se caracteriza por el rasgo de que tras la administración de la primera dosis de capsaicina, el paciente experimenta una reducción en el dolor promedio al caminar en el pie debido al neuroma intermetatarsiano de al menos 1 sobre la Escala Numérica de Clasificación del Dolor (NPRS) dentro de las 2 semanas posteriores a la administración de la primera dosis de capsaicina y que tiene una duración de al menos 2 meses. En determinadas realizaciones, tras la administración de la primera dosis de capsaicina, el paciente experimenta una reducción en el dolor promedio al caminar en el pie debido al neuroma intermetatarsiano de al menos 2 sobre la Escala Numérica de Clasificación del Dolor (NPRS) dentro de las 2 semanas posteriores a la administración de la primera dosis de capsaicina y que tiene una duración de al menos 2 meses. En determinadas realizaciones, tras la administración de la primera dosis de capsaicina, el paciente experimenta una reducción en el dolor promedio al caminar en el pie debido al neuroma intermetatarsiano de al menos 1 sobre la Escala Numérica de Clasificación del Dolor (NPRS) dentro de las 2 semanas posteriores a la administración de la primera dosis de capsaicina y que tiene una duración de al menos 3 meses. En determinadas realizaciones, tras la administración de la primera dosis de capsaicina, el paciente experimenta una reducción en el dolor promedio al caminar en el pie debido al neuroma intermetatarsiano de al menos 2 sobre la Escala Numérica de Clasificación del Dolor (NPRS) dentro de las 2 semanas posteriores a la administración de la primera dosis de capsaicina y que tiene una duración de al menos 3 meses.

Los métodos se pueden caracterizar adicionalmente según la capacidad de reducir el peor dolor neuropático en el pie del paciente debido al neuroma intermetatarsiano de tal manera que el peor dolor neuropático en el pie del paciente debido al neuroma intermetatarsiano no es mayor que 1 sobre la Escala Numérica de Clasificación del Dolor para un periodo de tiempo determinado, tal como al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 meses. En determinadas realizaciones, el método se caracteriza por reducir el peor dolor neuropático en el pie del paciente debido al neuroma intermetatarsiano de tal manera que el peor dolor neuropático en el pie del paciente debido al neuroma intermetatarsiano no es mayor que 1 sobre la Escala Numérica de Clasificación del Dolor (NPRS) durante un periodo de al menos 3 meses. En determinadas realizaciones, el método se caracteriza por reducir el peor dolor neuropático en el pie del paciente debido al neuroma intermetatarsiano de tal manera que el peor dolor neuropático en el pie del paciente debido al neuroma intermetatarsiano no es mayor que 1 sobre la Escala Numérica de Clasificación del Dolor (NPRS) durante un periodo de al menos 4 meses. En determinadas realizaciones, el método se caracteriza por reducir el peor dolor neuropático en el pie del paciente debido al neuroma intermetatarsiano de tal manera que el peor dolor neuropático en el pie del paciente debido al neuroma intermetatarsiano no es mayor

que 1 sobre la Escala Numérica de Clasificación del Dolor (NPRS) durante un periodo de al menos 5 meses. En determinadas realizaciones, el método se caracteriza por reducir el peor dolor neuropático en el pie del paciente debido al neuroma intermetatarsiano de tal manera que el peor dolor neuropático en el pie del paciente debido al neuroma intermetatarsiano no es mayor que 1 sobre la Escala Numérica de Clasificación del Dolor (NPRS) durante un periodo de al menos 6 meses. En determinadas realizaciones, el método se caracteriza por reducir el peor dolor neuropático en el pie del paciente debido al neuroma intermetatarsiano de tal manera que el peor dolor neuropático en el pie del paciente debido al neuroma intermetatarsiano no es mayor que 1 sobre la Escala Numérica de Clasificación del Dolor (NPRS) durante un periodo de al menos 7 meses. En determinadas realizaciones, el método se caracteriza por reducir el peor dolor neuropático en el pie del paciente debido al neuroma intermetatarsiano de tal manera que el peor dolor neuropático en el pie del paciente debido al neuroma intermetatarsiano no es mayor que 1 sobre la Escala Numérica de Clasificación del Dolor (NPRS) durante un periodo de al menos 8 meses. En determinadas realizaciones, el método se caracteriza por reducir el peor dolor neuropático en el pie del paciente debido al neuroma intermetatarsiano de tal manera que el peor dolor neuropático en el pie del paciente debido al neuroma intermetatarsiano no es mayor que 1 sobre la Escala Numérica de Clasificación del Dolor (NPRS) durante un periodo de al menos 9 meses. En determinadas realizaciones, el método se caracteriza por reducir el peor dolor neuropático en el pie del paciente debido al neuroma intermetatarsiano de tal manera que el peor dolor neuropático en el pie del paciente debido al neuroma intermetatarsiano no es mayor que 1 sobre la Escala Numérica de Clasificación del Dolor (NPRS) durante un periodo de al menos 10 meses. En determinadas realizaciones, el método se caracteriza por reducir el peor dolor neuropático en el pie del paciente debido al neuroma intermetatarsiano de tal manera que el peor dolor neuropático en el pie del paciente debido al neuroma intermetatarsiano no es mayor que 1 sobre la Escala Numérica de Clasificación del Dolor (NPRS) durante un periodo de al menos 11 meses. En determinadas realizaciones, el método se caracteriza por reducir el peor dolor neuropático en el pie del paciente debido al neuroma intermetatarsiano de tal manera que el peor dolor neuropático en el pie del paciente debido al neuroma intermetatarsiano no es mayor que 1 sobre la Escala Numérica de Clasificación del Dolor (NPRS) durante un periodo de al menos 12 meses. En determinadas realizaciones, el método se caracteriza por reducir el peor dolor neuropático en el pie del paciente debido al neuroma intermetatarsiano de tal manera que el peor dolor neuropático en el pie del paciente debido al neuroma intermetatarsiano no es mayor que 1 sobre la Escala Numérica de Clasificación del Dolor (NPRS) durante un periodo de al menos 12 meses, donde el paciente presenta dolencias en las que el crecimiento nervioso está retrasado en la zona del intermetatarsiano neuroma, tal como en diabetes mellitus.

Los métodos se pueden caracterizar adicionalmente según la capacidad de reducir el peor dolor neuropático en el pie del paciente debido al neuroma intermetatarsiano de tal manera que el peor dolor neuropático en el pie del paciente debido al neuroma intermetatarsiano no es mayor que un determinado umbral (por ejemplo, 1 o 2) sobre la Escala Numérica de Clasificación del Dolor para un periodo de tiempo determinado después de administrar la primera dosis de capsaicina, tal como al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 meses. En determinadas realizaciones, tras administrar la primera dosis de capsaicina, el paciente experimenta una reducción en el peor dolor neuropático en el pie debido al neuroma intermetatarsiano de al menos 1 sobre la Escala Numérica de Clasificación del Dolor (NPRS) dentro de las 2 semanas posteriores a la administración de la primera dosis de capsaicina y que tiene una duración de al menos 2 meses. En determinadas realizaciones, tras administrar dicha dosis de capsaicina, el paciente experimenta una reducción en el peor dolor neuropático en el pie debido al neuroma intermetatarsiano de al menos 2 sobre la Escala Numérica de Clasificación del Dolor (NPRS) dentro de las 2 semanas posteriores a la administración de la primera dosis de capsaicina y que tiene una duración de al menos 2 meses. En determinadas realizaciones, tras administrar dicha dosis de capsaicina, el paciente experimenta una reducción en el peor dolor neuropático en el pie debido al neuroma intermetatarsiano de al menos 1 sobre la Escala Numérica de Clasificación del Dolor (NPRS) dentro de las 2 semanas posteriores a la administración de la primera dosis de capsaicina y que tiene una duración de al menos 3 meses. En determinadas realizaciones, tras administrar dicha dosis de capsaicina, el paciente experimenta una reducción en el peor dolor neuropático en el pie debido al neuroma intermetatarsiano de al menos 2 sobre la Escala Numérica de Clasificación del Dolor (NPRS) dentro de las 2 semanas posteriores a la administración de la primera dosis de capsaicina y que tiene una duración de al menos 3 meses.

Los métodos se pueden caracterizar además según la capacidad de conseguir una mejora en la puntuación del Índice Revisado de la Función del Pie (FFI-R). Por tanto, en determinadas realizaciones, tras administrar una primera dosis de capsaicina, el paciente experimenta una mejora en la puntuación de su Índice Revisado de la Función del Pie (FFI-R) de al menos 1 dentro de las 2 semanas posteriores a la administración de la dosis de capsaicina y permanente durante un periodo de al menos 2 meses. En determinadas realizaciones, tras administrar dicha dosis de capsaicina, el paciente experimenta una mejora en la puntuación de su Índice Revisado de la Función del Pie (FFI-R) de al menos 2 dentro de las 2 semanas posteriores a la administración de la dosis de capsaicina y permanente durante un periodo de al menos 2 meses. En determinadas realizaciones, tras administrar dicha dosis de capsaicina el paciente experimenta una mejora en la puntuación de su Índice Revisado de la Función del Pie (FFI-R) de al menos 1 dentro de las 2 semanas posteriores a la administración de la dosis de capsaicina y permanente durante un periodo de al menos 3 meses. En determinadas realizaciones, tras administrar dicha dosis de capsaicina de capsaicina, el paciente experimenta una mejora en la puntuación de su Índice Revisado de la Función del Pie (FFI-R) de al menos 2 dentro de las 2 semanas posteriores a la administración de la dosis de capsaicina y permanente durante un periodo de al menos 2 meses. En determinadas realizaciones, tras administrar dicha dosis de capsaicina de capsaicina, el paciente experimenta una mejora en la puntuación de su Índice Revisado de la Función del Pie (FFI-R) de al menos 2 dentro de las 2 semanas posteriores a la administración de la dosis de capsaicina y permanente durante un periodo de al menos 3 meses. En determinadas realizaciones, tras administrar dicha dosis de capsaicina de capsaicina, el paciente experimenta una mejora en la puntuación de su Índice Revisado de la Función del Pie (FFI-R) de al menos 2 dentro de las 2 semanas posteriores a la administración de la dosis de capsaicina y permanente durante un periodo de al menos 2 meses. En determinadas realizaciones,

realizaciones, el método se caracteriza porque el paciente experimenta una mejora en la puntuación de su Índice Revisado de la Función del Pie (FFI-R) de al menos 1 (o al menos 2 o 3) durante un periodo de al menos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 meses.

- 5 Los métodos se pueden caracterizar adicionalmente según la capacidad de conseguir una mejora en la puntuación de la Escala Personalizada de Clasificación de la Actividad (PARS) del paciente. En determinadas realizaciones, tras administrar dicha dosis de capsaicina, el paciente experimenta una mejora en la puntuación de la Escala Personalizada de Clasificación de la Actividad (PARS) del paciente de al menos 1 dentro de las 2 semanas posteriores a la administración de la dosis de capsaicina y con una duración de al menos 1 mes. En determinadas realizaciones, donde tras administrar dicha dosis de capsaicina, el paciente experimenta una mejora en la puntuación de la Escala Personalizada de Clasificación de la Actividad (PARS) del paciente de al menos 2 dentro de las 2 semanas posteriores a la administración de la dosis de capsaicina y con una duración de al menos 1 mes. En determinadas realizaciones, en las que tras administrar dicha dosis de capsaicina el paciente experimenta una mejora en la puntuación de la Escala Personalizada de Clasificación de la Actividad (PARS) del paciente de al menos 1 dentro de las 2 semanas posteriores a la administración de la dosis de capsaicina y con una duración de al menos 2 meses. En determinadas realizaciones, donde tras administrar dicha dosis de capsaicina, el paciente experimenta una mejora en la puntuación de la Escala Personalizada de Clasificación de la Actividad (PARS) del paciente de al menos 2 dentro de las 2 semanas posteriores a la administración de la dosis de capsaicina y con una duración de al menos 2 meses. En determinadas realizaciones, el método se caracteriza porque el paciente experimenta una mejora en la puntuación de su Escala Personalizada de Clasificación de la Actividad (PARS) de al menos 1 (o al menos 2 o 3) durante un periodo de al menos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 meses.
- 25 Los métodos se pueden caracterizar además según las mejoras en la calidad de vida del paciente tras la administración de capsaicina para mejorar el dolor debido al neuroma intermetatarsiano. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, el método se caracteriza por una mejora en la puntuación de la Calidad de Vida del paciente, como una mejora en una escala EuroQol-5 Dimensiones (EQ-5D-5L).

Poblaciones de Pacientes para Tratamiento

- 30 Los métodos se pueden caracterizar según los rasgos de los pacientes que se van a tratar. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, durante el periodo de 24 horas previo a la administración de la primera dosis de capsaicina, el paciente padece uno o más de lo siguiente: (a) un dolor medio en el pie al caminar debido al neuroma intermetatarsiano de al menos 4 en la Escala Numérica de Clasificación del Dolor (NPRS); (b) un dolor en el pie en el peor neuroma debido al neuroma intermetatarsiano de al menos 4 en la Escala Numérica de Clasificación del Dolor (NPRS); o (c) una puntuación del Índice Revisado de la Función del Pie (FFI-R) que indique que el paciente experimenta al menos dos de los siguientes: (i) dolor moderado debido al neuroma intermetatarsiano, (ii) rigidez moderada debido al neuroma intermetatarsiano, y (iii) dificultad moderada en una actividad física debido al neuroma intermetatarsiano. En determinadas realizaciones adicionales, durante el periodo de 24 horas previo a la administración de la primera dosis de capsaicina, el paciente padece uno o más de lo siguiente: (a) un dolor medio en el pie al caminar debido al neuroma intermetatarsiano de al menos 6 en la Escala Numérica de Clasificación del Dolor (NPRS); (b) un dolor en el pie en el peor neuroma debido al neuroma intermetatarsiano de al menos 6 en la Escala Numérica de Clasificación del Dolor (NPRS); o (c) una puntuación del Índice Revisado de la Función del Pie (FFI-R) que indique que el paciente experimenta al menos dos de los siguientes: (i) dolor grave debido al neuroma intermetatarsiano, (ii) rigidez grave debida al neuroma intermetatarsiano, y (iii) dificultad grave en la actividad física debida al neuroma intermetatarsiano. En determinadas realizaciones adicionales, durante el periodo de 24 horas previo a la administración de la primera dosis de capsaicina, el paciente padece uno o más de lo siguiente: (a) un dolor medio en el pie al caminar debido al neuroma intermetatarsiano de al menos 8 en la Escala Numérica de Clasificación del Dolor (NPRS); (b) un dolor en el pie en el peor neuroma debido al neuroma intermetatarsiano de al menos 8 en la Escala Numérica de Clasificación del Dolor (NPRS); o (c) una puntuación del Índice Revisado de la Función del Pie (FFI-R) que indique que el paciente experimenta en todos los casos siguientes: (i) dolor grave debido al neuroma intermetatarsiano, (ii) rigidez grave debida al neuroma intermetatarsiano, y (iii) dificultad grave en la actividad física debida al neuroma intermetatarsiano.
- 55 En determinadas realizaciones, el paciente se caracteriza de acuerdo con uno o más de los siguientes factores: dolor medio en el pie al caminar debido al neuroma intermetatarsiano, peor dolor en el pie debido al neuroma intermetatarsiano, puntuación del Índice Revisado de la Función del Pie (FFI-R) y Escala Personalizada de Clasificación de la Actividad (PARS). Por tanto, en determinadas realizaciones, durante el periodo de 24 horas previo a la administración de la primera dosis de capsaicina, el paciente padece uno o más de lo siguiente: (a) un dolor promedio al caminar en el pie debido al neuroma intermetatarsiano de al menos 4 sobre la Escala numérica de clasificación del dolor (NPRS); (b) un peor dolor neuropático en el pie debido al neuroma intermetatarsiano de al menos 4 sobre la Escala Numérica de Clasificación del Dolor (NPRS); (c) una puntuación del Índice Revisado de la Función del Pie (FFI-R) que indica que el paciente experimenta al menos dos de los siguientes: (i) dolor moderado debido al neuroma intermetatarsiano, (ii) rigidez moderada debido al neuroma intermetatarsiano, y (iii) dificultad moderada en una actividad física debido al neuroma intermetatarsiano; o (d) una puntuación de la Escala Personalizada de Clasificación de la Actividad (PARS) de al menos 4 durante al menos una actividad física. En

determinadas realizaciones, durante el periodo de 24 horas previo a la administración de la primera dosis de capsaicina, el paciente padece uno o más de lo siguiente: (a) un dolor promedio al caminar en el pie debido al neuroma intermetatarsiano de al menos 6 sobre la Escala numérica de clasificación del dolor (NPRS); (b) un peor dolor neuropático en el pie debido al neuroma intermetatarsiano de al menos 6 sobre la Escala Numérica de Clasificación del Dolor (NPRS); (c) una puntuación del Índice Revisado de la Función del Pie (FFI-R) que indica que el paciente experimenta al menos dos de los siguientes: (i) dolor grave debido al neuroma intermetatarsiano, (ii) rigidez grave debido al neuroma intermetatarsiano, y (iii) dificultad grave en la actividad física debida al neuroma intermetatarsiano; o (d) una puntuación en la Escala Personalizada de Clasificación de la Actividad (PARS) de al menos 6 durante al menos una actividad física. En determinadas realizaciones, durante el periodo de 24 horas previo a la administración de la primera dosis de capsaicina, el paciente padece uno o más de lo siguiente: (a) un dolor promedio al caminar en el pie debido al neuroma intermetatarsiano de al menos 8 sobre la Escala Numérica de Clasificación del Dolor (NPRS); (b) un peor dolor neuropático en el pie debido al neuroma intermetatarsiano de al menos 8 sobre la Escala Numérica de Clasificación del Dolor (NPRS); (c) una puntuación del Índice Revisado de la Función del Pie (FFI-R) que indica que el paciente experimenta todos los aspectos siguientes: (i) dolor grave debido al neuroma intermetatarsiano, (ii) rigidez grave debido al neuroma intermetatarsiano, y (iii) dificultad grave en la actividad física debida al neuroma intermetatarsiano; o (d) una puntuación en la Escala Personalizada de Clasificación de la Actividad (PARS) de al menos 8 durante al menos una actividad física.

Los métodos pueden caracterizarse además en función de si el paciente tiene una puntuación baja en Calidad de Vida, tal como una puntuación baja en una escala EuroQol-5 Dimensiones (EQ-5D-5L), debido al dolor u otras afecciones causadas por el neuroma intermetatarsiano.

Los métodos se pueden caracterizar adicionalmente según si el paciente fue capaz previamente de conseguir el alivio temporal del dolor debido al neuroma intermetatarsiano utilizando otras terapias, tales como un esteroide inyectable, un analgésico oral, o un agente esclerosante. Por consiguiente, en determinadas realizaciones, el método se caracteriza además por el rasgo de que el paciente no consiguió alivio del dolor debido al neuroma intermetatarsiano durante un periodo mayor de 2 meses después de un tratamiento utilizando un esteroide inyectable, un analgésico oral, o la administración de un agente esclerosante para aliviar el dolor debido al neuroma intermetatarsiano.

Los métodos se pueden caracterizar adicionalmente según la edad del paciente. En determinadas realizaciones, el paciente tiene una edad en el intervalo de aproximadamente 20 a aproximadamente 30 años de edad, aproximadamente 30 a aproximadamente 40 años de edad, aproximadamente 40 a aproximadamente 50 años de edad, aproximadamente 50 a aproximadamente 60 años de edad, o aproximadamente 60 a aproximadamente 70 años de edad, o una edad superior a 70 años de edad.

Los métodos se pueden caracterizar adicionalmente según el género del paciente, tal como un paciente masculino o femenino. En determinadas realizaciones, el paciente es un varón humano adulto, o una mujer humana adulta. En determinadas realizaciones, el paciente es un ser humano transgénero.

En determinadas realizaciones, el sujeto es un ser humano pediátrico.

Realizaciones Ejemplares Más Específicas

Las realizaciones ejemplares más específicas incluyen, por ejemplo:

Realización n.º 1: Un método para atenuar la sensación transitoria de ardor debido a la inyección de capsaicina en el tejido adyacente a un neuroma intermetatarsiano, que comprende:

- 50 a. aplicar durante aproximadamente 15 minutos un artículo de enfriamiento a la piel de un paciente humano en la proximidad de un neuroma intermetatarsiano que necesite un tratamiento para el alivio del dolor, en el que el artículo de enfriamiento tenga una temperatura superficial exterior en un intervalo de aproximadamente 5 °C a aproximadamente 15 °C para su aplicación al pie del paciente; a continuación
- 55 b. administrar mediante inyección en el tejido adyacente al neuroma intermetatarsiano una composición farmacéutica que comprenda un único agente para el alivio del dolor seleccionado del grupo que consiste en lidocaína y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con el fin de administrar una dosis de lidocaína en un intervalo de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 50 mg;
- 60 c. aplicar durante aproximadamente 30 minutos un artículo de enfriamiento a la piel del paciente humano en la proximidad del neuroma intermetatarsiano que necesita tratamiento para el alivio del dolor, en el que el artículo de enfriamiento tiene una temperatura superficial exterior en un intervalo de aproximadamente 5 °C a aproximadamente 15 °C para su aplicación al pie del paciente; a continuación
- 65 d. administrar por inyección en el tejido adyacente al neuroma intermetatarsiano capsaicina en una cantidad de aproximadamente 100 µg a aproximadamente 300 µg; y a continuación

- 5 e. aplicar durante al menos aproximadamente 30 minutos un artículo de enfriamiento sobre la piel del paciente próxima al neuroma intermetatarsiano, en el que el artículo de enfriamiento tiene una temperatura superficial exterior en un intervalo de aproximadamente 5 °C a aproximadamente 15 °C para su aplicación en el pie del paciente;
- 10 para mejorar así el dolor nervioso en el paciente humano.
- 10 Realización n.º 2: El método de la realización no. 1, en el que la dosis de lidocaína es de aproximadamente 40 mg.
- 15 Realización n.º 3: El método de la realización no. 1 o 2, en el que el artículo de enfriamiento cubre al menos un 20 % de la superficie externa del pie del paciente.
- 15 Realización n.º 4: El método de la realización no. 1 o 2, en el que el artículo de enfriamiento cubre al menos un 30 % de la superficie externa del pie del paciente.
- 20 Realización n.º 5: El método de la realización no. 1 o 2, en el que el artículo de enfriamiento cubre al menos un 40 % de la superficie externa del pie del paciente.
- 20 Realización n.º 6: El método de la realización no. 1 o 2, en el que el artículo de enfriamiento cubre al menos un 50 % de la superficie externa del pie del paciente.
- 25 Realización n.º 7: El método de la realización no. 1 o 2, en el que el artículo de enfriamiento cubre al menos un 70 % de la superficie externa del pie del paciente.
- 25 Realización n.º 8: El método de la realización no. 1 o 2, en el que el artículo de enfriamiento cubre al menos un 80 % de la superficie externa del pie del paciente.
- 30 Realización n.º 9: El método de la realización no. 1 o 2, en el que el artículo de enfriamiento cubre al menos un 90 % de la superficie externa del pie del paciente.
- 35 Realización n.º 10: El método de cualquiera de las realizaciones números 1-9, en el que el paso (c) comprende administrar por inyección en el tejido adyacente al neuroma intermetatarsiano capsaicina en una cantidad de aproximadamente 200 µg.
- 35 Realización n.º 11: El método de cualquiera de las realizaciones números 1-9, en el que el paso (c) comprende administrar por inyección en el tejido adyacente al neuroma intermetatarsiano capsaicina en una cantidad de aproximadamente 250 µg.
- 40 Realización n.º 12: El método de cualquiera de las realizaciones números 1-11, en el que el artículo de enfriamiento tiene una temperatura superficial exterior en el intervalo de aproximadamente 6°C a aproximadamente 13°C para su aplicación en el pie del paciente.
- 45 Realización n.º 13: El método de cualquiera de las realizaciones números 1-11, en el que, el artículo de enfriamiento tiene una temperatura de superficie exterior en el intervalo de aproximadamente 7°C a aproximadamente 13°C para la aplicación en el pie del paciente.
- 50 Realización n.º 14: El método de cualquiera de las realizaciones números 1-11, en el que el artículo de enfriamiento tiene una temperatura superficial exterior en el intervalo de aproximadamente 7°C a aproximadamente 10°C para su aplicación en el pie del paciente.
- 55 Realización n.º 15: El método de cualquiera de las realizaciones números 1-11, en el que el artículo de enfriamiento tiene una temperatura superficial exterior en el intervalo de aproximadamente 5°C a aproximadamente 10°C para su aplicación en el pie del paciente.
- 55 Realización n.º 16: El método de cualquiera de las realizaciones números 1-11, en el que el artículo de enfriamiento tiene una temperatura superficial exterior en el intervalo de aproximadamente 8°C a aproximadamente 10°C para su aplicación en el pie del paciente.
- 60 Realización n.º 17: El método de cualquiera de las realizaciones números 1-11, en el que el artículo de enfriamiento tiene una temperatura superficial exterior en el intervalo de aproximadamente 6°C a aproximadamente 8°C para su aplicación en el pie del paciente.
- 65 Realización n.º 18: El método de cualquiera de las realizaciones números 1-11, en el que el artículo de enfriamiento tiene una temperatura superficial exterior en el intervalo de aproximadamente 5°C a aproximadamente 8°C para su aplicación en el pie del paciente.

- Realización n.º 19: El método de cualquiera de las realizaciones números 1-11, en el que el artículo de enfriamiento tiene una temperatura superficial exterior en el intervalo de aproximadamente 5°C a aproximadamente 7°C para su aplicación en el pie del paciente.
- 5 Realización n.º 20: El método de cualquiera de las realizaciones números 1-11, en el que el artículo de enfriamiento tiene una temperatura superficial exterior de aproximadamente 12 °C para su aplicación en el pie del paciente.
- 10 Realización n.º 21: El método de cualquiera de las realizaciones números 1-11, en el que el artículo de enfriamiento tiene una temperatura superficial exterior de aproximadamente 11 °C para su aplicación en el pie del paciente.
- Realización n.º 22: El método de cualquiera de las realizaciones números 1-11, en el que el artículo de enfriamiento tiene una temperatura superficial exterior de aproximadamente 10°C para su aplicación en el pie del paciente.
- 15 Realización n.º 23: El método de cualquiera de las realizaciones números 1-11, en el que el artículo de enfriamiento tiene una temperatura superficial exterior de aproximadamente 9°C para su aplicación en el pie del paciente.
- Realización n.º 24: El método de cualquiera de las realizaciones números 1-11, en el que el artículo de enfriamiento tiene una temperatura superficial exterior de aproximadamente 8°C para su aplicación en el pie del paciente.
- 20 Realización n.º 25: El método de cualquiera de las realizaciones números 1-11, en el que el artículo de enfriamiento tiene una temperatura superficial exterior de aproximadamente 7°C para su aplicación en el pie del paciente.
- Realización n.º 26: El método de cualquiera de las realizaciones números 1-11, en el que el artículo de enfriamiento tiene una temperatura superficial exterior de aproximadamente 6°C para su aplicación en el pie del paciente.
- Realización n.º 27: El método de cualquiera de las realizaciones números 1-11, en el que el artículo de enfriamiento tiene una temperatura superficial exterior de aproximadamente 5°C para su aplicación en el pie del paciente.
- 30 Realización n.º 28: El método de cualquiera de las realizaciones números 1-27, en el que además de los procedimientos definidos en los pasos (a), (b), (c), (d) y (e), el método no contiene ningún procedimiento que reduzca la sensación transitoria de ardor que experimenta el paciente debido a la administración de capsaicina.
- Realización n.º 29: El método de cualquiera de las realizaciones números 1-28, en el que además de los procedimientos definidos en los pasos (a), (b), (c), (d) y (e), el método no contiene ningún procedimiento que reduzca el dolor debido al neuroma intermetatarsiano.
- Realización n.º 30: El método de cualquiera de las realizaciones números 1-29, en el que a diferencia de la administración de (i) la lidocaína y (ii) la capsaicina, el paciente no recibe ninguna otra medicina para alivio del dolor.
- 40 Realización n.º 31: El método de cualquiera de las realizaciones números 1-30, en el que el paciente experimenta una sensación transitoria de ardor no superior al nivel uno en una escala analógica visual comprendida de cero a cuatro, debido a la administración de la composición farmacéutica que comprende capsaicina.
- Realización n.º 32: El método de cualquiera de las realizaciones números 1-30, en el que el paciente experimenta una sensación transitoria de ardor no superior al nivel dos en una escala analógica visual comprendida de cero a cuatro, debido a la administración de la composición farmacéutica que comprende capsaicina.
- 50 Realizaciones Ejemplares Adicionales para Tratar un Nervio Doloroso
- Los procedimientos anteriormente descritos para tratar un neuroma intermetatarsiano se pueden utilizar de forma más general para tratar un nervio doloroso. Las realizaciones ejemplares para tratar un nervio doloroso incluyen, por ejemplo:
- 55 Primer método
- Se describe un método para mejorar el dolor nervioso en un paciente humano, en el que el método comprende:
- 60 a. aplicar durante aproximadamente 15 minutos un artículo de enfriamiento a la piel de un paciente humano en la proximidad de un nervio doloroso que necesita un tratamiento para el alivio del dolor, en el que el artículo de enfriamiento tiene una temperatura superficial exterior en el intervalo de aproximadamente 5 °C a aproximadamente 15 °C para su aplicación a dicha piel; a continuación
- 65 b. administrar mediante inyección en el tejido adyacente al nervio doloroso una composición farmacéutica que comprenda un único agente para el alivio del dolor seleccionado del grupo que consiste en lidocaína y

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con el fin de administrar una dosis eficaz de lidocaína (por ejemplo, lidocaína en una cantidad en un intervalo de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 50 mg);

- 5 c. aplicar durante aproximadamente 30 minutos un artículo de enfriamiento a la piel del paciente humano en la proximidad del nervio doloroso que necesita terapia para el alivio del dolor, en la que el artículo refrescante tiene una temperatura superficial exterior en el intervalo de aproximadamente 5 °C a aproximadamente 15 °C para su aplicación a dicha piel; a continuación
 - 10 d. administrar por inyección en el tejido adyacente al nervio doloroso capsaicina en cantidad eficaz (por ejemplo, una cantidad de aproximadamente 100 µg a 300 µg); y a continuación
 - 15 e. aplicar durante al menos aproximadamente 30 minutos un artículo de enfriamiento sobre la piel del paciente en la proximidad del nervio doloroso, en el que el artículo de enfriamiento tiene una temperatura superficial exterior en el intervalo de aproximadamente 5 °C a aproximadamente 15 °C para su aplicación sobre dicha piel;
- para mejorar así el dolor nervioso en el paciente humano.

20 Segundo Método

También se describe un método para atenuar la sensación transitoria de ardor debido a la inyección de capsaicina en el tejido adyacente a un nervio doloroso en un paciente humano, en el que el método comprende:

- 25 a. aplicar durante aproximadamente 15 minutos un artículo de enfriamiento a la piel de un paciente humano en la proximidad de un nervio doloroso que necesita un tratamiento para el alivio del dolor, en el que el artículo de enfriamiento tiene una temperatura superficial exterior en el intervalo de aproximadamente 5 °C a aproximadamente 15 °C para su aplicación a dicha piel; a continuación
 - 30 b. administrar mediante inyección en el tejido adyacente al nervio doloroso una composición farmacéutica que comprenda un único agente para el alivio del dolor seleccionado del grupo que consiste en lidocaína y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con el fin de administrar una dosis eficaz de lidocaína (por ejemplo, lidocaína en una cantidad en un intervalo de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 50 mg);
 - 35 c. aplicar durante aproximadamente 30 minutos un artículo de enfriamiento a la piel del paciente humano en la proximidad del nervio doloroso que necesita terapia para alivio del dolor, en la que el artículo de enfriamiento tiene una temperatura superficial exterior en el intervalo de aproximadamente 5 °C a aproximadamente 15 °C para su aplicación a dicha piel; después
 - 40 d. administrar por inyección en el tejido adyacente al nervio doloroso capsaicina en una cantidad eficaz (por ejemplo, de aproximadamente 100 µg a 300 µg); y a continuación
 - 45 e. aplicar durante al menos aproximadamente 30 minutos un artículo de enfriamiento sobre la piel del paciente en la proximidad del nervio doloroso, en el que el artículo de enfriamiento tiene una temperatura superficial exterior en el intervalo de aproximadamente 5 °C a aproximadamente 15 °C para su aplicación sobre dicha piel;
- 50 para atenuar de esta forma la sensación transitoria de ardor debido a la inyección de capsaicina en el tejido adyacente a un nervio doloroso en un paciente humano.

Tercer Método

Se describe un método para mejorar el dolor nervioso en un paciente humano, en el que el método comprende:

- 55 a. aplicar un artículo de enfriamiento a la piel de un paciente humano en la proximidad de un nervio doloroso que necesita terapia para el alivio del dolor; a continuación
- 60 b. administrar mediante inyección en el tejido adyacente al nervio doloroso una composición farmacéutica que comprenda un único agente para el alivio del dolor seleccionado del grupo que consiste en lidocaína y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con el fin de administrar una dosis eficaz de lidocaína (por ejemplo, lidocaína en una cantidad en un intervalo de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 50 mg);

- c. aplicar un artículo de enfriamiento a la piel de un paciente humano en la proximidad de un nervio doloroso que necesita terapia para alivio del dolor para alcanzar una temperatura en el intervalo de aproximadamente 26 °C a aproximadamente 33 °C para el tejido en la proximidad del nervio doloroso;
 - 5 d. administrar por inyección en el tejido adyacente al nervio doloroso capsaicina en una cantidad eficaz (por ejemplo, de aproximadamente 100 µg a 300 µg); y a continuación
 - e. aplicar un artículo de enfriamiento a la piel del paciente humano en la proximidad del nervio doloroso que necesita terapia para el alivio del dolor;
- 10 para mejorar así el dolor nervioso en el paciente humano.

Cuarto Método

- 15 También se describe un método para atenuar la sensación transitoria de ardor debido a la inyección de capsaicina en el tejido adyacente a un nervio doloroso, en el que el método comprende:
- a. aplicar un artículo de enfriamiento a la piel de un paciente humano en la proximidad de un nervio doloroso que necesita terapia para el alivio del dolor; a continuación
 - 20 b. administrar mediante inyección en el tejido adyacente al nervio doloroso una composición farmacéutica que comprenda un único agente para el alivio del dolor seleccionado del grupo que consiste en lidocaína y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con el fin de administrar una dosis eficaz de lidocaína (por ejemplo, lidocaína en una cantidad en un intervalo de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 50 mg);
 - c. aplicar un artículo de enfriamiento a la piel de un paciente humano en la proximidad de un nervio doloroso que necesita terapia para alivio del dolor para alcanzar una temperatura en el intervalo de aproximadamente 26 °C a aproximadamente 33 °C para el tejido en la proximidad del nervio doloroso;
- 30 d. administrar por inyección en el tejido adyacente al nervio doloroso capsaicina en una cantidad eficaz (por ejemplo, de aproximadamente 100 µg a 300 µg); y a continuación
- 35 e. aplicar un artículo de enfriamiento a la piel del paciente humano en la proximidad del nervio doloroso que necesita terapia para el alivio del dolor;
- para atenuar así la sensación transitoria de ardor debido a la inyección de capsaicina en un nervio doloroso o en un tejido próximo a un nervio doloroso.

40 Quinto Método

Se describe un método para mejorar el dolor nervioso en un paciente humano, en el que el método comprende:

- a. aplicar durante al menos aproximadamente 10 minutos un artículo de enfriamiento sobre la piel de un paciente humano en la proximidad de un nervio doloroso que necesita terapia para el alivio del dolor, en la que el artículo de enfriamiento tiene una temperatura superficial exterior en el intervalo de aproximadamente 1 °C a aproximadamente 15 °C; a continuación
 - 45 b. administrar mediante inyección en el nervio doloroso o en el tejido en la proximidad de nervio doloroso una cantidad terapéuticamente eficaz de capsaicina; y a continuación
 - c. opcionalmente, aplicar durante al menos aproximadamente 10 minutos un artículo de enfriamiento sobre la piel del paciente en la proximidad del nervio doloroso, en el que el artículo de enfriamiento tiene una temperatura superficial exterior en el intervalo de aproximadamente 1 °C a aproximadamente 15 °C;
- 55 para mejorar así el dolor nervioso en el paciente humano.

Sexto Método

- 60 Se describe un método para atenuar la sensación transitoria de ardor debido a la inyección de capsaicina en un nervio doloroso o en un tejido en la proximidad de un nervio doloroso en un paciente humano, en el que el método comprende:
- a. aplicar durante al menos aproximadamente 10 minutos un artículo de enfriamiento sobre la piel de un paciente humano en la proximidad de un nervio doloroso que necesita terapia para el alivio del dolor, en

la que el artículo de enfriamiento tiene una temperatura superficial exterior en el intervalo de aproximadamente 1 °C a aproximadamente 15 °C; a continuación

- 5 b. administrar mediante inyección en el nervio doloroso o en el tejido en la proximidad de nervio doloroso una cantidad terapéuticamente eficaz de capsaicina; y a continuación
- 10 c. opcionalmente, aplicar durante al menos aproximadamente 10 minutos un artículo de enfriamiento sobre la piel del paciente en la proximidad del nervio doloroso, en el que el artículo de enfriamiento tiene una temperatura superficial exterior en el intervalo de aproximadamente 1 °C a aproximadamente 15 °C;
- 10 para atenuar así la sensación transitoria de ardor debido a la inyección de capsaicina en un nervio doloroso o en un tejido próximo a un nervio doloroso.

Séptimo Método

15 También se describe un método para mejorar el dolor nervioso en un paciente humano, en el que el método comprende:

- 20 a. aplicar un artículo de enfriamiento a la piel de un paciente humano en la proximidad de un nervio doloroso que necesite un tratamiento para el alivio del dolor para alcanzar una temperatura en el intervalo de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 33 °C para el tejido en la proximidad del nervio doloroso; a continuación
- 25 b. administrar mediante inyección en el nervio doloroso o en el tejido en la proximidad de nervio doloroso una cantidad terapéuticamente eficaz de capsaicina; y a continuación
- c. opcionalmente, aplicar un artículo de enfriamiento sobre la piel del paciente en la proximidad del nervio doloroso;

30 para mejorar así el dolor nervioso en el paciente humano.

Octavo Método

35 Se describe un método para atenuar la sensación transitoria de ardor debido a la inyección de capsaicina en un nervio doloroso o en un tejido en la proximidad de un nervio doloroso, en el que el método comprende:

- 40 a. aplicar un artículo de enfriamiento a la piel de un paciente humano en la proximidad de un nervio doloroso que necesite un tratamiento para el alivio del dolor para alcanzar una temperatura en el intervalo de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 33 °C para el tejido en la proximidad del nervio doloroso; a continuación
 - b. administrar mediante inyección en el nervio doloroso o en el tejido en la proximidad de nervio doloroso una cantidad terapéuticamente eficaz de capsaicina; y a continuación
 - 45 c. opcionalmente, aplicar un artículo de enfriamiento sobre la piel del paciente en la proximidad del nervio doloroso;
- para atenuar así la sensación transitoria de ardor debido a la inyección de capsaicina en un nervio doloroso o en un tejido próximo a un nervio doloroso.

50 Los rasgos generales anteriormente descritos relativos al tratamiento de un neuroma intermetatarsiano se reiteran en este punto.

IV. ASPECTOS GENERALES DE LAS FORMULACIONES INYECTABLES

55 Se describen diversas formulaciones inyectables en la bibliografía y son conocidas por los expertos en la técnica. La formulación inyectable puede contener normalmente agua y uno o más componentes adicionales para convertir la formulación en óptimamente adecuada para su inyección en un sujeto.

60 Cuando se administra capsaicina de acuerdo con los métodos descritos en el presente documento, la capsaicina se administra de manera deseable en forma de una composición farmacéutica formulada para inyección. En determinadas realizaciones, la composición farmacéutica formulada para la inyección es una composición farmacéutica acuosa.

65 La capsaicina puede disolverse en aceites, polietilenglicol (PEG), propilenglicol (PG), y/u otros disolventes comúnmente utilizados para preparar soluciones inyectables o implantables. Los vehículos farmacéuticamente

- aceptables adecuados incluyen vehículos acuosos, vehículos no acuosos, agentes antimicrobianos, agentes isotónicos, tampones, antioxidantes, agentes de suspensión y dispersantes, agentes emulsionantes, agentes secuestrantes o quelantes, y combinaciones o mezclas de los mismos. Se aprecia que cuando se usan uno o más disolventes en las formulaciones de la presente invención, pueden combinarse, *por ejemplo*, con un tampón farmacéuticamente aceptable y pueden estar presentes en la formulación final, *por ejemplo*, en un intervalo de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 100 %, más preferiblemente de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 100 %.
- Los vehículos acuosos ejemplares incluyen Inyección de Cloruro de Sodio, Inyección de Cloruro de Sodio Bacteriostático, Inyección de Ringer, Inyección de Dextrosa Isotónica, Inyección de Agua Lactada, Inyección de Agua Estéril Bacteriostática, Dextrosa Lactada, Inyección de Ringer y cualquier combinación o mezcla de las mismas.
- Los vehículos parenterales no acuosos ejemplares incluyen aceites fijos de origen vegetal, aceite de semillas de algodón, aceite de maíz, aceite de sésamo, aceite de cacahuete, y combinaciones o mezclas de los mismos.
- Los agentes antimicrobianos ejemplares en concentraciones bacteriostáticas o fungísticas incluyen fenoles, cresoles, agentes mercuriales, alcohol bencílico, clorobutanol, ésteres etílicos y propílicos del ácido p-hidroxibenzoico, timerosal, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, y mezclas de los mismos.
- Los agentes isotónicos ejemplares incluyen cloruro de sodio, dextrosa, y combinaciones o mezclas de los mismos.
- Los antioxidantes ejemplares incluyen ácido ascórbico, bisulfato de sodio, y combinaciones o mezclas de los mismos.
- Los agentes de suspensión y dispersantes ejemplares incluyen carboximetilcelulosa de sodio, hidroxipropilmelcelulosa, polivinilpirrolidona, y combinaciones o mezclas de los mismos.
- Los agentes emulsionantes ejemplares incluyen agentes emulsionantes aniónicos (*por ejemplo*, lauril sulfato de sodio, estearato de sodio, oleato de calcio y combinaciones o mezclas de los mismos), agentes emulsionantes catiónicos (*por ejemplo*, cetrimida) y agentes emulsionantes no iónicos (*por ejemplo*, polisorbato 80 (Tween 80)).
- Ejemplares de agentes secuestrantes o quelantes de iones metálicos son el ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), el ácido cítrico, el sorbitol, el ácido tartárico, el ácido fosfórico y similares.
- Los tensioactivos adecuados incluyen, pero no se limitan a, estearil fumarato de sodio, sulfato de cetildietanolamina, polietilenglicol, isoestearato, aceite de ricino polietoxilado, cloruro de benzalconio, nonoxil 10, octoxinol 9, ácidos grasos de polioxietilen sorbitán (polisorbato 20, 40, 60 y 80), lauril sulfato de sodio, ésteres de sorbitán (monolaurato de sorbitán, monooleato de sorbitán, monopalmitato de sorbitán, monoestearato de sorbitán, sesquioleato de sorbitán, trioleato de sorbitán, triestearato de sorbitán, laurato de sorbitán, oleato de sorbitán, palmitato de sorbitán, estearato de sorbitán, dioleato de sorbitán, sesquiisoestearato de sorbitán, sesquistearato de sorbitán, triisoestearato de sorbitán), las sales farmacéuticamente aceptables de lecitina de los mismos y las combinaciones de las mismas. Cuando se utilizan uno o más tensioactivos en las formulaciones de la presente invención, pueden combinarse, *por ejemplo*, con un vehículo farmacéuticamente aceptable y pueden estar presentes en la formulación final, *por ejemplo*, en un intervalo de aproximadamente el 0.1 % a aproximadamente el 20 %, más preferiblemente de aproximadamente el 0.5 % a aproximadamente el 10%. En determinadas realizaciones adicionales, se puede combinar un tensioactivo preferiblemente con uno o más de los vehículos farmacéuticamente aceptables previamente descritos en el presente documento de forma que el tensioactivo o agente tamponante evita la incomodidad del escozor o ardor inicial asociada con la administración del capsaicinoide, como un agente humectante, emulsionante, solubilizante y/o antimicrobiano.
- Los agentes tamponadores también pueden utilizarse para proporcionar estabilidad al fármaco; para controlar la actividad terapéutica de la sustancia farmacológica (Ansel, Howard C., "Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms", 4th Ed., 1985); y/o para evitar la sensación inicial de escozor o ardor asociada a la administración de capsaicina. Los tampones adecuados incluyen, pero no se limitan a, bicarbonato de sodio, citrato de sodio, ácido cítrico, fosfato de sodio, las sales farmacéuticas aceptables de los mismos, y las combinaciones de los mismos. Cuando se utilizan uno o más tampones en las formulaciones de la presente invención, pueden combinarse, *por ejemplo*, con un vehículo farmacéuticamente aceptable y pueden estar presentes en la formulación final, *por ejemplo*, en un intervalo de aproximadamente 0.1 % a aproximadamente 20 %, más preferiblemente entre aproximadamente 0.5 % a aproximadamente 10 %. En determinadas realizaciones, el tampón es una sal de acetato, sal de fosfato, sal de citrato; ácidos correspondientes de los anteriores; y las combinaciones o mezclas de los mismos.
- En determinadas realizaciones, el vehículo farmacéutico utilizado para administrar la capsaicina inyectable puede comprender aproximadamente un 20 % de PEG 300, aproximadamente 10 mM de histidina a aproximadamente 5 % de sacarosa en agua para la inyección. En determinadas realizaciones adicionales, el vehículo farmacéutico

utilizado para administrar la capsaicina inyectable puede comprender aproximadamente 30-50 % de PEG 300. Este se puede usar tal cual o diluirse adicionalmente en agua para la inyección para conseguir un volumen más grande.

- 5 La formulación inyectable se puede caracterizar además según la concentración de capsaicina en la formulación. En determinadas realizaciones, la formulación inyectable contiene la capsaicina a una concentración comprendida en el intervalo de aproximadamente 0.01 mg/ml a aproximadamente 4 mg/ml, de aproximadamente 0.05 mg/ml a aproximadamente 3 mg/ml, de aproximadamente 0.1 mg/ml a aproximadamente 2 mg/ml, de aproximadamente 0.15 mg/ml a aproximadamente 2 mg/ml, de aproximadamente 0.2 mg/ml a aproximadamente 0.8 mg/ml, de aproximadamente 0.25 mg/ml a aproximadamente 0.6 mg/ml, de aproximadamente 0.25 mg/ml a aproximadamente 0.5 mg/ml, de aproximadamente 0.3 mg/ml a aproximadamente 0.4 mg/ml, de aproximadamente 0.35 mg/ml a aproximadamente 0.45 mg/ml, o de aproximadamente 0.375 mg/ml a aproximadamente 0.425 mg/ml. En determinadas realizaciones preferentes, la formulación inyectable contiene capsaicina a una concentración comprendida en el intervalo de aproximadamente 0.05 mg/ml a aproximadamente 0.15 mg/ml, o de aproximadamente 0.3 mg/ml a aproximadamente 0.4 mg/ml. En determinadas realizaciones preferentes adicionales, la formulación inyectable contiene capsaicina a una concentración de aproximadamente 0.1 mg/ml.
- 10 En determinadas realizaciones, la formulación inyectable contiene *trans*-capsaicina a una concentración comprendida en el intervalo de aproximadamente 0.01 mg/ml a aproximadamente 4 mg/ml, de aproximadamente 0.05 mg/ml a aproximadamente 3 mg/ml, de aproximadamente 0.1 mg/ml a aproximadamente 2 mg/ml, de aproximadamente 0.15 mg/ml a aproximadamente 2 mg/ml, de aproximadamente 0.2 mg/ml a aproximadamente 0.8 mg/ml, de aproximadamente 0.25 mg/ml a aproximadamente 0.6 mg/ml, de aproximadamente 0.25 mg/ml a aproximadamente 0.5 mg/ml, de aproximadamente 0.3 mg/ml a aproximadamente 0.4 mg/ml, de aproximadamente 0.35 mg/ml a aproximadamente 0.45 mg/ml, o de aproximadamente 0.375 mg/ml a aproximadamente 0.425 mg/ml. En determinadas realizaciones preferentes, la formulación inyectable contiene *trans*-capsaicina a una concentración comprendida en el intervalo de aproximadamente 0.05 mg/ml a aproximadamente 0.15 mg/ml, o de aproximadamente 0.3 mg/ml a aproximadamente 0.4 mg/ml. En determinadas realizaciones preferentes adicionales, la formulación inyectable contiene *trans*-capsaicina a una concentración de aproximadamente 0.1 mg/ml.
- 15 En determinadas realizaciones, la formulación inyectable contiene *trans*-capsaicina a una concentración comprendida en el intervalo de aproximadamente 0.01 mg/ml a aproximadamente 4 mg/ml, de aproximadamente 0.05 mg/ml a aproximadamente 3 mg/ml, de aproximadamente 0.1 mg/ml a aproximadamente 2 mg/ml, de aproximadamente 0.15 mg/ml a aproximadamente 2 mg/ml, de aproximadamente 0.2 mg/ml a aproximadamente 0.8 mg/ml, de aproximadamente 0.25 mg/ml a aproximadamente 0.6 mg/ml, de aproximadamente 0.25 mg/ml a aproximadamente 0.5 mg/ml, de aproximadamente 0.3 mg/ml a aproximadamente 0.4 mg/ml, de aproximadamente 0.35 mg/ml a aproximadamente 0.45 mg/ml, o de aproximadamente 0.375 mg/ml a aproximadamente 0.425 mg/ml. En determinadas realizaciones preferentes, la formulación inyectable contiene *trans*-capsaicina a una concentración comprendida en el intervalo de aproximadamente 0.05 mg/ml a aproximadamente 0.15 mg/ml, o de aproximadamente 0.3 mg/ml a aproximadamente 0.4 mg/ml. En determinadas realizaciones preferentes adicionales, la formulación inyectable contiene *trans*-capsaicina a una concentración de aproximadamente 0.1 mg/ml.
- 20 En determinadas realizaciones, la formulación inyectable contiene *trans*-capsaicina a una concentración comprendida en el intervalo de aproximadamente 0.01 mg/ml a aproximadamente 4 mg/ml, de aproximadamente 0.05 mg/ml a aproximadamente 3 mg/ml, de aproximadamente 0.1 mg/ml a aproximadamente 2 mg/ml, de aproximadamente 0.15 mg/ml a aproximadamente 2 mg/ml, de aproximadamente 0.2 mg/ml a aproximadamente 0.8 mg/ml, de aproximadamente 0.25 mg/ml a aproximadamente 0.6 mg/ml, de aproximadamente 0.25 mg/ml a aproximadamente 0.5 mg/ml, de aproximadamente 0.3 mg/ml a aproximadamente 0.4 mg/ml, de aproximadamente 0.35 mg/ml a aproximadamente 0.45 mg/ml, o de aproximadamente 0.375 mg/ml a aproximadamente 0.425 mg/ml. En determinadas realizaciones preferentes, la formulación inyectable contiene *trans*-capsaicina a una concentración comprendida en el intervalo de aproximadamente 0.05 mg/ml a aproximadamente 0.15 mg/ml, o de aproximadamente 0.3 mg/ml a aproximadamente 0.4 mg/ml. En determinadas realizaciones preferentes adicionales, la formulación inyectable contiene *trans*-capsaicina a una concentración de aproximadamente 0.1 mg/ml.
- 25 En determinadas realizaciones, la formulación inyectable contiene *trans*-capsaicina a una concentración comprendida en el intervalo de aproximadamente 0.01 mg/ml a aproximadamente 4 mg/ml, de aproximadamente 0.05 mg/ml a aproximadamente 3 mg/ml, de aproximadamente 0.1 mg/ml a aproximadamente 2 mg/ml, de aproximadamente 0.15 mg/ml a aproximadamente 2 mg/ml, de aproximadamente 0.2 mg/ml a aproximadamente 0.8 mg/ml, de aproximadamente 0.25 mg/ml a aproximadamente 0.6 mg/ml, de aproximadamente 0.25 mg/ml a aproximadamente 0.5 mg/ml, de aproximadamente 0.3 mg/ml a aproximadamente 0.4 mg/ml, de aproximadamente 0.35 mg/ml a aproximadamente 0.45 mg/ml, o de aproximadamente 0.375 mg/ml a aproximadamente 0.425 mg/ml. En determinadas realizaciones preferentes, la formulación inyectable contiene *trans*-capsaicina a una concentración comprendida en el intervalo de aproximadamente 0.05 mg/ml a aproximadamente 0.15 mg/ml, o de aproximadamente 0.3 mg/ml a aproximadamente 0.4 mg/ml. En determinadas realizaciones preferentes adicionales, la formulación inyectable contiene *trans*-capsaicina a una concentración de aproximadamente 0.1 mg/ml.
- 30 En determinadas realizaciones, la formulación inyectable contiene la capsaicina a una concentración de aproximadamente 0.1 mg/ml, 0.15 mg/ml, 0.2 mg/ml, 0.25 mg/ml, 0.3 mg/ml, 0.325 mg/ml, 0.35 mg/ml, 0.37 mg/ml, 0.38 mg/ml, 0.39 mg/ml, 0.4 mg/ml, 0.41 mg/ml, 0.42 mg/ml, 0.43 mg/ml, 0.44 mg/ml, 0.45 mg/ml, 0.475 mg/ml, 0.5 mg/ml, 0.55 mg/ml, 0.575 mg/ml, 0.6 mg/ml, 0.625 mg/ml, 0.65 mg/ml, 0.675 mg/ml, 0.7 mg/ml, 0.75 mg/ml, 0.8 mg/ml, 0.9 mg/ml, 1.0 mg/ml, 1.5 mg/ml o 2.0 mg/ml. En determinadas realizaciones preferentes, la formulación inyectable contiene la capsaicina a una concentración de aproximadamente 0.1 mg/ml.
- 35 La formulación inyectable se puede caracterizar además según el disolvente presente para disolver la capsaicina. En determinadas realizaciones, el disolvente de la formulación inyectable es una mezcla de agua y polietilenglicol (por ejemplo, polietilenglicol que tiene un peso molecular promedio en número de aproximadamente 300 g/mol). Se pueden caracterizar las cantidades relativas de agua y polietilenglicol en la formulación inyectable. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, la formulación inyectable contiene una mezcla de agua y polietilenglicol (por ejemplo, polietilenglicol que tiene un peso molecular promedio en número de aproximadamente 300 g/mol) como disolvente, en el que en un volumen base hay de 3-6 veces más agua que polietilenglicol. En determinadas realizaciones, la formulación inyectable contiene una mezcla de agua y polietilenglicol (por ejemplo, polietilenglicol que tiene un peso molecular promedio en número de aproximadamente 300 g/mol) como disolvente, en el que en un volumen base hay de 4-5 veces más agua que polietilenglicol. En determinadas realizaciones, el polietilenglicol tiene un peso molecular promedio en número en el intervalo de aproximadamente 250 g/mol a aproximadamente 350 g/mol.
- 40 La formulación inyectable se puede caracterizar además según el volumen de la formulación inyectable administrada al tejido cercano al neuroma intermetatarsiano. En determinadas realizaciones, el volumen de la formulación inyectable administrada por dosis unitaria está en el intervalo de aproximadamente 0.5 ml a aproximadamente 5 ml, de aproximadamente 0.6 ml a aproximadamente 4 ml, de aproximadamente 0.7 ml a aproximadamente 3 ml, de aproximadamente 0.8 ml a aproximadamente 2.5 ml o de aproximadamente 1 ml a aproximadamente 2 ml. En determinadas realizaciones adicionales, el volumen de la formulación inyectable administrada por dosis unitaria está en el intervalo de aproximadamente 1.5 ml a aproximadamente 2.5 ml. En determinadas realizaciones adicionales, el volumen de la formulación inyectable administrada por dosis unitaria es de aproximadamente 2 ml.
- 45 Las anteriores realizaciones pueden combinarse para describir formulaciones inyectables más específicas. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, la formulación inyectable comprende *trans*-capsaicina a una concentración de aproximadamente 0.1 mg/ml, agua, y un polietilenglicol (por ejemplo, polietilenglicol que tiene un peso molecular promedio en número de 300 g/mol). En determinadas realizaciones, la formulación inyectable comprende *trans*-capsaicina a una concentración de aproximadamente 0.1 mg/ml, agua y un polietilenglicol que
- 50
- 55
- 60
- 65

tiene un peso molecular promedio en número de 300 g/mol), en el que en un volumen base hay de 4-5 veces más agua que de polietilenglicol. En determinadas realizaciones, la formulación inyectable consiste esencialmente en *trans*-capsaicina a una concentración de aproximadamente 0,1 mg/ml, agua, y un polietilenglicol que tiene un peso molecular medio en número de 300 g/mol, en el que sobre una base de volumen hay 4-5 veces más agua que polietilenglicol.

5 V. FORMULACIONES INYECTABLES DE POLIETILENGLICOL / AGUA

10 En determinadas realizaciones, los métodos descritos en el presente documento pueden administrar la capsaicina en la forma de una composición farmacéutica. Dicha composición farmacéutica puede, en determinadas realizaciones, comprender adicionalmente agua y polí(etilenglicol). En determinadas realizaciones, la composición farmacéutica que comprende capsaicina consiste esencialmente en agua, capsaicina y un polietilenglicol). En determinadas realizaciones, el polí(etilenglicol) tiene un peso molecular promedio en número de aproximadamente 300 g/mol. En determinadas realizaciones, el polí(etilenglicol) está presente en una cantidad de aproximadamente 15 un 30 % en peso de la formulación farmacéutica.

20 En determinadas realizaciones, la composición farmacéutica utilizada para administrar la capsaicina puede comprender aproximadamente un 20 % en peso de PEG 300, aproximadamente 10 mM de histidina a aproximadamente 5 % de sacarosa en agua para la inyección.

25 En determinadas realizaciones diferentes, la composición farmacéutica utilizada para administrar la capsaicina puede comprender aproximadamente 30-50 % de PEG 300. Este se puede usar tal cual o diluirse adicionalmente en agua para la inyección para conseguir un volumen más grande.

VI. ÉSTER DE POLIETILENGLICOL / FORMULACIONES INYECTABLES EN AGUA

30 En los métodos descritos en el presente documento se pueden utilizar formulaciones acuosas inyectables de capsaicina que contienen un éster de polietilenglicol. Un beneficio de dichas formulaciones acuosas inyectables de capsaicina que contienen un éster de polietilenglicol es que son estables durante el almacenamiento y se pueden administrar directamente a un paciente mediante inyección. Un agente solubilizante que contiene un éster de polietilenglicol de un ácido hidroxialcanoico de cadena larga o un éster de polietilenglicol de un ácido hidroxialcanoico de cadena larga (tal como una mezcla que contiene un éster de polietilenglicol de ácido 12-hidroxiesteárico, un éster de polietilenglicol de ácido 12-((12-hidroxioctadecanoiloxy)octadecanoico, y polietilenglicol vendido por BASF con el nombre comercial KOLLIPHOR® HS 15) se determinó que era capaz de solubilizar mayores cantidades de capsaicina que otros agentes solubilizantes probados en el medio acuoso en el intervalo de pH deseado, y sin embargo produjo una formulación adecuada para la inyección a un paciente y que es suficientemente estable al almacenamiento como para que pueda utilizarse en las rutas de distribución típicas de los agentes farmacéuticos. El agente solubilizante anteriormente citado es también mucho más compatible con la capsaicina, lo que mejora la estabilidad durante el almacenamiento de la formulación. Por el contrario, los 35 polisorbatos, tal como el Polisorbato 80, pueden tener mayor propensión a formar peróxidos. Dichos peróxidos pueden producir una oxidación no deseada de la capsaicina, dando por resultado una pérdida de capsaicina durante el almacenamiento de la formulación y un aumento en la cantidad e identidad de las impurezas. El agente solubilizante especificado anteriormente supera este problema del polisorbato. Además, el agente solubilizante citado anteriormente supera el efecto secundario adverso de los polisorbatos, tales como el Polisorbato 80, de 40 disparar la liberación de histaminas cuando se administra a un paciente.

45 Por tanto, una formulación acuosa inyectable de capsaicina ejemplar para su uso en los métodos descritos en el presente documento comprende:

- 50 a. aproximadamente 0.03 % (p/p) a aproximadamente 0.3 % (p/p) de capsaicina;
- b. aproximadamente 0.1 % (p/p) a aproximadamente 3 % (p/p) de un agente solubilizante, en el que el agente solubilizante comprende (i) un éster de polietilenglicol de un ácido hidroxialcanoico (C₁₅-C₂₅), (ii) un éster de polietilenglicol de un ácido hidroxialcanoico (C₁₅-C₂₅) o (iii) un éster de polietilenglicol de un ácido alcanoico (C₁₅-C₂₅) sustituido por un grupo -OC(O) hidroxialquilo (C₁₄-C₂₄);
- c. aproximadamente 0.001 % (p/p) a aproximadamente 2 % (p/p) de un antioxidante; y
- d. al menos un 92 % (p/p) de agua.

60 Otra formulación acuosa inyectable de capsaicina ejemplar para su uso en los métodos descritos en el presente documento comprende:

- a. aproximadamente 0.01 % (p/p) a aproximadamente 0.5 % (p/p) de capsaicina;

65

b. aproximadamente 0.01 % (p/p) a aproximadamente 5 % (p/p) de un agente solubilizante, en el que el agente solubilizante comprende (i) un éster de polietilenglicol de un ácido hidroxialcanoico ($C_{15}-C_{25}$), (ii) un éster de polietilenglicol de un ácido hidroxialcanoico ($C_{15}-C_{25}$), o (iii) un éster de polietilenglicol de un ácido alcanoico ($C_{15}-C_{25}$) sustituido por un grupo $-OC(O)$ hidroxialquilo ($C_{14}-C_{24}$); y

5

c. agua.

Se describe más detalladamente a continuación una descripción de los componentes ejemplares y los rasgos de las formulaciones acuosas inyectables.

10

Cantidad de Agente Solubilizante

15

La formulación se puede caracterizar además según la cantidad de agente solubilizante en la formulación. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, la formulación comprende de aproximadamente 0.5 % (p/p) a aproximadamente 1.5 % (p/p) del agente solubilizante. En determinadas realizaciones adicionales, la formulación comprende de aproximadamente 0.8 % (p/p) a aproximadamente 1.2 % (p/p) del agente solubilizante. En determinadas realizaciones adicionales, la formulación comprende aproximadamente 1 % (p/p) del agente solubilizante. En determinadas realizaciones adicionales, la formulación comprende de aproximadamente 1.5% (p/p) a aproximadamente 2.5% (p/p) del agente solubilizante. En determinadas realizaciones adicionales, la formulación comprende aproximadamente 2% (p/p) del agente solubilizante.

20

Identidad del Agente Solubilizante

25

La formulación se puede caracterizar además según la identidad del agente solubilizante en la formulación. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, el agente solubilizante comprende (i) un éster de polietilenglicol de un ácido hidroxialcanoico ($C_{15}-C_{25}$), o (ii) un éster de polietilenglicol de un ácido hidroxialquenoico ($C_{15}-C_{25}$). En determinadas realizaciones, el agente solubilizante comprende un hidroxialquil ($C_{14}-C_{24}$)-CO₂-(polietilenglicolilo)-H e hidroxialquil ($C_{14}-C_{24}$)-CO₂-alquilen(C₁₄-C₂₄)-CO₂-(polietilenglicolilo)-H. En determinadas realizaciones, el agente solubilizante comprende un hidroxialquil ($C_{14}-C_{24}$)-CO₂-(polietilenglicolilo)-H, hidroxialquil ($C_{14}-C_{24}$)-CO₂-alquilen(C₁₄-C₂₄)-CO₂-(polietilenglicolilo)-H, y polietilenglicol. En determinadas realizaciones, el agente solubilizante comprende (a) aproximadamente 60 % (p/p) a aproximadamente 80 % (p/p) de una mezcla de hidroxialquil ($C_{14}-C_{24}$)-CO₂-(polietilenglicolilo)-H e hidroxialquil ($C_{14}-C_{24}$)-CO₂-alquilen (C₁₄-C₂₄)-CO₂-(polietilenglicolilo)-H, y (b) aproximadamente 20 % (p/p) a aproximadamente 40 % (p/p) de polietilenglicol. En determinadas realizaciones, el agente solubilizante comprende (a) aproximadamente 70 % (p/p) de una mezcla de hidroxialquil ($C_{14}-C_{24}$)-CO₂-(polietilenglicolilo)-H e hidroxialquil ($C_{14}-C_{24}$)-CO₂-alquilen (C₁₄-C₂₄)-CO₂-(polietilenglicolilo)-H, y (b) aproximadamente 30 % (p/p) de polietilenglicol. En determinadas realizaciones, el agente solubilizante es una mezcla de hidroxialquil ($C_{14}-C_{24}$)-CO₂-(polietilenglicolilo)-H, hidroxialquil ($C_{14}-C_{24}$)-CO₂-alquilen (C₁₄-C₂₄)-CO₂-(polietilenglicolilo)-H, y polietilenglicol. En determinadas realizaciones, el agente solubilizante es una mezcla de (a) de aproximadamente 60 % (p/p) a aproximadamente 80 % (p/p) de una mezcla de hidroxialquil ($C_{14}-C_{24}$)-CO₂-(polietilenglicolilo)-H e hidroxialquil ($C_{14}-C_{24}$)-CO₂-alquilen (C₁₄-C₂₄)-CO₂-(polietilenglicolilo)-H, y (b) de aproximadamente 20 % (p/p) a aproximadamente 40 % (p/p) de polietilenglicol. En determinadas realizaciones, el agente solubilizante es una mezcla de (a) aproximadamente un 70 % (p/p) de una mezcla de hidroxialquil ($C_{14}-C_{24}$)-CO₂-(polietilenglicolilo)-H e hidroxialquil ($C_{14}-C_{24}$)-CO₂-alquilen (C₁₄-C₂₄)-CO₂-(polietilenglicolilo)-H, y (b) aproximadamente un 30 % (p/p) de polietilenglicol.

45

En una realización más específica, el agente solubilizante comprende un hidroxialquilo (C_{17})-CO₂-(polietilenglicolilo)-H y un hidroxialquilo(C_{17})-CO₂-alquieno(C_{17})-CO₂-(polietilenglicolilo)-H. En ciertas realizaciones, el agente solubilizante comprende un hidroxialquil(C_{17})-CO₂-(polietilenglicolilo)-H, hidroxialquilo(C_{17})-CO₂-alquieno(C_{17})-CO₂-(polietilenglicolilo)-H, y polietilenglicol. En ciertas realizaciones el agente solubilizante comprende (a) de aproximadamente 60 % (p/p) a aproximadamente 80 % (p/p) de una mezcla de hidroxialquil(C_{17})-CO₂-(polietilenglicolilo)-H y hidroxialquilo(C_{17})-CO₂-alquieno(C_{17})-CO₂-(polietilenglicolilo)-H, y (b) aproximadamente 20 % (p/p) a aproximadamente 40 % (p/p) de polietilenglicol. En determinadas realizaciones, el agente solubilizante comprende (a) aproximadamente un 70 % (p/p) de una mezcla de hidroxialquil (C_{17})-CO₂-(polietilenglicolilo)-H e hidroxialquil (C_{17})-CO₂-alquien (C₁₇)-CO₂-(polietilenglicolilo)-H, y (b) aproximadamente un 30 % (p/p) de polietilenglicol. En determinadas realizaciones, el agente solubilizante es una mezcla de (a) aproximadamente 60 % (p/p) a aproximadamente 80 % (p/p) de una mezcla de hidroxialquilo (C_{17})-CO₂-(polietilenglicolilo)-H e hidroxialquilo (C_{17})-CO₂-alquien (C₁₇)-CO₂-(polietilenglicolilo)-H, y (b) aproximadamente 20 % (p/p) a aproximadamente 40 % (p/p) de polietilenglicol. En ciertas realizaciones el agente solubilizante es una mezcla de (a) aproximadamente 70 % (p/p) de una mezcla de hidroxialquilo (C_{17})-CO₂-(polietilenglicolilo)-H y hidroxialquilo (C_{17})-CO₂-alquieno (C_{17})-CO₂-(polietilenglicolilo)-H, y (b) aproximadamente un 30 % (p/p) de polietilenglicol.

60

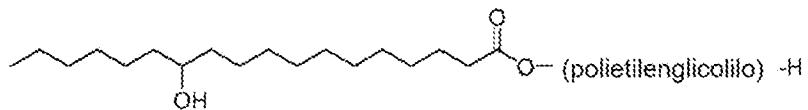
En determinadas realizaciones, la relación molar de (a) hidroxialquil ($C_{14}-C_{24}$)-CO₂-(polietilenglicolilo)-H a (b) hidroxialquil ($C_{14}-C_{24}$)-CO₂-alquien(C₁₄-C₂₄)-CO₂-(polietilenglicolilo)-H en la formulación está en el intervalo de 10:1 a 1:10, 5:1 a 1:5, 2:1 a 1:2, 10:1 a 5:1, 5:1 a 2:1, 2:1 a 1:1, 1:1 a 1:2, 1:2 a 1:5, 1:5 a 1:10, o es mayor de 10:1, o menor de 1:1. En determinadas realizaciones, la relación molar de (a) hidroxialquil (C_{17})-CO₂-(polietilenglicolilo)-H a (b) hidroxialquil (C_{17})-CO₂-alquien (C₁₇)-CO₂-(polietilenglicolilo)-H en la formulación está en el intervalo de 10:1

65

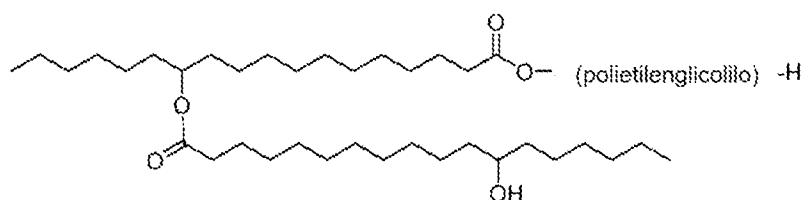
a 1:10, 5:1 a 1:5, 2:1 a 1:2, 10:1 a 5:1, 5:1 a 2:1, 2:1 a 1:1, 1:1 a 1:2, 1:2 a 1:5, 1:5 a 1:10, o es mayor de 10:1, o menor de 1:1.

En una realización más específica, el agente solubilizante comprende

5



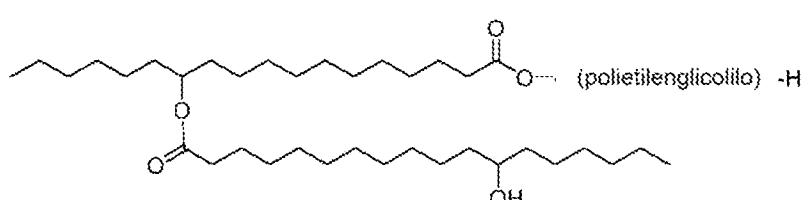
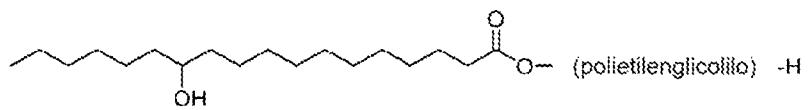
y



10

En otra realización más específica, el agente solubilizante es una mezcla de

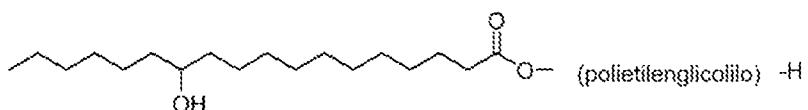
15



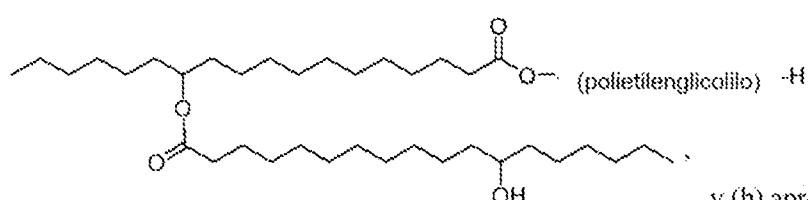
20

y polietilenglicol. En algunas otras realizaciones, el agente solubilizante comprende (a) alrededor del 70 % (p/p) de una mezcla de

20



y

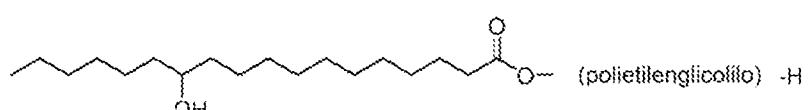


y (b) aproximadamente 30%

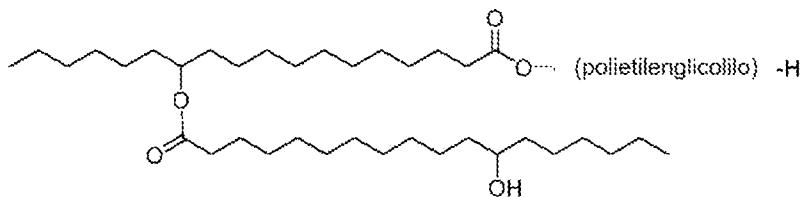
25

(p/p) de polietilenglicol. En algunas otras realizaciones, el agente solubilizante es una mezcla de (a) aproximadamente 70 % (p/p) de una mezcla de

30

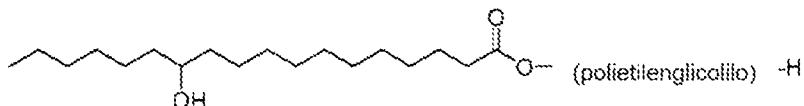


y

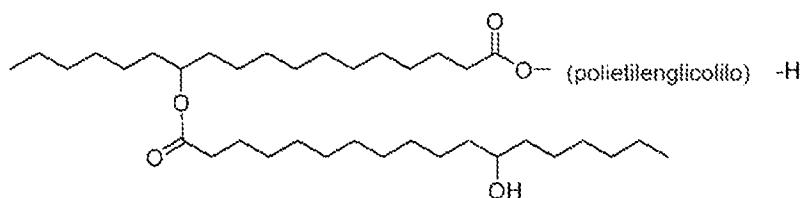


y (b) aproximadamente un 30 % (p/p) de polietilenglicol. En algunas otras realizaciones, el agente solubilizante comprende (a) de 68 % (p/p) a 72 % (p/p) de una mezcla de

5



y



10

y (b) del 28 % (p/p) al 32 % (p/p) de polietilenglicol.

El agente solubilizante anterior se puede caracterizar además según el peso molecular promedio en peso de cualquier componente de polietilenglicolilo. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, el polietilenglicolilo tiene un peso molecular promedio en peso en el intervalo de aproximadamente 100 g/mol a aproximadamente 3000 g/mol. En determinadas realizaciones, el polietilenglicolilo tiene un peso molecular promedio en peso en el intervalo de aproximadamente 200 g/mol a aproximadamente 1500 g/mol. En determinadas realizaciones, el polietilenglicol tiene un peso molecular promedio en peso en el intervalo de aproximadamente 200 g/mol a aproximadamente 1000 g/mol. En determinadas realizaciones, el polietilenglicolilo tiene un peso molecular promedio en peso en el intervalo de aproximadamente 300 g/mol a aproximadamente 900 g/mol. En determinadas realizaciones, el polietilenglicolilo tiene un peso molecular promedio en peso en el intervalo de aproximadamente 500 g/mol a aproximadamente 800 g/mol. En determinadas realizaciones, el polietilenglicolilo tiene un peso molecular promedio en peso en el intervalo de aproximadamente 600 g/mol a aproximadamente 750 g/mol. En determinadas realizaciones, el polietilenglicolilo tiene un peso molecular promedio en peso en el intervalo de aproximadamente 600 g/mol a aproximadamente 700 g/mol. En determinadas realizaciones, el polietilenglicolilo tiene un peso molecular promedio en peso de aproximadamente 660 g/mol. En determinadas realizaciones, el polietilenglicolilo tiene un peso molecular promedio en peso en el intervalo de aproximadamente 100 g/mol a aproximadamente 300 g/mol, de aproximadamente 300 g/mol a aproximadamente 500 g/mol, de aproximadamente 500 g/mol a aproximadamente 1000 g/mol, de aproximadamente 1000 g/mol a aproximadamente 1500 g/mol, de aproximadamente 1500 g/mol a aproximadamente 2000 g/mol, o de aproximadamente 2000 g/mol a aproximadamente 2500 g/mol.

El agente solubilizante anterior se puede caracterizar además según el peso molecular promedio en peso de cualquier componente de polietilenglicol. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, el polietilenglicol tiene un peso molecular promedio en peso en el intervalo de aproximadamente 100 g/mol a aproximadamente 3000 g/mol. En determinadas realizaciones, el polietilenglicol tiene un peso molecular promedio en peso en el intervalo de aproximadamente 200 g/mol a aproximadamente 1500 g/mol. En determinadas realizaciones, el polietilenglicol tiene un peso molecular promedio en peso en el intervalo de aproximadamente 200 g/mol a aproximadamente 1000 g/mol. En determinadas realizaciones, el polietilenglicol tiene un peso molecular promedio en peso en el intervalo de aproximadamente 300 g/mol a aproximadamente 900 g/mol. En determinadas realizaciones, el polietilenglicol tiene un peso molecular promedio en peso en el intervalo de aproximadamente 500 g/mol a aproximadamente 800 g/mol. En determinadas realizaciones, el polietilenglicol tiene un peso molecular promedio en peso en el intervalo de aproximadamente 600 g/mol a aproximadamente 750 g/mol. En determinadas realizaciones, el polietilenglicol tiene un peso molecular promedio en peso en el intervalo de aproximadamente 600 g/mol a aproximadamente 700 g/mol. En determinadas realizaciones, el polietilenglicol tiene un peso molecular promedio en peso de aproximadamente 660 g/mol. En determinadas realizaciones, el polietilenglicol tiene un peso molecular promedio en peso en el intervalo de aproximadamente 100 g/mol a aproximadamente 300 g/mol, de aproximadamente 300 g/mol a aproximadamente 500 g/mol, de aproximadamente 500 g/mol a aproximadamente 1000 g/mol, de aproximadamente 1000 g/mol a aproximadamente 1500 g/mol, de aproximadamente 1500 g/mol a aproximadamente 2000 g/mol, o de aproximadamente 2000 g/mol a aproximadamente 2500 g/mol.

1000 g/mol, de aproximadamente 1000 g/mol a aproximadamente 1500 g/mol, de aproximadamente 1500 g/mol a aproximadamente 2000 g/mol, o de aproximadamente 2000 g/mol a aproximadamente 2500 g/mol.

- 5 En otras realizaciones más, cualquier polietilenglicol o polietilenglicolilo tiene, cada uno independientemente, un peso molecular promedio en peso en el intervalo de aproximadamente 100 g/mol a aproximadamente 3000 g/mol. En determinadas realizaciones, cualquier polietilenglicol o polietilenglicolilo tiene, cada uno independientemente, un peso molecular promedio en peso en el intervalo de aproximadamente 200 g/mol a aproximadamente 1500 g/mol. En determinadas realizaciones, cualquier polietilenglicol o polietilenglicolilo tiene, cada uno independientemente, un peso molecular promedio en peso en el intervalo de aproximadamente 200 g/mol a aproximadamente 1000 g/mol. En determinadas realizaciones, cualquier polietilenglicol o polietilenglicolilo tiene, cada uno independientemente, un peso molecular promedio en peso en el intervalo de aproximadamente 300 g/mol a aproximadamente 900 g/mol. En determinadas realizaciones, cualquier polietilenglicol o polietilenglicolilo tiene, cada uno independientemente, un peso molecular promedio en peso en el intervalo de aproximadamente 500 g/mol a aproximadamente 800 g/mol. En determinadas realizaciones, cualquier polietilenglicol o polietilenglicolilo tiene, cada uno independientemente, un peso molecular promedio en peso en el intervalo de aproximadamente 600 g/mol a aproximadamente 750 g/mol. En determinadas realizaciones, cualquier polietilenglicol o polietilenglicolilo tiene, cada uno independientemente, un peso molecular promedio en peso en el intervalo de aproximadamente 600 g/mol a aproximadamente 700 g/mol. En determinadas realizaciones, cualquier polietilenglicol o polietilenglicolilo tiene, cada uno independientemente, un peso molecular promedio en peso de aproximadamente 660 g/mol. En determinadas realizaciones, cualquier polietilenglicol o polietilenglicolilo tiene, cada uno independientemente, tiene un peso molecular promedio en peso en el intervalo de aproximadamente 100 g/mol a aproximadamente 300 g/mol, de aproximadamente 300 g/mol a aproximadamente 500 g/mol, de aproximadamente 500 g/mol a aproximadamente 1000 g/mol, de aproximadamente 1000 g/mol a aproximadamente 1500 g/mol, de aproximadamente 1500 g/mol a aproximadamente 2000 g/mol, o de aproximadamente 2000 g/mol a aproximadamente 2500 g/mol.

Antioxidante

- 30 La formulación se puede caracterizar además según el antioxidante en la formulación. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, la formulación comprende de aproximadamente 0.005 % (p/p) a aproximadamente 0.1 % (p/p) de un antioxidante. En determinadas realizaciones, la formulación comprende de aproximadamente 0.01 % (p/p) de un antioxidante. En determinadas realizaciones, el antioxidante es un compuesto orgánico. En determinadas realizaciones, el antioxidante es un fenol sustituido. En determinadas realizaciones, el antioxidante es un antioxidante fenólico. En determinadas realizaciones, el antioxidante es dibutilhidroxitolueno.

35 Agente Quelante

- 40 La formulación puede comprender además opcionalmente un agente quelante. Por tanto, en determinadas realizaciones, la formulación además comprende un agente quelante. En determinadas realizaciones, la formulación comprende aproximadamente 0.001 % (p/p) a aproximadamente 0.5 % (p/p) de un agente quelante. En determinadas realizaciones, la formulación comprende de aproximadamente 0.01 % (p/p) a aproximadamente 0.05 % (p/p) de un agente quelante. En determinadas realizaciones, la formulación comprende de aproximadamente 0.025 % (p/p) de un agente quelante.

- 45 Los agentes quelantes ejemplares incluyen, pero no se limitan a, ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), ácido cítrico, sorbitol, ácido tartárico, ácido fosfórico, sales de los anteriores y similares. En determinadas realizaciones, el agente quelante es un compuesto de amina alifática que contiene al menos dos grupos ácido carboxílico. En determinadas realizaciones, el agente quelante es ácido etilendiaminotetraacético o una sal del mismo.

- 50 En determinadas realizaciones, el agente quelante es un agente quelante de iones metálicos.

En determinadas realizaciones, la combinación de un antioxidante y un agente quelante (por ejemplo, ácido etilendiaminotetraacético o una sal del mismo) puede aumentar la estabilidad de una formulación acuosa de capsaicina.

55 Tampón

- 60 La formulación puede comprender además opcionalmente un tampón. El tampón ayuda a reducir los cambios en el pH de la formulación con el tiempo y puede proporcionar una estabilidad del fármaco mejorada. Los tampones ejemplares incluyen, pero no se limitan a, bicarbonato de sodio, citrato de sodio, ácido cítrico, fosfato de sodio, las sales farmacéuticas aceptables de los mismos, y las combinaciones de los mismos. En determinadas realizaciones, el tampón es una sal de acetato, sal de fosfato, sal de citrato; ácidos correspondientes de los anteriores; y las combinaciones o mezclas de los mismos.

- 65 Por tanto, en determinadas realizaciones, la formulación además comprende un tampón. En determinadas realizaciones, el tampón comprende un compuesto de ácido carboxílico que tiene un peso molecular menor de 500

g/mol, una sal del mismo o una mezcla del mismo. En determinadas realizaciones, el tampón comprende un ácido alcanoico C₁-C₆, una sal del mismo o una mezcla del mismo. En determinadas realizaciones, el tampón comprende ácido acético, una sal de ácido acético o una mezcla del mismo.

5 Osmolalidad

La formulación se puede caracterizar además según la osmolalidad de la formulación. Las formulaciones que tienen una osmolalidad en o cercana a la osmolalidad de un fluido corporal típico se denominan como isotónicas. Las formulaciones que tienen una osmolalidad mayor que la osmolalidad de un fluido corporal típico se denominan como hipertónicas. Las formulaciones que tienen una osmolalidad menor que la osmolalidad de un fluido corporal típico se denominan como hipotónicas.

10 La osmolalidad de la formulación se puede ajustar opcionalmente mediante la inclusión de un modificador de la tonicidad. Por tanto, en determinadas realizaciones, la formulación además comprende un modificador de la tonicidad. En determinadas realizaciones, la formulación comprende aproximadamente 0.01 % (p/p) a aproximadamente 5 % (p/p) de un modificador de la tonicidad. En determinadas realizaciones, la formulación comprende aproximadamente 0.1 % (p/p) a aproximadamente 2 % (p/p) de un modificador de la tonicidad. En determinadas realizaciones, la formulación comprende aproximadamente 0.3 % (p/p) a aproximadamente 0.9 % (p/p) de un modificador de la tonicidad.

15 20 En determinadas realizaciones, el modificador de la tonicidad es una sal de metal alcalino. En determinadas realizaciones, el modificador de la tonicidad es cloruro de sodio. En determinadas realizaciones, el modificador de la tonicidad es un monosacárido. En determinadas realizaciones, el modificador de la tonicidad es dextrosa.

25 30 35 Las formulaciones se pueden caracterizar según un umbral o intervalo de osmolalidad. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, la formulación puede tener una osmolalidad de al menos 200 mOsm/kg, 220 mOsm/kg, 240 mOsm/kg, 260 mOsm/kg, 280 mOsm/kg, 300 mOsm/kg, 325 mOsm/kg, 350 mOsm/kg, 375 mOsm/kg, 400 mOsm/kg, 425 mOsm/kg, 450 mOsm/kg, 500 mOsm/kg, 600 mOsm/kg, 700 mOsm/kg, 800 mOsm/kg, 900 mOsm/kg o 1000 mOsm/kg. En determinadas realizaciones, la formulación tiene una osmolalidad de al menos 240 mOsm/kg. En determinadas realizaciones, la formulación tiene una osmolalidad de al menos 270 mOsm/kg.

40 45 50 55 En determinadas realizaciones, la formulación tiene una osmolalidad comprendida en el intervalo de aproximadamente 200 mOsm/kg a aproximadamente 400 mOsm/kg, de aproximadamente 240 mOsm/kg a aproximadamente 350 mOsm/kg, de aproximadamente 240 mOsm/kg a aproximadamente 340 mOsm/kg, de aproximadamente 270 mOsm/kg a aproximadamente 340 mOsm/kg, de aproximadamente 270 mOsm/kg a aproximadamente 330 mOsm/kg, de aproximadamente 270 mOsm/kg a aproximadamente 310 mOsm/kg, de aproximadamente 290 mOsm/kg a aproximadamente 330 mOsm/kg, de aproximadamente 280 mOsm/kg a aproximadamente 300 mOsm/kg, o de aproximadamente 300 mOsm/kg a aproximadamente 320 mOsm/kg. En determinadas realizaciones, la formulación tiene una osmolalidad en el intervalo de aproximadamente 240 mOsm/kg a aproximadamente 340 mOsm/kg. En determinadas realizaciones adicionales, la formulación tiene una osmolalidad en el intervalo de aproximadamente 270 mOsm/kg a aproximadamente 330 mOsm/kg.

60 65 70 75 En determinadas realizaciones, la formulación tiene una osmolalidad de aproximadamente 200 mOsm/kg, de aproximadamente 220 mOsm/kg, de aproximadamente 240 mOsm/kg, de aproximadamente 250 mOsm/kg, de aproximadamente 260 mOsm/kg, de aproximadamente 270 mOsm/kg, de aproximadamente 280 mOsm/kg, de aproximadamente 290 mOsm/kg, de aproximadamente 300 mOsm/kg, de aproximadamente 310 mOsm/kg, de aproximadamente 320 mOsm/kg, de aproximadamente 330 mOsm/kg, de aproximadamente 340 mOsm/kg, de aproximadamente 350 mOsm/kg, de aproximadamente 360 mOsm/kg, de aproximadamente 370 mOsm/kg, o de aproximadamente 380 mOsm/kg. En una realización preferente, la formulación tiene una osmolalidad de aproximadamente 290 mOsm/kg. En otra realización preferente, la formulación tiene una osmolalidad de aproximadamente 310 mOsm/kg.

Cantidad de Agua

55 60 65 70 La formulación se puede caracterizar además según la cantidad de agua en la formulación. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, la formulación comprende al menos un 95 % (p/p) de agua. En determinadas realizaciones, la formulación comprende al menos un 97 % (p/p) de agua. En determinadas realizaciones, la formulación comprende de aproximadamente 95 % (p/p) a aproximadamente 99 % (p/p) de agua. En determinadas realizaciones, la formulación comprende de aproximadamente 97 % (p/p) a aproximadamente 98 % (p/p) de agua. En determinadas realizaciones, la formulación comprende de aproximadamente 93 % (p/p) a aproximadamente 96 % (p/p) de agua.

pH de la Formulación

La formulación se puede caracterizar además según el pH de la formulación. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, la formulación tiene un pH en el intervalo de aproximadamente 4 a aproximadamente 7. En determinadas realizaciones, la formulación tiene un pH en el intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 6. En determinadas realizaciones, la formulación tiene un pH de aproximadamente 5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5, 5.6, 5.7, 5.8 o 5.9. En determinadas realizaciones, la formulación tiene un pH de aproximadamente 5.5.

Capsaicina

La capsaicina tiene el nombre químico *N*-(4-hidroxi-3-metoxifenil)metil]-8-metilnon-6-enamida y, debido a la presencia de un doble enlace carbono-carbono puede existir como una mezcla de isómeros *cis* y *trans*. Las formulaciones se pueden caracterizar según la pureza isomérica de la capsaicina administrada al paciente. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, la capsaicina es una mezcla de *cis*-capsaicina y *trans*-capsaicina que contiene al menos un 95 % en peso de *trans*-capsaicina. En determinadas realizaciones, la capsaicina es una mezcla de *cis*-capsaicina y *trans*-capsaicina que contiene al menos un 97 % en peso de *trans*-capsaicina. En determinadas realizaciones, la capsaicina es una mezcla de *cis*-capsaicina y *trans*-capsaicina que contiene al menos un 98 % en peso de *trans*-capsaicina. En determinadas realizaciones, la capsaicina es una mezcla de *cis*-capsaicina y *trans*-capsaicina que contiene al menos un 99 % en peso de *trans*-capsaicina. En determinadas realizaciones adicionales, la capsaicina es una mezcla de *cis*-capsaicina y *trans*-capsaicina que contiene al menos un 95 % en peso de *cis*-capsaicina.

La pureza isomérica de la capsaicina también se puede expresar de acuerdo con la relación molar entre los isómeros *trans* vs. *cis*. Por tanto, en determinadas realizaciones, la capsaicina está presente como una mezcla de isómeros *trans* y *cis*, en la que la relación de isómeros *trans:cis* es al menos 10:1. En determinadas realizaciones, la relación de isómeros *trans:cis* es de al menos 15:1. En determinadas realizaciones, la capsaicina consiste esencialmente en el isómero *trans*.

La formulación se puede caracterizar además según la cantidad de capsaicina en la formulación. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, la formulación comprende de aproximadamente 0.03 % (p/p) a aproximadamente 0.15 % (p/p) de capsaicina. En determinadas realizaciones, la formulación comprende de aproximadamente 0.03 % (p/p) a aproximadamente 0.07 % (p/p) de capsaicina. En determinadas realizaciones, la formulación comprende de aproximadamente 0.01 % (p/p) a aproximadamente 0.03 % (p/p) de capsaicina, 0.03 % (p/p) a aproximadamente 0.05 % (p/p) de capsaicina, 0.05 % (p/p) a aproximadamente 0.07 % (p/p) de capsaicina, 0.07 % (p/p) a aproximadamente 0.09 % (p/p) de capsaicina, 0.09 % (p/p) a aproximadamente 0.11 % (p/p) de capsaicina, o 0.11 % (p/p) a aproximadamente 0.13 % (p/p) de capsaicina. En determinadas realizaciones, la formulación comprende de aproximadamente 0.05 % (p/p) de capsaicina. En determinadas realizaciones, la formulación comprende de aproximadamente 0.08 % (p/p) a aproximadamente 0.12 % (p/p) de capsaicina. En determinadas realizaciones, la formulación comprende de aproximadamente 0.12 % (p/p) a aproximadamente 0.15 % (p/p) de capsaicina, de aproximadamente 0.15 % (p/p) a aproximadamente 0.18 % (p/p) de capsaicina, de aproximadamente 0.18 % (p/p) a aproximadamente 0.21 % (p/p) de capsaicina, de aproximadamente 0.21 % (p/p) a aproximadamente 0.25 % (p/p) de capsaicina, o de aproximadamente 0.25 % (p/p) a aproximadamente 0.3 % (p/p) de capsaicina. En determinadas realizaciones, la formulación comprende de aproximadamente 0.1 % (p/p) de capsaicina.

Agente para el Alivio del Dolor Adicional

La formulación puede contener opcionalmente un agente para el alivio del dolor adicional. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, la formulación puede comprender además un alcaloide de caña. Los alcaloides de caña ilustrativos incluyen lidocaína, dibucaína, bupivacaína, ropivacaína, etidocaína, tetracaína, procaína, cloroacaína, prilocaina, mepivacaína, xiloacaína, 2-cloroprocaína, y las sales farmacéuticamente aceptables de las mismas. En determinadas realizaciones, la formulación comprende además lidocaína, tal como donde la lidocaína está presente en una cantidad de aproximadamente 0.5 % (p/p), 1.0 % (p/p), 2.0 % (p/p), 3.0 % (p/p) o 4.0 % (p/p) de la formulación, o en una cantidad comprendida de aproximadamente 0.5 % (p/p) a aproximadamente 2.0 % (p/p), o de aproximadamente 2.0 % (p/p) a aproximadamente 4.0 % (p/p) de la formulación.

Formulaciones Ejemplares

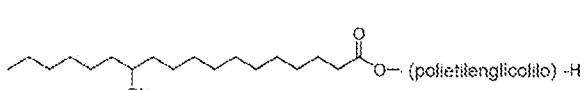
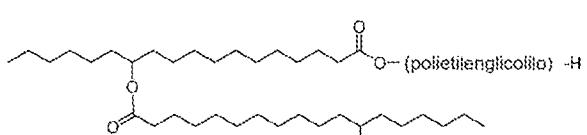
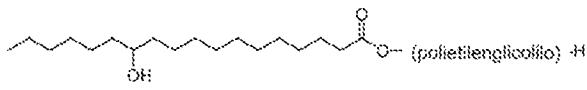
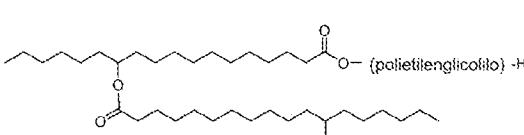
En determinadas realizaciones, la formulación es una de las formulaciones de la Tabla 1 siguiente.

TABLA 1.

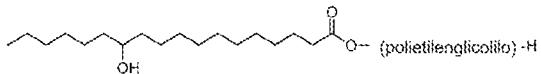
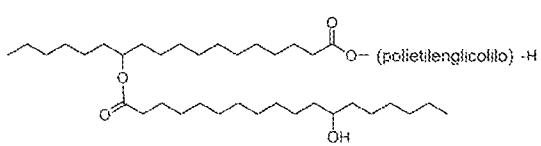
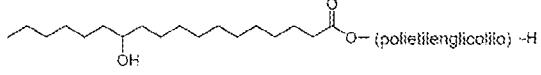
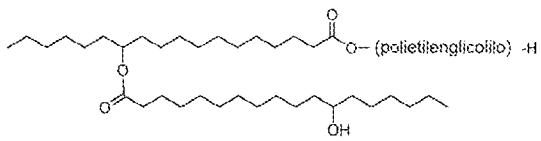
No.	Formulación
1	<p>Una formulación acuosa inyectable de capsaicina, que comprende:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. aproximadamente 0.03 % (p/p) a aproximadamente 0.3 % (p/p) de capsaicina; b. aproximadamente 0.1 % (p/p) a 3% (p/p) aproximadamente de un agente solubilizante, en el que el agente solubilizante comprende (i) un éster de polietilenglicol de un ácido hidroxialcanoico (C₁₅-C₂₅), (ii) un éster de polietilenglicol de un ácido hidroxialcanoico (C₁₅-C₂₅), o iii) un éster de polietilenglicol de un ácido alcanoico (C₁₅-C₂₅) sustituido por un grupo -OC(O) hidroxialquilo (C₁₄-C₂₄); c. aproximadamente 0.001 % (p/p) a aproximadamente 2 % (p/p) de un antioxidante; y d. al menos un 92 % (p/p) de agua; y que tenga un pH en el intervalo de aproximadamente 3 a aproximadamente 8.
2	<p>Una formulación acuosa inyectable de capsaicina, que comprende:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. aproximadamente 0.04 % (p/p) a aproximadamente 0.06 % (p/p) de capsaicina; b. aproximadamente 0.7 % (p/p) a aproximadamente 1.3 % (p/p) de un agente solubilizante, en el que el agente solubilizante comprende (i) un éster de polietilenglicol de un ácido hidroxialcanoico (C₁₅-C₂₅), o (ii) un éster de polietilenglicol de un ácido hidroxialcanoico (C₁₅-C₂₅); c. aproximadamente 0.001 % (p/p) a aproximadamente 0,1 % (p/p) de un antioxidante; y d. al menos un 92 % (p/p) de agua; y que tenga un pH en el intervalo de aproximadamente 4 a aproximadamente 7.
3	<p>Una formulación acuosa inyectable de capsaicina, que comprende:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. aproximadamente 0.04 % (p/p) a aproximadamente 0.06 % (p/p) de <i>trans</i>-capsaicina; b. aproximadamente 0.7 % (p/p) a aproximadamente 1.3 % (p/p) de un agente solubilizante, en el que el agente solubilizante comprende (a) de aproximadamente 60 % (p/p) a aproximadamente 80 % (p/p) de una mezcla de hidroxialquil-CO₂-(polietilenglicolil)-H (C₁₇) y hidroxialquilo-CO₂-(C₁₇)alquieno-CO₂-(polietilenglicolil)-H (C₁₇), y (b) de aproximadamente 20 % (p/p) a aproximadamente 40 % (p/p) de polietilenglicol; c. aproximadamente 0.001 % (p/p) a aproximadamente 0,1 % (p/p) de un antioxidante; y d. al menos 95 % (p/p) de agua; y que tenga un pH en el intervalo de aproximadamente 4 a aproximadamente 7.
4	<p>Una formulación acuosa inyectable de capsaicina, que comprende:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. aproximadamente 0.08 % (p/p) a aproximadamente 0.12 % (p/p) de capsaicina; b. aproximadamente 1.8 % (p/p) a aproximadamente 2.2 % (p/p) de un agente solubilizante, en el que el agente solubilizante comprende (i) un éster de polietilenglicol de un ácido hidroxialcanoico (C₁₅-C₂₅), o (ii) un éster de polietilenglicol de un ácido hidroxialcanoico (C₁₅-C₂₅); c. aproximadamente 0.001 % (p/p) a aproximadamente 0,1 % (p/p) de un antioxidante; y d. al menos 93 % (p/p) de agua; y que tenga un pH en el intervalo de aproximadamente 4 a aproximadamente 7.
5	<p>Una formulación acuosa inyectable de capsaicina, que comprende:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. aproximadamente 0.08 % (p/p) a aproximadamente 0.12 % (p/p) de capsaicina; b. aproximadamente 1.8 % (p/p) a aproximadamente 2.2 % (p/p) de un agente solubilizante, en el que el agente solubilizante comprende (a) de aproximadamente 60 % (p/p) a aproximadamente 80 % (p/p) de una mezcla de hidroxialquil-CO₂-(polietilenglicolil)-H (C₁₇) y hidroxialquilo-CO₂-(C₁₇)alquieno-CO₂-(polietilenglicolil)-H (C₁₇), y (b) de aproximadamente 20 % (p/p) a aproximadamente 40 % (p/p) de polietilenglicol; c. aproximadamente 0.001 % (p/p) a aproximadamente 0,1 % (p/p) de un antioxidante; y d. al menos 93 % (p/p) de agua; y que tenga un pH en el intervalo de aproximadamente 4 a aproximadamente 7.

En las Tablas 2 y 3 siguientes se proporcionan formulaciones ilustrativas más específicas.

TABLA 2.

Nº.	Formulación
1	<p>Una formulación acuosa inyectable de capsaicina, que comprende:</p> <p>a. aproximadamente 0.04 % (p/p) a aproximadamente 0.06 % (p/p) de capsaicina;</p> <p>b. aproximadamente 0.5 % (p/p) a aproximadamente 1.5 % (p/p) de un agente solubilizante, en el que el agente solubilizante comprende</p>  <p>,</p>  <p>,</p> <p>y</p> <p>polietilenglicol;</p> <p>c. aproximadamente 0.005 % (p/p) a aproximadamente 0.015% (p/p) de un antioxidante;</p> <p>d. aproximadamente 0.3 % (p/p) a aproximadamente 1 % (p/p) de un acetato de metal alcalino;</p> <p>e. aproximadamente 0.01 % (p/p) a aproximadamente 0.05 % (p/p) de un agente quelante;</p> <p>f. aproximadamente 0.3 % (p/p) a aproximadamente 0.9 % (p/p) de un modificador de la tonicidad;</p> <p>g. al menos 95 % (p/p) de agua; y</p> <p>con un pH en el intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 6.</p>
2	<p>Una formulación acuosa inyectable de capsaicina, que comprende:</p> <p>a. aproximadamente 0.04 % (p/p) a aproximadamente 0.06 % (p/p) de capsaicina;</p> <p>b. aproximadamente 0.8 % (p/p) a aproximadamente 1.2 % (p/p) de un agente solubilizante, en el que el agente solubilizante comprende</p>  <p>,</p>  <p>,</p> <p>y</p>

Nº:	Formulación
	polietilenglicol;
	c. aproximadamente 0.005 % (p/p) a aproximadamente 0.015 % (p/p) de dibutilhidroxitolueno;
	d. aproximadamente 0.3 % (p/p) a aproximadamente 1 % (p/p) de acetato de sodio;
	e. aproximadamente 0.01 % (p/p) a aproximadamente 0.05 % (p/p) de ácido etilendiaminotetraacético o una sal del mismo;
	f. aproximadamente 0.3 % (p/p) a aproximadamente 0.9 % (p/p) de cloruro de sodio;
	g. al menos 95 % (p/p) de agua;
	y con un pH en el intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 6.
3	Una formulación acuosa inyectable de capsaicina, que comprende:
	a. aproximadamente 0.05 % (p/p) de trans-capsaicina;
	b. aproximadamente 1 % (p/p) de un agente solubilizante, en el que el agente solubilizante comprende
	y polietilenglicol;
	c. aproximadamente 0.01 % (p/p) de dibutilhidroxitolueno;
	d. aproximadamente 0.5 % (p/p) a aproximadamente 0.8 % (p/p) de acetato de sodio;
	e. aproximadamente 0.01 % (p/p) a aproximadamente 0.05 % (p/p) de ácido etilendiaminotetraacético o una sal del mismo;
	f. aproximadamente 0.3 % (p/p) a aproximadamente 0.9 % (p/p) de cloruro de sodio;
	g. al menos 95 % (p/p) de agua; y
	con un pH en el intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 6.
4	Una formulación acuosa inyectable de capsaicina, que comprende:
	a. aproximadamente 0.08 % (p/p) a aproximadamente 0.12 % (p/p) de capsaicina;
	b. aproximadamente 1.5 % (p/p) a aproximadamente 2.5 % (p/p) de un agente solubilizante, en el que el agente solubilizante comprende
	y
	polietilenglicol;
	c. aproximadamente 0.005 % (p/p) a aproximadamente 0.015% (p/p) de un antioxidante;

Nº.	Formulación
	d. aproximadamente 0.1 % (p/p) a aproximadamente 1% (p/p) de un compuesto de carboxilato de metal alcalino; e. aproximadamente 0.01 % (p/p) a aproximadamente 0.5 % (p/p) de un agente quelante; f. aproximadamente 2 % (p/p) a aproximadamente 4 % (p/p) de un modificador de la tonicidad; g. al menos 93 % (p/p) de agua; y con un pH en el intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 6.
5	Una formulación acuosa inyectable de capsaicina, que comprende: a. aproximadamente 0.08 % (p/p) a aproximadamente 0.12 % (p/p) de capsaicina; b. aproximadamente 1.8 % (p/p) a aproximadamente 2.2 % (p/p) de un agente solubilizante, en el que el agente solubilizante comprende
	
	
	y polietilenglicol; c. aproximadamente 0.005 % (p/p) a aproximadamente 0.015% (p/p) de un antioxidante; d. aproximadamente 0.1 % (p/p) a aproximadamente 1% (p/p) de un compuesto de carboxilato de metal alcalino; e. aproximadamente 0.01 % (p/p) a aproximadamente 0.5 % (p/p) de un agente quelante; f. aproximadamente 2 % (p/p) a aproximadamente 4 % (p/p) de un modificador de la tonicidad; g. al menos 93 % (p/p) de agua; y con un pH en el intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 6.
6	Una formulación acuosa inyectable de capsaicina, que comprende: a. aproximadamente 0.1% (p/p) de capsaicina; b. aproximadamente 2 % (p/p) de un agente solubilizante, en el que el agente solubilizante comprende
	
	
	y polietilenglicol; c. aproximadamente 0.005 % (p/p) a aproximadamente 0.015% (p/p) de un antioxidante;

Nº.	Formulación
	d. aproximadamente 0.1 % (p/p) a aproximadamente 1% (p/p) de un compuesto de carboxilato de metal alcalino;
	e. aproximadamente 0.01 % (p/p) a aproximadamente 0.5 % (p/p) de un agente quelante;
	f. aproximadamente 2.5 % (p/p) a aproximadamente 3.5 % (p/p) de un modificador de la tonicidad;
	g. al menos 93 % (p/p) de agua;
	y con un pH en el intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 6.

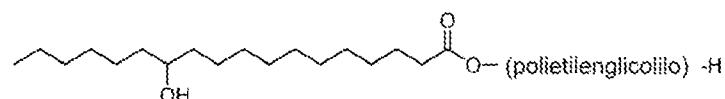
TABLA 3.

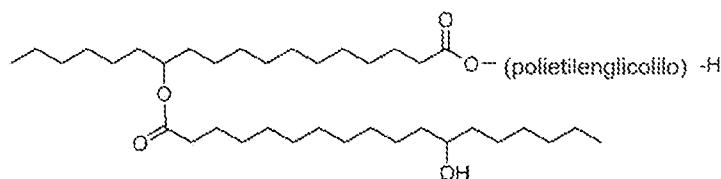
Nº.	Formulación
1	Una formulación acuosa inyectable de capsaicina, que comprende:
	a. aproximadamente 0.1% (p/p) de capsaicina;
	b. aproximadamente 2 % (p/p) de un agente solubilizante, en el que el agente solubilizante comprende
	y
	polietilenglicol;
	c. aproximadamente 0.01 % (p/p) de un antioxidante;
	d. aproximadamente 0.1 % (p/p) a aproximadamente 1 % (p/p) de una sal de citrato de metal alcalino;
	e. aproximadamente 0.1 % (p/p) de un agente quelante;
	f. aproximadamente 3% (p/p) de un modificador de la tonicidad; y
	g. al menos 93 % (p/p) de agua.
2	Una formulación acuosa inyectable de capsaicina, que comprende:
	a. aproximadamente 0.1% (p/p) de capsaicina;
	b. aproximadamente 2 % (p/p) de un agente solubilizante, en el que el agente solubilizante comprende

Nº	Formulación
	 ,
	y
	polietilenglicol;
	c. aproximadamente 0.01 % (p/p) de dibutilhidroxitolueno;
	d. aproximadamente 0.1 % (p/p) a aproximadamente 1% (p/p) de una sal de citrato disódico;
	e. aproximadamente 0.1 % (p/p) de ácido etilendiaminotetraacético o una sal del mismo;
	f. aproximadamente 3% (p/p) de dextrosa;
	g. al menos 93 % (p/p) de agua; y
	con un pH en el intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 6.
3	Una formulación acuosa inyectable de capsaicina, que comprende:
	a. aproximadamente 0.1 % (p/p) de <i>trans</i> -capsaicina;
	b. aproximadamente 2% (p/p) de un agente solubilizante, en el que el agente solubilizante que comprende
	 ,
	 ,
	y
	polietilenglicol;
	c. aproximadamente 0.01 % (p/p) de dibutilhidroxitolueno;
	d. aproximadamente 0.1 % (p/p) a aproximadamente 1% (p/p) de una sal de citrato disódico;
	e. aproximadamente 0.1 % (p/p) de ácido etilendiaminotetraacético o una sal del mismo;
	f. aproximadamente 3% (p/p) de dextrosa;
	g. al menos 93 % (p/p) de agua; y
	con un pH en el intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 6.

En otras realizaciones, la formulación acuosa inyectable de capsaicina comprende (a) aproximadamente 0.04 % (p/p) a aproximadamente 0.06 % (p/p) de capsaicina; (b) aproximadamente 0.5 % (p/p) a aproximadamente 1.5 % (p/p) de un agente solubilizante, en el que el agente solubilizante comprende

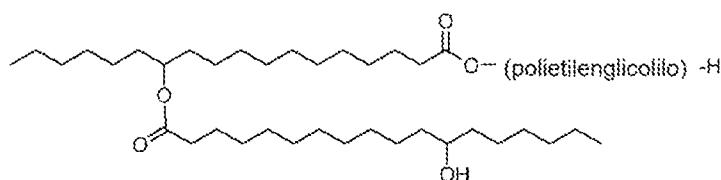
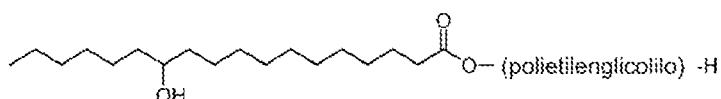
5





5 y polietilenglicol; (c) aproximadamente 0.005 % (p/p) a aproximadamente 0.015 % (p/p) de un antioxidante; (d) aproximadamente 0.2 % (p/p) a aproximadamente 1 % (p/p) de un acetato de metal alcalino; (e) aproximadamente 0.01 % (p/p) a aproximadamente 0.05 % (p/p) de un agente quelante; (f) aproximadamente 0.3 % (p/p) a 10 aproximadamente 0.9 % (p/p) de un modificador de la tonicidad; y (g) al menos 96 % y con un pH en el intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 6.

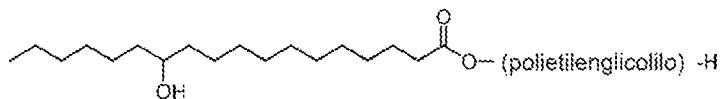
En otras realizaciones, la formulación acuosa inyectable de capsaicina comprende (a) aproximadamente 0,04% (p/p) a aproximadamente 0,06% (p/p) de capsaicina; (b) aproximadamente 0,8% (p/p) a aproximadamente 1,2% (p/p) de un agente solubilizante, en el que el agente solubilizante comprende



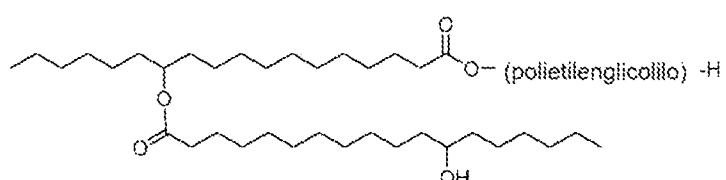
15 y polietilenglicol; (c) aproximadamente 0.005 % (p/p) a aproximadamente 0.015 % (p/p) de dibutilhidroxitolueno; (d) aproximadamente 0.2 % (p/p) a aproximadamente 1 % (p/p) de acetato de sodio; (e) aproximadamente 0.01 % (p/p) a 20 aproximadamente 0.05 % (p/p) de ácido etilendiaminotetraacético o una sal del mismo; (f) aproximadamente 0.3 % (p/p) a aproximadamente 0.9 % (p/p) de cloruro de sodio; (g) al menos 96 % (p/p) de agua; y tiene un pH en el intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 6.

En otras realizaciones, la formulación acuosa inyectable de capsaicina comprende

- 25 a. aproximadamente 0.04 % (p/p) a aproximadamente 0.06 % (p/p) de capsaicina;
 b. aproximadamente 0.8 % (p/p) a aproximadamente 1.2 % (p/p) de un agente solubilizante, en el que el agente solubilizante comprende (a) aproximadamente 70 % (p/p) de una mezcla de



30 y



- 35 y (b) aproximadamente un 30 % (p/p) de polietilenglicol;
 c. aproximadamente 0.005 % (p/p) a aproximadamente 0.015 % (p/p) de dibutilhidroxitolueno;
 40 d. aproximadamente 0.2 % (p/p) a aproximadamente 1 % (p/p) de acetato de sodio;
 e. aproximadamente 0.01 % (p/p) a aproximadamente 0.05 % (p/p) de ácido etilendiaminotetraacético o una sal del mismo;

f. aproximadamente 0.3 % (p/p) a aproximadamente 0.9 % (p/p) de cloruro de sodio;

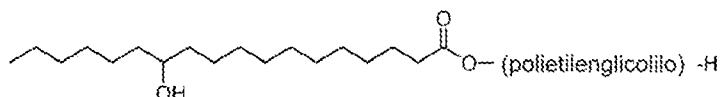
5 g. al menos 96 % (p/p) de agua; y

con un pH en el intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 6.

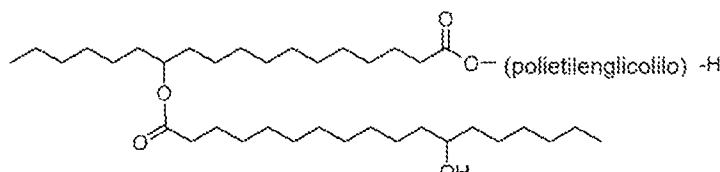
En otras realizaciones, la formulación acuosa inyectable de capsaicina comprende

10 h. aproximadamente 0.04 % (p/p) a aproximadamente 0.06 % (p/p) de capsaicina;

i. aproximadamente 0.8 % (p/p) a aproximadamente 1.2 % (p/p) de un agente solubilizante, en el que el agente solubilizante es una mezcla de (a) aproximadamente 70 % (p/p) de una mezcla de



y



20 y (b) aproximadamente un 30 % (p/p) de polietilenglicol;

j. aproximadamente 0.005 % (p/p) a aproximadamente 0.015 % (p/p) de dibutilhidroxitolueno;

25 k. aproximadamente 0.2% (p/p) a aproximadamente 1 % (p/p) de acetato de sodio;

l. aproximadamente 0.01% (p/p) a aproximadamente 0.05 % (p/p) de ácido etilendiaminotetraacético o una sal del mismo;

30 m. aproximadamente 0.3 % (p/p) a aproximadamente 0.9 % (p/p) de cloruro de sodio;

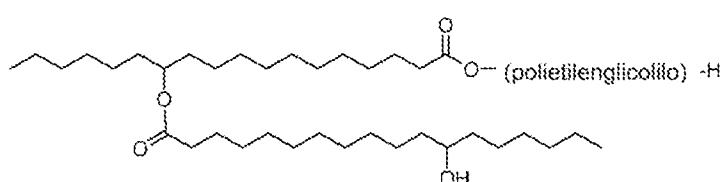
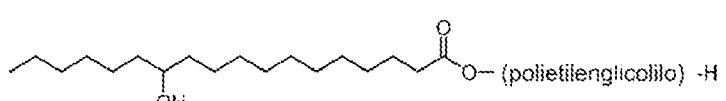
n. al menos 96 % (p/p) de agua; y

con un pH en el intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 6.

35 En otras realizaciones, la formulación acuosa inyectable de capsaicina comprende

a. aproximadamente 0.05% (p/p) de capsaicina;

40 b. aproximadamente 1 % (p/p) de un agente solubilizante, en el que el agente solubilizante comprende



45

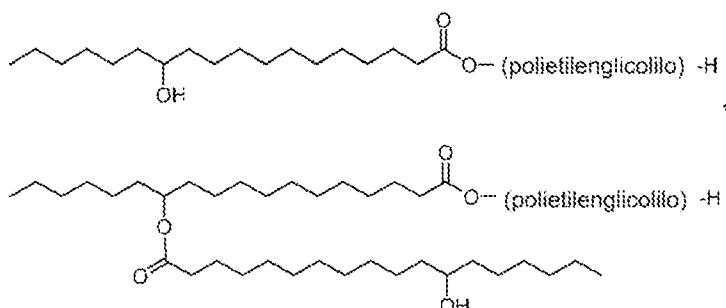
y polietilenglicol;

c. aproximadamente 0.005 % (p/p) a aproximadamente 0.015 % (p/p) de dibutilhidroxitolueno;

- d. aproximadamente 0.2 % (p/p) a aproximadamente 1 % (p/p) de acetato de sodio;
- e. aproximadamente 0.01 % (p/p) a aproximadamente 0.05 % (p/p) de ácido etilendiaminotetraacético o una sal del mismo;
- 5 f. aproximadamente 0.3 % (p/p) a aproximadamente 0.9 % (p/p) de cloruro de sodio;
- g. al menos 96 % (p/p) de agua; y
- 10 con un pH de aproximadamente 5.5.

En otras realizaciones, la formulación acuosa inyectable de capsaicina comprende

- 15 a. aproximadamente 0.05% (p/p) de capsaicina;
- b. aproximadamente 1 % (p/p) de un agente solubilizante, en el que el agente solubilizante es una mezcla de



- 20 y polietilenglicol;
- 25 c. aproximadamente 0.005 % (p/p) a aproximadamente 0.015 % (p/p) de dibutilhidroxitolueno;
- d. aproximadamente 0.2 % (p/p) a aproximadamente 1 % (p/p) de acetato de sodio;
- 30 e. aproximadamente 0.01 % (p/p) a aproximadamente 0.05 % (p/p) de ácido etilendiaminotetraacético o una sal del mismo;
- f. aproximadamente 0.3 % (p/p) a aproximadamente 0.9 % (p/p) de cloruro de sodio;
- 35 g. al menos 96 % (p/p) de agua; y
- con un pH de aproximadamente 5.5.

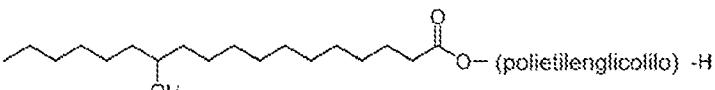
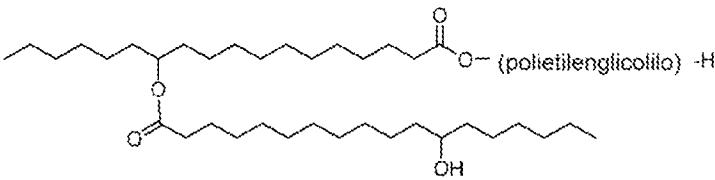
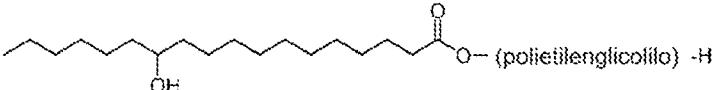
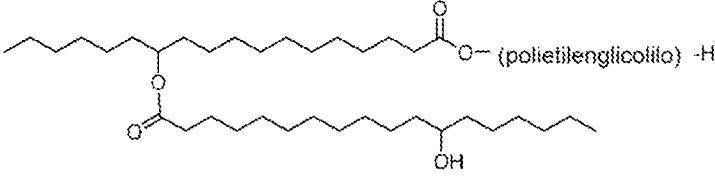
Cada una de las formulaciones anteriores se puede caracterizar además según el peso molecular promedio en peso del componente o componentes de polietilenglicol. Por tanto, en determinadas realizaciones, el polietilenglicol tiene un peso molecular promedio en peso en el intervalo de aproximadamente 200 g/mol a aproximadamente 1500 g/mol. En determinadas realizaciones, el polietilenglicol tiene un peso molecular promedio en peso en el intervalo de aproximadamente 200 g/mol a aproximadamente 1000 g/mol. En determinadas realizaciones, el polietilenglicol tiene un peso molecular promedio en peso en el intervalo de aproximadamente 300 g/mol a aproximadamente 900 g/mol. En determinadas realizaciones, el polietilenglicol tiene un peso molecular promedio en peso en el intervalo de aproximadamente 500 g/mol a aproximadamente 800 g/mol. En determinadas realizaciones, el polietilenglicol tiene un peso molecular promedio en peso en el intervalo de aproximadamente 600 g/mol a aproximadamente 700 g/mol. En determinadas realizaciones, el polietilenglicol tiene un peso molecular promedio en peso en el intervalo de aproximadamente 100 g/mol a aproximadamente 300 g/mol, de aproximadamente 300 g/mol a aproximadamente 500 g/mol, de aproximadamente 500 g/mol a aproximadamente 1000 g/mol, de aproximadamente 1000 g/mol a aproximadamente 1500 g/mol, de aproximadamente 1500 g/mol a aproximadamente 2000 g/mol, o de aproximadamente 2000 g/mol a aproximadamente 2500 g/mol.

En las Tablas 4 y 5 siguientes se proporcionan formulaciones ejemplares más específicas.

TABLA 4.

5

Nº.	Formulación
1	<p>Una formulación acuosa inyectable de capsaicina, que comprende:</p> <p>a. aproximadamente 0.05 % (p/p) de <i>trans</i>-capsaicina;</p> <p>b. aproximadamente 1 % (p/p) de un agente solubilizante, en el que el agente solubilizante es una mezcla de</p> <div style="text-align: center;"> </div> <p>,</p> <div style="text-align: center;"> </div> <p>,</p> <p>y polietilenglicol; en el que el polietilenglicolilo tiene un peso molecular medio de aproximadamente 660 g/mol;</p> <p>c. aproximadamente 0.01 % (p/p) de dibutilhidroxitolueno;</p> <p>d. aproximadamente un 0.68 % (p/p) de acetato de sodio o una mezcla de acetato de sodio y ácido acético;</p> <p>e. aproximadamente 0.025 % (p/p) de ácido etilendiaminotetraacético o una sal del mismo;</p> <p>f. aproximadamente 0.6 % (p/p) de cloruro de sodio;</p> <p>g. al menos 97 % (p/p) de agua; y</p> <p>con un pH de aproximadamente 5.5.</p>
2	<p>Una formulación acuosa inyectable de capsaicina, que comprende:</p> <p>a. 0.05 % (p/p) de <i>trans</i>-capsaicina;</p> <p>b. 1 % (p/p) de un agente solubilizante, en el que el agente solubilizante es una mezcla de</p> <div style="text-align: center;"> </div> <p>,</p> <div style="text-align: center;"> </div> <p>,</p> <p>y polietilenglicol; en el que el polietilenglicolilo tiene un peso molecular medio de aproximadamente 660 g/mol;</p> <p>c. 0.01 % (p/p) de dibutilhidroxitolueno;</p> <p>d. 0.68 % (p/p) de acetato de sodio o una mezcla de acetato de sodio y ácido acético;</p> <p>e. 0.025 % (p/p) de ácido etilendiaminotetraacético o una sal del mismo;</p> <p>f. 0.6 % (p/p) de cloruro de sodio;</p>

Nº	Formulación
	g. al menos 97 % (p/p) de agua; y que tiene un pH de 5.5.
3	Una formulación acuosa inyectable de capsaicina, que comprende: a. aproximadamente 0.05 % (p/p) de <i>trans</i> -capsaicina; b. aproximadamente 1 % (p/p) de un agente solubilizante, en el que el agente solubilizante es una mezcla de
	
	
	y polietilenglicol; en el que el polietilenglicolilo tiene un peso molecular medio de aproximadamente 660 g/mol;
	c. aproximadamente 0.01 % (p/p) de dibutilhidroxitolueno;
	d. aproximadamente un 0.34 % (p/p) de acetato de sodio o una mezcla de acetato de sodio y ácido acético;
	e. aproximadamente 0.025 % (p/p) de ácido etilendiaminotetraacético o una sal del mismo;
	f. aproximadamente 0.75 % (p/p) de cloruro de sodio;
	g. al menos 97 % (p/p) de agua; y con un pH de aproximadamente 5.5.
4	Una formulación acuosa inyectable de capsaicina, que comprende: a. 0.05 % (p/p) de <i>trans</i> -capsaicina; b. 1 % (p/p) de un agente solubilizante, en el que el agente solubilizante es una mezcla de
	
	
	y polietilenglicol; en el que el polietilenglicolilo tiene un peso molecular medio de aproximadamente 660 g/mol;
	c. 0.01 % (p/p) de dibutilhidroxitolueno;
	d. 0.34 % (p/p) de acetato de sodio o una mezcla de acetato de sodio y ácido acético;
	e. 0.025 % (p/p) de ácido etilendiaminotetraacético o una sal del mismo;
	f. 0.75 % (p/p) de cloruro de sodio;
	g. al menos 97 % (p/p) de agua; y

Nº Formulación
que tiene un pH de 5.5.

TABLA 5.

Nº	Formulación
1	<p>Una formulación acuosa inyectable de capsaicina, que comprende:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. aproximadamente 0.05 % (p/p) de <i>trans</i>-capsaicina; b. aproximadamente 1 % (p/p) de un agente solubilizante, en el que el agente solubilizante es una mezcla de <div style="text-align: center;"> </div> <div style="text-align: center;"> </div> <p>y polietilenglicol; en el que el polietilenglicolilo tiene un peso molecular medio de aproximadamente 660 g/mol;</p> <ul style="list-style-type: none"> c. aproximadamente 0.01 % (p/p) de dibutilhidroxitolueno; d. aproximadamente 0.22 % (p/p) de citrato de sodio o una mezcla de citrato de sodio y ácido cítrico; e. aproximadamente 0.025 % (p/p) de ácido etilendiaminotetraacético o una sal del mismo; f. aproximadamente 0.8 % (p/p) de cloruro de sodio; g. al menos 97 % (p/p) de agua; y <p>con un pH de aproximadamente 5.5.</p>
2	<p>Una formulación acuosa inyectable de capsaicina, que comprende:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. 0.05 % (p/p) de <i>trans</i>-capsaicina; b. 1 % (p/p) de un agente solubilizante, en el que el agente solubilizante es una mezcla de <div style="text-align: center;"> </div> <div style="text-align: center;"> </div> <p>y polietilenglicol; en el que el polietilenglicolilo tiene un peso molecular medio de aproximadamente 660 g/mol;</p> <ul style="list-style-type: none"> c. 0.01 % (p/p) de dibutilhidroxitolueno; d. 0.22 % (p/p) de citrato de sodio o una mezcla de citrato de sodio y ácido cítrico; e. 0.025 % (p/p) de ácido etilendiaminotetraacético o una sal del mismo;

Nº	Formulación
	f. 0.8 % (p/p) de cloruro de sodio; g. al menos 97 % (p/p) de agua; y que tiene un pH de 5.5.
3	Una formulación acuosa inyectable de capsaicina, que comprende:
	a. aproximadamente 1 % (p/p) de <i>trans</i> -capsaicina;
	b. aproximadamente 2 % (p/p) de un agente solubilizante, en el que el agente solubilizante es una mezcla de
	y polietilenglicol; en el que el polietilenglicolilo tiene un peso molecular medio de aproximadamente 660 g/mol;
	c. aproximadamente 0.01 % (p/p) de dibutilhidroxitolueno;
	d. aproximadamente 20 mM de citrato de sodio o una mezcla de citrato de sodio y ácido cítrico;
	e. aproximadamente 0.1 % (p/p) de ácido etilendiaminotetraacético o una sal del mismo;
	f. aproximadamente 3,15% (p/p) de dextrosa;
	g. al menos 93 % (p/p) de agua; y
	que tiene un pH de aproximadamente 5 a aproximadamente 6.
4	Una formulación acuosa inyectable de capsaicina, que comprende:
	a. 1 % (p/p) de <i>trans</i> -capsaicina;
	b. 2 % (p/p) de un agente solubilizante, en el que el agente solubilizante es una mezcla de
	y polietilenglicol; en el que el polietilenglicolilo tiene un peso molecular medio de aproximadamente 660 g/mol;
	c. 0.01 % (p/p) de dibutilhidroxitolueno;
	d. 20 mM de citrato de sodio o una mezcla de citrato de sodio y ácido cítrico;
	e. 0.1 % (p/p) de ácido etilendiaminotetraacético o una sal del mismo;
	f. 3.15 % (p/p) de dextrosa;

Nº	Formulación
	g. al menos 93 % (p/p) de agua; y
	que tiene un pH de aproximadamente 5 a aproximadamente 6.

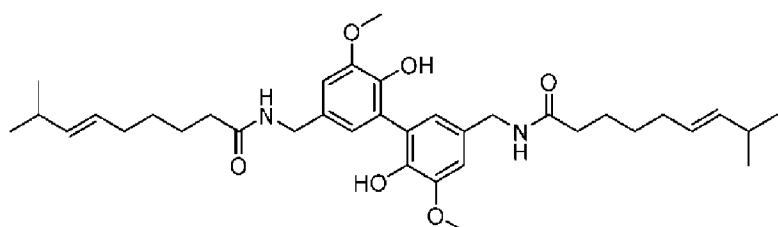
- En determinadas realizaciones, la formulación es una de las formulaciones descritas en las Tablas 1-5 anteriores, en la que la formulación tiene una osmolalidad comprendida en el intervalo de aproximadamente 240 mOsm/kg a aproximadamente 340 mOsm/kg. En determinadas realizaciones, la formulación es una de las formulaciones descritas en las Tablas 1-5 anteriores, en la que la formulación tiene una osmolalidad en el intervalo de aproximadamente 270 mOsm/kg a aproximadamente 330 mOsm/kg.

Estabilidad de las Formulaciones Acuosas Inyectables de Capsaicina

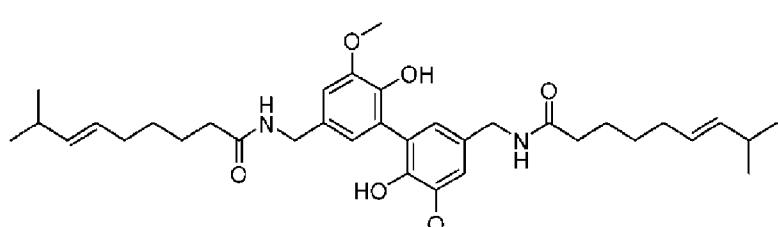
- Una formulación que contiene capsaicina se puede caracterizar además según la estabilidad de la formulación tras el almacenamiento. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, la formulación se caracteriza por que menos del 1 % de la capsaicina se degrada tras el almacenamiento a 25 °C durante 24 semanas. En algunas otras realizaciones, menos del 0.5% de la capsaicina se degrada tras el almacenamiento a 25 °C durante 24 semanas. En algunas otras realizaciones, menos del 0.1 % de la capsaicina se degrada tras el almacenamiento a 25 °C durante 24 semanas. En algunas otras realizaciones, menos del 1 % de la capsaicina se degrada tras el almacenamiento a 40 °C durante 24 semanas. En algunas otras realizaciones, menos del 0.5 % de la capsaicina se degrada tras el almacenamiento a 40 °C durante 24 semanas.

Cantidad de Dímero de Capsaicina en una Formulación Acuosa Inyectable de Capsaicina.

- Una formulación que contiene capsaicina se puede caracterizar adicionalmente según la cantidad de cualesquiera impurezas en la formulación, tal como la cantidad del dímero de capsaicina que tiene la siguiente fórmula:

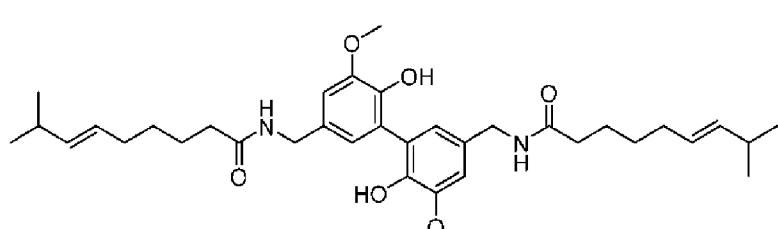


- Por tanto, en determinadas realizaciones, la formulación se caracteriza por el rasgo de que esta contiene menos de un 3 % (p/p) de dímero de capsaicina que tiene la siguiente estructura:



- En determinadas realizaciones adicionales, la formulación contiene menos del 2 % (p/p) del dímero de capsaicina. En determinadas realizaciones adicionales, la formulación contiene menos del 1 % (p/p) del dímero de capsaicina. En determinadas realizaciones adicionales, la formulación contiene menos del 0.6 % (p/p) del dímero de capsaicina.

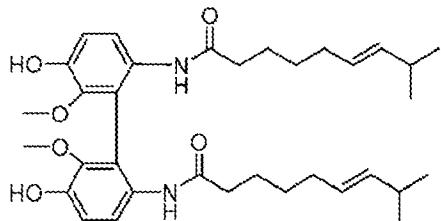
- En algunas otras realizaciones, tras el almacenamiento a 25 °C durante 12 semanas, la formulación contiene menos del 3 % (p/p) de dímero de capsaicina con la siguiente estructura:



En algunas otras realizaciones, tras el almacenamiento a 25 °C durante 12 semanas, la formulación contiene menos del 2 % (p/p) de dímero de capsaicina. En algunas otras realizaciones, tras el almacenamiento a 25 °C durante 24 semanas, la formulación contiene menos del 1 % (p/p) del dímero de capsaicina. En algunas otras 5 realizaciones, tras el almacenamiento a 25 °C durante 24 semanas, la formulación contiene menos del 0.6% (p/p) del dímero de capsaicina.

Cantidad de Compuesto de 1,1'-Bifenilo Sustituido en las Formulaciones Inyectables Acuosas de Capsaicina

10 Una formulación que contiene capsaicina se puede caracterizar adicionalmente según la cantidad de compuesto de 1,1'-bifenilo sustituido que tiene la siguiente estructura:



15 En determinadas realizaciones, la formulación contiene menos de un 2 % (p/p) del compuesto de 1,1'-bifenilo sustituido. En determinadas realizaciones, la formulación contiene menos de un 1 % (p/p) del compuesto de 1,1'-bifenilo sustituido.

20 En algunas otras realizaciones, tras el almacenamiento a 25 °C durante 12 semanas, la formulación contiene menos del 3 % (p/p) del mencionado compuesto de 1,1'-bifenilo sustituido. En algunas otras realizaciones, tras el almacenamiento a 25 °C durante 12 semanas, la formulación contiene menos del 2 % (p/p) del compuesto de 1,1'-bifenilo sustituido. En algunas otras realizaciones, tras el almacenamiento a 25 °C durante 24 semanas, la formulación contiene menos del 1 % (p/p) del compuesto de 1,1'-bifenilo sustituido. En algunas otras realizaciones, 25 tras el almacenamiento a 25 °C durante 24 semanas, la formulación contiene menos del 0.6 % (p/p) de compuesto de 1,1'-bifenilo sustituido.

Cantidad de Otros Componentes Opcionales en las Formulaciones Inyectables.

30 Las formulaciones del presente documento se pueden caracterizar adicionalmente según la cantidad de los diferentes componentes opcionales. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, la formulación contiene menos de un 0.1 % (p/p) de cualquier polisorbato (por ejemplo, polisorbato 20 o polisorbato 80). En determinadas realizaciones, la formulación no contiene ningún polisorbato. En determinadas realizaciones, la formulación contiene menos de un 0.1 % (p/p) de cualquier polisorbato, ciclodextrina, o alcohol. En determinadas realizaciones, 35 la formulación no contiene ninguno polisorbato, ciclodextrina, o alcohol.

35 En otras realizaciones más, además de dicho agente solubilizante, la formulación contiene menos de un 0.1 % (p/p) de cualquier polímero, agente que contiene un oligómero o agente que aumenta la solubilidad de la capsaicina. En otras realizaciones más, distinta de dicho agente solubilizante, la formulación no contiene ninguno polímero, agente que contiene un oligómero, o agente que aumenta la solubilidad de la capsaicina. En otras 40 realizaciones más, la formulación contiene menos de un 0.1 % (p/p) de cualquier ciclodextrina, celulosa, alcohol (por ejemplo, mentol), o ácido hialurónico. En otras realizaciones más, la formulación no contiene nada de ciclodextrina, celulosa, alcohol (por ejemplo, mentol), o ácido hialurónico.

45 En determinadas realizaciones, la formulación contiene menos de un 0.1 % (p/p) de cualquier fosfolípido, polisacárido, proteína, polímero, celulosa, éster de sorbitán, o histidina. En determinadas realizaciones, la formulación no contiene ninguno fosfolípido, polisacárido, proteína, polímero, celulosa, éster de sorbitán, o histidina. En determinadas realizaciones, la formulación contiene menos de un 0.1 % (p/p) de cualquier polímero de polivinilpirrolidona. En determinadas realizaciones, la formulación no contiene ninguno polímero de polivinilpirrolidona.

50 En determinadas realizaciones, la formulación contiene menos de un 0.5 % (p/p) de cualquier polímero de polialquilenglicol (por ejemplo, polietilenglicol). En determinadas realizaciones, la formulación contiene menos de un 0.3 % (p/p), 0.25 % (p/p), 0.2 % (p/p), 0.15 % (p/p), 0.1 % (p/p), 0.05 % (p/p) 0.01 % (p/p) de cualquier polímero de polialquilenglicol (por ejemplo, polietilenglicol).

55 En determinadas realizaciones, la formulación contiene menos de un 0.5 % (p/p) de cualquier tensioactivo. En determinadas realizaciones, la formulación contiene menos de un 0.3 % (p/p), 0.25 % (p/p), 0.2 % (p/p), 0.15 % (p/p), 0.1 % (p/p), 0.05 % (p/p) 0.01 % (p/p) de cualquier tensioactivo. En determinadas realizaciones, salvo en el

caso de algún componente de la formulación citado en la descripción de la formulación que se considerara un tensioactivo, la formulación no contiene ningún otro agente que sea tensioactivo.

EJEMPLOS

5 La invención descrita hasta el momento de una forma general se entenderá más fácilmente por referencia a los siguientes ejemplos, que se han incluido solamente con el fin de ilustrar algunos aspectos y realizaciones de la presente invención, y que no se pretende que limiten la presente invención.

10 **EJEMPLO_1 - INYECCIÓN INTRAARTICULAR DE CAPSAICINA PARA TRATAMIENTO DEL DOLOR OSTEOARTRÍTICO EN LA ARTICULACIÓN DE LA RODILLA EN PACIENTES HUMANOS**

15 Los pacientes humanos con dolor en la articulación de la rodilla con osteoartritis recibieron placebo, una inyección intraarticular de 0.5 mg de capsaicina en la articulación de la rodilla con osteoartritis o una inyección intraarticular de 1.0 mg de capsaicina en la articulación de la rodilla con osteoartritis. La sensación transitoria de ardor debido a la administración de capsaicina se atenuó mediante la administración de la capsaicina de acuerdo con el siguiente procedimiento: (i) aplicar durante aproximadamente 15 minutos un artículo de enfriamiento a una superficie exterior de la rodilla de un paciente humano que presenta dolor en la articulación de la rodilla con osteoartritis, siendo el artículo de enfriamiento una envoltura de enfriamiento Breg enfriada mediante circulación de agua helada, (ii)

20 administrar mediante inyección en el espacio intraarticular de la articulación de la rodilla una alícuota de 15 ml de una solución de lidocaína al 2 % p/p en solución salina, (iii) aplicar durante aproximadamente 30 minutos un artículo de enfriamiento a una superficie exterior de la rodilla, en el que el artículo de enfriamiento era una envoltura de enfriamiento Breg enfriada por agua helada circulante, (iv) administrar mediante inyección en el espacio intraarticular de la articulación de la rodilla una alícuota de 4 mL de una solución que contenía agua, polietilenglicol

25 que tiene un peso molecular medio en número de aproximadamente 300 g/mol, y para los pacientes que recibían capsaicina una dosis de capsaicina en una cantidad de 0.5 mg o 1.0 mg, y (v) aplicar un artículo de enfriamiento a una superficie exterior de la rodilla durante al menos aproximadamente 30 minutos (y hasta 60 minutos a petición del paciente), siendo el artículo de enfriamiento una envoltura de enfriamiento Breg enfriada por circulación de agua helada. Se proporcionan a continuación una descripción adicional de los procedimientos experimentales y de

30 los resultados.

Procedimientos experimentales

35 Pacientes humanos de entre 45 y 80 años con osteoartritis crónica de rodilla, dolor estable de moderado a intenso e intolerancia a los analgésicos fueron aleatorizados para recibir una única inyección intraarticular de placebo en la rodilla con osteoartritis, una única inyección intraarticular de una dosis de 0.5 mg de capsaicina en la rodilla con osteoartritis, o una única inyección intraarticular de una dosis de 1.0 mg de capsaicina en la rodilla con osteoartritis.

40 El artículo de ensayo (es decir, el placebo o la capsaicina) se administró de acuerdo con el siguiente procedimiento: (i) aplicar durante aproximadamente 15 minutos un artículo de enfriamiento a una superficie exterior de la rodilla de un paciente humano que presenta dolor en la articulación de la rodilla con osteoartritis, siendo el artículo de enfriamiento una envoltura de enfriamiento Breg enfriada mediante circulación de agua helada, (ii) administrar mediante inyección en el espacio intraarticular de la articulación de la rodilla una alícuota de 15 ml de una solución de lidocaína al 2 % p/p en solución salina, (iii) aplicar durante aproximadamente 30 minutos un artículo de enfriamiento a una superficie exterior de la rodilla, en el que el artículo de enfriamiento era una envoltura de enfriamiento Breg enfriada por agua helada circulante, (iv) administrar mediante inyección en el espacio intraarticular de la articulación de la rodilla una alícuota de 4 mL de una solución que contenía agua, polietilenglicol que tiene un peso molecular medio en número de aproximadamente 300 g/mol, y para los pacientes que recibían capsaicina una dosis de capsaicina en una cantidad de 0.5 mg o 1.0 mg, y (v) aplicar un artículo de enfriamiento a una superficie exterior de la rodilla durante al menos aproximadamente 30 minutos (y hasta 60 minutos a petición del paciente), siendo el artículo de enfriamiento una envoltura de enfriamiento Breg enfriada por circulación de agua helada.

55 Las evaluaciones de seguridad incluyeron eventos adversos derivados del tratamiento (TEAE), AE graves (SAE), anomalías de laboratorio, y valoraciones del dolor durante el procedimiento (ninguno, leve, moderado, moderadamente intenso, intenso). Las valoraciones del dolor durante el procedimiento caracterizan la extensión de la sensación transitoria de ardor experimentada por los pacientes debido a la administración de capsaicina.

60 Los pacientes completaron la Impresión de Cambio Global en el Paciente (PGIC; cambio frente al valor inicial en el índice de la rodilla en una escala de 7 puntos: 1=mejorado en gran medida; 7=notablemente peor, con puntuaciones de 1 o 2 que indican una mejoría significativa) y Escala Funcional Específica del Paciente (PSFS; tasa ≤3 actividades importantes difíciles de realizar debido al dolor de rodilla índice en una escala de 0-10: 0=Capaz de realizar; 10=incapaz de realizar) en las visitas programadas. Las razones de probabilidad para las puntuaciones PGIC se calcularon con las pruebas de chi-cuadrada. También se evaluaron los cambios en el Índice de Artrosis de las Universidades de Western Ontario y McMaster (WOMAC) subescala de rigidez B y subescala de función

65

WOMAC C hasta la semana 24. Las puntuaciones PSFS, WOMAC B y WOMAC C se evaluaron utilizando un modelo mixto para mediciones repetidas. Las pruebas estadísticas fueron de 2 caras (α , $P=0.10$).

Resultados - Seguridad

- 5 La población de seguridad incluyó 175 pacientes (placebo, n=70; capsaicina a la dosis de 0.5 mg, n=34; y capsaicina a la dosis de 1.0 mg, n=71). Los TEAE se notificaron por 21 (30 %), 16 (47 %) y 21 (30 %) pacientes en los grupos del placebo, capsaicina a la dosis de 0.5 mg y capsaicina a la dosis de 1.0 mg, respectivamente, y fueron leves (19 %, 29 %, 20 %) o moderados (11 %, 18 %, 9.9 %) en su gravedad. Los TEAE más frecuentes con la capsaicina, independientemente de la dosis, fueron artralgia (7.6 % frente 5.7 % placebo) e infección del tracto respiratorio superior (4.8 % frente 4.3 %). Un SAE (dolor del hombro debido a osteoartritis) en el grupo de capsaicina a la dosis de 0.5 mg no se consideró relacionado con el tratamiento. Se observaron pocas anomalías de laboratorio, siendo la mayoría leves y asociadas con comorbilidades.
- 10 15 La mayoría de los pacientes tenían dolor moderado en reposo antes de la inyección de capsaicina (o placebo). 2 horas después de la inyección de capsaicina (o placebo), la mayoría de los pacientes de todos los grupos no notificaron dolor (50 %) o dolor leve (39 %).
- 20 25 La incidencia de TEAE fue del 30 % para el placebo, 47 % para capsaicina a la dosis de 0.5 mg y del 30 % para capsaicina a la dosis de 1.0 mg, siendo la mayoría de intensidad leve o moderada y no relacionada con el tratamiento. El TEAE más habitual para capsaicina a la dosis de 1.0 mg fue artralgia (placebo, 5.7%; capsaicina a la dosis de 1.0 mg, 7.0 %). La siguiente tabla relaciona los TEAE notificados con mayor frecuencia durante las 24 semanas de tratamiento.
- 25 Tabla. TEAE notificados con mayor frecuencia durante las 24 semanas de tratamiento

TEAE, n (%)	Placebo (n=70)	Capsaicina 0.5 mg Dosis (n=34)	Capsaicina 1.0 mg Dosis (n=71)	Capsaicina a dosis de 0.5 mg o de 1.0 (n=105)
Todos los TEAE	21 (30)	16 (47)	21 (30)	37 (35)
Artralgia	4 (5.7)	3 (8.8)	5 (7.0)	8 (7.6)
Infección del tracto respiratorio superior	3 (4.3)	2 (5.9)	3 (4.2)	5 (4.8)
Gripe	3 (4.3)	1 (2.9)	2 (2.8)	3 (2.9)
Nasofaringitis	2 (2.9)	1 (2.9)	2 (2.8)	3 (2.9)
Derrame articular	0	3 (8.8)	0	3 (2.9)
Aumento en las enzimas hepáticas	0	2 (5.9)	1 (1.4)	3 (2.9)

30 Los resultados demuestran que una única inyección de capsaicina a una dosis de 1.0 mg fue bien tolerada con un perfil de seguridad generalmente comparable al placebo por hasta 24 semanas.

Resultados - Eficacia en el Tratamiento del Dolor de la Articulación de la Rodilla con Osteoartritis

35 La eficacia se evaluó en 172 pacientes (placebo, n=69; capsaicina a la dosis de 0.5 mg, n=33; y capsaicina a la dosis de 1.0 mg, n=70). Basándose en el valor PGIC, los pacientes que recibieron una dosis de 1.0 mg de capsaicina tuvieron una probabilidad mayor de dos veces de tener una "mejora significativa" (puntuaciones de "ha mejorado mucho" o "muy mejorado") en las semanas 4, 8, y 12 en comparación con el placebo. En la semana 4, proporciones mayores de pacientes notificaron una "mejora significativa" en el índice de la rodilla con la dosis de 0.5 mg de capsaicina (58 %; $P=0.18$) o la dosis de 1.0 mg de capsaicina (64 %; $P=0.01$) frente al placebo (44 %); se observaron hallazgos similares en las semanas 12 y 24.

40 45 En el PSFS, una dosis de 1.0 mg de capsaicina mejoró significativamente la capacidad de los pacientes para realizar actividades frente al placebo en las semanas 4-16. Una dosis de 1.0 mg de capsaicina aumentó significativamente la puntuación de WOMAC B (diferencia de mínimos cuadrados [LSMD]: -2.1; $P=0.007$) y la puntuación C de WOMAC (LSMD: -14.8; $P=0.02$) frente a placebo hasta la semana 16. Los resultados tabulados se proporcionan en la siguiente tabla.

Tabla. Efecto de la Inyección de Capsaicina frente al Placebo en la Escala de Impresión de Cambio Global en el Paciente (PGIC) y la Escala Funcional Específica del Paciente (PSFS) a las 24 semanas de tratamiento

Semana n. ^º	PGIC: Razón de Probabilidad frente a Placebo (valorP ^a)		PSFS: LSMD frente a Placebo (valorP ^a)	
	Capsaicina en dosis de 0.5 mg	Capsaicina en dosis de 1.0 mg	Capsaicina en dosis de 0.5 mg	Capsaicina en dosis de 1.0 mg
4	1.76 (P=0.18)	2.34 (P=0.01)	0.01 (P=0.98)	-1.4 (P=0.0006)
8	1.89 (P=0.14)	2.50 (P=0.008)	-0.03 (P=0.96)	-0.9 (P=0.03)
12	2.75 (P=0.03)	2.40 (P=0.01)	-0.4 (P=0.40)	-1.1 (P=0.007)
16	2.37 (P=0.05)	1.85 (P=0.07)	-0.5 (P=0.35)	-0.9 (P=0.04)
24	1.68 (P=0.23)	1.64 (P=0.15)	-0.05 (P=0.93)	-0.5 (P=0.27)

^a Razón de Probabilidad (OR) de mejoría significativa (puntuaciones de 1 [mejorado mucho] o 2 [muy mejorada] en PGIC). LSMD, diferencia de mínimos cuadrados; OR, razón de probabilidad. Alfa preespecificado para la significancia ajustado a 0.1.

Los resultados demuestran que una única inyección de capsaicina a una dosis de 1.0 mg produjo mejoras estadísticamente significativas en la función física durante 12-16 semanas y mejoras numéricamente mayores a las 24 semanas frente a placebo en pacientes con dolor de rodilla por osteoartritis de moderado a grave.

5 **EJEMPLO 2 - INYECCIÓN SECUENCIAL DE CAPSAICINA CON FRÍO Y ANESTÉSICO LOCAL DE LIDOCAÍNA PARA CONSEGUIR ALIVIO DE LARGA DURACIÓN DEL DOLOR ASOCIADO A UN NEUROMA INTERMETATÁRSICO**

- 10 Los pacientes que experimenten dolor debido a un neuroma intermetatarsiano serán tratados mediante la administración de hasta cuatro dosis de *trans*-capsaicina, a razón de 200 µg de capsaicina por dosis, inyectando *trans*-capsaicina en la zona del neuroma (pero sin introducir el instrumento médico que realiza la inyección en el propio neuroma intermetatarsiano). Tras la primera dosis de *trans*-capsaicina, cualquier dosis posterior de *trans*-capsaicina se va a administrar no antes de transcurridos 3 meses desde la dosis anterior de *trans*-capsaicina. Se proporciona a continuación una descripción adicional de los procedimientos y métodos experimentales para el análisis del alivio del dolor.

15 Pacientes que se van a tratar

- 20 Los pacientes a tratar son aquellos que han recibido previamente *trans*-capsaicina para el alivio del dolor debido a un neuroma intermetatarsiano. Los pacientes pueden recibir una inyección de *trans*-capsaicina en el estudio actual en las siguientes condiciones:
- 25 1. Si la inyección anterior de *trans*-capsaicina se produjo al menos 6 meses antes, y el dolor promedio del neuroma (al caminar) ha sido ≥2 durante 2 evaluaciones consecutivas realizadas en el sistema interactivo de respuesta de voz (IWRS) o del sistema interactivo de respuesta de web (IVRS), o
- 30 2. Si la inyección anterior de *trans*-capsaicina se produjo ≥ 3, pero < 6 meses antes de que el paciente informe de un dolor promedio del neuroma (al caminar) ≥4 durante 2 evaluaciones consecutivas en IWRS/IVRS.

35 Administración de *trans*-Capsaicina

- 35 La *trans*-Capsaicina se va a inyectar en cantidad de 200 µg por dosis mediante la colocación de agujas guiadas por ultrasonidos en la zona del neuroma. La dosis de *trans*-capsaicina se inyecta como una solución de 2 ml que contiene *trans*-capsaicina a una concentración de 100 µg/ml. La anestesia local se llevará a cabo con hasta 4 ml de lidocaína al 1 % (sin epinefrina) inyectada adyacente al neuroma 30 minutos antes de la inyección de *trans*-capsaicina. Se aplicará el tratamiento adyuvante de enfriamiento durante 15 minutos antes de la inyección de lidocaína al 1 %; tras la inyección de lidocaína se volverá a proporcionar enfriamiento durante 30 minutos antes de la inyección de *trans*-capsaicina. Se retirará el enfriamiento durante la inyección de *trans*-capsaicina y a continuación se volverá a aplicar inmediatamente tras la inyección durante un mínimo de 30 minutos y hasta 1 hora.

- 40 Si el dolor del procedimiento se controla de forma adecuada mediante el protocolo anterior, las inyecciones posteriores se realizarán de manera similar. Si el protocolo anterior no controla de forma adecuada el dolor del procedimiento, las inyecciones posteriores de *trans*-capsaicina pueden añadir un bloqueo en el tobillo utilizando una inyección de lidocaína al 1 % de forma que se bloquee el nervio tibial posterior a nivel del tobillo y las ramas del nervio peroneo superficial en el dorso del pie para conseguir un bloqueo sensorial completo en el espacio afectado tanto dorsal como plantar del neuroma.

trans-Capsaicina se suministra como una solución de 2 mg/ml en PEG-300 (polietilenglicol con un peso molecular medio que tiene un número de aproximadamente 300 g/mol) y debe diluirse antes de la inyección. La *trans*-Capsaicina se diluirá con agua estéril y PEG-300 de forma que la solución final para inyección contenga un 30 % de PEG-300 a una concentración final de 100 µg/ml de *trans*-capsaicina.

- 5 Periodos y visitas del estudio
- 10 Los pacientes deben participar en una visita de Selección/Inscripción, Visitas de Seguimiento Mensuales y llamadas telefónicas (en meses alternos), hasta 4 Ciclos de Tratamiento que consistirán en 4 visitas cada uno, y en una visita de la Semana 52/Visita de final del Tratamiento. Cada ciclo de tratamiento comprenderá las siguientes 4 visitas: Visita de tratamiento 1/Tratamiento en el Día 1, Visita de Tratamiento 2/Llamada Telefónica de la Semana 1, Visita de Tratamiento 3/Visita Clínica de la Semana 2, y Visita de Tratamiento 4/Visita Clínica de la Semana 4. Un Ciclo de Tratamiento comenzará el día en que un sujeto tenga programado recibir una inyección de *trans*-capsaicina.
- 15 Los sujetos serán candidatos para recibir un tratamiento adicional con 200 µg de *trans*-capsaicina desde la Visita de Inscripción hasta la Semana 48 del estudio. Durante este tiempo, si los sujetos cumplen los requerimientos para recibir una inyección de *trans*-capsaicina por su dolor de neuroma, entonces comenzarán un nuevo Ciclo de Tratamiento como se ha descrito anteriormente. Los sujetos pueden recibir un máximo de 4 tratamientos con un mínimo de 3 meses entre cada dosis.

Visita de Selección/Inscripción

Se llevarán a cabo los siguientes procedimientos en la Selección:

- 25 1. Consentimiento informado por escrito.
- 30 2. Criterios de idoneidad.
- 35 3. Inscripción.
- 40 4. Antecedentes médicos.
- 45 5. Exploración física completa (excluyendo examen genitourinario) incluyendo peso y altura.
- 50 6. Electrocardiograma de 12 puntas (ECG).
- 55 7. Ensayos de laboratorio clínico: química, hematología, análisis de orina.
- 60 8. Cribado de fármacos en la orina.
- 65 9. Prueba de embarazo en orina para mujeres en edad fértil.
- 70 10. Signos vitales.
- 75 11. Formación e instrucciones sobre la evaluación del dolor de pie con neuroma (NPRS) durante las 24 horas anteriores y uso semanal del sistema IWRS/IVRS (puntuaciones NPRS y uso de la medicación de rescate).
- 80 12. Dolor del pie con neuroma en la visita del estudio (dolor promedio al caminar y peor dolor en las últimas 24 horas) utilizando NPRS.
- 85 13. Evaluación de la función del pie.
- 90 14. Evaluación de la calidad de vida (QoL).
- 95 15. Medicaciones y tratamientos simultáneos. Durante el estudio, se registrarán todos los medicamentos y terapias no farmacológicas (incluida la medicación de rescate).

Seguimiento Mensual: Llamadas Telefónicas y Visitas al Centro

Todos los sujetos registrarán sus puntuaciones del dolor neuropático en el pie y el uso de la medicación de rescate semanalmente mediante el sistema IWRS/IVRS desde su hogar durante el estudio.

Se realizará un seguimiento de los sujetos durante el estudio mediante llamadas telefónicas y visitas clínicas realizadas en meses alternos (es decir, llamada telefónica en el Mes 1, visita clínica en el Mes 2, llamada telefónica en el Mes 3, etc.). En cada llamada de seguimiento, se solicitarán las evaluaciones del sujeto.

5 La primera llamada telefónica tendrá lugar 4 semanas después de la visita de inscripción/Cribado y 4 semanas después de la Visita de Tratamiento 4/Semana de Tratamiento 4 de cada Ciclo de Tratamiento. La primera visita clínica se producirá 1 mes después de la primera llamada telefónica.

10 Cuando los sujetos tienen dolor idóneo como se ha señalado anteriormente, y reciban el tratamiento de estudio, completarán las visitas 1 a 4 del Ciclo de Tratamiento y, a continuación, comenzarán el seguimiento posterior al tratamiento. Los sujetos recibirán llamadas telefónicas posteriores al tratamiento en meses alternos y volverán a la clínica en meses alternos (un mes sí y otro no).

Llamadas Telefónicas Mensuales

15 Durante las llamadas telefónicas, se completarán las siguientes evaluaciones:

1. Eventos adversos.
- 20 2. Medicaciones y tratamientos simultáneos. En este momento se registrarán los detalles de todos los medicamentos y terapias no farmacológicas (incluida la medicación de rescate).
- 25 3. Revisión del cumplimiento del sistema IWRS/IVRS con el sujeto, y se pedirá al sujeto que continúe realizando entradas semanalmente (puntuaciones de NPRS y uso de la medicación de rescate). Realizar una nueva capacitación del sujeto si no hay cumplimiento.

Visitas Mensuales al Centro

Durante las visitas de estudio en clínica, se completarán las siguientes evaluaciones:

- 30 1. Signos vitales.
2. Examen sensorial y motor de ambos pies.
- 35 3. Revisión de las entradas en el sistema IWRS/IVRS con el sujeto, e instrucción del sujeto para continuar con las entradas semanalmente (puntuaciones de NPRS y uso de la medicación de rescate). Realizar una nueva capacitación del sujeto si no hay cumplimiento.
- 40 4. Dolor del pie con neuroma en la visita del estudio (dolor promedio al caminar y peor dolor en las últimas 24 horas) utilizando NPRS.
5. Dolor del pie con neuroma: PGIC de la evaluación más reciente del sujeto.
- 45 6. Evaluación de la función del pie.
7. Evaluación de la calidad de vida.
8. Eventos adversos.
- 50 9. Medicaciones y tratamientos simultáneos. Debe registrarse el uso de todas las medicaciones y de los tratamientos no farmacológicos (incluida la medicación de rescate).

Ciclos de Tratamiento (1-4)

55 Los sujetos continuarán registrando el dolor neuropático en el pie y el uso de la medicación de rescate mediante el sistema IWRS/IVRS en su hogar a lo largo de cada Ciclo de Tratamiento.

Visita de Tratamiento 1 / Día de Tratamiento 1

60 Evaluaciones Anteriores a la Inyección

Se realizarán los siguientes procedimientos antes de proporcionar la dosis en el Día de Tratamiento 1 de cada Ciclo de Tratamiento:

- 65 1. Exploración física completa (excluyendo examen genitourinario) incluyendo peso.

2. Extracción de sangre para análisis PK (PK solo población que otorga el consentimiento).
3. Ensayos de laboratorio clínico: química, hematología, análisis de orina.
- 5 4. Cribado de fármacos en la orina.
- 5 5. Prueba de embarazo en orina.
- 10 6. Signos vitales.
- 10 7. Examen sensorial y motor de ambos pies.
- 15 8. Revisión de las entradas en el sistema IWRS/IVRS con el sujeto, e instrucción del sujeto para continuar con las entradas semanalmente (puntuaciones de NPRS y uso de la medicación de rescate). Realizar una nueva capacitación del sujeto si no hay cumplimiento.
- 15 9. Puntuación del dolor neuropático en el pie en la visita del estudio (dolor promedio al caminar y peor dolor en las últimas 24 horas) utilizando NPRS.
- 20 10. Dolor del procedimiento (valor inicial, previo a la dosis): Los sujetos clasificarán su dolor actual del pie afectado (NPRS; 0 - 10) en reposo.
- 20 11. Evaluación de la función del pie.
- 25 12. Evaluación de la calidad de vida.
- 25 13. Eventos adversos.
- 30 14. Medicaciones y tratamientos simultáneos. Durante el estudio, se registrarán todos los medicamentos y terapias no farmacológicas (incluida la medicación de rescate).
- Inyección del Día de Tratamiento 1 y Evaluaciones Posterior a la Inyección
- 35 La inyección de *trans*-capsaicina se realizará utilizando colocación de la aguja guiada por ultrasonidos, con aplicación de enfriamiento adyuvante. Se deben llevar a cabo los siguientes procedimientos durante cada inyección:
- 40 i. El dolor relacionado con la inyección no se clasificará como acontecimiento adverso, ya que el dolor tras la inyección se evalúa varias veces después de la inyección.
- 40 ii. El uso de enfriamiento adyuvante se aplicará durante 15 minutos antes de la inyección de lidocaína al 1%.
- 45 iii. El dispositivo de enfriamiento se retira para la inyección de lidocaína, seguido inmediatamente por la reaplicación del dispositivo de enfriamiento durante 10 minutos.
- 45 o El sujeto clasificará su dolor actual en reposo 10 minutos (\pm 2 minutos) después de la inyección de lidocaína.
- 50 iv. Recolocar el enfriamiento adyuvante durante 20 minutos.
- 50 v. A los 30 minutos de la administración de lidocaína, retirar el dispositivo de enfriamiento.
- 55 vi. Inyectar *trans*-capsaicina en la zona del neuroma del pie afectado.
- 55 vii. Inmediatamente después de la inyección de *trans*-capsaicina aplicar enfriamiento (durante un mínimo de 30 minutos y hasta 1 hora).
- 60 Se realizarán los siguientes procedimientos después de proporcionar la inyección en el Día de Tratamiento 1 de cada Ciclo de Tratamiento. Señalar que el dolor relacionado con inyección no se clasificará como evento adverso, ya que el dolor posterior a la inyección se evalúa varias veces después de la inyección.
- 65 1. El sujeto clasificará su dolor actual en reposo 30 minutos (\pm 5 minutos) después de la inyección de *trans*-capsaicina.
- 65 2. El enfriamiento adyuvante se debe retirar para evaluar el dolor y reaplicarse inmediatamente tras registrar la evaluación del dolor.

3. 1 hora después de la inyección de *trans*-capsaicina:

- 5 o Si se sigue utilizando el enfriamiento adyuvante, debe retirarse el enfriamiento para la evaluación, el enfriamiento adyuvante no debe seguir utilizándose después de 1 hora tras la inyección de *trans*-capsaicina.
- 10 o El sujeto clasificará su dolor actual en reposo 1 hora después de la inyección de *trans*-capsaicina (\pm 10 minutos).
- 15 o Evaluación del lugar de inyección (eritema, edema): 1 hora después de la inyección. Evaluado por separado por el investigador o una persona designada formada utilizando una escala categórica de "ninguno, leve, moderado o grave". Los hematomas significativos u otras reacciones en el sitio de inyección clínicamente significativas (que no sean eritema y edema) deben registrarse como AE.

4. 2 horas después de la inyección de *trans*-capsaicina:

- 20 o El sujeto clasificará su dolor actual en reposo 2 horas después de la inyección de *trans*-capsaicina (\pm 10 minutos).
- 25 o Evaluación del lugar de inyección (eritema, edema): 2 horas después de la inyección.
- 25 5. Extracción de sangre a las 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 4, 8, 10 y 12 horas después de la dosis, para el análisis PK (sólo población PK consentida) y sólo primer ciclo de tratamiento; si algún sujeto de la población PK recibe tratamiento adicional con *trans*-capsaicina, se extraerán muestras de sangre antes de la dosis y a las 2 horas después de la dosis para el cálculo de las concentraciones plasmáticas de *trans*-capsaicina.
- 30 6. Se recogerán los signos vitales en el momento del alta (aproximadamente 2 horas después de la inyección, o 12 horas después de la inyección para la población PK).
- 30 7. Cuando salen de la clínica, se debe pedir a los sujetos que no tomen un baño o ducha templado o caliente ni que expongan el pie inyectado al calor en las 24 horas posteriores a la inyección.

35 Visita de Tratamiento 2 / Semana 1, Llamada Telefónica

El personal del estudio llamará al sujeto en la Semana 1 (Visita 2) para realizar las siguientes evaluaciones:

- 40 1. Eventos adversos.
- 40 2. Medicaciones y tratamientos simultáneos. Debe registrarse el uso de todas las medicaciones y de los tratamientos no farmacológicos (incluida la medicación de rescate).

45 Visita de Tratamiento 3 / Semana 2, Visita al Centro

Los sujetos volverán a la clínica en la Visita 3 (semana 2) para las siguientes evaluaciones:

- 50 1. Signos vitales.
- 50 2. Examen sensorial y motor de ambos pies.
- 50 3. Evaluación del sitio de inyección (eritema, edema).
- 55 4. Revisión de las entradas en el sistema IWRS/IVRS con el sujeto, e instrucción del sujeto para continuar con las entradas semanalmente (puntuaciones de NPRS y uso de la medicación de rescate). Realizar una nueva capacitación del sujeto si no hay cumplimiento.
- 55 5. Dolor del pie con neuroma en la visita del estudio (dolor promedio al caminar y peor dolor en las últimas 24 horas) utilizando NPRS.
- 60 6. Dolor del pie con neuroma: PGIC de la evaluación más reciente del sujeto.
- 60 7. Evaluación de la función del pie.
- 65 8. Evaluación de la calidad de vida.

9. Eventos adversos.
10. Medicaciones y tratamientos simultáneos. Debe registrarse el uso de todas las medicaciones y de los tratamientos no farmacológicos (incluida la medicación de rescate).

5 Visita de Tratamiento 4 / Ciclos de Tratamiento 1-4, Semana 4, Visita al Centro

Los sujetos volverán a la clínica en la Visita 4 (Semana 4) para las siguientes evaluaciones:

- 10 1. Signos vitales.
2. Examen sensorial y motor de ambos pies.
3. Evaluación del sitio de inyección (eritema, edema).
- 15 4. Revisión de las entradas en el sistema IWRS/IVRS con el sujeto, e instrucción del sujeto para continuar con las entradas semanalmente (puntuaciones de NPRS y uso de la medicación de rescate). Realizar una nueva capacitación del sujeto si no hay cumplimiento.
- 20 5. Dolor del pie con neuroma en la visita del estudio (dolor promedio al caminar y peor dolor en las últimas 24 horas) utilizando NPRS.
6. Dolor del pie con neuroma: PGIC de la inyección más reciente del sujeto.
- 25 7. Evaluación de la función del pie.
8. Evaluación de la calidad de vida.
9. Eventos adversos.
- 30 10. Medicaciones y tratamientos simultáneos. Debe registrarse el uso de todas las medicaciones y de los tratamientos no farmacológicos (incluida la medicación de rescate).

35 Visita Final (Semana 52) de la Visita de Finalización Anticipada

- 35 En la Semana 52 o tras una finalización anticipada, los sujetos volverán a la clínica para las siguientes evaluaciones:
- 40 1. Exploración física completa (excluyendo examen genitourinario) incluyendo peso.
2. ECG de 12 puntas
3. Ensayos de laboratorio clínico: química, hematología, análisis de orina.
- 45 4. Cribado de fármacos en la orina.
5. Prueba de embarazo en orina para mujeres en edad fértil.
6. Signos vitales.
- 50 7. Examen sensorial y motor. Evaluado para ambos pies.
8. Puntuación del dolor neuropático en el pie en la visita del estudio (dolor promedio al caminar y peor dolor en las últimas 24 horas) utilizando NPRS.
- 55 9. Dolor del pie con neuroma: PGIC de la evaluación más reciente del sujeto.
10. Evaluación de la función del pie.
- 60 11. Evaluación de la calidad de vida.
12. Eventos adversos.
- 65 13. Medicaciones y tratamientos simultáneos. Durante el estudio, debe registrarse el uso de todos los medicamentos y terapias no farmacológicas (incluida la medicación de rescate).

Un sujeto que recibe su última dosis en la Semana 48 completará tanto las evaluaciones del Ciclo de Tratamiento de la Semana 4 como todas las evaluaciones adicionales de la visita final en la misma visita.

5 Valoración del Alivio del Dolor

Se van a usar los siguientes ensayos para evaluar el alivio del dolor debido al neuroma intermetatarsiano:

Dolor al Caminar y Empeoramiento del Pie con Neuroma

10 Los sujetos utilizarán un sistema IWRS/IVRS en el momento de ir a dormir para registrar semanalmente su puntuación de dolor del pie promedio al andar en las 24 horas anteriores. El dolor neuropático en el pie al caminar se evaluará utilizando una NPRS de 0 a 10 (0 = "sin dolor" y 10 = "el peor dolor posible"). Los sujetos también registrarán su peor dolor neuropático en el pie en las 24 horas anteriores utilizando la NPRS.

15 Dolor del Pie con Neuroma Evaluado en las Visitas del Estudio

Los sujetos clasificarán su puntuación promedio de dolor neuropático en el pie al caminar en las 24 horas anteriores de cada visita del estudio. El dolor neuropático en el pie se evaluará utilizando la NPRS. Los sujetos también registrarán su peor dolor neuropático en el pie en las 24 horas anteriores utilizando la NPRS.

20 Evaluaciones de la Función del Pie

Para evaluar los posibles cambios funcionales, en las visitas de estudio programadas en la clínica, los sujetos realizarán el FFI-R.

25 Impresión de Cambio Global del Paciente

Los sujetos clasificarán el cambio en el dolor neuropático en el pie en comparación con la valoración más reciente de cada ciclo de tratamiento utilizando la PGIC en cada visita del estudio programada en la clínica, de acuerdo con el Calendario de Eventos.

30 Necesidad de Medicación de Rescate Oral para Tratar el Dolor por Neuroma de Morton

35 Los sujetos solo deben tomar las medicaciones orales de venta libre para el dolor o medicación recetada tal como celecoxib (hasta 200 mg diariamente dos veces al día) etc., como medicación de rescate para su dolor neuropático en el pie. El sujeto registrará semanalmente en el sistema IWRS-IVRS el número de días que el sujeto ha utilizado la medicación de rescate. Los detalles adicionales sobre la medicación de rescate se recogerán en las visitas del estudio y llamadas telefónicas de seguimiento en los documentos originales y eCRF, registrada como medicaciones paralelas.

40 Calidad de vida

La calidad de vida se evaluará utilizando una escala EQ-5D-5L en las visitas de estudio programadas en la clínica.

45 **EJEMPLO 3 - ADMINISTRACIÓN DE DOS DOSIS DE CAPSAICINA CON FRÍO Y ANESTÉSICO LOCAL LIDOCAÍNA PARA CONSEGUIR ALIVIO DE LARGA DURACIÓN DEL DOLOR ASOCIADO A UN NEUROMA INTERMETATÁRSICO**

50 Veintisiete pacientes humanos adultos que experimentaban dolor debido a un neuroma intermetatarsiano fueron tratados mediante la administración de una primera dosis de *trans*-capsaicina (200 µg de *trans*-capsaicina) y, a continuación, al cabo de al menos 11 semanas, se administró una segunda dosis de *trans*-capsaicina (200 µg de *trans*-capsaicina). Los pacientes valoraron su dolor promedio al caminar debido al neuroma intermetatarsiano en una Escala Numérica de Clasificación del Dolor (NPRS), donde el paciente caracteriza el dolor en una escala de cero a diez (siendo cero "sin dolor" y siendo diez "el peor dolor posible"). Los pacientes valoraron su dolor medio al caminar debido al neuroma intermetatarsiano en (i) justo antes de recibir la inyección de *trans*-capsaicina y (ii) cuatro (4) semanas después de recibir cada inyección de *trans*-capsaicina. Los pacientes notificaron una reducción en su dolor promedio al caminar debido al neuroma intermetatarsiano cuando se midió cuatro semanas después de la inyección de *trans*-capsaicina para cada administración de *trans*-capsaicina. Se proporcionan a continuación una descripción adicional de los procedimientos experimentales y de los resultados.

60 Parte I - Procedimientos Experimentales

65 *trans*-Capsaicina se administró a veintisiete (27) pacientes humanos adultos que experimentaban dolor debido a un neuroma intermetatarsiano según los procedimientos descritos a continuación. Antes de administrar la primera dosis de *trans*-capsaicina en este estudio, los pacientes informaron de un dolor medio al caminar debido al neuroma

intermetatarsiano de al menos cuatro en la Escala Numérica de Clasificación del Dolor (NPRS). Los pacientes recibieron dos dosis de *trans*-capsaicina.

Administración de *trans*-Capsaicina

- 5 La *trans*-capsaicina se inyectó en la cantidad de 200 µg por dosis mediante colocación de la aguja guiada por ultrasonidos en la zona del neuroma (pero sin insertar la aguja en el propio neuroma intermetatarsiano). La dosis de *trans*-capsaicina se inyectó como una solución de 2 ml que contiene *trans*-capsaicina a una concentración de 100 µg/ml. La anestesia local se realizó con hasta 4 ml de lidocaína al 1 % (sin epinefrina) inyectada adyacente al neuroma 30 minutos antes de la inyección de *trans*-capsaicina. Se aplicó el tratamiento adyuvante de enfriamiento antes de la inyección de lidocaína al 1 %; tras la inyección de lidocaína se volvió a proporcionar enfriamiento durante 30 minutos antes de la inyección de *trans*-capsaicina. El enfriamiento se retiró durante la inyección de *trans*-capsaicina y después se volvió a aplicar inmediatamente después de la inyección.
- 10 15 La *trans*-Capsaicina se suministró como una solución de 2 mg/ml en PEG-300 (polietilenglicol que tiene un peso molecular promedio en número de aproximadamente 300 g/mol) y se diluyó antes de la inyección con agua estéril de tal manera que la solución final para la inyección contiene 30 % de PEG-300 a una concentración final de 100 µg/ml de *trans*-capsaicina.
- 20 25 La segunda dosis de *trans*-capsaicina se administró a los pacientes en un tiempo comprendido de 83 días a 196 días después de la administración de la primera dosis de *trans*-capsaicina de este estudio. El periodo de tiempo promedio entre la administración de la primera dosis de *trans*-capsaicina y la segunda dosis de *trans*-capsaicina de este estudio fue de 116 días.

Evaluación del Dolor Debido al Neuroma Intermetatarsal

- 30 35 El dolor debido al neuroma intermetatarsiano fue evaluado haciendo que los pacientes clasificaran su dolor promedio al caminar debido al neuroma intermetatarsiano en una Escala Numérica de Clasificación del Dolor (NPRS), donde el paciente caracteriza el dolor en una escala de cero a diez (siendo cero "sin dolor" y siendo diez "el peor dolor posible"). Los pacientes valoraron su dolor promedio al caminar debido al neuroma intermetatarsiano (i) justo antes de recibir la inyección de *trans*-capsaicina y (ii) cuatro (4) semanas después de recibir cada inyección de *trans*-capsaicina.

Parte II - Resultados

- 35 40 45 Hubo una reducción de 1.6 puntos en el dolor medio al caminar comunicado por los pacientes debido al neuroma intermetatarsiano medido a las cuatro semanas después de la inyección de la primera dosis de *trans*-capsaicina en comparación con el dolor medio al caminar comunicado por los pacientes antes de recibir la primera dosis de *trans*-capsaicina. Se produjo una reducción de 2.3 puntos en el dolor promedio al caminar debido al neuroma intermetatarsiano notificado por los pacientes medido cuatro semanas después de la inyección de la segunda dosis de *trans*-capsaicina en comparación con el dolor promedio al caminar reportado justo antes de recibir la segunda dosis de *trans*-capsaicina. Los resultados muestran que la inyección repetida de *trans*-capsaicina es eficaz para mejorar el dolor debido a un neuroma intermetatarsiano.

EJEMPLO 4 - FORMULACIONES ACUOSAS DE CAPSAICINA CON UN AGENTE SOLUBILIZANTE

- 50 55 Se prepararon y analizaron múltiples formulaciones para determinar la cantidad de capsaicina disuelta. Las formulaciones contenían diferentes agentes solubilizantes para aumentar la cantidad de capsaicina disuelta en el medio acuoso. Se describen a continuación los procedimientos experimentales y los resultados.

Parte I - Análisis de la Solubilidad de la Capsaicina en Múltiples Formulaciones Acuosas

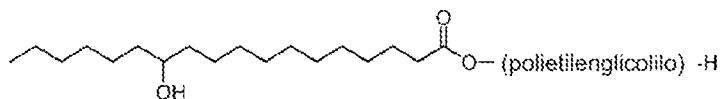
- 60 65 Se prepararon formulaciones acuosas que contenían capsaicina y un agente solubilizante seleccionado entre Tween 20, Tween 80, Kolliphor ELP, Kolliphor HS 15, Kollidon 12 PF y Kollidon 17 PF, como se define más adelante. A continuación se describen los procedimientos experimentales y los resultados.

Procedimientos Experimentales

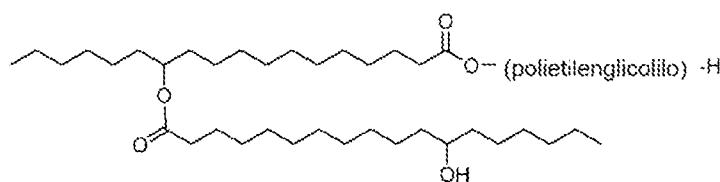
- 65 Se determinó la solubilidad en equilibrio de la capsaicina en una serie de soluciones acuosas. Se prepararon seis tipos diferentes de vehículos a tres concentraciones diferentes cada uno. Se prepararon soluciones de Tween 20 en un intervalo de 0.2 % a 10 % (*p/v*). Se prepararon soluciones de Tween 80 en un intervalo de 0.2 % a 1.0 % (*p/v*). Las soluciones Kolliphor ELP y Kolliphor HS 15 se prepararon en un intervalo del 5 % al 20 % (*p/v*). Se prepararon soluciones de Kollidon 12 PF en un intervalo de 2.5 % a 10 % (*p/v*). Se prepararon soluciones de Kollidon 17 PF en un intervalo de 0.5 % a 2.0 % (*p/v*).

Para cada solución de ensayo, se añadieron cantidades de 20-30 mg de capsaicina a tubos de microcentrífuga. Se añadió un volumen de 1.5 ml del vehículo de ensayo adecuado a cada uno para crear una suspensión. Los tubos cerrados se mezclaron en un rotor de laboratorio a temperatura ambiente. Aproximadamente 48 horas después de la preparación de la muestra, los tubos se extrajeron del rotor y se centrifugaron para separar la fase sólida de la solución. Se extrajo una alícuota del sobrenadante de cada muestra y se diluyó según necesidad para su análisis mediante HPLC para determinar la concentración de capsaicina en la solución. El pH del sobrenadante se midió 48 horas después de la preparación y se registró el aspecto del sólido y del sobrenadante.

Según la bibliografía, el Tween 20 también se conoce como Polisorbato 20, cuyo nombre químico es monolaurato de polioxietileno (20) sorbitán. Tween 80 también se conoce como polisorbato 80, cuyo nombre químico es monooleato de polioxietileno (20) sorbitán. Kolliphor ELP tiene el número de Registro CAS 61791-12-6, y es una composición vendida por BASF con el nombre químico de poloxil-35-aceite de ricino y comercializada por BASF como Kolliphor™ ELP; la composición se fabrica haciendo reaccionar aceite de ricino con óxido de etileno en una relación molar de 1:35. El Kolliphor HS 15 tiene el número de Registro CAS 70142-34-6, y es una mezcla que contiene aproximadamente (a) alrededor del 70 % (p/p) de una mezcla de



y



y (b) aproximadamente 30 % (p/p) de polietilenglicol; donde el polietilenglicol tiene un peso molecular medio en peso de aproximadamente 660 g/mol; que BASF vende y comercializa como Kolliphor® HS 15. Kollidon 12 PF es una polivinilpirrolidona que tiene un peso molecular promedio en peso en el intervalo de 2.000 a 3.000 g/mol, comercializado por BASF con el nombre Kollidon® 12 PF. Kollidon 17 PF es una polivinilpirrolidona que tiene un peso molecular promedio en peso en el intervalo de 7.000 a 11.000 g/mol, comercializado por BASF con el nombre Kollidon® 17 PF.

30 Resultados

Los resultados de este análisis se presentan en la Tabla 1. Para todas las soluciones de ensayo, salvo las que contenían Kollidon12 PF o Kollidon17 PF, la concentración observada de capsaicina aumentó según lo hacía la concentración del tensioactivo. Con la excepción de Kollidon 12 PF y Kollidon 17 PF, al menos una solución de ensayo de cada uno de los diferentes agentes solubilizantes alcanzó la concentración diana mínima de capsaicina de 1 mg/ml de capsaicina. Ambas soluciones de Kollidon 12 PF y Kollidon 17 PF, para todas las concentración, no consiguieron alcanzar la concentración diana mínima de capsaicina de 1 mg/ml de capsaicina. Las mayores concentraciones de capsaicina se observaron para las soluciones con una concentración del 20 % de Kolliphor ELP {c(Capsaicina) = 13.0 mg/ml} y 20 % de Kolliphor HS 15 {c(Capsaicina) = 12.2 mg/ml}.

40 Los valores de pH observados en los sobrenadantes de las soluciones de ensayo estuvieron comprendidos de pH = 3.88 a pH = 7.27. Los aspectos tanto del líquido sobrenadante como del sólido remanente se consideraron a la vista tan transparentes como la solución inicial. Para todas las muestras que tenían sólido remanente, el sólido parecía de color blanco y no tenía diferencias notables en comparación con su consistencia inicial.

45 Tras la centrifugación de la muestra que contenía un 20 % de Kolliphor ELP no se pudo detectar residuo sólido, lo que significa que no se alcanzó la solubilidad en equilibrio de capsaicina en este vehículo y es mayor que la observada c(Capsaicina) = 13.0 mg/ml. Para el vehículo de 20 % de Kolliphor HS, la cantidad de sólido aglomerado desde la centrifugación estuvo en el límite de detección.

50

TABLA 1.

Muestra (cantidad porcentaje en peso)	en Observado [Capsaicina] (mg/ml)	pH (a las 48 h)	aspecto aglomerado	del	aspecto sobrenadante	del
Tween 20 (0.2 %)	0.146	6.78	blanco		transparente	
Tween 20 (2 %)	1.11	6.16	blanco		transparente	
Tween 20 (10 %)	5.39	6.03	blanco		transparente	
Tween 80 (0.2 %)	0.233	6.45	blanco		transparente	
Tween 80 (0.5%)	0.245	7.27	blanco		transparente	
Tween 80 (1.0%)	1.00	7.03	blanco		transparente	
Kolliphor ELP (5%)	4.20	5.61	blanco		transparente	
Kolliphor ELP (10%)	8.14	5.21	blanco		transparente	
Kolliphor ELP (20%)	13.0	4.70	ninguno		transparente	
Kolliphor HS 15 (5%)	3.81	6.65	blanco		transparente	
Kolliphor HS 15 (10%)	7.18	6.97	blanco		transparente	
Kolliphor HS 15 (20%)	12.2	7.01	blanco		transparente	
Kollidon 12 (2.5%)	0.276	4.22	blanco		transparente	
Kollidon 12 (5%)	0.624	4.00	blanco		transparente	
Kollidon 12 (10%)	0.378	3.88	blanco		transparente	
Kollidon 17 (0.5%)	0.150	5.75	blanco		transparente	
Kollidon 17 (1.0%)	0.247	4.66	blanco		transparente	
Kollidon 17 (2.0%)	0.199	4.20	blanco		transparente	

5 Parte II - Solubilidad de la Capsaicina en Soluciones de Ciclodextrina

Se prepararon formulaciones acuosas que contenían capsaicina y un agente solubilizante seleccionado entre hidroxipropil-β-ciclodextrina y captisol (es decir, éteres sulfobutílicos de sodio β-ciclodextrina). A continuación se describen los procedimientos experimentales y los resultados.

10

Procedimientos Experimentales

15

Para cada solución de ciclodextrina, se suspendieron cantidades de aproximadamente 20-30 mg de capsaicina en 1.5 ml de la correspondiente solución de ciclodextrina. Los tubos cerrados se mezclaron en un rotor de laboratorio a temperatura ambiente. Aproximadamente 48 horas después de la preparación de la muestra, los tubos se extrajeron del rotor y se centrifugaron para separar la fase sólida de la solución. Se extrajo una alícuota del sobrenadante de cada muestra y se diluyó según necesidad para su análisis mediante HPLC para determinar la concentración de capsaicina en la solución, que se cuantificó con respecto a un patrón de referencia. El pH del sobrenadante se midió y se registró el aspecto tanto del sobrenadante como del sólido a las 48 horas.

20

Resultados

25

Los resultados de este análisis se presentan en la Tabla 2. Para ambas ciclodextrinas estudiadas, a todas las concentraciones en solución, se observó al menos 2 mg/ml de capsaicina. Hidroxipropil-β-ciclodextrina tuvo concentraciones de capsaicina ligeramente mayores que el captisol para todas las concentraciones de solución. El pH de las soluciones estuvo comprendido de 7.00 a 7.94. La porción líquida de cada muestra era transparente y apareció inalterada desde su estado original. La porción sólida de cada muestra era blanca, granulada, y apareció tal como lo hacía antes de añadir la solución de ciclodextrina. Las soluciones al 25 % de ambas ciclodextrinas tuvieron muy poco sólido remanente.

30

TABLA 2.

Muestra	Área de pico (mAU)	Observado [Capsaicina], mg/ml	aspecto aglomerado	aspecto sobrenadante	pH (a las 48 h)
5 % Hidroxipropil-β-cyclodextrina	4247905	2.39	Blanco	transparente	7.32
10 % Hidroxipropil-β-cyclodextrina	7891725	4.45	Blanco	transparente	7.44
25 % Hidroxipropil-β-cyclodextrina	20541037	11.6	Blanco	transparente	7.00
5 % Captisol	3734548	2.10	Blanco	transparente	7.94
10 % Captisol	6561988	3.70	Blanco	transparente	7.65
25 % Captisol	14660216	8.26	Blanco	transparente	7.23

5 Parte III - Solubilidad de la Capsaicina en Soluciones Acuosas Adicionales

Se prepararon formulaciones acuosas que contenían capsaicina y un aditivo. También se analizó la solubilidad de la capsaicina en agua desionizada. A continuación se describen los procedimientos experimentales y los resultados.

10 Procedimientos Experimentales

15 Para cada una de las seis soluciones, se añadieron cantidades de aproximadamente 20-30 mg de capsaicina a seis tubos de microcentrifuga. Se añadió un volumen de 1.5 ml de la solución adecuada a cada uno para crear una suspensión. Los tubos cerrados se mezclaron en un rotor de laboratorio a temperatura ambiente. Aproximadamente 7 días después de la preparación de la muestra, los tubos se extrajeron del rotor y se centrifugaron para separar la fase sólida de la solución. Se extrajo una alícuota del sobrenadante de cada muestra y se diluyó según necesidad para su análisis mediante HPLC para determinar la concentración de capsaicina en la solución, que se cuantificó con respecto a un patrón de referencia. Se midieron los valores de pH del sobrenadante y se registró el aspecto tanto del sobrenadante como del sólido aglomerado.

20

Resultados

25 Los resultados de este análisis se presentan en la Tabla 3. La menor concentración de capsaicina se observó en agua desionizada con $c(\text{Capsaicina}) = 7.6 \mu\text{g/ml}$ mientras que la solubilización de capsaicina en glicerol acuoso al 2.5 % dio como resultado la mayor concentración observada de capsaicina con $c(\text{Capsaicina}) = 38 \mu\text{g/ml}$.

TABLA 3.

Muestra	Área de pico (mAU)	Observado [Capsaicina], mg/ml	aspecto aglomerado	aspecto sobrenadante	pH (a los 7 días)
Agua	135565	0.008	Blanco	transparente	4.53
5 % manitol	381253	0.021	Blanco	transparente	5.53
5 % manitol, 0.1M pH 5 Citrato	513817	0.020	Blanco	transparente	4.73
5 % manitol, 0.1M pH 6 Citrato	378148	0.021	Blanco	transparente	5.86
5 % manitol, 0.1M pH 5 Acetato	484164	0.027	Blanco	transparente	5.25
Glicerol al 2.5 % en agua	682320	0.038	Blanco	transparente	6.47

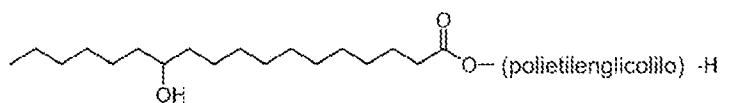
EJEMPLO 5 - PREPARACIÓN DE FORMULACIONES ACUOSAS DE CAPSAICINA EJEMPLARES ADICIONALES

- 5 Se prepararon tres formulaciones acuosas inyectables de capsaicina estables adicionales. Se proporcionan a continuación los procedimientos experimentales y los resultados.

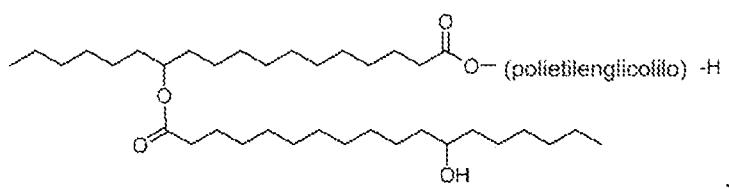
Parte I - Preparación de la Primera Formulación Ejemplar Adicional

- 10 La formulación que figura en la tabla siguiente se preparó mediante el procedimiento siguiente:

- (a) Colocar 900 ml de agua en un recipiente;
- (b) Añadir 6.80 gramos de acetato de sodio al recipiente que contiene agua;
- 15 (c) Ajustar el pH de la solución a 5.5 añadiendo 1N HCl;
- (d) Añadir 10.0 gramos de Kolliphor HS 15 a la solución [el Kolliphor HS 15 tiene el nº de registro CAS 70142-34-6, y es una mezcla que contiene (a) aproximadamente un 70 % (p/p) de una mezcla de



y



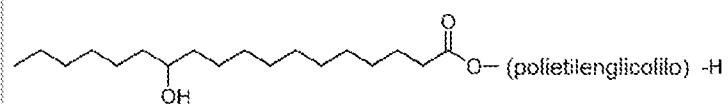
- 25 y (b) aproximadamente 30 % (p/p) de polietilenglicol; donde el polietilenglicolilo tiene un peso molecular medio en peso de aproximadamente 660 g/mol; que BASF vende y comercializa como Kolliphor® HS 15];

- 30 (e) Añadir 0.10 gramos de dibutilhidroxitolueno a la solución, y dejar envejecer la solución durante al menos 2 horas;
- (f) Añadir a la solución 0.25 gramos de sal tetrasódica de ácido etilendiaminotetraacético;
- 35 (g) Añadir 0.50 gramos de capsaicina a la solución, y envejecer la solución hasta que la capsaicina se disuelva;
- (h) Añadir 6.0 gramos de NaCl a la solución;
- 40 (i) Ajuste el pH de la solución a pH = 5.5 añadiendo 1N HCl o 1N NaOH según sea necesario;
- (j) qs. con agua para que el volumen de la solución alcance 1 litro; y
- (k) Filtrar estérilmente la solución.

Formulación

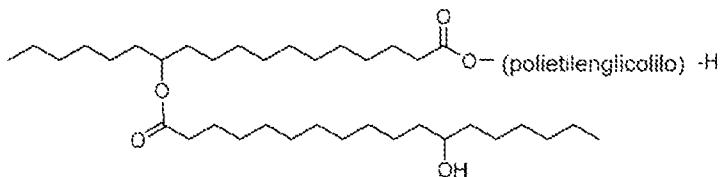
Una formulación acuosa inyectable de capsaicina, que comprende:

- a. 0.05 % (p/p) de *trans*-capsaicina;
- b. 1 % (p/p) de un agente solubilizante, en el que el agente solubilizante es una mezcla de



Formulación

Una formulación acuosa inyectable de capsaicina, que comprende:



y polietilenglicol; en el que el polietilenglicolilo tiene un peso molecular medio de aproximadamente 660 g/mol;

c. 0.01 % (p/p) de dibutilhidroxitolueno;

d. 0.68 % (p/p) de acetato de sodio o una mezcla de acetato de sodio y ácido acético;

e. 0.025 % (p/p) de ácido etilendiaminotetraacético o una sal del mismo;

f. 0.6 % (p/p) de cloruro de sodio;

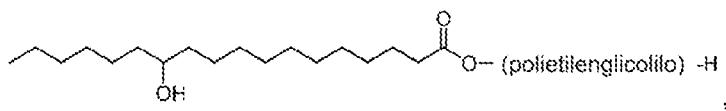
g. qs. con agua (es decir, al menos 97.6 % (p/p)); y

que tiene un pH de 5.5.

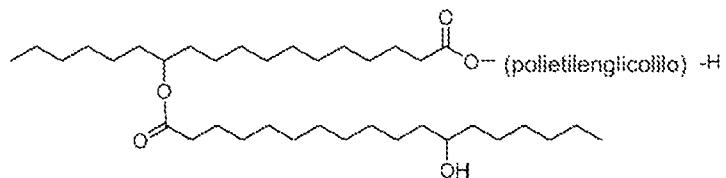
Parte II - Preparación de la Segunda Formulación Adicional Ejemplar

La formulación que figura en la tabla siguiente se preparó mediante el procedimiento siguiente:

- (a) Colocar 900 ml de agua en un recipiente;
 - (b) Añade 3.40 gramos de acetato de sodio al recipiente que contiene agua;
 - (c) Ajustar el pH de la solución a 5.5 añadiendo 1N HCl;
 - (d) Añadir 10.0 gramos de Kolliphor HS 15 a la solución [el Kolliphor HS 15 tiene el nº de registro CAS 70142-34-6, y es una mezcla que contiene (a) aproximadamente un 70 % (p/p) de una mezcla de



y



- y (b) aproximadamente 30 % (p/p) de polietilenglicol; donde el polietilenglicolilo tiene un peso molecular medio en peso de aproximadamente 660 g/mol; que BASF vende y comercializa como Kolliphor® HS 15];

(e) Añadir 0.10 gramos de dibutilhidroxitolueno a la solución, y dejar envejecer la solución durante al menos 2 horas;

(f) Añadir a la solución 0.25 gramos de sal tetrasódica de ácido etilendiaminotetraacético;

(g) Añadir 0.50 gramos de capsaicina a la solución, y envejecer la solución hasta que la capsaicina se disuelva;

(h) Añade 7.5 gramos de NaCl a la solución;

(i) Ajuste el pH de la solución a pH = 5.5 añadiendo 1N HCl o 1N NaOH según sea necesario;

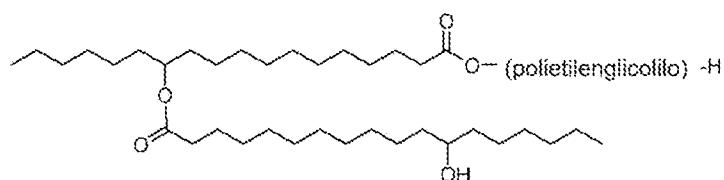
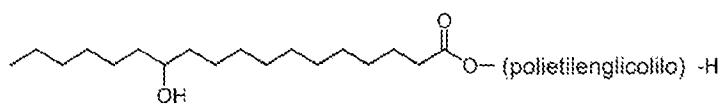
(j) qs. con agua para que el volumen de la solución alcance 1 litro; y

(k) Filtrar estérilmente la solución.

Formulación

Una formulación acuosa inyectable de capsaicina, que comprende:

- 0.05 % (p/p) de *trans*-capsaicina;
- 1 % (p/p) de un agente solubilizante, en el que el agente solubilizante es una mezcla de



y polietilenglicol; en el que el polietilenglicol tiene un peso molecular medio de aproximadamente 660 g/mol;

- 0.01 % (p/p) de dibutilhidroxitolueno;
- 0.34 % (p/p) de acetato de sodio o una mezcla de acetato de sodio y ácido acético;
- 0.025 % (p/p) de ácido etilendiaminotetraacético o una sal del mismo;
- 0.75 % (p/p) de cloruro de sodio;
- qs. con agua (es decir, al menos 97.8 % (p/p)); y

que tiene un pH de 5.5.

5 Parte III - Preparación de la Tercera Formulación Adicional Ejemplar

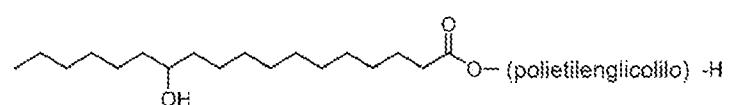
La formulación que figura en la tabla siguiente se preparó mediante el procedimiento siguiente:

(a) Colocar 900 ml de agua en un recipiente;

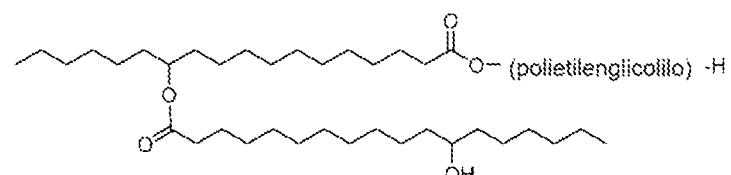
(b) Añadir 2.2 gramos de citrato trisódico dihidratado al recipiente que contiene agua;

(c) Ajustar el pH de la solución a 5.5 añadiendo 1N HCl;

(d) Añadir 10.0 gramos de Kolliphor HS 15 a la solución [el Kolliphor HS 15 tiene el nº de registro CAS 70142-34-6, y es una mezcla que contiene (a) aproximadamente un 70 % (p/p) de una mezcla de



20 y



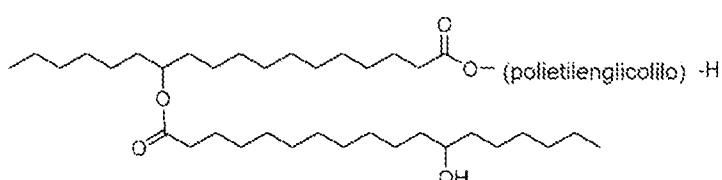
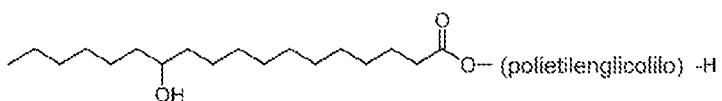
25 y (b) aproximadamente 30 % (p/p) de polietilenglicol; donde el polietilenglicol tiene un peso molecular medio en peso de aproximadamente 660 g/mol; que BASF vende y comercializa como Kolliphor® HS 15];

- (e) Añadir 0.10 gramos de dibutilhidroxitolueno a la solución, y dejar envejecer la solución durante al menos 2 horas;
- 5 (f) Añadir a la solución 0.25 gramos de sal tetrasódica de ácido etilendiaminotetraacético;
- (g) Añadir 0.50 gramos de capsaicina a la solución, y envejecer la solución hasta que la capsaicina se disuelva;
- 10 (h) Añade 8.0 gramos de NaCl a la solución;
- (i) Ajuste el pH de la solución a pH = 5.5 añadiendo 1N HCl o 1N NaOH según sea necesario;
- (j) qs. con agua para que el volumen de la solución alcance 1 litro; y
- 15 (k) Filtrar estérilmente la solución.

Formulación

Una formulación acuosa inyectable de capsaicina, que comprende:

- a. 0.05 % (p/p) de *trans*-capsaicina;
- b. 1 % (p/p) de un agente solubilizante, en el que el agente solubilizante es una mezcla de



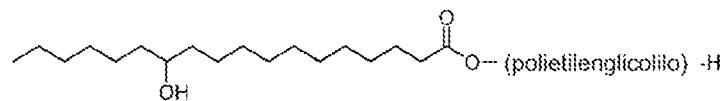
y polietilenglicol; en el que el polietilenglicol tiene un peso molecular medio de aproximadamente 660 g/mol;

- c. 0.01 % (p/p) de dibutilhidroxitolueno;
- d. 0.22 % (p/p) de citrato de sodio o una mezcla de citrato de sodio y ácido cítrico;
- e. 0.025 % (p/p) de ácido etilendiaminotetraacético o una sal del mismo;
- f. 0.8 % (p/p) de cloruro de sodio;
- g. qs. con agua (es decir, 97.9 % (p/p) de agua); y

que tiene un pH de 5.5.

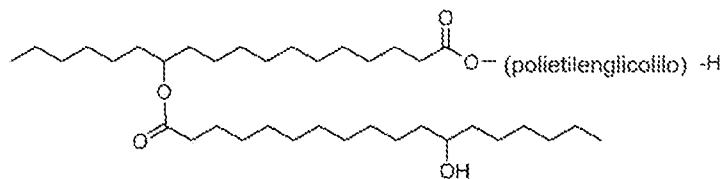
EJEMPLO 6 - PREPARACIÓN DE FORMULACIONES ACUOSAS DE CAPSAICINA EJEMPLARES ADICIONALES

- 20 Se prepararon las formulaciones acuosas de capsaicina adicionales que figuran en la Tabla 1 siguiente. La abreviatura BHT se refiere a dibutilhidroxitolueno. La abreviatura "EDTA" se refiere al ácido etilendiaminotetraacético. El Kolliphor HS-15 tiene el nº de Registro CAS 70142-34-6, y es una mezcla que contiene
- a) aproximadamente un 70 % (p/p) de una mezcla de



25

y



y (b) aproximadamente 30 % (p/p) de polietilenglicol; donde el polietilenglicolilo tiene un peso molecular medio en peso de aproximadamente 660 g/mol; que BASF vende y comercializa como Kolliphor® HS 15.

5

TABLA 1.

Solución 1A:	Solución 1P:
1 mg/ml de Capsaicina	2 % Kolliphor IIS-15
2 % Kolliphor HS-15	Tampón citrato 20 mM
Tampón citrato 20 mM	EDTA disódico al 0.1 %
EDTA disódico al 0.1 %	BHT al 0.01 %
BHT al 0.01 %	NaCl al 0.625 %
NaCl al 0.625 %	
Solución 2A:	Solución 3A:
2 mg/ml de Capsaicina	
4 % Kolliphor HS-15	1 mg/ml de Capsaicina
Tampón citrato 20 mM	2 % Kolliphor HS-15
EDTA disódico al 0.1 %	EDTA disódico al 0.1 %
BHT al 0.01 %	BHT al 0.01 %
NaCl al 0.625 %	Dextrosa al 3.15 %
Solución 3P:	Solución 4A:
	2 mg/ml de capsaicina
2 % Kolliphor HS-15	4 % Kolliphor HS-15
Tampón citrato 20 mM	Tampón citrato 20 mM
EDTA disódico al 0.1 %	EDTA disódico al 0.1 %
BHT al 0.01 %	BHT al 0.01 %
Dextrosa al 3.15 %	Dextrosa al 3.15 %

EJEMPLO 7 - ANÁLISIS DE LA TEMPERATURA DE LA RODILLA HUMANA DURANTE EL ENFRIAMIENTO

10

Se sometió a pacientes humanos a enfriamiento de la articulación de la rodilla utilizando dos metodologías de enfriamiento diferentes. Se introdujo una sonda de temperatura en el espacio intraarticular de la articulación de la rodilla del paciente para medir la temperatura intraarticular de la articulación de la rodilla. Se colocó también una sonda de temperatura sobre la piel en la zona a enfriar para medir la temperatura cutánea en la zona a enfriar. La primera metodología de enfriamiento ensayada era la Almohadilla Polar Breg Knee WrapOn (como se ilustra en la Figura 1) que utiliza agua helada en circulación para conseguir la enfriamiento. La segunda metodología de enfriamiento probada fue el enfriamiento con bolsa de hielo, en el que se envolvió la rodilla del paciente con un vendaje tubular y luego se colocó la bolsa de hielo encima del vendaje tubular, de modo que la bolsa de hielo quedara situada sobre la rótula del paciente; a continuación, la bolsa de hielo se sujetó en su sitio utilizando una venda elástica. La bolsa de hielo era una bolsa de hielo reutilizable LEADSTAR para terapia de frío contra el dolor (tamaño = 6 pulgadas). Las mediciones de la temperatura se registraron en el tiempo. Se proporcionan a continuación los procedimientos experimentales y los resultados.

15

20

25

25

Parte I – Procedimientos Experimentales

Cinco pacientes humanos sanos fueron reclutados para este estudio que evaluaba el enfriamiento de la articulación de la rodilla utilizando dos metodologías de enfriamiento diferentes. La primera metodología de enfriamiento era

una Almohadilla Polar Breg Knee WrapOn (como se ilustra en la Figura 1) que utiliza agua helada en circulación para conseguir el enfriamiento, donde la almohadilla se coloca sobre la piel que rodea la rodilla. La segunda metodología de enfriamiento probada fue el enfriamiento por bolsa de hielo, en el que la rodilla del paciente se envolvió con una media y luego la bolsa de hielo se colocó encima de la media de manera que la bolsa de hielo (que tiene una superficie para la aplicación al paciente, en la que dicha superficie tiene un diámetro de aproximadamente seis pulgadas) se coloca sobre la rótula del paciente; la bolsa de hielo se asegura en su lugar utilizando una venda elástica. Para reducir cualquier posible sesgo por efectos de orden, tres de los sujetos recibieron la almohadilla polar Breg Knee WrapOn en la rodilla izquierda y la bolsa de hielo en la rodilla derecha, mientras que los otros dos sujetos recibieron la bolsa de hielo en la rodilla izquierda y la almohadilla polar Breg Knee WrapOn en la rodilla derecha. Las temperaturas dentro de la articulación de la rodilla se obtuvieron a partir del dispositivo de registro en intervalos no inferiores a 5 minutos (+/- 2 min) desde el momento de colocación de las sondas hasta la retirada de las sondas.

Antes de enfriar la articulación de la rodilla, en condiciones estériles, una sonda de temperatura intraarticular se colocó en cada rodilla y una sonda de temperatura adicional se colocó sobre la superficie de la rodilla cerca del sitio de inyección. Según el criterio del médico que realiza el procedimiento, para reducir la incomodidad del paciente, el protocolo autoriza al médico a instilar un volumen de 1-2 cc de lidocaína al 2 % p/p (sin epinefrina) en la piel y el tejido subcutáneo de la rodilla en el sitio de inserción de la sonda intraarticular. Las mediciones de temperatura se realizaron primero en la rodilla izquierda para tres pacientes, mientras que las mediciones de temperatura se realizaron primero en la rodilla derecha para dos pacientes. Tras obtener los valores iniciales de temperatura intraarticular y de la piel de la rodilla, se aplicó el régimen de enfriamiento durante 15 minutos, seguido por inyección intraarticular de lidocaína al 2 % p/p (sin epinefrina). El enfriamiento continuó durante un máximo total de 120 minutos. La sonda se retiró aproximadamente unos 30 minutos después de retirar el enfriamiento, y se dejó reposar algún tiempo al sujeto y, después, se realizó el procedimiento análogo en la rodilla derecha para tres pacientes, y en la rodilla izquierda para los otros dos pacientes. Transcurren un máximo de cuatro horas entre la finalización del enfriamiento en la rodilla izquierda y el inicio del enfriamiento en la rodilla derecha.

Los pacientes que participaron en el estudio aprobaron los siguientes criterios de cribado y satisfacían los criterios de inclusión y exclusión de pacientes que se definen a continuación. Como parte del cribado de los pacientes, los pacientes recibieron una inyección intradérmica de 100 µl (100 µg) de capsaicina en el antebrazo volar no dominante. Para ser candidatos a entrar en el estudio, los pacientes debían poder tolerar la inyección de capsaicina. Los pacientes seleccionados valoraron el dolor derivado de la inyección de capsaicina a 5, 10, 20 y 30 minutos después de la inyección utilizando una Escala Numérica de Clasificación del Dolor a 0-10 donde "0" es nada de dolor y "10" el peor dolor posible.

35 Criterios de inclusión

1. El paciente es hombre o mujer.
2. El paciente tiene una edad entre 18 y 45 años, inclusive.
3. El paciente ha firmado y fechado un formulario de consentimiento informado (ICF) aprobado éticamente.
4. El Índice de Masa Corporal (BMI) del paciente está entre 18 y 32 kg/m², inclusive y el peso del paciente es mayor o igual a 50 kg.
5. Los pacientes deben tener buen estado de salud, en la opinión del Investigador, según se determina por los antecedentes médicos, exploración física, ensayos de laboratorio clínico, signos vitales y electrocardiograma de 12 puntas (ECG).
6. Los pacientes deben poderse comunicar bien con el Investigador, entender y cumplir los requisitos del estudio.
7. Los pacientes deben poder tolerar la inyección de capsaicina aplicada durante el cribado.

55 Criterios de exclusión

1. Paciente que ha tenido una enfermedad clínicamente significativa, que no se haya resuelto completamente en las cuatro semanas anteriores al cribado.
2. El paciente tiene antecedentes de un trastorno neurológico que puede alterar la percepción del dolor o que altera la capacidad del paciente para participar completamente en el ensayo clínico.
3. El paciente ha utilizado medicaciones analgésicas en los 2 días anteriores a la dosificación para las cohortes 2 a 4, salvo paracetamol, según necesidad.

4. El paciente ha utilizado medicaciones tópicas aplicadas a la rodilla por su dolor por osteoartritis (incluidas capsaicina, lidocaína, medicaciones con receta o medicamentos de venta libre) en los 90 días anteriores al cribado hasta la dosificación.
5. El paciente ha recibido una inyección con corticoesteroides en la rodilla en los 90 días anteriores al cribado hasta la dosificación.
10. El paciente utiliza cualquier medicación recetada o no recetada, incluyendo suplementos de herbolario y dietarios (incluyendo hipérico) en los 14 días antes de la primera dosis de la medicación de estudio. Como excepción, el paciente puede tomar acetaminofeno (≤ 2 gramos/día) durante hasta 48 horas antes de cualquier dosis de la medicación de estudio.
15. El paciente tiene antecedentes significativos de drogodependencia o dependencia de disolventes o tiene un resultado positivo en una prueba de drogodependencia (DOA) realizada durante el cribado.
20. El paciente tiene antecedentes de alcoholismo o bebe actualmente más de 28 unidades a la semana.
25. Segundo criterio del Investigador, el paciente no es adecuado para participar en el estudio.
30. El paciente ha participado en cualquier estudio clínico con un fármaco/dispositivo en investigación en un plazo de 3 meses (o cinco semividas si esto es más largo que 3 meses) antes del primer día de dosificación.
35. El paciente tiene un cribado positivo para el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), Hepatitis B o Hepatitis C.
40. El paciente ha perdido o donado 500 ml o más de sangre en los 3 meses anteriores al cribado, o tiene previsto donar sangre durante el estudio.
45. Paciente con intolerancia conocida a la capsaicina, pimientos picantes o cualquier excipiente incluido en el producto medicinal en investigación (es decir, formulación de capsaicina para inyección) o en la lidocaína.
50. Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.
55. Antecedentes de reacciones alérgicas a las posologías planteadas de anestesia/analgesia local, ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), Kolliphor HS 15, hidroxitolueno butilado (BHT) o capsaicina.
60. El paciente tiene cualesquier trastornos cutáneos, traumatismo cutáneo, cicatrización significativa o una enfermedad cutánea en cualquiera de los antebrazos, o antecedentes significativos de traumatismo o enfermedad cutánea en cualquier brazo.
65. Cualquier otra afección médica o psiquiátrica aguda o crónica grave, o anomalía de laboratorio, que pueda aumentar el riesgo asociado con a) la participación en el estudio b) la administración del producto en investigación c) pueda interferir con la interpretación de los resultados del estudio y, según el criterio del investigador, en conversaciones con el Patrocinador, convirtieran al paciente en inadecuado para su participación en este estudio.
70. Los pacientes valoraron el dolor provocado por el procedimiento utilizando una Escala Numérica de Clasificación del Dolor (NPRS) (0-10) en los siguientes momentos:
- En el preenfriamiento tras la colocación de las sondas de temperatura.
 - En reposo, 5 minutos antes de la inyección intraarticular de lidocaína (sin epinefrina).
 - En reposo, 10 minutos después de la inyección intraarticular de lidocaína al 2 % p/p (sin epinefrina).
75. Las valoraciones continuarán en intervalos de 10 minutos hasta la retirada de las sondas de temperatura. Los intervalos de 10 minutos permitirán una variación de +/- 2 minutos en el cronometraje.

Parte II - Resultados

El procedimiento experimental se completó con éxito en cuatro pacientes humanos sanos. Para el quinto paciente sometido al procedimiento experimental hubo una desviación del protocolo debido a la retirada temprana de una

sonda de temperatura. Por lo tanto, a continuación se presentan los resultados experimentales de los cuatro pacientes humanos sanos en los que el procedimiento experimental se llevó a cabo con éxito.

- 5 Los valores medios de la temperatura intraarticular en la articulación de la rodilla registrados con el tiempo se presentan en la Figura 2, junto con los valores de la temperatura de piel registrados con el tiempo. Los datos muestran que la Almohadilla Polar Breg Knee WrapOn dio como resultado una temperatura intraarticular más baja para la articulación de la rodilla del paciente después de aproximadamente 30 minutos de enfriamiento, en comparación con el enfriamiento con bolsas de hielo.
- 10 La Figura 3 proporciona los valores medios de la temperatura intraarticular en la articulación de la rodilla registrados con el tiempo, junto con los valores de dolor NPRS registrados con el tiempo.

15 La Tabla 1 a continuación proporciona los valores medios de temperatura tabulados junto con las puntuaciones medias de dolor NPRS registradas en el estudio.

TABLA 1.

[00438] Los valores medios de temperatura tabulados junto con las puntuaciones medias de Dolor NPRS registradas en el estudio se proporcionan en la Tabla 1 a continuación.					
Método de Enfriamiento	Valor inicial	5 min	10 min	15 min	20 min
Temperatura IA					
Bolsa de hielo	33.2 (+/- 1.1)	32.6 (+/- 1.2)	32.4 (+/- 1.2)	32.4 (+/- 1.0)	32.6 (+/- 0.9)
Dispositivo de Enfriamiento Convencional	33.6 (+/- 0.8)	33.1 (+/- 0.6)	32.9 (+/- 0.8)	32.8 (+/- 1.1)	32.8 (+/- 1.1)
Temperatura de la Piel					
Bolsa de Hielo	29.0 (+/- 1.0)	28.1 (+/- 1.2)	26.3 (+/- 1.3)	23.9 (+/- 1.3)	23.6 (+/- 1.0)
Dispositivo de Enfriamiento Convencional	28.9 (+/- 1.1)	28.1 (+/- 0.6)	26.7 (+/- 0.4)	24.6 (+/- 0.4)	23.5 (+/- 1.2)
Dolor de la Rodilla (NPRS)					
Bolsa de Hielo	0.3 (+/- 0.5)				0.5 (+/- 1.0)
Dispositivo de Enfriamiento Convencional	0.0 (+/- 0.0)				0.0 (+/- 0.0)
Método de Enfriamiento	25 min	30 min	35 min	40 min	45 min
Temperatura IA					
Bolsa de Hielo	32.4 (+/- 0.8)	32.3 (+/- 0.6)	32.7 (+/- 0.5)	32.9 (+/- 0.8)	33.2 (+/- 0.7)
Dispositivo de Enfriamiento Convencional	32.3 (+/- 0.8)	31.9 (+/- 1.1)	31.7 (+/- 1.0)	31.4 (+/- 0.9)	31.2 (+/- 0.9)
Temperatura de la Piel					
Bolsa de Hielo	25.3 (+/- 0.7)	25.6 (+/- 1.1)	23.7 (+/- 2.4)	22.1 (+/- 2.1)	21.2 (+/- 1.9)
Dispositivo de Enfriamiento Convencional	24.0 (+/- 1.8)	24.2 (+/- 1.2)	23.1 (+/- 2.3)	22.1 (+/- 2.7)	21.2 (+/- 2.7)
Dolor de la Rodilla (NPRS)					
Bolsa de Hielo		0.0 (+/- 0.0)		0.8 (+/- 1.5)	
Dispositivo de Enfriamiento Convencional		0.3 (+/- 0.6)		0.0 (+/- 0.0)	
Método de Enfriamiento	50 min	55 min	60 min	65 min	70 min
Temperatura IA					
Bolsa de Hielo	33.4 (+/- 0.6)	33.6 (+/- 0.5)	33.7 (+/- 0.4)	33.7 (+/- 0.5)	33.7 (+/- 0.6)
Dispositivo de Enfriamiento Convencional	31.0 (+/- 0.8)	30.7 (+/- 0.8)	30.4 (+/- 0.9)	30.1 (+/- 1.0)	29.7 (+/- 1.2)
Temperatura de la Piel					

[00438] Los valores medios de temperatura tabulados junto con las puntuaciones medias de Dolor NPRS registradas en el estudio se proporcionan en la Tabla 1 a continuación.

Método de Enfriamiento	Valor inicial	5 min	10 min	15 min	20 min
Bolsa de Hielo	20.9 (+/- 2.3)	20.7 (+/- 2.7)	20.6 (+/- 3.1)	20.7 (+/- 3.3)	20.8 (+/- 3.6)
Dispositivo de Enfriamiento Convencional	20.6 (+/- 2.8)	20.0 (+/- 2.8)	19.5 (+/- 2.6)	19.2 (+/- 2.7)	18.7 (+/- 2.7)
Dolor de la Rodilla (NPRS)					
Bolsa de Hielo	0.5 (+/- 1.0)		0.5 (+/- 1.0)		0.3 (+/- 0.5)
Dispositivo de Enfriamiento Convencional	0.3 (+/- 0.5)		0.3 (+/- 0.5)		0.3 (+/- 0.5)

Método de Enfriamiento	75 min	80 min	85 min	90 min	95 min
Temperatura IA					
Bolsa de Hielo	33.6 (+/- 0.7)	33.6 (+/- 0.9)	33.5 (+/- 1.0)	33.5 (+/- 1.1)	33.4 (+/- 1.3)
Dispositivo de Enfriamiento Convencional	29.2 (+/- 1.4)	28.8 (+/- 1.4)	28.3 (+/- 1.5)	27.8 (+/- 1.5)	27.1 (+/- 1.2)
Temperatura de la Piel					
Bolsa de Hielo	20.8 (+/- 3.9)	20.8 (+/- 4.1)	20.8 (+/- 4.1)	20.8 (+/- 4.1)	20.8 (+/- 4.1)
Dispositivo de Enfriamiento Convencional	18.3 (+/- 2.5)	17.9 (+/- 2.4)	17.5 (+/- 2.3)	17.2 (+/- 2.2)	16.8 (+/- 2.1)
Dolor de la Rodilla (NPRS)					
Bolsa de Hielo		0.3 (+/- 0.5)		0.3 (+/- 0.5)	
Dispositivo de Enfriamiento Convencional		0.3 (+/- 0.5)		0.3 (+/- 0.5)	
Método de Enfriamiento	100 min	105 min	110 min	115 min	120 min
Temperatura IA					
Bolsa de Hielo	33.2 (+/- 1.4)	33.2 (+/- 1.4)	33.1 (+/- 1.4)	33.0 (+/- 1.5)	33.0 (+/- 1.5)
Dispositivo de Enfriamiento Convencional	26.5 (+/- 1.0)	26.1 (+/- 1.2)	25.7 (+/- 1.6)	25.3 (+/- 1.5)	25.1 (+/- 1.6)
Temperatura de la Piel					
Bolsa de Hielo	20.7 (+/- 4.2)	20.6 (+/- 4.3)	20.4 (+/- 4.4)	20.4 (+/- 4.6)	20.3 (+/- 4.7)
Dispositivo de Enfriamiento Convencional	16.5 (+/- 2.1)	16.2 (+/- 2.0)	15.8 (+/- 1.9)	15.5 (+/- 1.9)	15.3 (+/- 1.8)
Dolor de la Rodilla (NPRS)					
Bolsa de Hielo	0.3 (+/- 0.5)		0.3 (+/- 0.5)		0.3 (+/- 0.5)
Dispositivo de Enfriamiento Convencional	0.3 (+/- 0.5)		0.3 (+/- 0.5)		0.0 (+/- 0.0)
Método de Enfriamiento	125 min	130 min	135 min	140 min	145 min
Temperatura IA					
Bolsa de Hielo	32.9 (+/- 1.4)	32.8 (+/- 1.4)	32.7 (+/- 1.3)	32.5 (+/- 1.3)	32.4 (+/- 1.2)
Dispositivo de Enfriamiento Convencional	24.7 (+/- 1.7)	24.4 (+/- 1.8)	24.1 (+/- 1.8)	23.7 (+/- 1.8)	23.3 (+/- 1.7)
Temperatura de la Piel					
Bolsa de Hielo	20.1 (+/- 4.5)	20.0 (+/- 4.4)	20.1 (+/- 4.6)	19.9 (+/- 4.4)	19.6 (+/- 4.0)
Dispositivo de Enfriamiento Convencional	15.2 (+/- 1.7)	15.0 (+/- 1.5)	14.8 (+/- 1.4)	14.7 (+/- 1.3)	14.6 (+/- 1.3)

Método de Enfriamiento	75 min	80 min	85 min	90 min	95 min
Dolor de la Rodilla (NPRS)					
Bolsa de Hielo		0.5 (+/- 1.0)		0.3 (+/- 0.5)	
Dispositivo de Enfriamiento Convencional		0.0 (+/- 0.0)		0.0 (+/- 0.0)	
Método de Enfriamiento 150 min 155 min 160 min 165 min 170 min					
Temperatura IA					
Bolsa de Hielo	32.4 (+/- 1.1)	32.3 (+/- 1.1)	32.2 (+/- 1.2)	32.3 (+/- 1.2)	32.3 (+/- 1.3)
Dispositivo de Enfriamiento Convencional	23.2 (+/- 1.4)	23.0 (+/- 1.1)	22.8 (+/- 1.1)	22.5 (+/- 1.1)	22.3 (+/- 1.3)
Temperatura de la Piel					
Bolsa de Hielo	20.7 (+/- 4.4)	22.5 (+/- 4.7)	24.2 (+/- 4.2)	25.4 (+/- 3.7)	26.3 (+/- 3.5)
Dispositivo de Enfriamiento Convencional	15.1 (+/- 1.2)	16.2 (+/- 1.5)	17.3 (+/- 1.5)	18.0 (+/- 1.4)	18.7 (+/- 1.2)
Dolor de la Rodilla (NPRS)					
Bolsa de Hielo	0.5 (+/- 1.0)		0.3 (+/- 0.5)		0.3 (+/- 0.5)
Dispositivo de Enfriamiento Convencional	0.3 (+/- 0.5)		0.3 (+/- 0.5)		0.3 (+/- 0.5)
Método de Enfriamiento		175 min			180 min
Temperatura IA					
Bolsa de Hielo	32.1				
Dispositivo de Enfriamiento Convencional					
Temperatura de la piel					
Bolsa de Hielo	27.1				
Dispositivo de Enfriamiento Convencional					
Dolor de la Rodilla (NPRS)					
Bolsa de Hielo				1.0	
Dispositivo de Enfriamiento Convencional				0.0	

EJEMPLO 8 - ANÁLISIS DEL DOLOR DEBIDO A LA ADMINISTRACIÓN INTRAARTICULAR DE CAPSAICINA

- 5 Pacientes humanos con dolor de la articulación de la rodilla con osteoartritis fueron sometidos a dos protocolos diferentes de administración intraarticular de *trans*-capsaicina. Se analizó el dolor temporal esperado debido a la administración de capsaicina, junto con la temperatura intraarticular de la articulación de la rodilla y la temperatura cutánea del paciente en la zona que se iba a enfriar.
- 10 En uno de los protocolos se utilizó una Almohadilla Polar Breg Knee WrapOn (como se ilustra en la Figura 1) que utiliza agua helada circulante para lograr el enfriamiento, donde la almohadilla se coloca sobre la piel que rodea la rodilla con el fin de enfriar la articulación de la rodilla. El otro protocolo utilizaba el enfriamiento con bolsa de hielo, en el que se envolvía la rodilla del paciente con un vendaje tubular y luego se colocaba la bolsa de hielo encima del vendaje tubular, de modo que la bolsa de hielo se colocaba sobre la rótula del paciente para enfriar así la articulación de la rodilla. La bolsa de hielo era una bolsa de hielo reutilizable LEADSTAR para terapia de frío contra el dolor (tamaño = 6 pulgadas). Se colocó una sonda de temperatura en el espacio intraarticular de la articulación de la rodilla del paciente para medir la temperatura intraarticular de la articulación de la rodilla. Se colocó también una sonda de temperatura sobre la piel en la zona a enfriar para medir la temperatura cutánea en la zona a enfriar.
- 15 20 Se proporcionan a continuación los procedimientos experimentales y los resultados

Parte I – Procedimientos Experimentales

Para este estudio se reclutaron cinco pacientes humanos que padecían osteoartritis de rodilla bilateral dolorosa de moderada a grave y se evaluó el impacto que tiene el protocolo de enfriamiento en la magnitud del dolor temporal experimentado por el paciente debido a la administración de capsaicina. Los pacientes tenían un valor promedio de "dolor al caminar en las últimas 24 horas" en cada rodilla en el intervalo de 4-9 (inclusive) en una escala numérica de valoración del dolor 0-10 donde "0" es nada de dolor y "10" el peor dolor posible (NPRS). Los pacientes que participaron en el estudio aprobaron los siguientes criterios de cribado y satisfacían los criterios de inclusión y exclusión de pacientes que se definen a continuación. Como parte del cribado de los pacientes, los pacientes recibieron una inyección intradérmica de 100 µl (100 µg) de capsaicina en el antebrazo volar no dominante. Para ser candidatos a entrar en el estudio, los pacientes debían poder tolerar la inyección de capsaicina. Los pacientes seleccionados valoraron el dolor derivado de la inyección de capsaicina a 5, 10, 20 y 30 minutos después de la inyección utilizando una Escala Numérica de Clasificación del Dolor a 0-10 donde "0" es nada de dolor y "10" el peor dolor posible.

15

Criterios de inclusión

1. El paciente es hombre o mujer.
2. El paciente tiene una edad entre 45 y 75 años, inclusive.
3. El paciente ha firmado y fechado un formulario de consentimiento informado (ICF) aprobado éticamente.
4. El Índice de Masa Corporal (BMI) del paciente está entre 18 y 32 kg/m², inclusive y el peso del paciente es mayor o igual a 50 kg.
5. El paciente tiene un diagnóstico de osteoartritis de rodilla bilateral dolorosa de moderada a grave (se pide a los pacientes que tengan una puntuación de dolor en las 24 horas anteriores de 4 a 9, inclusive (Escala Numérica de Clasificación del Dolor 0-10). La afección debe ser crónica, con antecedentes de artritis dolorosa durante al menos 3 meses antes de su entrada en el estudio.
6. Por otra parte, todos los pacientes deben tener buen estado de salud, en la opinión del Investigador, según se determina por los antecedentes médicos, exploración física, ensayos de laboratorio clínico, signos vitales y electrocardiograma de 12 puntas (ECG).
7. Los pacientes deben poderse comunicar bien con el Investigador, entender y cumplir los requisitos del estudio.
8. Los pacientes tenían radiografías AP bilaterales (o una exploración TC/MRI) de las rodillas que demuestran osteoartritis en ambas articulaciones de la rodilla en los 36 meses anteriores.
9. El paciente debe poder tolerar la inyección de capsaicina aplicada durante el cribado.

Criterios de exclusión

45

1. Paciente que ha tenido una enfermedad clínicamente significativa, diferente a la osteoartritis, que no se haya resuelto completamente en las cuatro semanas anteriores al cribado.
2. El paciente tiene antecedentes de un trastorno neurológico que puede alterar la percepción del dolor o que altera la capacidad del paciente para participar completamente en el ensayo clínico.
3. El paciente ha utilizado medicaciones analgésicas en los 2 días anteriores a la dosificación, salvo paracetamol, según necesidad.
4. El paciente ha utilizado medicaciones tópicas aplicadas a la rodilla por su dolor por osteoartritis (incluidas capsaicina, lidocaína, medicaciones con receta o medicamentos de venta libre) en los 90 días anteriores al cribado hasta la dosificación.
5. El paciente ha recibido una inyección con corticoesteroides en la rodilla en los 90 días anteriores al cribado hasta la dosificación.
6. El paciente utiliza actualmente opioides para cualquier afección que no sea dolor en la rodilla por osteoartritis (dosis máxima 15 mg de hidrocodona, o equivalente, al día prescrita por un médico).

7. El paciente ha tenido terapia física/ocupacional/quiropráctica en las extremidades inferiores o acupuntura en las extremidades inferiores en los 30 días anteriores al cribado o durante el periodo hasta la dosificación.
- 5 8. El paciente se ha sometido a cirugía de sustitución de la articulación en cualquier momento, o cirugía abierta de la rodilla en los últimos 12 meses antes del cribado, o cirugía artroscópica de la rodilla en los últimos 6 meses antes del cribado.
- 10 9. El paciente tiene antecedentes de hemorragia por diatesis, o está utilizando fármacos anticoagulantes, excluyendo aspirina a baja dosis.
- 15 10. El paciente tiene antecedentes significativos de drogodependencia o dependencia de disolventes o tiene un resultado positivo en una prueba de drogodependencia (DOA) realizada durante el cribado. Los opioides recetados, como se indica en la exclusión 6, están autorizados.
11. El paciente tiene antecedentes de alcoholismo o bebe actualmente más de 28 unidades a la semana.
12. Según el criterio del Investigador, el paciente no es adecuado para participar en el estudio.
- 20 13. El paciente ha participado en cualquier estudio clínico con un fármaco/dispositivo en investigación en un plazo de 3 meses (o cinco semividas si esto es más largo que 3 meses) antes del primer día de dosificación.
- 25 14. El paciente tiene un cribado positivo para el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), Hepatitis B o Hepatitis C.
- 15 15. El paciente ha perdido o donado 500 ml o más de sangre en los 3 meses anteriores al cribado, o tiene previsto donar sangre durante el estudio.
- 30 16. Paciente con dolencias activas de dolor crónico diferentes a osteoartritis de la rodilla, incluido el dolor periarticular alrededor de la rodilla.
- 35 17. Paciente con intolerancia conocida a la capsaicina, pimientos picantes o cualquier excipiente incluido en el producto medicinal en investigación o en la lidocaína.
- 35 18. Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.
- 40 19. Antecedentes de reacciones alérgicas a las posologías planteadas de anestesia/analgesia local, ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), Kolliphor HS 15, hidroxitolueno butilado (BHT) o capsaicina.
- 40 20. El paciente tiene cualesquiera trastornos cutáneos, traumatismo cutáneo, cicatrización significativa o una enfermedad cutánea en cualquiera de los antebrazos, o antecedentes significativos de traumatismo o enfermedad cutánea en cualquier brazo.
- 45 21. Cualquier otra afección médica o psiquiátrica aguda o crónica grave, o anomalía de laboratorio, que pueda aumentar el riesgo asociado con a) la participación en el estudio b) la administración del producto en investigación c) pueda interferir con la interpretación de los resultados del estudio y, según el criterio del investigador, en conversaciones con el Patrocinador, convirtieran al paciente en inadecuado para su participación en este estudio.
- 50 Las siguientes terapias se prohibieron tanto antes como durante el estudio (es decir, prohibición de terapias):
- 55 • Inyección de corticosteroides en la rodilla índice desde 90 días antes del cribado hasta la finalización del estudio.
- 55 • Medicamentos tópicos aplicados en la rodilla índice para el dolor de la osteoartritis (incluyendo capsaicina, lidocaína, medicamentos recetados o de venta libre) desde 90 días antes del cribado hasta la finalización del estudio.
- 60 • Uso actual de opioides para cualquier afección que no sea la osteoartritis de la rodilla índice (se permite una dosis máxima de 15 mg de hidrocodona [o equivalente] al día como medicación de base al ingreso si lo prescribe un médico).
- 65 • Uso regular de anticoagulantes.

- Uso de un medicamento en investigación en los 30 días anteriores a la Selección, o 5 semividas PK o PD (la que sea más larga), o programado para recibir dicho agente mientras participa en el estudio.
- 5 • Terapia física/ocupacional/quiopráctica o acupuntura para las extremidades inferiores en los 30 días anteriores al cribado, o necesidad de tal terapia durante el transcurso del estudio.
- 10 • Cirugía de sustitución articular de la rodilla índice en cualquier momento, o cirugía abierta de la rodilla índice en los últimos 12 meses anteriores al cribado, o cirugía artroscópica previa de la rodilla índice en los 6 meses anteriores al cribado.
- 15 • Cirugía, u otros procedimientos invasivos, o inyecciones intraarticulares (distintas del fármaco del estudio) mientras participa en el estudio.
- 20 Se excluyó de la participación en el estudio al paciente que hubiera tomado alguna medicación antes de la aleatorización que indicara que el paciente padece una enfermedad grave o inestable, no goza de buena salud general o tiene una afección que contraindicara su participación en el estudio. Si un paciente recibía una terapia excluida tras su inscripción, su continuidad en el estudio se deja al criterio del patrocinador/investigador/supervisor médico. Los pacientes no deben tomar un baño o ducha caliente, ni exponer la rodilla inyectada al calor externo en las 12 horas posteriores a la inyección.
- 25 En uno de los protocolos se utilizó una Almohadilla Polar Breg Knee WrapOn (como se ilustra en la Figura 1) que utiliza agua helada circulante para lograr el enfriamiento, donde la almohadilla se coloca sobre la piel que rodea la rodilla con el fin de enfriar la articulación de la rodilla. El otro protocolo utilizó el enfriamiento por bolsa de hielo, en el que la rodilla del paciente se envolvió con un vendaje tubular y luego la bolsa de hielo se colocó en la parte superior del vendaje tubular para que la bolsa de hielo (que tiene una superficie para la aplicación al paciente, en el que dicha superficie tiene un diámetro de aproximadamente seis pulgadas) se coloca sobre la rótula del paciente para enfriar así la articulación de la rodilla. Se introdujo una sonda de temperatura en el espacio intraarticular de la articulación de la rodilla del paciente para medir la temperatura intraarticular de la articulación de la rodilla. Según el criterio del médico que realiza el procedimiento, para reducir la incomodidad del paciente, el protocolo autoriza al médico a instilar un volumen de 1-2 cc de lidocaína al 2 % p/p (sin epinefrina) en la piel y el tejido subcutáneo de la rodilla en el sitio de inserción de la sonda intraarticular. Se colocó también una sonda de temperatura sobre la piel en la zona a enfriar para medir la temperatura cutánea en la zona a enfriar.
- 30 El primer día del estudio, los pacientes se aleatorizaron de forma que (i) tres pacientes recibieron enfriamiento de la articulación de la rodilla utilizando la Almohadilla Polar Breg Knee WrapOn y (ii) dos pacientes recibieron enfriamiento con el ice-pack sobre la rótula como se ha definido anteriormente. Los pacientes se sometieron al siguiente procedimiento:
- 35 ◦ Colocación de sonda de temperatura intraarticular y sonda de temperatura cutánea. Según el criterio del médico que realiza el procedimiento, para reducir la incomodidad del paciente, el protocolo autoriza al médico a instilar un volumen de 1-2 cc de lidocaína al 2 % p/p (sin epinefrina) en la piel y el tejido subcutáneo de la rodilla en el sitio de inserción de la sonda intraarticular.
- 40 ◦ El enfriamiento utilizando la técnica designada se realizó durante 15 minutos (+/- 2 minutos).
- 45 ◦ Se retiró el aparato de enfriamiento de la rodilla del paciente.
- 50 ◦ Inyección intraarticular de solución de 15 ml de lidocaína al 2 % p/p (sin epinefrina) en la articulación de la rodilla del paciente.
- 55 ◦ El enfriamiento utilizando la técnica designada se realizó durante 30 minutos (+/- 2 minutos).
- 60 ◦ Se realizó una inyección intraarticular del medicamento en investigación (IMP) para administrar *transcapsaicina* en una cantidad de 1 mg. El IMP se suministró como una jeringa precargada que contenía 2 ml de líquido con *trans-capsaicina* a una concentración de 0.5 mg/ml.
- 65 ◦ La articulación de la rodilla se flexionó y extendió cinco veces durante 1 minuto para garantizar una distribución adecuada del IMP.
- 70 ◦ El enfriamiento utilizando la técnica designada se realizó durante 60 minutos (hasta un total máximo de 120 minutos).
- 75 ◦ La sonda de temperatura se retiró aproximadamente 30 minutos después de retirar el aparato de enfriamiento.

Las temperaturas en el interior de la rodilla y en la piel de la región sometida a enfriamiento se obtuvieron del dispositivo de registro a intervalos no inferiores a 5 minutos (+/- 2 min) desde el momento de la colocación de las sondas hasta la retirada de las mismas.

- 5 El dolor debido a la inyección de *trans*-capsaicina se evaluó en una Escala Numérica de Clasificación del Dolor (0-10) durante 75 minutos después de la inyección de *trans*-capsaicina. Se usó un NPRS verbal para evaluar el dolor del procedimiento durante el estudio. Se pidió a los pacientes que indicaran la gravedad de cualquier dolor experimentado en una escala de 0 a 10 (NPRS; 0 corresponde a nada de dolor y 10 corresponde al peor dolor imaginable). Se pidió a los pacientes que consideraran el dolor del procedimiento separadamente de su dolor inicial por osteoartritis. El dolor se evaluó en una Escala Numérica de Clasificación del Dolor (0-10) de acuerdo con el siguiente calendario:
- En el preenfriamiento tras la colocación de las sondas de temperatura.
- 15 10 ◦ En reposo, antes de la inyección intraarticular de lidocaína.
- En reposo, 10 minutos después de la inyección intraarticular de lidocaína.
- 20 20 ◦ En reposo antes de la inyección de *trans*-capsaicina.
- Las puntuaciones continuarán a intervalos de 10 minutos comenzando 10 minutos después de la inyección de *trans*-capsaicina hasta la retirada de la sonda de temperatura.
- 25 Los intervalos de 10 minutos permiten una variación de +/- 2 minutos en la cronometraje.
- 30 30 Se dejó que los pacientes abandonaran la clínica cuando pudieran desplazarse independientemente, pero no antes de 1 hora después de la retirada de la sonda de temperatura.
- 35 Los pacientes volvieron a la clínica 7 ± 2 días después para realizar el procedimiento en su rodilla derecha.
- 40 40 Parte II - Resultados
- 35 El procedimiento experimental se completó con éxito en cuatro pacientes humanos. En el quinto paciente sometido al procedimiento experimental se produjo una desviación del protocolo. Por esta razón, los resultados experimentales se presentan a continuación por separado para (i) los cuatro pacientes humanos en los que el procedimiento experimental se completó con éxito, y (ii) los cinco pacientes humanos.
- 45 En la Figura 4 se presentan los valores medios de la temperatura intraarticular en la articulación de la rodilla registrados a lo largo del tiempo, junto con los valores medios de la temperatura cutánea registrados a lo largo del tiempo, para los cuatro pacientes humanos en los que el procedimiento experimental se completó con éxito. En la Figura 5 se presentan los valores medios de la temperatura intraarticular en la articulación de la rodilla registrados a lo largo del tiempo, junto con los valores medios de la temperatura cutánea registrados a lo largo del tiempo, para los cinco pacientes humanos.
- 50 50 Las puntuaciones medias de dolor NPRS registradas a lo largo del tiempo se presentan en la Figura 6, junto con los valores medios de temperatura intraarticular en la articulación de la rodilla, para los cuatro pacientes humanos en los que el procedimiento experimental se completó con éxito. Las puntuaciones medias de dolor NPRS registradas a lo largo del tiempo se presentan en la Figura 7, junto con los valores medios de temperatura intraarticular en la articulación de la rodilla, para los cinco pacientes humanos.
- 55 55 Para los cuatro pacientes humanos en los que el procedimiento experimental se completó con éxito, los valores tabulados de temperatura media junto con las puntuaciones medias de dolor NPRS registradas en el estudio se proporcionan en la Tabla 1 a continuación. En la Tabla 2 se tabulan los valores medios de temperatura junto con las puntuaciones medias de dolor NPRS registradas en el estudio para los cinco pacientes humanos.
- 60 60 Los datos muestran que la Almohadilla Polar Breg Knee WrapOn redujo la temperatura intraarticular de la articulación de la rodilla del paciente tras aproximadamente 30 minutos de enfriamiento, en comparación con el enfriamiento con bolsas de hielo. Además, el dolor debido a la inyección de capsaicina fue menor cuando se utilizó el enfriamiento con la Almohadilla Polar Breg Knee WrapOn, en comparación con la refrigeración con bolsas de hielo.
- La Tabla 1 a continuación proporciona los valores medios de temperatura tabulados junto con las puntuaciones medias de dolor NPRS registradas en el estudio.
- 65 TABLA 1.

ES 3 018 268 T3

Método de enfriamiento	Valor inicial	5 min	10 min	15 min	20 min
Temperatura IA					
Bolsa de Hielo	33.4 (+/- 1.6)	33.2 (+/- 1.3)	33.2 (+/- 1.2)	33.3 (+/- 1.2)	33.4 (+/- 1.0)
Dispositivo de Enfriamiento Convencional	33.2 (+/- 0.8)	32.8 (+/- 0.8)	32.6 (+/- 0.9)	32.4 (+/- 1.2)	32.4 (+/- 1.4)
Temperatura de la piel					
Bolsa de Hielo	28.1 (+/- 1.2)	27.4 (+/- 1.2)	26.2 (+/- 1.3)	24.5 (+/- 1.7)	24.0 (+/- 1.7)
Dispositivo de Enfriamiento Convencional	27.6 (+/- 0.4)	26.2 (+/- 0.6)	23.7 (+/- 0.5)	20.4 (+/- 0.8)	19.1 (+/- 1.0)
Dolor de la Rodilla (NPRS)					
Bolsa de Hielo	1.3 (+/- 2.5)				0.5 (+/- 0.6)
Dispositivo de Enfriamiento Convencional	2.0 (+/- 2.7)				1.3 (+/- 1.9)
Método de enfriamiento	25 min	30 min	35 min	40 min	45 min
Temperatura IA					
Bolsa de Hielo	32.5 (+/- 0.8)	31.4 (+/- 0.8)	31.7 (+/- 1.1)	31.9 (+/- 1.2)	32.0 (+/- 1.2)
Dispositivo de Enfriamiento Convencional	31.7 (+/- 1.3)	30.8 (+/- 1.5)	30.6 (+/- 1.9)	30.4 (+/- 1.9)	30.1 (+/- 1.9)
Temperatura de la piel					
Bolsa de Hielo	25.1 (+/- 1.5)	25.4 (+/- 0.9)	23.9 (+/- 1.0)	23.0 (+/- 1.6)	22.5 (+/- 2.0)
Dispositivo de Enfriamiento Convencional	20.3 (+/- 0.9)	20.1 (+/- 1.0)	17.9 (+/- 1.4)	16.6 (+/- 1.6)	15.7 (+/- 1.7)
Dolor de la Rodilla (NPRS)					
Bolsa de Hielo		0.3 (+/- 0.6)		0.0	
Dispositivo de Enfriamiento Convencional		1.3 (+/- 1.3)			
Método de enfriamiento	50 min	55 min	60 min	65 min	70 min
Temperatura IA					
Bolsa de Hielo	32.0 (+/- 1.2)	32.1 (+/- 1.2)	32.0 (+/- 0.5)	31.6 (+/- 0.8)	31.3 (+/- 2.2)
Dispositivo de Enfriamiento Convencional	29.8 (+/- 2.0)	29.7 (+/- 2.0)	29.5 (+/- 1.6)	28.4 (+/- 1.0)	27.2 (+/- 0.9)
Temperatura de la piel					
Bolsa de Hielo	22.2 (+/- 2.3)	22.1 (+/- 2.6)	23.3 (+/- 2.4)	23.7 (+/- 2.3)	22.1 (+/- 2.8)
Dispositivo de Enfriamiento Convencional	15.1 (+/- 1.7)	14.8 (+/- 1.6)	16.3 (+/- 1.2)	17.4 (+/- 1.0)	16.2 (+/- 1.1)
Dolor de la Rodilla (NPRS)					
Bolsa de Hielo		0.3 (+/- 0.5)			7.3 (+/- 1.9)
Dispositivo de Enfriamiento Convencional		1.0 (+/- 0.8)			4.0 (+/- 2.2)
Método de enfriamiento	75 min	80 min	85 min	90 min	95 min
Temperatura IA					
Bolsa de Hielo	31.0 (+/- 2.7)	30.9 (+/- 3.1)	30.9 (+/- 3.1)	30.8 (+/- 3.3)	30.8 (+/- 3.3)
Dispositivo de Enfriamiento Convencional	26.8 (+/- 0.9)	26.4 (+/- 0.8)	26.1 (+/- 1.0)	25.9 (+/- 1.3)	25.7 (+/- 1.5)

ES 3 018 268 T3

Temperatura de la piel						
Bolsa de Hielo	20.9 (+/- 3.2)	20.4 (+/- 3.6)	19.9 (+/- 4.0)	19.1 (+/- 4.5)	19.0 (+/- 4.5)	
Dispositivo de Enfriamiento Convencional	15.1 (+/- 1.2)	14.5 (+/- 1.2)	14.1 (+/- 1.2)	13.8 (+/- 1.1)	13.5 (+/- 1.1)	
Dolor de la Rodilla (NPRS)						
Bolsa de Hielo		6.8 (+/- 2.5)		4.3 (+/- 1.7)		
Dispositivo de Enfriamiento Convencional		3.8 (+/- 1.5)		2.5 (+/- 1.7)		
Método de enfriamiento	100 min	105 min	110 min	115 min	120 min	
Temperatura IA						
Bolsa de Hielo	30.8 (+/- 3.3)	30.8 (+/- 3.4)	30.7 (+/- 3.6)	30.6 (+/- 3.7)	30.5 (+/- 3.8)	
Dispositivo de Enfriamiento Convencional	25.4 (+/- 1.6)	25.1 (+/- 1.7)	24.8 (+/- 1.8)	24.4 (+/- 1.7)	23.9 (+/- 1.7)	
Temperatura de la piel						
Bolsa de Hielo	18.8 (+/- 4.5)	18.6 (+/- 4.6)	18.4 (+/- 4.6)	18.2 (+/- 4.4)	18.0 (+/- 4.3)	
Dispositivo de Enfriamiento Convencional	13.3 (+/- 1.0)	13.1 (+/- 1.0)	13.0 (+/- 0.9)	12.9 (+/- 0.9)	12.8 (+/- 0.9)	
Dolor de la Rodilla (NPRS)						
Bolsa de Hielo	3.5 (+/- 1.7)		2.8 (+/- 2.2)		2.0 (+/- 1.4)	
Dispositivo de Enfriamiento Convencional	1.8 (+/- 1.5)		1.3 (+/- 1.0)		1.0 (+/- 0.8)	
Método de enfriamiento	125 min	130 min	135 min	140 min	145 min	
Temperatura IA						
Bolsa de Hielo	30.5 (+/- 3.8)	30.6 (+/- 3.4)	30.8 (+/- 3.0)	30.9 (+/- 2.7)	30.6 (+/- 3.1)	
Dispositivo de Enfriamiento Convencional	23.7 (+/- 1.7)	23.6 (+/- 1.9)	23.7 (+/- 2.0)	23.8 (+/- 2.2)	23.7 (+/- 2.5)	
Temperatura de la piel						
Bolsa de Hielo	18.1 (+/- 4.1)	19.1 (+/- 3.4)	20.5 (+/- 2.7)	21.4 (+/- 2.5)	22.1 (+/- 2.6)	
Dispositivo de Enfriamiento Convencional	13.1 (+/- 1.2)	14.3 (+/- 1.3)	16.1 (+/- 1.2)	17.4 (+/- 1.0)	18.4 (+/- 1.0)	
Dolor de la Rodilla (NPRS)						
Bolsa de Hielo		2.3 (+/- 1.0)		1.8 (+/- 1.3)		
Dispositivo de Enfriamiento Convencional		0.8 (+/- 0.5)		1.0 (+/- 0.8)		
Método de enfriamiento	150 min	155 min	160 min	165 min	170 min	
Temperatura IA						
Bolsa de Hielo	30.2 (+/- 3.9)	31.7	31.6	31.7	31.7	
Dispositivo de Enfriamiento Convencional	23.7 (+/- 2.6)					
Temperatura de la piel						
Bolsa de Hielo	22.7 (+/- 2.7)	19.8	19.7	20.4	22.0	

Método de enfriamiento	150 min	155 min	160 min	165 min	170 min
Temperatura IA					
Dispositivo de Enfriamiento Convencional	19.1 (+/- 1.0)				

Dolor de la Rodilla (NPRS)				
Bolsa de Hielo	1.3 (+/- 1.0)		2.0	1.0
Dispositivo de Enfriamiento Convencional	1.3 (+/- 1.3)			
Método de enfriamiento	175 min	180 min	190 min	
Temperatura IA				
Bolsa de Hielo	31.7	31.6		
Dispositivo de Enfriamiento Convencional				

Temperatura de la Piel				
Bolsa de Hielo	23.3	24.2		
Dispositivo de Enfriamiento Convencional				
Dolor de la Rodilla (NPRS)				
Bolsa de Hielo		7.0	2.0	
Dispositivo de Enfriamiento Convencional				

TABLA 2.

5

Método de enfriamiento	Valor inicial	5 min	10 min	15 min	20 min
Temperatura IA					
Bolsa de Hielo	33.5 (+/- 1.4)	33.4 (+/- 1.2)	33.3 (+/- 1.1)	33.4 (+/- 1.1)	33.3 (+/- 0.9)
Dispositivo de Enfriamiento Convencional	33.6 (+/- 1.2)	33.3 (+/- 1.3)	33.1 (+/- 1.5)	33.0 (+/- 1.7)	32.9 (+/- 1.7)
Temperatura de la Piel					
Bolsa de Hielo	28.3 (+/- 1.2)	27.7 (+/- 1.3)	26.5 (+/- 1.3)	24.8 (+/- 1.5)	24.2 (+/- 1.6)
Dispositivo de Enfriamiento Convencional	28.0 (+/- 1.0)	26.7 (+/- 1.1)	24.2 (+/- 1.2)	20.9 (+/- 1.4)	19.5 (+/- 1.4)
Dolor de la Rodilla (NPRS)					
Bolsa de Hielo		1.0 (+/- 2.2)			0.4 (+/- 0.5)
Dispositivo de Enfriamiento Convencional		1.8 (+/- 2.4)			1.0 (+/- 1.7)
Método de enfriamiento	25 min	30 min	35 min	40 min	45 min
Temperatura IA					
Bolsa de Hielo	33.5 (+/- 2.4)	31.4 (+/- 0.8)	31.7 (+/- 1.1)	31.9 (+/- 1.2)	32.0 (+/- 1.2)
Dispositivo de Enfriamiento Convencional	32.2 (+/- 1.7)	31.5 (+/- 2.1)	31.5 (+/- 2.5)	31.3 (+/- 2.6)	31.1 (+/- 2.7)
Temperatura de la Piel					
Bolsa de Hielo	25.3 (+/- 1.3)	25.4 (+/- 0.9)	23.9 (+/- 1.0)	23.0 (+/- 1.6)	22.5 (+/- 2.0)
Dispositivo de Enfriamiento Convencional	20.7 (+/- 1.2)	20.6 (+/- 1.4)	18.5 (+/- 1.8)	17.1 (+/- 1.9)	16.2 (+/- 1.9)
Dolor de la Rodilla (NPRS)					

ES 3 018 268 T3

Temperatura de la Piel					
Bolsa de Hielo			0.3 (+/- 0.5)		0.0
Dispositivo de Enfriamiento Convencional			1.2 (+/- 1.1)		
Método de enfriamiento	50 min	55 min	60 min	65 min	70 min
Temperatura IA					
Bolsa de Hielo	32.4 (+/- 1.3)	32.4 (+/- 1.2)	32.3 (+/- 0.7)	32.0 (+/- 1.0)	31.7 (+/- 2.1)
Dispositivo de Enfriamiento Convencional	30.8 (+/- 2.8)	30.6 (+/- 2.7)	30.1 (+/- 2.0)	29.2 (+/- 2.2)	28.6 (+/- 3.1)
Temperatura de la Piel					
Bolsa de Hielo	23.3 (+/- 3.1)	22.6 (+/- 2.5)	23.3 (+/- 2.1)	23.4 (+/- 2.1)	21.9 (+/- 2.4)
Dispositivo de Enfriamiento Convencional	15.6 (+/- 1.9)	15.3 (+/- 1.7)	16.8 (+/- 1.4)	17.8 (+/- 1.3)	16.7 (+/- 1.4)
Dolor de la Rodilla (NPRS)					
Bolsa de Hielo		0.3 (+/- 0.5)			7.3 (+/- 1.9)
Dispositivo de Enfriamiento Convencional		0.8 (+/- 0.8)			5.0 (+/- 2.9)
Método de enfriamiento	75 min	80 min	85 min	90 min	95 min
Temperatura IA					
Bolsa de Hielo	31.4 (+/- 2.5)	31.3 (+/- 2.8)	31.3 (+/- 2.8)	31.3 (+/- 3.0)	31.3 (+/- 3.1)
Dispositivo de Enfriamiento Convencional	28.3 (+/- 3.3)	27.9 (+/- 3.5)	27.7 (+/- 3.7)	27.5 (+/- 3.9)	27.4 (+/- 4.0)
Temperatura de la Piel					
Bolsa de Hielo	20.9 (+/- 2.8)	20.4 (+/- 3.1)	20.3 (+/- 3.5)	19.8 (+/- 4.2)	19.4 (+/- 4.1)
Dispositivo de Enfriamiento Convencional	15.7 (+/- 1.6)	15.1 (+/- 1.6)	14.6 (+/- 1.6)	14.3 (+/- 1.6)	14.1 (+/- 1.6)
Dolor de la Rodilla (NPRS)					
Bolsa de Hielo			5.4 (+/- 3.7)		4.0 (+/- 1.6)
Dispositivo de Enfriamiento Convencional			4.0 (+/- 1.4)		2.8 (+/- 1.6)
Método de enfriamiento					
	100 min	105 min	110 min	115 min	120 min
Temperatura IA					
Bolsa de Hielo	31.4 (+/- 3.1)	31.3 (+/- 3.2)	31.3 (+/- 3.4)	31.2 (+/- 3.5)	31.1 (+/- 3.6)
Dispositivo de Enfriamiento Convencional	27.2 (+/- 4.2)	26.9 (+/- 4.3)	26.7 (+/- 4.5)	26.3 (+/- 4.6)	25.9 (+/- 4.8)
Temperatura de la Piel					
Bolsa de Hielo	19.1 (+/- 4.0)	18.9 (+/- 4.0)	18.7 (+/- 4.0)	18.5 (+/- 3.9)	18.3 (+/- 3.8)
Dispositivo de Enfriamiento Convencional	13.9 (+/- 1.6)	13.7 (+/- 1.6)	13.6 (+/- 1.6)	13.5 (+/- 1.6)	13.4 (+/- 1.6)
Dolor de la Rodilla (NPRS)					
Bolsa de Hielo	3.2 (+/- 1.6)		2.4 (+/- 2.1)		1.8 (+/- 1.3)

ES 3 018 268 T3

Dolor de la Rodilla (NPRS)					
Dispositivo de Enfriamiento Convencional	2.0 (+/- 1.4)		1.2 (+/- 0.8)		1.0 (+/- 0.7)
Método de enfriamiento	125 min	130 min	135 min	140 min	145 min
Temperatura IA					
Bolsa de Hielo	31.1 (+/- 3.6)	31.2 (+/- 3.3)	31.3 (+/- 2.9)	31.4 (+/- 2.7)	31.3 (+/- 3.1)
Dispositivo de Enfriamiento Convencional	25.7 (+/- 4.9)	25.7 (+/- 5.0)	25.7 (+/- 4.9)	25.8 (+/- 4.8)	25.7 (+/- 4.9)

Temperatura de la Piel					
Bolsa de Hielo	18.3 (+/- 3.6)	19.1 (+/- 2.9)	20.2 (+/- 2.4)	21.0 (+/- 2.4)	21.5 (+/- 2.6)
Dispositivo de Enfriamiento Convencional	13.6 (+/- 1.6)	14.7 (+/- 1.4)	16.3 (+/- 1.2)	17.6 (+/- 1.0)	18.6 (+/- 1.0)
Dolor de la Rodilla (NPRS)					
Bolsa de Hielo		2.0 (+/- 1.0)		1.8 (+/- 1.1)	
Dispositivo de Enfriamiento Convencional		0.6 (+/- 0.5)		1.2 (+/- 0.8)	

Método de enfriamiento	150 min	155 min	160 min	165 min	170 min
Temperatura IA					
Bolsa de Hielo	30.9 (+/- 3.8)	32.7 (+/- 1.4)	32.7 (+/- 1.6)	32.9 (+/- 1.7)	33.0 (+/- 1.8)
Dispositivo de Enfriamiento Convencional	25.6 (+/- 4.9)				
Temperatura de la Piel					
Bolsa de Hielo	22.1 (+/- 2.6)	20.8 (+/- 1.5)	21.6 (+/- 2.7)	22.4 (+/- 2.9)	23.6 (+/- 2.3)
Dispositivo de Enfriamiento Convencional	19.3 (+/- 1.0)				

Dolor de la Rodilla (NPRS)					
Bolsa de Hielo	1.4 (+/- 0.9)		1.0 (+/- 1.4)		0.5 (+/- 0.7)
Dispositivo de Enfriamiento Convencional	1.2 (+/- 1.1)				
Método de enfriamiento					
	175 min	180 min	190 min		
Temperatura IA					
Bolsa de Hielo	33.0 (+/- 1.9)	31.6			
Dispositivo de Enfriamiento Convencional					

Temperatura de la Piel					
Bolsa de Hielo	24.6 (+/- 1.8)	24.2			
Dispositivo de Enfriamiento Convencional					
Dolor de la Rodilla (NPRS)					
Bolsa de Hielo		7.0	2.0		
Dispositivo de Enfriamiento Convencional					

EJEMPLO 9 - ANÁLISIS DEL DOLOR DEBIDO A LA ADMINISTRACIÓN INTRAARTICULAR DE CAPSAICINA

5 Pacientes humanos con dolor de la articulación de la rodilla con osteoartritis fueron sometidos a dos protocolos diferentes de administración intraarticular de transcapsaicina. Se analizó el dolor temporal esperado debido a la administración de capsaicina, junto con la temperatura intraarticular de la articulación de la rodilla y la temperatura cutánea del paciente en la zona que se iba a enfriar.

10 En uno de los protocolos se utilizó una Almohadilla Polar Breg Knee WrapOn (como se ilustra en la Figura 1) que utiliza agua helada circulante para lograr el enfriamiento, donde la almohadilla se coloca sobre la piel que rodea la rodilla con el fin de enfriar la articulación de la rodilla. En el otro protocolo se utilizó una envoltura terapéutica Elasto-Gel All Purpose Therapy Wrap de 6 pulgadas por 24 pulgadas para enfriar la articulación de la rodilla. Se introdujo una sonda de temperatura en el espacio intraarticular de la articulación de la rodilla del paciente para medir la temperatura intraarticular de la articulación de la rodilla. Se colocó también una sonda de temperatura sobre la piel en la zona a enfriar para medir la temperatura cutánea en la zona a enfriar.

15 15 Se proporcionan a continuación los procedimientos experimentales y los resultados

Parte I – Procedimientos Experimentales

20 20 El procedimiento experimental utilizado fue el mismo que el descrito en el Ejemplo 8, con la salvedad de que para enfriar la articulación de la rodilla se utilizó una envoltura Elasto-Gel All Purpose Therapy Wrap de 6 pulgadas por 24 pulgadas, en lugar de la bolsa de hielo. La envoltura terapéutica Elasto-Gel All Purpose se sacó de un congelador (aproximadamente 0°F) justo antes de su uso.

25 Parte II - Resultados

30 30 El procedimiento experimental se completó con éxito en cuatro pacientes humanos. En el quinto paciente sometido al procedimiento experimental se produjo una desviación del protocolo. Por este motivo, a continuación se presentan los resultados experimentales por separado para (i) los cuatro pacientes humanos en los que el procedimiento experimental se completó con éxito y (ii) los cinco pacientes humanos.

35 35 En la Figura 8 se presentan los valores medios de la temperatura intraarticular en la articulación de la rodilla registrados a lo largo del tiempo, junto con los valores medios de la temperatura cutánea registrados a lo largo del tiempo, para los cuatro pacientes humanos en los que el procedimiento experimental se completó con éxito. En la Figura 9 se presentan los valores medios de la temperatura intraarticular en la articulación de la rodilla registrados a lo largo del tiempo, junto con los valores medios de la temperatura cutánea registrados a lo largo del tiempo, para los cinco pacientes humanos.

40 40 Las puntuaciones medias de dolor NPRS registradas a lo largo del tiempo se presentan en la Figura 10, junto con los valores medios de temperatura intraarticular en la articulación de la rodilla, para los cuatro pacientes humanos en los que el procedimiento experimental se completó con éxito. Las puntuaciones medias de dolor NPRS registradas a lo largo del tiempo se presentan en la Figura 11, junto con los valores medios de temperatura intraarticular en la articulación de la rodilla, para los cinco pacientes humanos.

45 45 Para los cuatro pacientes humanos en los que el procedimiento experimental se completó con éxito, los valores tabulados de temperatura media junto con las puntuaciones medias de dolor NPRS registradas en el estudio se proporcionan en la Tabla 1 a continuación. En la Tabla 2 se tabulan los valores medios de temperatura junto con las puntuaciones medias de dolor NPRS registradas en el estudio para los cinco pacientes humanos.

50 TABLA 1.

Método de enfriamiento	Valor inicial	5 min	10 min	15 min	20 min
Temperatura IA					
Ice-Gel Pack	33.6 (+/- 0.9)	33.3 (+/- 1.0)	33.1 (+/- 1.1)	32.7 (+/- 1.2)	32.2 (+/- 1.4)
Dispositivo de Enfriamiento Convencional	32.6 (+/- 0.4)	32.1 (+/- 0.5)	31.9 (+/- 0.6)	31.7 (+/- 0.6)	31.3 (+/- 0.9)
Temperatura de la Piel					
Ice-Gel Pack	29.0 (+/- 0.9)	26.2 (+/- 2.3)	22.9 (+/- 2.5)	19.1 (+/- 2.9)	18.6 (+/- 2.9)
Dispositivo de Enfriamiento Convencional	28.9 (+/- 1.5)	26.5 (+/- 2.2)	24.2 (+/- 2.7)	21.6 (+/- 3.4)	20.6 (+/- 3.6)

ES 3 018 268 T3

Dolor de la Rodilla (NPRS)					
Ice-Gel Pack	1.0 (+/- 0.8)				0.8 (+/- 0.5)
Dispositivo de Enfriamiento Convencional	0.5 (+/- 0.6)				0.5 (+/- 0.6)
Método de enfriamiento	25 min	30 min	35 min	40 min	45 min
Temperatura IA					
Ice-Gel Pack	31.3 (+/- 1.4)	30.5 (+/- 1.4)	30.4 (+/- 1.6)	30.4 (+/- 1.7)	30.3 (+/- 2.1)
Dispositivo de Enfriamiento Convencional	29.8 (+/- 1.7)	28.6 (+/- 2.1)	29.1 (+/- 1.6)	29.5 (+/- 1.6)	29.7 (+/- 1.7)
Temperatura de la Piel					
Ice-Gel Pack	20.7 (+/- 2.5)	21.0 (+/- 1.9)	19.1 (+/- 2.1)	18.7 (+/- 2.3)	18.8 (+/- 2.4)
Dispositivo de Enfriamiento Convencional	21.9 (+/- 3.1)	22.1 (+/- 2.7)	20.3 (+/- 3.1)	19.4 (+/- 3.3)	18.9 (+/- 3.3)
Dolor de la Rodilla (NPRS)					
Ice-Gel Pack				0.5 (+/- 0.6)	
Dispositivo de Enfriamiento Convencional				0.5 (+/- 0.6)	
Método de enfriamiento					
	50 min	55 min	60 min	65 min	70 min
Temperatura IA					
Ice-Gel Pack	30.1 (+/- 2.5)	29.8 (+/- 2.7)	29.6 (+/- 2.4)	29.6 (+/- 1.9)	29.8 (+/- 1.7)
Dispositivo de Enfriamiento Convencional	29.7 (+/- 1.9)	29.7 (+/- 2.1)	29.5 (+/- 2.0)	28.7 (+/- 2.1)	28.0 (+/- 2.6)
Temperatura de la Piel					
Ice-Gel Pack	19.2 (+/- 2.6)	19.6 (+/- 2.7)	21.2 (+/- 2.7)	20.6 (+/- 2.5)	16.9 (+/- 2.3)
Dispositivo de Enfriamiento Convencional	18.5 (+/- 3.3)	18.2 (+/- 3.4)	19.3 (+/- 3.4)	19.9 (+/- 3.6)	18.7 (+/- 3.5)
Dolor de la Rodilla (NPRS)					
Ice-Gel Pack	0.8 (+/- 1.0)				4.8 (+/- 3.2)
Dispositivo de Enfriamiento Convencional	0.8 (+/- 1.0)				2.5 (+/- 3.7)
Método de enfriamiento					
	75 min	80 min	85 min	90 min	95 min
Temperatura IA					
Ice-Gel Pack	29.7 (+/- 1.5)	29.3 (+/- 1.6)	28.7 (+/- 2.0)	28.0 (+/- 2.5)	27.1 (+/- 3.3)
Dispositivo de Enfriamiento Convencional	27.8 (+/- 2.7)	27.5 (+/- 2.8)	27.2 (+/- 3.1)	27.0 (+/- 3.5)	26.8 (+/- 4.0)
Temperatura de la Piel					
Ice-Gel Pack	14.8 (+/- 2.3)	14.2 (+/- 2.5)	14.0 (+/- 2.8)	14.1 (+/- 3.0)	14.5 (+/- 3.4)
Dispositivo de Enfriamiento Convencional	17.6 (+/- 3.0)	16.9 (+/- 2.7)	16.4 (+/- 2.4)	16.0 (+/- 2.1)	15.7 (+/- 2.0)
Dolor de la Rodilla (NPRS)					
Ice-Gel Pack			4.3 (+/- 3.0)		3.0 (+/- 1.8)
Dispositivo de Enfriamiento Convencional			2.5 (+/- 3.0)		2.5 (+/- 2.4)

ES 3 018 268 T3

Método de enfriamiento	100 min	105 min	110 min	115 min	120 min
Temperatura IA					
Ice-Gel Pack	26.7 (+/- 3.3)	26.6 (+/- 3.4)	26.6 (+/- 3.3)	26.6 (+/- 3.2)	26.5 (+/- 3.0)
Dispositivo de Enfriamiento Convencional	26.9 (+/- 3.9)	27.0 (+/- 3.9)	27.2 (+/- 3.8)	27.6 (+/- 3.3)	27.9 (+/- 3.1)
Temperatura de la Piel					
Ice-Gel Pack	14.7 (+/- 3.5)	14.9 (+/- 3.3)	15.9 (+/- 3.3)	17.4 (+/- 3.5)	18.7 (+/- 4.0)
Dispositivo de Enfriamiento Convencional	15.6 (+/- 2.1)	15.4 (+/- 2.1)	15.9 (+/- 2.0)	17.0 (+/- 2.1)	18.1 (+/- 2.4)
Dolor de la Rodilla (NPRS)					
Ice-Gel Pack	2.8 (+/- 1.5)	2.8 (+/- 2.1)	4.5 (+/- 3.3)		
Dispositivo de Enfriamiento Convencional	1.8 (+/- 1.5)	1.8 (+/- 1.5)	1.3 (+/- 1.3)		
Método de enfriamiento	125 min	130 min	135 min		
Temperatura IA					
Ice-Gel Pack	26.5 (+/- 2.7)	26.6 (+/- 2.7)	28.1 (+/- 2.0)		
Dispositivo de Enfriamiento Convencional	28.3 (+/- 3.0)	28.6 (+/- 2.8)	30.2		
Temperatura de la Piel					
Ice-Gel Pack	19.9 (+/- 4.6)	20.9 (+/- 4.9)	22.0 (+/- 5.9)		
Dispositivo de Enfriamiento Convencional	19.1 (+/- 2.7)	19.8 (+/- 2.8)	18.4		
Dolor de la Rodilla (NPRS)					
Ice-Gel Pack			3.0 (+/- 1.4)		
Dispositivo de Enfriamiento Convencional			1.5 (+/- 1.0)		

5 TABLA 2.

Método de enfriamiento	Valor inicial	5 min	10 min	15 min	20 min
Temperatura IA					
Ice-Gel Pack	33.7 (+/- 0.8)	33.5 (+/- 0.9)	33.3 (+/- 1.0)	33.0 (+/- 1.3)	32.6 (+/- 1.5)
Dispositivo de Enfriamiento Convencional	32.5 (+/- 0.4)	32.1 (+/- 0.5)	31.9 (+/- 0.5)	31.6 (+/- 0.6)	31.3 (+/- 0.8)
Temperatura de la Piel					
Ice-Gel Pack	28.8 (+/- 0.9)	26.1 (+/- 2.0)	22.7 (+/- 2.2)	18.9 (+/- 2.5)	18.3 (+/- 2.6)
Dispositivo de Enfriamiento Convencional	28.7 (+/- 1.3)	26.6 (+/- 1.9)	24.5 (+/- 2.4)	22.1 (+/- 3.1)	21.1 (+/- 3.4)
Dolor de la Rodilla (NPRS)					
Ice-Gel Pack	0.8 (+/- 0.8)				0.6 (+/- 0.5)
Dispositivo de Enfriamiento Convencional	0.4 (+/- 0.5)				0.4 (+/- 0.5)
Método de enfriamiento	25 min	30 min	35 min	40 min	45 min
Temperatura IA					
Ice-Gel Pack	31.7 (+/- 1.5)	30.9 (+/- 1.5)	30.9 (+/- 1.8)	31.0 (+/- 2.0)	30.8 (+/- 2.2)

ES 3 018 268 T3

Dolor de la Rodilla (NPRS)					
Dispositivo de Enfriamiento Convencional	30.0 (+/- 1.5)	29.1 (+/- 2.1)	29.5 (+/- 1.6)	29.7 (+/- 1.5)	29.8 (+/- 1.5)

Temperatura de la Piel					
Ice-Gel Pack	20.4 (+/- 2.2)	20.8 (+/- 1.7)	19.1 (+/- 1.8)	18.7 (+/- 2.0)	18.8 (+/- 2.1)
Dispositivo de Enfriamiento Convencional	22.4 (+/- 2.9)	22.4 (+/- 2.4)	20.4 (+/- 2.7)	19.3 (+/- 2.9)	18.7 (+/- 2.9)
Dolor de la Rodilla (NPRS)					
Ice-Gel Pack				0.4 (+/- 0.5)	
Dispositivo de Enfriamiento Convencional				0.4 (+/- 0.5)	

Método de enfriamiento	50 min	55 min	60 min	65 min	70 min
Temperatura IA					
Ice-Gel Pack	30.6 (+/- 2.5)	30.3 (+/- 2.6)	29.9 (+/- 2.2)	29.6 (+/- 1.7)	29.7 (+/- 1.5)
Dispositivo de Enfriamiento Convencional	29.8 (+/- 1.6)	29.6 (+/- 1.8)	29.6 (+/- 1.8)	29.6 (+/- 2.7)	29.0 (+/- 3.3)
Temperatura de la Piel					
Ice-Gel Pack	19.2 (+/- 2.2)	19.6 (+/- 2.3)	21.0 (+/- 2.3)	20.1 (+/- 2.4)	16.2 (+/- 2.5)
Dispositivo de Enfriamiento Convencional	18.2 (+/- 2.9)	17.9 (+/- 3.1)	19.0 (+/- 3.0)	19.6 (+/- 3.2)	18.5 (+/- 3.1)

Dolor de la Rodilla (NPRS)					
Ice-Gel Pack	0.6 (+/- 0.9)				4.2 (+/- 3.0)
Dispositivo de Enfriamiento Convencional	0.6 (+/- 0.9)				2.2 (+/- 3.3)
Método de enfriamiento	75 min	80 min	85 min	90 min	95 min
Temperatura IA					
Ice-Gel Pack	29.7 (+/- 1.3)	29.3 (+/- 1.4)	28.8 (+/- 1.8)	28.2 (+/- 2.3)	27.2 (+/- 2.9)
Dispositivo de Enfriamiento Convencional	28.9 (+/- 3.5)	28.7 (+/- 3.6)	28.5 (+/- 3.8)	28.3 (+/- 4.2)	28.1 (+/- 4.5)

Temperatura de la Piel					
Ice-Gel Pack	14.1 (+/- 2.5)	13.5 (+/- 2.7)	13.3 (+/- 2.9)	13.4 (+/- 3.0)	13.9 (+/- 3.3)
Dispositivo de Enfriamiento Convencional	17.5 (+/- 2.6)	16.7 (+/- 2.3)	16.3 (+/- 2.1)	15.9 (+/- 1.9)	15.6 (+/- 1.8)
Dolor de la Rodilla (NPRS)					
Ice-Gel Pack		3.6 (+/- 3.0)		2.6 (+/- 1.8)	
Dispositivo de Enfriamiento Convencional		2.2 (+/- 2.7)		2.2 (+/- 2.2)	

5

Método de enfriamiento	100 min	105 min	110 min	115 min	120 min
Temperatura IA					
Ice-Gel Pack	26.8 (+/- 2.9)	26.7 (+/- 2.9)	26.6 (+/- 2.9)	26.6 (+/- 2.8)	26.4 (+/- 2.6)

Método de enfriamiento	100 min	105 min	110 min	115 min	120 min
Temperatura IA					
Dispositivo de Enfriamiento Convencional	28.1 (+/- 4.4)	28.2 (+/- 4.3)	28.3 (+/- 4.2)	28.6 (+/- 3.7)	28.8 (+/- 3.4)
Temperatura de la Piel					
Ice-Gel Pack	14.1 (+/- 3.4)	14.3 (+/- 3.2)	15.4 (+/- 3.1)	17.0 (+/- 3.1)	18.4 (+/- 3.6)
Dispositivo de Enfriamiento Convencional	15.4 (+/- 1.8)	15.2 (+/- 1.9)	15.6 (+/- 1.8)	16.6 (+/- 2.1)	17.7 (+/- 2.3)

Dolor de la Rodilla (NPRS)			
Ice-Gel Pack	2.2 (+/- 1.8)	2.2 (+/- 2.2)	3.6 (+/- 3.5)
Dispositivo de Enfriamiento Convencional	1.6 (+/- 1.3)	1.6 (+/- 1.3)	1.2 (+/- 1.1)
Método de enfriamiento	125 min	130 min	135 min
Temperatura IA			
Ice-Gel Pack	26.4 (+/- 2.4)	26.6 (+/- 2.4)	28.1 (+/- 2.0)
Dispositivo de Enfriamiento Convencional	29.2 (+/- 3.3)	29.5 (+/- 3.2)	31.7 (+/- 2.1)

Temperatura de la Piel			
Ice-Gel Pack	19.6 (+/- 4.0)	20.6 (+/- 4.3)	22.0 (+/- 5.9)
Dispositivo de Enfriamiento Convencional	18.7 (+/- 2.5)	19.5 (+/- 2.6)	18.6 (+/- 0.3)
Dolor de la Rodilla (NPRS)			
Ice-Gel Pack		2.4 (+/- 1.8)	
Dispositivo de Enfriamiento Convencional		1.4 (+/- 0.9)	

EJEMPLO 10 - ANÁLISIS DEL DOLOR DEBIDO A LA ADMINISTRACIÓN INTRAARTICULAR DE CAPSAICINA

5

Pacientes humanos con dolor de la articulación de la rodilla con osteoartritis fueron sometidos a dos protocolos diferentes de administración intraarticular de transcapsaicina. Se analizó el dolor temporal esperado debido a la administración de capsaicina, junto con la temperatura intraarticular de la articulación de la rodilla y la temperatura cutánea del paciente en la zona que se iba a enfriar.

10

En uno de los protocolos se utilizó una Almohadilla Polar Breg Knee WrapOn (como se ilustra en la Figura 1) que utiliza agua helada circulante para lograr el enfriamiento, donde la almohadilla se coloca sobre la piel que rodea la rodilla con el fin de enfriar la articulación de la rodilla. En el otro protocolo se utilizó una envoltura terapéutica Elasto-Gel All Purpose de 6 pulgadas por 24 pulgadas para enfriar la articulación de la rodilla. La envoltura terapéutica Elasto-Gel All Purpose se sacó de un congelador (aproximadamente 0°F) justo antes de su uso. Se introdujo una sonda de temperatura en el espacio intraarticular de la articulación de la rodilla del paciente para medir la temperatura intraarticular de la articulación de la rodilla. Se colocó también una sonda de temperatura sobre la piel en la zona a enfriar para medir la temperatura cutánea en la zona a enfriar.

20

Se proporcionan a continuación los procedimientos experimentales y los resultados

Parte I – Procedimientos Experimentales

25

Para este estudio se reclutaron cinco pacientes humanos que padecían osteoartritis de rodilla bilateral dolorosa de moderada a grave y se evaluó el impacto que tiene el protocolo de enfriamiento en la magnitud del dolor temporal experimentado por el paciente debido a la administración de capsaicina. Los pacientes tenían un valor promedio de "dolor al caminar en las últimas 24 horas" en cada rodilla en el intervalo de 4-9 (inclusive) en una escala numérica de valoración del dolor 0-10 donde "0" es nada de dolor y "10" el peor dolor posible (NPRS). Los pacientes que participaron en el estudio aprobaron los siguientes criterios de cribado y satisfacían los criterios de inclusión y exclusión de pacientes que se definen a continuación. Como parte del cribado de los pacientes, los pacientes recibieron una inyección intradérmica de 100 µl (100 µg) de capsaicina en el antebrazo volar no dominante. Para ser candidatos a entrar en el estudio, los pacientes debían poder tolerar la inyección de capsaicina. Los sujetos seleccionados valoraron el dolor derivado de la inyección de capsaicina a 5, 10, 20 y 30 minutos después de la

inyección utilizando una Escala Numérica de Clasificación del Dolor a 0-10 donde "0" es nada de dolor y "10" el peor dolor posible.

Criterios de inclusión

- 5 1. El paciente es hombre o mujer.
- 2. El paciente tiene una edad entre 45 y 75 años, inclusive.
- 10 3. El paciente ha firmado y fechado un formulario de consentimiento informado (ICF) aprobado éticamente.
- 4. El Índice de Masa Corporal (BMI) del paciente está entre 18 y 32 kg/m², inclusive y el peso del paciente es mayor o igual a 50 kg.
- 15 5. El paciente tiene un diagnóstico de osteoartritis de rodilla bilateral dolorosa de moderada a grave (se pide a los pacientes que tengan una puntuación de dolor en las 24 horas anteriores de 4 a 9, inclusive (Escala Numérica de Clasificación del Dolor 0-10). La afección debe ser crónica, con antecedentes de artritis dolorosa durante al menos 3 meses antes de su entrada en el estudio.
- 20 6. Por otra parte, todos los pacientes deben tener buen estado de salud, en la opinión del Investigador, según se determina por los antecedentes médicos, exploración física, ensayos de laboratorio clínico, signos vitales y electrocardiograma de 12 puntas (ECG).
- 25 7. Los pacientes deben poderse comunicar bien con el Investigador, entender y cumplir los requisitos del estudio.
- 8. Los pacientes tenían radiografías AP bilaterales (o una exploración TC/MRI) de las rodillas que demuestran osteoartritis en ambas articulaciones de la rodilla en los 36 meses anteriores.
- 30 9. El paciente debe poder tolerar la inyección de capsaicina aplicada durante el cribado.

Criterios de exclusión

- 35 1. Paciente que ha tenido una enfermedad clínicamente significativa, diferente a la osteoartritis, que no se haya resuelto completamente en las cuatro semanas anteriores al cribado.
- 2. El paciente tiene antecedentes de un trastorno neurológico que puede alterar la percepción del dolor o que altera la capacidad del paciente para participar completamente en el ensayo clínico.
- 40 3. El paciente ha utilizado medicaciones analgésicas en los 2 días anteriores a la dosificación, salvo paracetamol, según necesidad.
- 4. El paciente ha utilizado medicaciones tópicas aplicadas a la rodilla por su dolor por osteoartritis (incluidas capsaicina, lidocaína, medicaciones con receta o medicamentos de venta libre) en los 90 días anteriores al cribado hasta la dosificación.
- 45 5. El paciente ha recibido una inyección con corticoesteroides en la rodilla en los 90 días anteriores al cribado hasta la dosificación.
- 50 6. El paciente utiliza actualmente opioides para cualquier afección que no sea dolor en la rodilla por osteoartritis (dosis máxima 15 mg de hidrocodona, o equivalente, al día prescrita por un médico).
- 7. El paciente ha tenido terapia física/ocupacional/quiopráctica en las extremidades inferiores o acupuntura en las extremidades inferiores en los 30 días anteriores al cribado o durante el periodo hasta la dosificación.
- 55 8. El paciente se ha sometido a cirugía de sustitución de la articulación en cualquier momento, o cirugía abierta de la rodilla en los últimos 12 meses antes del cribado, o cirugía artroscópica de la rodilla en los últimos 6 meses antes del cribado.
- 60 9. El paciente tiene antecedentes de hemorragia por diatesis, o está utilizando fármacos anticoagulantes, excluyendo aspirina a baja dosis.
- 65 10. El paciente tiene antecedentes significativos de drogodependencia o dependencia de disolventes o tiene un resultado positivo en una prueba de drogodependencia (DOA) realizada durante el cribado. Los opioides recetados, como se indica en la exclusión 6, están autorizados.

11. El paciente tiene antecedentes de alcoholismo o bebe actualmente más de 28 unidades a la semana.
- 5 12. Según el criterio del Investigador, el paciente no es adecuado para participar en el estudio.
13. El paciente ha participado en cualquier estudio clínico con un fármaco/dispositivo en investigación en un plazo de 3 meses (o cinco semividas si esto es más largo que 3 meses) antes del primer día de dosificación.
- 10 14. El paciente tiene un cribado positivo para el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), Hepatitis B o Hepatitis C.
- 15 15. El paciente ha perdido o donado 500 ml o más de sangre en los 3 meses anteriores al cribado, o tiene previsto donar sangre durante el estudio.
16. Paciente con afecciones activas de dolor crónico diferentes a osteoartritis de la rodilla, incluido el dolor periartricular alrededor de la rodilla.
- 20 17. Paciente con intolerancia conocida a la capsaicina, pimientos picantes o cualquier excipiente incluido en el producto medicinal en investigación o en la lidocaína.
18. Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.
- 25 19. Antecedentes de reacciones alérgicas a las posologías planteadas de anestesia/analgesia local, ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), Kolliphor HS 15, hidroxitolueno butilado (BHT) o capsaicina.
- 20 20. El paciente tiene cualesquiera trastornos cutáneos, traumatismo cutáneo, cicatrización significativa o una enfermedad cutánea en cualquiera de los antebrazos, o antecedentes significativos de traumatismo o enfermedad cutánea en cualquier brazo.
- 30 21. Cualquier otra afección médica o psiquiátrica aguda o crónica grave, o anomalía de laboratorio, que pueda aumentar el riesgo asociado con a) la participación en el estudio b) la administración del producto en investigación c) pueda interferir con la interpretación de los resultados del estudio y, según el criterio del investigador, en conversaciones con el Patrocinador, convirtieran al paciente en inadecuado para su participación en este estudio.
- 35 35

Las siguientes terapias se prohibieron tanto antes como durante el estudio (es decir, prohibición de terapias):

- Inyección de corticosteroides en la rodilla índice desde 90 días antes del cribado hasta la finalización del estudio.
- Medicamentos tópicos aplicados en la rodilla índice para el dolor de la osteoartritis (incluyendo capsaicina, lidocaína, medicamentos recetados o de venta libre) desde 90 días antes del cribado hasta la finalización del estudio.
- Uso actual de opioides para cualquier afección que no sea la osteoartritis de la rodilla índice (se permite una dosis máxima de 15 mg de hidrocodona [o equivalente] al día como medicación de base al ingreso si lo prescribe un médico).
- Uso regular de anticoagulantes.
- Uso de un medicamento en investigación en los 30 días anteriores a la Selección, o 5 semividas PK o PD (la que sea más larga), o programado para recibir dicho agente mientras participa en el estudio.
- Terapia física ocupacional/ quiropráctica o de acupuntura para las extremidades inferiores en los 30 días anteriores al cribado, o necesidad de dicha terapia durante el transcurso del estudio.
- Cirugía de sustitución articular de la rodilla índice en cualquier momento, o cirugía abierta de la rodilla índice en los últimos 12 meses anteriores al cribado, o cirugía artroscópica previa de la rodilla índice en los 6 meses anteriores al cribado.
- Cirugía, u otros procedimientos invasivos, o inyecciones intraarticulares (distintas del fármaco del estudio) mientras participa en el estudio.

- Se excluyó de la participación en el estudio al paciente que hubiera tomado alguna medicación antes de la aleatorización que indicara que el paciente padece una enfermedad grave o inestable, no goza de buena salud general o tiene una afección que contraindicara su participación en el estudio. Si un paciente recibía una terapia excluida tras su inscripción, su continuidad en el estudio se deja al criterio del patrocinador/investigador/supervisor médico. Los pacientes no deben tomar un baño o ducha caliente, ni exponer la rodilla inyectada al calor externo en las 12 horas posteriores a la inyección.
- Uno de los protocolos utilizó una Almohadilla Polar Breg Knee WrapOn (como se ilustra en la Figura 1) que utiliza agua helada circulante para lograr el enfriamiento, donde la almohadilla se coloca sobre la piel que rodea la rodilla con el fin de enfriar la articulación de la rodilla. En el otro protocolo se utilizó una envoltura terapéutica Elasto-Gel All Purpose Therapy Wrap de 6 pulgadas por 24 pulgadas, que se coloca alrededor de la articulación de la rodilla para enfriarla. La envoltura terapéutica Elasto-Gel All Purpose se sacó de un congelador (aproximadamente 0°F) justo antes de su uso. Se colocó una sonda de temperatura en el espacio intraarticular de la articulación de la rodilla del paciente para medir la temperatura intraarticular de la articulación de la rodilla. Según el criterio del médico que realiza el procedimiento, para reducir la incomodidad del paciente, el protocolo autoriza al médico a instilar un volumen de 1-2 cc de lidocaína al 2 % p/p (sin epinefrina) en la piel y el tejido subcutáneo de la rodilla en el sitio de inserción de la sonda intraarticular. Se colocó también una sonda de temperatura sobre la piel en la zona a enfriar para medir la temperatura cutánea en la zona a enfriar.
- El primer día del estudio, se aleatorizó a los pacientes de modo que (i) tres pacientes recibieron enfriamiento de la articulación de la rodilla utilizando la Almohadilla Polar Breg Knee WrapOn y (ii) dos pacientes recibieron la Envoltura Terapéutica Elasto-Gel All Purpose como se ha expuesto anteriormente. Los pacientes que recibieron enfriamiento de la articulación de la rodilla utilizando la Almohadilla Polar Breg Knee WrapOn se sometieron al siguiente procedimiento:
- Colocación de sonda de temperatura intraarticular y sonda de temperatura cutánea. Según el criterio del médico que realiza el procedimiento, para reducir la incomodidad del paciente, el protocolo autoriza al médico a instilar un volumen de 1-2 cc de lidocaína al 2 % p/p (sin epinefrina) en la piel y el tejido subcutáneo de la rodilla en el sitio de inserción de la sonda intraarticular.
 - El enfriamiento utilizando la técnica designada se realizó durante 30 minutos (+/- 2 minutos).
 - Se retiró el aparato de enfriamiento de la rodilla del paciente.
- Inyección intraarticular de solución de 15 ml de lidocaína al 2 % p/p (sin epinefrina) en la articulación de la rodilla del paciente.
- Se realizó una inyección intraarticular del medicamento en investigación (IMP) para administrar trans-capsaicina en una cantidad de 1 mg. La trans-capsaicina se inyectó, utilizando la misma aguja que la lidocaína al 2 % p/p (sin epinefrina), 3 minutos después de la inyección intraarticular de lidocaína al 2 % p/p (sin epinefrina). El IMP se suministró como una jeringa precargada que contenía 2 ml de líquido con *trans*-capsaicina a una concentración de 0.5 mg/ml.
 - La articulación de la rodilla se flexionó y extendió cinco veces durante 1 minuto para garantizar una distribución adecuada del IMP.
 - El enfriamiento utilizando la técnica designada se realizó durante 10 minutos.
 - La sonda de temperatura se retiró aproximadamente 20 minutos después de retirar el aparato de enfriamiento.
- Los pacientes que recibieron enfriamiento de la articulación de la rodilla utilizando la envoltura terapéutica Elasto-Gel All Purpose fueron sometidos al siguiente procedimiento:
- Colocación de sonda de temperatura intraarticular y sonda de temperatura cutánea. Según el criterio del médico que realiza el procedimiento, para reducir la incomodidad del paciente, el protocolo autoriza al médico a instilar un volumen de 1-2 cc de lidocaína al 2 % p/p (sin epinefrina) en la piel y el tejido subcutáneo de la rodilla en el sitio de inserción de la sonda intraarticular.
 - El enfriamiento utilizando la técnica designada se realizó durante 30 minutos (+/- 2 minutos).
 - Se retiró el aparato de enfriamiento de la rodilla del paciente.
- Inyección intraarticular de solución de 15 ml de lidocaína al 2 % p/p (sin epinefrina) en la articulación de la rodilla del paciente.

5 ◦ Se realizó una inyección intraarticular del medicamento en investigación (IMP) para administrar *trans*-capsaicina en una cantidad de 1 mg. La *trans*-capsaicina se inyectó, utilizando la misma aguja que la lidocaína al 2 % p/p (sin epinefrina), 3 minutos después de la inyección intraarticular de lidocaína al 2% p/p (sin epinefrina). El IMP se suministró como una jeringa precargada que contenía 2 ml de líquido con *trans*-capsaicina a una concentración de 0.5 mg/ml.

10 ◦ La articulación de la rodilla se flexionó y extendió cinco veces durante 1 minuto para garantizar una distribución adecuada del IMP.

15 ◦ La sonda de temperatura se retiró aproximadamente 30 minutos después de retirar el aparato de enfriamiento. Las temperaturas en el interior de la rodilla y en la piel de la región sometida a enfriamiento se obtuvieron del dispositivo de registro a intervalos no inferiores a 5 minutos (+/- 2 min) desde el momento de la colocación de las sondas hasta la retirada de las mismas.

20 15 El dolor debido a la inyección de *trans*-capsaicina se evaluó en una Escala Numérica de Clasificación del dolor (0-10) durante 75 minutos tras la inyección de *trans*-capsaicina. Se usó un NPRS verbal para evaluar el dolor del procedimiento durante el estudio. Se pidió a los pacientes que indicaran la gravedad de cualquier dolor experimentado en una escala de 0 a 10 (NPRS; 0 corresponde a nada de dolor y 10 corresponde al peor dolor imaginable). Se pidió a los pacientes que consideraran el dolor del procedimiento separadamente de su dolor inicial por osteoartritis. El dolor se evaluó en una Escala Numérica de Clasificación del Dolor (0-10) de acuerdo con el siguiente calendario:

25 ◦ En el preenfriamiento tras la colocación de las sondas de temperatura.

30 ◦ En reposo, antes de la inyección intraarticular de lidocaína.

35 ◦ En reposo, 10 minutos después de la inyección intraarticular de lidocaína.

40 ◦ En reposo antes de la inyección de *trans*-capsaicina.

45 ◦ Las puntuaciones continuarán a intervalos de 10 minutos comenzando 10 minutos después de la inyección de *trans*-capsaicina hasta la retirada de la sonda de temperatura.

50 35 Los intervalos de 10 minutos permitirán una variación de +/- 2 minutos en el cronometraje.

55 Se dejó que los pacientes abandonaran la clínica cuando pudieran desplazarse independientemente, pero no antes de 1 hora después de la retirada de la sonda de temperatura.

40 Los pacientes volvieron a la clínica 7 ± 2 días después para realizar el procedimiento en su rodilla derecha.

Parte II - Resultados

45 45 El procedimiento experimental se completó con éxito en cuatro pacientes humanos. En el quinto paciente sometido al procedimiento experimental se produjo una desviación del protocolo. A continuación se presentan los resultados experimentales de los cuatro pacientes humanos en los que el procedimiento experimental se llevó a cabo con éxito.

50 50 Los valores medios de la temperatura intraarticular en la articulación de la rodilla registrados con el tiempo se presentan en la Figura 12, junto con los valores medios de la temperatura cutánea registrados con el tiempo. Los valores medios de las puntuaciones NPRS registrados con el tiempo se presentan en la Figura 13, junto con los valores medios de la temperatura intraarticular en la articulación de la rodilla. La Tabla 1 siguiente proporciona los valores medios de temperatura tabulados junto con las puntuaciones medias de dolor NPRS registradas en el estudio.

55 55 TABLA 1.

Método de enfriamiento	Valor inicial	5 min	10 min	15 min	20 min
Temperatura IA					
Ice-Gel Pack	33.8 (+/- 1.7)	33.5 (+/- 2.0)	33.4 (+/- 2.2)	33.2 (+/- 2.4)	33.0 (+/- 2.7)
Dispositivo de Enfriamiento Convencional	32.5 (+/- 2.6)	31.9 (+/- 2.8)	31.5 (+/- 2.9)	31.2 (+/- 3.1)	30.8 (+/- 3.4)
Temperatura de la Piel					

ES 3 018 268 T3

Método de enfriamiento	Valor inicial	5 min	10 min	15 min	20 min
Temperatura IA					
Ice-Gel Pack	28.4 (+/- 0.9)	26.5 (+/- 1.0)	23.2 (+/- 1.1)	19.2 (+/- 1.1)	17.7 (+/- 1.4)
Dispositivo de Enfriamiento Convencional	27.7 (+/- 0.9)	26.7 (+/- 1.0)	25.0 (+/- 1.2)	22.9 (+/- 1.4)	21.7 (+/- 1.3)
Dolor de la Rodilla (NPRS)					
Ice-Gel Pack		0.3 (+/- 0.5)			
Dispositivo de Enfriamiento Convencional		0.0 (+/- 0.0)			
Método de enfriamiento	25 min	30 min	35 min	40 min	45 min
Temperatura IA					
Ice-Gel Pack	32.7 (+/- 3.0)	32.3 (+/- 3.3)	31.8 (+/- 3.1)	30.4 (+/- 2.5)	28.7 (+/- 2.7)
Dispositivo de Enfriamiento Convencional	30.4 (+/- 3.6)	29.9 (+/- 3.7)	29.3 (+/- 3.8)	28.5 (+/- 3.6)	27.5 (+/- 3.5)
Temperatura de la Piel					
Ice-Gel Pack	17.1 (+/- 1.8)	16.9 (+/- 2.1)	17.4 (+/- 2.2)	19.5 (+/- 1.9)	21.4 (+/- 1.5)
Dispositivo de Enfriamiento Convencional	20.6 (+/- 1.3)	19.7 (+/- 1.3)	19.4 (+/- 1.1)	20.7 (+/- 0.8)	21.2 (+/- 0.9)
Dolor de la Rodilla (NPRS)					
Ice-Gel Pack		0.0 (+/- 0.0)		0.0 (+/- 0.0)	
Dispositivo de Enfriamiento Convencional		0.0 (+/- 0.0)		0.5 (+/- 1.0)	
Método de enfriamiento	50 min	55 min	60 min	65 min	70 min
Temperatura IA					
Ice-Gel Pack	28.4 (+/- 3.3)	28.5 (+/- 3.5)	28.4 (+/- 3.5)		
Dispositivo de Enfriamiento Convencional	27.1 (+/- 4.3)	27.0 (+/- 4.8)	27.1 (+/- 4.5)	27.3 (+/- 3.8)	28.0 (+/- 3.2)
Temperatura de la Piel					
Ice-Gel Pack	22.0 (+/- 1.4)	22.6 (+/- 1.5)	23.3 (+/- 1.6)		
Dispositivo de Enfriamiento Convencional	19.5 (+/- 1.2)	18.7 (+/- 1.2)	19.6 (+/- 1.0)	21.2 (+/- 1.2)	22.5 (+/- 1.6)
Método de enfriamiento	50 min	55 min	60 min	65 min	70 min
Dolor de la Rodilla (NPRS)					
Ice-Gel Pack	1.5 (+/- 2.4)		2.8 (+/- 3.1)		1.0 (+/- 0.8)
Dispositivo de Enfriamiento Convencional	3.8 (+/- 2.9)		1.8 (+/- 2.4)		1.0 (+/- 2.0)
Método de enfriamiento	75 min	80 min	90 min	100 min	110 min
Temperatura IA					
Ice-Gel Pack					
Dispositivo de Enfriamiento Convencional	28.3 (+/- 3.3)	28.5 (+/- 3.3)			
Temperatura de la Piel					

Método de enfriamiento	75 min	80 min	90 min	100 min	110 min
Ice-Gel Pack	23.2 (+/- 2.2)	23.9 (+/- 2.7)			
Dispositivo de Enfriamiento Convencional					
Dolor de la Rodilla (NPRS)					
Ice-Gel Pack		1.8 (+/- 2.9)	2.5 (+/- 2.9)	1.8 (+/- 2.9)	0.8 (+/- 1.5)
Dispositivo de Enfriamiento Convencional		2.0 (+/- 4.0)	1.5 (+/- 2.4)	0.5 (+/- 1.0)	2.0 (+/- 4.0)

EJEMPLO 11 - ANÁLISIS DEL PERFIL DE TEMPERATURA DEL APARATO DE ENFRIAMIENTO

La temperatura de la superficie de enfriamiento de los siguientes dispositivos de enfriamiento se midió con el tiempo: (i) La Almohadilla Polar Breg Knee WrapOn (como se ilustra en la Figura 1) que utiliza agua helada circulante para lograr el enfriamiento, (ii) un Elasto-Gel All Purpose Therapy Wrap que mide 6 pulgadas por 24 pulgadas de tamaño, que fue retirado de un congelador inmediatamente antes de su uso, y (iii) una bolsa de hielo envuelta en una bolsa de un grosor análogo al utilizado cuando se utiliza una bolsa de hielo para enfriar la rodilla de un paciente humano (en la que la rodilla del paciente se envuelve en una bolsa para evitar el contacto directo entre la bolsa de hielo y la piel del paciente). En la Tabla 1 siguiente se presentan los valores de temperatura registrados en función del tiempo. En la Figura 14 se presentan también gráficamente los valores de temperatura. El primer valor de temperatura en la Tabla 1 se tomó 5 minutos después del inicio del experimento para permitir el equilibrio de la temperatura de la superficie de enfriamiento desde el inicio del experimento. Los valores de temperatura proporcionados para la Almohadilla Polar Breg Knee WrapOn son la temperatura promedio observada para la primera almohadilla de enfriamiento y la segunda almohadilla de enfriamiento del dispositivo. La envoltura terapéutica Elasto-Gel All Purpose y la bolsa de hielo se sacaron de un congelador (aproximadamente 0°F) justo antes de su uso.

TABLA 1.

20

Tiempo (min)	Temperatura de la superficie de enfriamiento (°F)		
	Breg Knee WrapOn Polar Pad	Elasto-Gel	Bolsa de Hielo envuelto en un tejido elástico de punto
5	53.6	42.9	40.6
6	53.4	43.2	40.1
7	53.25	43.7	39.9
8	53	43.9	39.5
9	53.25	44.2	39.2
10	52.6	44.9	39.1
11	52.25	45.1	38.8
12	52.05	45.5	38.8
13	51.85	45.9	38.8
14	52.75	46.1	38.6
15	52.45	46.4	38.6
16	50.4	46.6	38.4
17	49.95	47	38.4
18	49.1	47.2	38.4
19	48.4	47.4	38.4
20	48.15	47.6	38.4
21	48.1	48	38.4
22	47.8	48.1	38.3
23	47.75	48.4	38.3
24	47.9	49.1	38.3

ES 3 018 268 T3

Tiempo (min)	Temperatura de la superficie de enfriamiento (°F)		
	Breg Knee WrapOn Polar Pad	Elasto-Gel	Bolsa de Hielo envuelto en un tejido elástico de punto
25	47.6	49.2	37.9
26	47.6	49.4	37.5
27	47.6	49.8	36.8
28	47.55	50.1	36.8
29	47.45	50.3	36.8
30	47.45	50.7	37
31	47.35	50.9	37.2
32	47.35	51.2	37.2
33	47.25	51.6	37.4
34	47.15	51.9	37.5
35	47.2	52.5	37.6
36	47.15	52.5	37.8
37	47.05	52.8	37.7
38	47	53.2	37.7
39	47	53.4	37.9
40	47.05	53.7	38.1
41	47.05	54.1	38.1
42	47.05	54.3	38.3
43	47.05	54.6	38.4
44	46.9	54.8	38.3
45	47.05	55	38.3
46	47.05	55.2	38.4
47	47.05	55.5	38.5
48	47	55.7	38.6
49	47.05	56.1	38.6
50	47.05	56.3	38.8
51	47.05	56.4	38.8
52	47.05	56.8	38.8
53	47.15	57.1	39
54	47.15	57.2	39
55	47.25	57.5	39.2
56	47.1	57.7	39
57	47.05	57.9	39
58	47.1	58.1	39.2
59	47.05	58.6	39.2
60	47.15	59	39.3
61	47.05	59	39.3
62	47.05	59.3	39.3
63	47.05	59.5	39.5

ES 3 018 268 T3

Tiempo (min)	Temperatura de la superficie de enfriamiento (°F)		
	Breg Knee WrapOn Polar Pad	Elasto-Gel	Bolsa de Hielo envuelto en un tejido elástico de punto
64	46.95	59.7	39.5
65	47.05	59.9	39.7
66	47.05	60.2	39.7
67	47.05	60.2	39.7
68	46.85	60.2	39.5
69	46.85	60.4	39.7
70	46.9	60.6	39.7
71	46.95	60.8	39.7
72	46.95	60.9	39.9
73	46.95	61.1	39.9
74	46.95	61.3	39.9
75	47.05	61.5	39.9
76	47.05	61.7	39.9
77	47.25	61.8	40.1
78	47.15	62	40.1
79	47.15	62.2	40.1
80	47.15	62.4	40.2
81	47.2	62.4	40.2
82	47.25	62.7	40.2
83	47.15	62.9	40.2
84	47.25	63.1	40.2
85	47.25	63.3	40.2
86	47.2	63.5	40.2
87	47.1	63.6	40.2
88	47.05	63.6	40.4
89	47.05	63.8	40.4
90	47.1	64	40.4
91	47.1	64	40.6
92	47	64.2	40.6
93	47	64.4	40.6
94	47	64.5	40.6
95	47.05	64.5	40.6
96	47	64.7	40.6
97	46.95	64.7	40.6
98	47.05	65.1	40.6
99	47.15	65.1	40.8
100	47.15	65.3	40.8
101	47.15	65.4	40.8
102	47.15	65.4	40.8

Tiempo (min)	Temperatura de la superficie de enfriamiento (°F)		
	Breg Knee WrapOn Polar Pad	Elasto-Gel	Bolsa de Hielo envuelto en un tejido elástico de punto
103	47.15	65.6	41
104	47.15	65.6	41
105	47.25	65.7	41
106	47.15	66	41
107	47.25	66	41
108	47.25	66.2	41
109	47.2	66.3	41
110	47.25	66.3	41
111	47.05	66.5	41
112	47.05	66.7	41
113	47.15	66.7	41
114	47.05	66.8	41
115	47.05	66.9	41
116	47.05	67.1	41
117	46.95	67.1	41
118	47.15	67.1	41
119	47.15	67.2	41
120	47.15	67.4	41.1
121	47.15	67.4	41.1

EJEMPLO 12 - INYECCIÓN INTRAARTICULAR DE CAPSAICINA PARA TRATAMIENTO DEL DOLOR OSTEOARTRÍTICO EN LA ARTICULACIÓN DE LA RODILLA EN PACIENTES HUMANOS

5 Los pacientes humanos que experimenten dolor crónico, de moderado a intenso, en la articulación de la rodilla con osteoartritis pueden ser tratados por tal dolor mediante inyección intraarticular de una dosis de 1.0 mg de *trans*-capsaicina en la articulación de la rodilla con osteoartritis según el protocolo clínico descrito a continuación. El producto medicinal en investigación (IMP) en este protocolo es una dosis de 1.0 mg de *trans*-capsaicina proporcionada como una jeringa que contenía 2.0 ml de una solución que contenía *trans*-capsaicina (la concentración de *trans*-capsaicina en la solución es de 0.5 mg/ml). Los pacientes se seleccionaron para el tratamiento según los criterios del cribado de pacientes descritos a continuación, y después se trataron según el procedimiento descrito a continuación.

Selección de Pacientes

15 Los pacientes se seleccionaron según los criterios que se muestran a continuación. Para este estudio clínico, la población del estudio contendrá tres tipos de pacientes, con un objetivo mínimo de 150 pacientes de cada tipo:

- 20 1. Pacientes con osteoartritis unilateral o bilateral de la rodilla, con una rodilla (la rodilla índice) con dolor moderado a grave (Kellgren-Lawrence [KL] grado 1-4) y la otra rodilla (la rodilla contralateral) sin dolor o con dolor leve. Estos pacientes recibirán una inyección solo en la rodilla índice.
- 25 2. Pacientes con osteoartritis bilateral de la rodilla, teniendo ambas rodillas dolor moderado a grave (KL, grado 1-4, con peor dolor en la rodilla índice). Estos pacientes recibirán una inyección en cada rodilla (con 1 semana de separación).
- 30 3. Pacientes que tienen osteoartritis unilateral de la rodilla, con una rodilla con dolor moderado a grave (la rodilla índice [KL grados 1-4]) y PJR o TJR previos en la otra rodilla (la rodilla contralateral). Estos pacientes recibirán una inyección solo en la rodilla índice.

Los pacientes deben satisfacer los criterios de inclusión que se muestran a continuación, y también no tener ninguno de los criterios de exclusión que se muestran a continuación.

Criterios de inclusión:

- 5 1. Pacientes masculinos o femeninos entre 40 y 95 años de edad (inclusive).
- 10 2. Confirmación de osteoartritis de la rodilla: radiografía de ambas rodillas utilizando películas fijas convencionales (puntuadas por el investigador) o utilizando el método de flexión fija, realizados durante la visita previa al cribado. La rodilla índice debe mostrar evidencias de osteoartritis crónica con un grado K-L de 1, 2, 3 o 4. Los pacientes que no superaron el cribado para el estudio clínico CNTX-4975i-OA 301 o 304 pueden considerarse para este ensayo si el grado K-L de la rodilla índice es 1-4, inclusive.
- 15 3. Confirmación de osteoartritis de la rodilla índice: Criterios diagnósticos del American College of Rheumatology (ACR).
- 20 4. En pacientes con inyección de la rodilla monoarticular, la rodilla índice debe tener dolor moderado a grave en el cribado asociada a la osteoartritis, que debe ser estable durante un mínimo de 6 meses antes del cribado, según evaluación del investigador. Estos pacientes pueden tener:
 - a) osteoartritis unilateral o bilateral, en la que la rodilla índice presenta dolor de moderado a intenso y la rodilla contralateral no presenta dolor o éste es leve, o bien
 - b) osteoartritis unilateral o bilateral, con dolor moderado a intenso en la rodilla índice y sustitución parcial (PJR) o total de la articulación (TJR) en la otra rodilla en los 5 años anteriores a la visita de cribado. La rodilla con la PJR/TJR no debe inyectarse con *trans*-capsaicina.
- 25 Para los pacientes con inyección bilateral de la rodilla, la rodilla índice debe tener dolor moderado a grave en el cribado asociado con la osteoartritis, y mayor dolor en la rodilla índice que en la rodilla contralateral. Su dolor debe ser estable durante un mínimo de 6 meses antes del cribado, según evaluación del investigador.
- 30 Para determinar dolor en la rodilla al caminar, los pacientes utilizarán una escala numérica de clasificación del dolor (NPRS) (0-10; 0 = sin dolor, 10 = peor dolor posible) para clasificar su dolor en la rodilla al caminar (ambas rodillas, independientemente si la rodilla es natural o PJR/TJR).
- 35 5. IMC ≤45 kg/m².
- 40 6. Los pacientes deben haber tenido fracasos en 2 o más terapias anteriores. Se considera un fracaso tener un alivio inadecuado en opinión del investigador. Se puede considerar que una terapia ha sido inadecuada debido a uno o más de los siguientes: 1) eventos adversos (AE) inaceptables; 2) fracaso en conseguir un alivio del dolor clínicamente adecuado; 3) alivio del dolor inicial que no se mantuvo; o 4) afección médica que da como resultado una contraindicación para el tratamiento habitual adecuado a la gravedad del dolor en la rodilla índice por osteoartritis. "Terapias" incluyen, pero no se limitan a, cada una de las siguientes: fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) (incluidos tópicos), opioides, duloxetina, otras terapias sistémicas, corticoesteroides intraarticulares, viscosuplementos intraarticulares, fisioterapia, rodilleras y ortótica.
- 45 7. Mujeres que no estén en edad fértil, definidas como postmenopáusicas durante al menos 1 año o quirúrgicamente estériles (ligadura de trompas bilateral, ooforectomía bilateral o histerectomía), o que practiquen uno de los siguientes métodos anticonceptivos médicamente aceptables durante el periodo del estudio:
 - o Métodos hormonales como anticonceptivos orales, implantables, injectables o transdérmicos durante un mínimo de 1 ciclo completo (basado en el período del ciclo menstrual habitual de la paciente) antes de la administración del IMP.
 - o Abstinencia total de relaciones sexuales desde la última menstruación antes de la administración del IMP.
- 50 8. Que pueda hablar, leer y comprender el idioma del estudio utilizado para el consentimiento informado.
- 55 9. Que quiera y pueda:

- 5 a) Comprender los requisitos del estudio,
- 5 b) acatar las restricciones y requisitos del estudio,
- 10 c) completar los procedimientos del estudio,
- 10 d) ser obediente y registrar de forma independiente (es decir, sin ayuda) las respuestas sobre la eficacia durante las visitas clínicas
- 15 e) comunicarse de forma independiente y significativa con el personal del estudio.
- 20 10. Firmar el formulario de consentimiento informado aprobado por el panel de revisión institucional (IRB).
- 25 11. Los pacientes pueden entrar en el estudio con su analgésico de elección para la rodilla con osteoartritis. La medicación para el alivio del dolor actual se puede identificar como aquella que se toma solamente para el dolor en la rodilla con osteoartritis o dolor en la PJR/TJR, y no para otra indicación de dolor. Los pacientes completarán un diario sobre papel acerca de sus medicaciones analgésicas anteriores para la rodilla durante el periodo del cribado y a lo largo del ensayo clínico.
- 20 Criterios de exclusión:
- 25 1. Cirugía de sustitución articular en la rodilla índice en cualquier momento, o cirugía abierta de la rodilla índice en los últimos 24 meses. La sustitución articular en la rodilla contralateral está permitida en los pacientes que no reciban una inyección en la rodilla contralateral.
- 30 2. Cirugía artroscópica de la rodilla en los últimos 6 meses antes del cribado.
- 35 3. Cualesquier dolencias dolorosas de la rodilla índice debido a una enfermedad articular distinta a la osteoartritis. Por ejemplo, dolor radicular o derivado que implica la rodilla índice o de una enfermedad dolorosa distinta a la osteoartritis que implica la rodilla índice tales como, aunque sin restricciones, enfermedades inflamatorias (por ejemplo, artritis reumatoide, artritis psoriásica, condromalacia de la rótula, enfermedades metabólicas, gota/pseudogota, hemocromatosis, acromegalía, etc.).
- 40 4. Dolor periarticular por cualquier causa, incluido dolor derivado, bursitis, tendinitis, sensibilidad a la palpación de tejidos blandos, o dolor subagudo/agudo por una lesión.
- 45 5. Otro dolor crónico en cualquier otra parte del cuerpo que requiera el uso de medicaciones analgésicas, incluido, aunque no se limita a, zonas dolorosas locales, síndromes de dolor miofascial, fibromialgia, anomalías genéticas, metabólicas y/o hematológicas, o dolor neuropático.
- 50 6. Inestabilidad en la rodilla índice o contralateral (por ejemplo, desgarro o rotura del ligamento cruzado, menisco protuberante sustancial, laxitud de ligamentos sustancial, sustitución articular parcial o total inestable).
- 55 7. Alineamiento incorrecto (>10 grados en varo o valgo) de la rodilla índice estando de pie.
- 60 8. Antecedentes documentados de artropatía neuropática o hallazgos de fragmentación ósea en la rodilla índice en el diagnóstico por imágenes (formación de imágenes radiográficas, de tomografía computarizada o de resonancia magnética).
- 65 9. Terapia física/ocupacional/quiopráctica en las extremidades inferiores o acupuntura en las extremidades inferiores en los 30 días anteriores al cribado o necesidad de tal terapia durante el estudio.
- 65 10. Planes de someterse a cirugía, otros procedimientos invasivos o inyecciones intraarticulares en cualquiera de las rodillas (que no sean las del IMP) durante su participación en el estudio.
- 65 11. Ha utilizado capsaicina tópica en la rodilla índice en los 60 anteriores al cribado, o en cualquier momento durante el ensayo clínico.
- 65 12. Uso actual de opioides para cualquier afección que no sea osteoartritis de la rodilla índice (dosis máxima de 15 mg de hidrocodona [o equivalente] al día).
- 65 13. Inyección de corticoesteroides en la rodilla índice o contralateral en los 90 días anteriores al cribado.

14. Ha recibido viscosuplementación intraarticular (por ejemplo, Synvisc®, Hyalgan®) en los 90 días anteriores al cribado.
- 5 15. Antecedentes de reacciones alérgicas a las posologías planteadas de anestesia/analgesia local, ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), Kolliphor HS 15, hidroxitolueno butilado (BHT) o capsaicina.
- 10 16. Presencia de cualquier afección médica o estado de salud inestable que, a criterio del investigador, pudiera afectar negativamente la seguridad del paciente, o la realización del estudio, o afectar negativamente a los datos resultantes, incluidas afecciones crónicas que probablemente puedan alterar la velocidad de cicatrización o den probablemente como resultado complicaciones de seguridad no relacionadas con la medicación del estudio, o comprometan significativamente sistemas orgánicos claves. Para cualquier cuestión relacionada con la idoneidad, se recomienda encarecidamente que el investigador analice al paciente junto con el supervisor médico.
- 15 17. Está embarazada o en periodo de lactancia.
- 20 18. Tiene una neoplasia maligna, antecedentes de neoplasia maligna, o ha recibido tratamiento por una neoplasia maligna en cualquier momento, con la excepción de un carcinoma de células basales y carcinoma de células escamosas de la piel resecado y curado.
- 25 19. Uso regular de medicaciones anticoagulantes de la sangre (salvo aspirina en baja dosis, Dabigatran 150 mg una vez al día [qd], Enoxaparin 40 mg qd, Rivaroxaban 10 mg qd, o Apixaban 2.5 mg dos veces al día [bid], o clopidogrel 75 mg qd, que están permitidos).
- 30 20. Enfermedad cutánea activa en el sitio previsto de la inyección del IMP que evitaría la administración segura del IMP.
- 35 21. Úlcera o herida abierta en cualquier parte de la rodilla índice.
- 35 22. Anomalías de laboratorio específicas:
- o Hemoglobina <11,0 g/dl
 - o Células sanguíneas blancas (WBC) <2,5 X 10⁹/l
 - o Neutrófilos <1,5 X 10⁹/l
 - o Platelets <100 X 10⁹/l
- 40 o Transaminasa de aspartato (AST) o transaminasa de alanina (ALT) >2 veces el límite superior de la normalidad.
- 45 o Creatinina >1.6 mg/dl
- 45 o Glucosa (en ayunas) >250 mg/dl
- 45 o HgbA1c >9.
- 50 23. Resultados anómalos de laboratorio clínicamente significativos en la Visita de Cribado(según el criterio del Investigador), o una enfermedad orgánica significativa que pondría el paciente en un riesgo inaceptable o afecte la capacidad del paciente para participar en el ensayo clínico. Para cualquier cuestión relacionada con la idoneidad, se recomienda encarecidamente que el investigador analice al paciente junto con el supervisor médico.
- 55 24. Uso de un medicamento en investigación en los 30 días anteriores al cribado o bien 5 semividas farmacocinéticas o farmacodinámicas (lo que sea más largo), o tiene programado recibir tal agente durante su participación en el estudio actual.
- 60 25. Participación en un estudio anterior que implicara la administración intraarticular de capsaicina.
- 60 26. Tiene cualquiera de las siguientes características:
- o Trastorno por consumo de sustancias activo o histórico durante el año anterior, según la definición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos de Salud Mental, quinta edición.

- o Prueba positiva en el control de drogas en orina para una sustancia de abuso (se aceptan los opioides prescritos).
- 5 o Tiene antecedentes, en cualquier momento, o en la actualidad, de ideación suicida, intento de suicidio o mayor riesgo de suicidio.
- o Presenta un nivel inaceptable de depresión o ansiedad medido por la Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión (HADS).
- 10 o Presenta un dolor crónico inaceptable medido por la puntuación de la Escala de Síntomas de Fibromialgia (FSS).
- o Tiene una prueba de embarazo positiva en la visita de Cribado o de Tratamiento..
- 15 o Tiene litigios en curso por indemnizaciones laborales.
- o Tiene alguna afección, o está tomando alguna medicación, que pudiera estar contraindicada para la participación en el estudio.
- 20 Procedimiento de Tratamiento
- Los pacientes que cumplen los criterios de cribado anteriormente descritos se van a tratar por su dolor en la articulación de la rodilla con osteoartritis crónico de moderado a grave de acuerdo con el procedimiento definido a continuación. El procedimiento se basa en un protocolo de estudio clínico, donde se espera que la duración máxima del estudio sea de aproximadamente 10 semanas. La secuencia y máxima duración de los períodos del estudio serán los siguientes:
- Período de Cribado de hasta 15 días.
- 30 Período de Tratamiento (abierto): 1 día por rodilla tratada, máximo 2 días.
- Período posterior al tratamiento: 8 semanas desde la primera *trans*-capsaicina.
- 35 El máximo tratamiento con IMP para cada paciente es de 2 días. La máxima duración del estudio para cada paciente es de aproximadamente 10 semanas.
- Todos los pacientes recibirán una única inyección intraarticular de una dosis de 1.0 mg de *trans*-capsaicina en la rodilla índice; los pacientes con osteoartritis bilateral recibirán una inyección de dicha capsaicina en ambas rodillas (las inyecciones estarán separadas por 1 semana). Los pacientes continuarán el seguimiento durante 8 semanas.
- 40 Pre Medicación
- Todos los pacientes deben recibir una inyección intraarticular de 15 ml de lidocaína [sin epinefrina] (1 % o 2 % p/p, dependiendo de la posología de inyección asignada) para garantizar 1) la concentración requerida local de *trans*-capsaicina en la articulación, 2) distensión de la cápsula de la articulación para mejorar el acceso de *trans*-capsaicina al espacio articular y 3) proporcionar cierta analgesia para la eficacia y la tolerancia. La totalidad de los 15 ml de solución de lidocaína [sin epinefrina] y la totalidad de los 2 ml de IMP se deben inyectar en la articulación de la rodilla según está estipulado. Las 5 flexiones-extensiones mueven la rodilla después de la inyección intraarticular del IMP que se inyecta en la rodilla también mejoran el acceso de la *trans*-capsaicina a la totalidad del espacio articular.
- 45 Antes de la necesaria inyección de lidocaína intraarticular, el investigador puede, según su criterio, premedicar a los pacientes con una dosis oral de un opioide o fármaco antiinflamatorio no esteroideo (NSAID). La piel en el punto de la una o varias inyecciones posteriores también se puede infiltrar con 1-2 ml de lidocaína y/u otro analgésico tópico tal como una pulverización de cloruro de etilo. Se recomienda no usar más de dos métodos de analgesia local alrededor de la rodilla.
- 50 Inyección de *trans*-capsaicina
- 55 Cada centro recibirá aleatoriamente uno de los siguientes cinco regímenes de tratamiento de la articulación a utilizar en todos los pacientes de dicho centro:

Grupo	Dispositivo de enfriamiento	- Enfriamiento previo a la administración de lidocaína - Lidocaína %. - Enfriamiento tras la administración de lidocaína	Aguja	Enfriamiento Posterior a la Administración de IMP
1. Grupo de control con enfriamiento Breg	Bomba de agua helada Breg	- 15 minutos - 2 % p/p lidocaína - 30 minutos	agujas separadas para la lidocaína y el fármaco del estudio	30 a 90 min según necesidad
2. Grupo de enfriamiento con Gel Pack	Elasto-Gel	- 40 minutos - 2 % p/p lidocaína - 10 minutos	agujas separadas para la lidocaína y el fármaco del estudio	10 a 90 min según necesidad
3. Grupo de enfriamiento con Gel Pack acortado	Elasto-Gel	- 30 minutos - 2 % p/p lidocaína - 10 minutos	agujas separadas para la lidocaína y el fármaco del estudio	10 a 90 min según necesidad
4. Inyección con una sola aguja Grupo de enfriamiento Gel Pak-2 % p/p Lidocaína	Elasto-Gel	- 45 minutos - 2 % p/p lidocaína - sin refrigeración	aguja única para la administración de lidocaína y del fármaco del estudio	hasta 90 min según necesidad
5. Inyección con una sola aguja Gel Pack Grupo de enfriamiento-1 % p/p Lidocaína	Elasto-Gel	- 45 minutos - 1 % p/p lidocaína - sin refrigeración	aguja única para la administración de lidocaína y del fármaco del estudio	hasta 90 min según necesidad

1. Grupo de Control de Refrigeración Breg:

- 5 a. Se recomienda el uso de ultrasonidos para las inyecciones intraarticulares (IA), pero no es obligatorio. Si no se utiliza la inyección guiada por ecografía, con una inyección intraarticular clínica se debe identificar el líquido articular dentro del centro de la aguja antes de la inyección de lidocaína al 2 % p/p (sin epinefrina) y la IMP.
- 10 b. Se aplicará una envoltura de enfriamiento articular controlado con un sistema de bomba de agua helada (Breg Cooler) 15 minutos antes de la inyección intraarticular de los 15 ml completos de lidocaína al 2 % p/p (sin epinefrina) en la articulación utilizando una técnica aséptica estándar.
- 15 c. Inyecte intraarticularmente los 15 ml completos de lidocaína al 2 % p/p (sin epinefrina) en la articulación utilizando una técnica antiséptica adecuada.
- 20 d. El enfriamiento controlado se reanudará durante otros 30 minutos después de la inyección intraarticular de los 15 ml completos de lidocaína al 2 % en peso (sin epinefrina) en la articulación.
- 25 e. A continuación, se retirará el dispositivo de enfriamiento y se administrará la inyección intraarticular del medicamento en investigación (IMP).
- 30 f. La articulación de la rodilla se flexionará y extenderá pasivamente 5 veces durante 1 minuto para facilitar la distribución del IMP dentro de la rodilla índice.
- g. A continuación, se volverá a aplicar frío controlado durante un mínimo de 30 minutos, y hasta 90 minutos, según sea necesario, después de la inyección de IMP, dependiendo de la comodidad del paciente. El enfriamiento se interrumpirá después de un mínimo de 30 minutos después de la inyección intraarticular del IMP, si el paciente tiene un nivel de dolor tal que sea aceptable para el paciente y el investigador (escala 0-4: ninguno, leve, moderado, moderadamente intenso e intenso).
- h. El nivel de dolor al interrumpir el enfriamiento, junto con la duración del mismo, debe introducirse en el CRF. Si se debe volver a aplicar el enfriamiento, la hora y el nivel de dolor se deben registrar en el CRF, y el momento de las evaluaciones posteriores del dolor debe estar en las líneas de tiempo estándar del CRF.

2. Grupo de enfriamiento con Gel Pack

- 5 a. Se recomienda el uso de ultrasonidos para las inyecciones intraarticulares (IA), pero no es obligatorio. Si no se utiliza la inyección guiada por ecografía, con una inyección intraarticular clínica se debe identificar el líquido articular dentro del centro de la aguja antes de la inyección de lidocaína al 2 % p/p (sin epinefrina) y la IMP.
- 10 b. Enfriamiento con compresa de gel aplicada durante 40 minutos en la rodilla utilizando la compresa de gel sobre un vendaje tubular o un pantalón ligero. Esto puede realizarse fuera de la sala de exploración, pero según el criterio del investigador, puede realizarse en la sala de exploración. Si se realiza fuera de la sala de exploración, el paciente puede desplazarse a la sala de exploración +/- 5 minutos del enfriamiento de 40 minutos (manteniendo el gel pack sobre la rodilla).
- 15 c. Inyectar intraarticularmente los 15 ml completos de lidocaína al 2 % p/p (sin epinefrina) en la articulación utilizando una técnica antiséptica adecuada.
- 20 d. El enfriamiento con compresa de gel se aplica durante 10 minutos en la rodilla utilizando la compresa de gel sobre un vendaje tubular o un pantalón ligero.
- 25 e. A continuación, se retirará el paquete de gel y se administrará la inyección intraarticular IMP utilizando una técnica antiséptica adecuada.
- 30 f. La articulación de la rodilla se flexionará y extenderá pasivamente 5 veces durante 1 minuto para facilitar la distribución del IMP dentro de la rodilla índice.
- 35 g. A continuación, se volverá a aplicar la compresa de gel de enfriamiento durante un mínimo de 10 minutos, y hasta 90 minutos, según sea necesario, después de la inyección de IMP, en función de la comodidad del paciente. El enfriamiento se interrumpirá después de un mínimo de 10 minutos después de la inyección intraarticular del IMP. Si el paciente tiene un nivel de dolor tal que sea aceptable para el paciente y el investigador (escala 0-4: ninguno, leve, moderado, moderadamente intenso e intenso).
- 40 h. El nivel de dolor al interrumpir el enfriamiento, junto con la duración del mismo, debe introducirse en el CRF. Si se debe volver a aplicar el enfriamiento, la hora y el nivel de dolor se deben registrar en el CRF, y el momento de las evaluaciones posteriores del dolor debe estar en las líneas de tiempo estándar del CRF.

3. Grupo de Enfriamiento con Gel Pack Acortado:

- 40 a. Se recomienda el uso de ultrasonidos para las inyecciones intraarticulares (IA), pero no es obligatorio. Si no se utiliza la inyección guiada por ecografía, con una inyección intraarticular clínica se debe identificar el líquido articular dentro del centro de la aguja antes de la inyección de lidocaína al 2 % p/p (sin epinefrina) y la IMP.
- 45 b. Enfriamiento con compresa de gel aplicada durante 30 minutos en la rodilla utilizando la compresa de gel sobre un vendaje tubular o un pantalón ligero. Esto puede realizarse fuera de la sala de exploración, pero según el criterio del investigador, puede realizarse en la sala de exploración. Si se realiza fuera de la sala de exploración, el paciente puede desplazarse a la sala de exploración +/- 5 minutos del enfriamiento de 30 minutos (manteniendo el gel pack sobre la rodilla).
- 50 c. Inyectar intraarticularmente los 15 ml completos de lidocaína al 2 % p/p (sin epinefrina) en la articulación utilizando una técnica antiséptica adecuada.
- 55 d. El enfriamiento con compresa de gel se aplica durante 5 minutos en la rodilla utilizando la compresa de gel sobre un vendaje tubular o un pantalón ligero.
- 60 e. A continuación, se retirará el paquete de gel y se administrará la inyección intraarticular IMP.
- 65 f. La articulación de la rodilla se flexionará y extenderá pasivamente 5 veces durante 1 minuto para facilitar la distribución del IMP dentro de la rodilla índice.
- 70 g. A continuación, se puede volver a aplicar la compresa de gel de enfriamiento durante un máximo de 90 minutos, según sea necesario, después de la inyección de IMP, en función de la comodidad del paciente. El paciente puede permanecer en la sala de exploración o desplazarse hasta una zona más cómoda con el gel pack. El gel pack se interrumpirá después de la inyección intraarticular del IMP si el paciente tiene un nivel de dolor tal que sea aceptable para el paciente y el investigador (escala 0-4: ninguno, leve, moderado, moderadamente intenso e intenso).

h. El nivel de dolor al interrumpir el enfriamiento, junto con la duración del mismo, debe introducirse en el CRF. Si se debe volver a aplicar el enfriamiento, la hora y el nivel de dolor se deben registrar en el CRF, y el momento de las evaluaciones posteriores del dolor debe estar en las líneas de tiempo estándar del CRF.

- 5 4. Grupo de Enfriamiento con Gel Pack y una sola aguja-lidocaína IA 2 % p/p
- 10 a. Se recomienda el uso de ultrasonidos para las inyecciones intraarticulares (IA), pero no es obligatorio. Si no se utiliza inyección guiada por ultrasonidos, entonces con una inyección intraarticular clínica, el fluido articular se debe identificar dentro del alojamiento de la aguja antes de la inyección de la lidocaína 2 % p/p (sin epinefrina) o el IMP.
- 15 b. Enfriamiento con compresa de gel aplicada durante 40 minutos en la rodilla utilizando la compresa de gel sobre un vendaje tubular o un pantalón ligero. Esto puede realizarse fuera de la sala de exploración pero según el criterio del investigador, puede realizarse en la sala de exploración. Si se realiza fuera de la sala de exploración, el paciente puede desplazarse a la sala de exploración +/- 5 minutos del enfriamiento de 45 minutos (manteniendo el gel pack sobre la rodilla).
- 20 c. Inyectar intraarticularmente los 15 ml completos de lidocaína al 2 % p/p (sin epinefrina) en la articulación utilizando una técnica antiséptica adecuada.
- 25 d. Después de la inyección intraarticular de lidocaína al 2 % p/p, la inyección intraarticular de IMP, utilizando la misma aguja, se inyectará en la articulación utilizando una técnica antiséptica adecuada después de 3 minutos de la inyección de lidocaína al 2 % p/p (sin epinefrina).
- 30 e. La articulación de la rodilla se flexionará y extenderá pasivamente 5 veces durante 1 minuto para facilitar la distribución del IMP dentro de la rodilla índice.
- 35 f. A continuación, se puede volver a aplicar la compresa de gel de enfriamiento durante un máximo de 90 minutos, según sea necesario, después de la inyección de IMP, dependiendo de la comodidad del paciente. El paciente puede permanecer en la sala de exploración, o desplazarse hasta una zona más cómoda con el gel pack. El gel pack se interrumpirá después de un mínimo de 10 minutos después de la inyección intraarticular del IMP si el paciente tiene un nivel de dolor tal que sea aceptable para el paciente y el investigador (escala 0-4: ninguno, leve, moderado, moderadamente intenso e intenso).
- 40 g. El nivel de dolor al interrumpir el enfriamiento, con la duración del mismo, debe introducirse en el CRF. Si se debe volver a aplicar el enfriamiento, la hora y el nivel de dolor se deben registrar en el CRF, y el momento de las evaluaciones posteriores del dolor debe estar en las líneas de tiempo estándar del CRF.
- 45 5. Grupo de Enfriamiento con Gel Pack y una sola aguja-lidocaína IA 1 % p/p
- 50 a. Se recomienda el uso de ultrasonidos para las inyecciones intraarticulares (IA), pero no es obligatorio. Si no se utiliza inyección guiada por ultrasonidos, entonces con una inyección intraarticular clínica, el fluido articular se debe identificar dentro del alojamiento de la aguja antes de la inyección de la lidocaína 1 % p/p (sin epinefrina) o el IMP.
- 55 b. Enfriamiento con compresa de gel aplicada durante 40 minutos en la rodilla utilizando la compresa de gel sobre un vendaje tubular o un pantalón ligero. Esto puede realizarse fuera de la sala de exploración, pero según el criterio del investigador, puede realizarse en la sala de exploración. Si se realiza fuera de la sala de exploración, el paciente puede desplazarse a la sala de exploración +/- 5 minutos del enfriamiento de 40 minutos (manteniendo el gel pack sobre la rodilla).
- 60 c. Inyectar intraarticularmente los 15 ml completos de lidocaína al 1 % p/p (sin epinefrina) en la articulación utilizando una técnica antiséptica adecuada.
- 65 d. Después de la inyección intraarticular de lidocaína al 1 % p/p, la inyección intraarticular de IMP, utilizando la misma aguja, se inyectará en la articulación utilizando una técnica antiséptica adecuada después de 3 minutos de la inyección de lidocaína al 2 % p/p (sin epinefrina).
- 66 e. La articulación de la rodilla se flexionará y extenderá pasivamente 5 veces durante 1 minuto para facilitar la distribución del IMP dentro de la rodilla índice.
- 67 f. A continuación, se puede volver a aplicar la compresa de gel de enfriamiento durante un máximo de 90 minutos, según sea necesario, después de la inyección de IMP, dependiendo de la comodidad del paciente. El paciente puede permanecer en la sala de exploración o desplazarse hasta una zona más cómoda con el gel pack. El gel pack se interrumpirá después de la inyección intraarticular del IMP si el

paciente tiene un nivel de dolor tal que sea aceptable para el paciente y el investigador (escala 0-4: ninguno, leve, moderado, moderadamente intenso e intenso).

- 5 g. El nivel de dolor al interrumpir el enfriamiento, con la duración del mismo, debe introducirse en el CRF. Si se debe volver a aplicar el enfriamiento, la hora y el nivel de dolor se deben registrar en el CRF, y el momento de las evaluaciones posteriores del dolor debe estar en las líneas de tiempo estándar del CRF.

10 Los pacientes no deben tomar un baño o ducha caliente, ni exponer la rodilla inyectada al calor externo en las 12 horas posteriores a la inyección.

15 10 El personal del estudio llamará a los pacientes para evaluar el dolor por osteoartritis, los eventos adversos y el uso de la medicación de rescate, en el Día 3 después de la inyección (para inyecciones bilaterales en las rodillas, las llamadas se realizarán 3 días después de cada inyección). Los pacientes volverán a la clínica en las Semanas 4 y 8 para las evaluaciones del estudio.

15 20 La eficacia se evaluará sobre la osteoartritis de una o de las dos rodillas índice utilizando una Escala Numérica de Clasificación del Dolor (NPRS); Puntuación de Lesiones de Rodilla y Osteoartritis (KOOS), que incluye subescalas para el dolor, otros síntomas, actividades de la vida diaria, práctica de actividades deportivas y recreativas y calidad de vida; un Cuestionario de Sustitución Articular; un Cuestionario de Satisfacción del Paciente; un Cuestionario de Satisfacción del Investigador; y el uso de la medicación de rescate. El dolor al caminar también se recogerá y evaluará para la rodilla contralateral.

25 25 Para los pacientes con inyecciones bilaterales en las rodillas, la rodilla contralateral también se evaluará utilizando las mismas escalas que la rodilla índice, y el efecto de las inyecciones bilaterales en las rodillas se combinará como una puntuación compuesta para examinar el beneficio global.

30 30 La seguridad se evaluará por valoración del sitio de inyección (eritema y edema), valoración del dolor del procedimiento, eventos adversos (AE), hallazgos de la exploración física, medición de los signos vitales, electrocardiograma de 12 puntas (ECG), resultados de las pruebas del laboratorio clínico y pruebas sensoriales.

Criterios de evaluación

35 35 Los criterios de evaluación incluyen un criterio de valoración de eficacia primario, criterios de valoración de eficacia secundarios y criterios de valoración de eficacia exploratorios.

Criterio de Valoración de la Eficacia Primario:

40 40 El criterio de valoración primario es la evaluación del régimen de tratamiento con *trans*-capsaicina clínicamente aceptable, con el Grupo de Control de Enfriamiento Breg como estándar, utilizando tres resultados en una evaluación combinada realizada en la rodilla índice de 1) dolor NPRS después de la inyección de *trans*-capsaicina, 2) satisfacción del paciente con el régimen de tratamiento (SS) y 3) satisfacción del investigador con el régimen de tratamiento (IS). Para que el procedimiento se considere clínicamente aceptable, no debe ser más de un 30 % peor que el Grupo de Control con Enfriamiento Breg.

Criterios de Valoración de la Eficacia Secundarios:

- Evaluación del resultado primario combinado utilizando la rodilla contralateral para los pacientes que recibieron inyecciones bilaterales y la rodilla índice para todos los demás pacientes.
- Evaluación del resultado primario combinado para cada tipo de paciente.
- Evaluación del resultado primario combinado utilizando la rodilla contralateral para los pacientes que recibieron inyecciones bilaterales.
- Porcentaje de pacientes que respondieron a la OMERACT-OARSI en la Semana 8 para pacientes con una única inyección articular de *trans*-capsaicina (rodilla índice, dolor de moderado a intenso en la rodilla índice, dolor no >3 en la rodilla contralateral).
- Porcentaje de respondedores a OMERACT-OARSI en la Semana 8 para pacientes con una inyección bilateral en la rodilla de *trans*-capsaicina inyectada en la articulación (rodilla índice, rodilla índice con dolor moderado a intenso, ambas rodillas que cumplen los criterios de respuesta a OMERACT-OARSI).
- Porcentaje de pacientes que responden a OMERACT-OARSI en la Semana 8 para pacientes con una única inyección articular de *trans*-capsaicina (rodilla índice, rodilla índice con dolor moderado a intenso, rodilla no índice con PJR/TJR).

- Para cada uno de los tres tipos de pacientes, número de pacientes que tienen $\geq 30\%$, $\geq 50\%$, $\geq 70\%$, o $\geq 90\%$ de mejora AUC en las 5 subescalas de la KOOS hasta la Semana 8 utilizando la media de ambas rodillas:

- 5 ◦ Dolor
- 10 ◦ Otros síntomas
- 15 ◦ Actividades de la vida diaria
- 20 ◦ Deportes y ocio
- 25 ◦ Calidad de vida
- 30 • Evaluar la satisfacción del paciente con el tratamiento con *trans*-inyección intraarticular de capsaicina para cada uno de los tres tipos de pacientes, y para todos los pacientes del ensayo.
- 35 • Para pacientes con una PJR/TJR, evaluar su satisfacción con la inyección intraarticular de *trans*-capsaicina frente a su satisfacción con su rodilla con una PJR/TJR.

Criterios de Valoración de la Eficacia Exploratorios:

25 Los criterios exploratorios de valoración de la eficacia en pacientes tratados con 1.0 mg de *trans*-capsaicina, incluyen:

- Probabilidad de necesidad de cirugía de reemplazo articular, según las subescalas KOOS y los resultados de satisfacción del paciente, desde el inicio hasta la Semana 8.
- Satisfacción del paciente con el tratamiento de la rodilla índice a lo largo de la Semana 8 del ensayo (Escala Likert de 7 puntos donde 1 = Completamente insatisfecho y 7 = Completamente satisfecho).
- El efecto de las características de los pacientes (incluidos el grado K-L, el sexo, el BMI, la edad, la OA de rodilla unilateral / bilateral, el tratamiento de la osteoartritis de rodilla bilateral y los antecedentes de PJR/TJR contralateral) sobre la eficacia analgésica de la *trans*-capsaicina, utilizando las subescalas KOOS en cada visita del estudio hasta la Semana 8.
- Frecuencia de uso de medicación para el alivio del dolor de fondo para el dolor en la(s) rodilla(s) inyectada(s) a lo largo del período de estudio.
- Evaluación del resultado primario combinado utilizando la media de ambas rodillas para los pacientes que recibieron inyecciones bilaterales.

40 Criterios de valoración de seguridad en pacientes tratados con *trans*-capsaicina:

- AE
- Signos vitales
- Evaluaciones clínicas de laboratorio (hematología, química y análisis de orina).
- Electrocardiogramas de 12 derivaciones (ECG).
- Exploración física (incluida la presencia o ausencia de derrame en la rodilla índice, dolor periarticular/ sensibilidad).
- Medicamentos y terapias concomitantes.
- Grado de dolor durante el procedimiento (no registrado como AE).
- Hallazgos físicos locales tras la inyección de la rodilla índice.
- Evaluación del eritema y el edema en el lugar de la inyección.

- Pruebas sensoriales

Análisis Estadístico

- 5 El análisis estadístico de los resultados se puede realizar de acuerdo con el siguiente procedimiento. El análisis primario comparará las 3 medidas, igualmente ponderadas, de puntuación combinada (NPRS, tolerabilidad del paciente y satisfacción del paciente), evaluado sobre la rodilla índice, para cada procedimiento de inyección experimental con el Grupo de Control con Enfriamiento Breg. Las relaciones de los valores promedio del grupo de ensayo/control tendrán un 95 % de intervalo de confianza construido para cada procedimiento de inyección en comparación con el Grupo de Control con Enfriamiento Breg. Para que el procedimiento se considere clínicamente aceptable, no debe ser más de un 30 % peor que el Grupo de Control con Enfriamiento Breg. Si el límite inferior del intervalo de confianza del 95 % para un procedimiento en particular es mayor que 0.7, el procedimiento experimental se considerará clínicamente aceptable. Este análisis se realizará sobre la población ITT.
- 10 15 Los análisis de sensibilidad que ponderan los tres componentes de la puntuación combinada de forma no equivalente también se realizarán utilizando la población ITT. Cada componente de la puntuación combinada se normalizará a una escala de 0-10 antes de combinarse en un solo valor para su análisis.
- 20 25 El resto de criterios de valoración de la eficacia secundarios y exploratorios se resumen utilizando técnicas de estadística descriptiva por tipo de paciente, procedimiento de inyección experimental, y semana/visita, según sea adecuado, y se analizan utilizando un análisis MMRM o mediante el análisis de la covarianza, según sea adecuado. Los criterios de valoración categóricos se compararán entre tratamientos utilizando la prueba exacta de la chi cuadrada de Pearson o Fisher, según sea adecuado.
- 30 Se pueden realizar los análisis de seguridad utilizando los datos de la población de seguridad.

EQUIVALENTES

- Las realizaciones anteriores deben considerarse en todos los aspectos ilustrativas y no limitativas de la presente invención descrita en el presente documento. El alcance de la presente invención queda así indicado por las reivindicaciones adjuntas más que por la descripción precedente, y todos los cambios que entran dentro del significado y el intervalo de equivalencia de las reivindicaciones pretenden ser abarcados por las mismas.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica para su uso en la mejora del dolor articular en un paciente humano, en el que el uso comprende:
 - a. opcionalmente, aplicar un artículo de enfriamiento a la piel de un paciente humano en la proximidad de una articulación que necesite terapia para aliviar el dolor; a continuación
 - b. opcionalmente, administrar un agente anestésico local en dicha articulación; a continuación
 - c. aplicar un artículo de enfriamiento a la piel del paciente en la proximidad de dicha articulación para alcanzar una temperatura comprendida entre 28 °C y 30 °C en el tejido o fluido del interior de la articulación; a continuación
 - d. administrar por inyección en dicha articulación la composición farmacéutica que comprende capsaicina para administrar una dosis de capsaicina en una cantidad de aproximadamente 1 mg; y a continuación
 - e. opcionalmente, aplicar un artículo de enfriamiento a la piel del paciente en la proximidad de dicha articulación; para mejorar así el dolor articular en el paciente humano, en el que el dolor articular es un dolor articular osteoartrítico, y la articulación es una articulación de la rodilla;
- en el que, aparte de la administración de (i) el agente anestésico local y (ii) la composición farmacéutica que comprende capsaicina, el paciente no recibe ningún otro medicamento para el alivio del dolor; y el uso comprende (i) el paso (b) de administrar mediante inyección en la articulación una composición farmacéutica que comprende un único agente para el alivio del dolor seleccionado del grupo que consiste en lidocaína y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con el fin de administrar una dosis de lidocaína en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0.1 g a aproximadamente 0.5 g o (ii) la siguiente etapa adicional que se realiza entre los pasos (c) y (d): administrar en dicha articulación una composición farmacéutica que comprenda un único agente para el alivio del dolor seleccionado del grupo que consiste en lidocaína y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con el fin de administrar una dosis de lidocaína en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0.1 g a 0.5 g aproximadamente.
2. Una composición farmacéutica para uso en la atenuación de la sensación transitoria de ardor debido a la inyección de capsaicina en una articulación en un paciente humano, en la que el uso comprende:
 - a. opcionalmente, aplicar un artículo de enfriamiento a la piel de un paciente humano en la proximidad de una articulación que necesite terapia para aliviar el dolor;
 - b. opcionalmente, administrar un agente anestésico local en dicha articulación;
 - c. aplicar un artículo de enfriamiento a la piel del paciente en la proximidad de dicha articulación para alcanzar una temperatura comprendida entre 28 °C y 30 °C en el tejido o fluido del interior de la articulación; a continuación
 - d. administrar por inyección en dicha articulación la composición farmacéutica que comprende capsaicina para administrar una dosis de capsaicina en una cantidad de aproximadamente 1 mg; y a continuación
 - e. opcionalmente, aplicar un artículo de enfriamiento a la piel del paciente en la proximidad de dicha articulación; para atenuar así la sensación transitoria de ardor debido a la inyección de capsaicina, en la que el dolor articular es un dolor articular osteoartrítico, y la articulación es una articulación de la rodilla;
- en el que, aparte de la administración de (i) el agente anestésico local y (ii) la composición farmacéutica que comprende capsaicina, el paciente no recibe ningún otro medicamento para el alivio del dolor; y el uso comprende (i) el paso (b) de administrar mediante inyección en la articulación una composición farmacéutica que comprende un único agente para el alivio del dolor seleccionado del grupo que consiste en lidocaína y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con el fin de administrar una dosis de lidocaína en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0.1 g a aproximadamente 0.5 g o (ii) la siguiente etapa adicional que se realiza entre los pasos (c) y (d): administrar en dicha articulación una composición farmacéutica que comprenda un único agente para el alivio del dolor seleccionado del grupo que consiste en lidocaína y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con el fin de administrar una dosis de lidocaína en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0.1 g a 0.5 g aproximadamente.
3. La composición farmacéutica para uso según la reivindicación 1 o 2, en la que el paso (c) comprende aplicar un artículo de enfriamiento a la piel del paciente en la proximidad de la articulación para alcanzar una temperatura de 28°C para el tejido o fluido en el interior de la articulación.
4. La composición farmacéutica para uso según la reivindicación 1 o 2, en la que el paso (c) comprende aplicar un artículo de enfriamiento a la piel del paciente en la proximidad de la articulación para alcanzar una temperatura de 29°C para el tejido o fluido en el interior de la articulación.
5. La composición farmacéutica para uso según la reivindicación 1 o 2, en la que el paso (c) comprende aplicar un artículo de enfriamiento a la piel del paciente en la proximidad de la articulación para alcanzar una temperatura de 30°C para el tejido o fluido en el interior de la articulación.
6. La composición farmacéutica para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en la que el uso comprende el paso (e) en el que se aplica un artículo de enfriamiento a la piel del paciente en la proximidad de la articulación para alcanzar una temperatura en el intervalo de aproximadamente 28 °C a aproximadamente 30 °C para el tejido o fluido en el interior de la articulación durante al menos 15 minutos.

7. La composición farmacéutica para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en la que el uso comprende el paso (a) en el que durante aproximadamente 15 minutos se aplica un artículo de enfriamiento a la piel de un paciente humano en la proximidad de una articulación que necesita una terapia para el alivio del dolor.
- 5 8. La composición farmacéutica para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en la que el uso no contiene el paso (a).
9. La composición farmacéutica para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en la que el uso comprende el paso (b) de administrar por inyección en la articulación una composición farmacéutica que comprende un único agente para el alivio del dolor seleccionado del grupo que consiste en lidocaína y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con el fin de administrar una dosis de lidocaína en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0.1 g a aproximadamente 0.5 g.
- 10 10. La composición farmacéutica para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en la que el uso comprende el siguiente paso adicional que se realiza entre los pasos (c) y (d): administrar en dicha articulación una composición farmacéutica que comprende un único agente para el alivio del dolor seleccionado del grupo que consiste en lidocaína y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, con el fin de administrar una dosis de lidocaína en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0.1 g a aproximadamente 0.5 g.
- 15 20. 11. La composición farmacéutica para uso según la reivindicación 10, en la que el uso no contiene el paso b).
12. La composición farmacéutica para uso según cualquiera de las reivindicaciones 9-11, en la que la dosis de lidocaína es de aproximadamente 0.3 g.
- 25 13. La composición farmacéutica para uso según cualquiera de las reivindicaciones 9-11, en la que la dosis de lidocaína es de aproximadamente 0.15 g.
- 30 14. La composición farmacéutica para uso según cualquiera de las reivindicaciones 9-13, en la que la composición farmacéutica que comprende lidocaína tiene un volumen en el intervalo de aproximadamente 13 ml a aproximadamente 17 ml.
- 35 15. La composición farmacéutica para uso según cualquiera de las reivindicaciones 9-13, en la que la composición farmacéutica que comprende lidocaína tiene un volumen de aproximadamente 15 ml.
- 40 16. La composición farmacéutica para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-17, en la que el paso (c) comprende aplicar durante aproximadamente 30 minutos el artículo de enfriamiento a una superficie exterior de dicha rodilla.
- 45 17. La composición farmacéutica para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-16, en la que tras la administración de la composición farmacéutica que comprende capsaicina en el paso (d) pero antes del paso (e) dicha articulación se flexiona unas 5 veces.
- 50 18. La composición farmacéutica para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-17, en la que la composición farmacéutica que comprende capsaicina tiene un volumen de aproximadamente 2 ml.
- 55 19. La composición farmacéutica para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-18, en la que el artículo de enfriamiento tiene una temperatura superficial exterior en el intervalo de aproximadamente 5°C a aproximadamente 15°C para su aplicación a la piel del paciente humano en la proximidad de dicha articulación.
- 60 20. La composición farmacéutica para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-18, en la que el artículo de enfriamiento tiene una temperatura superficial exterior en el intervalo de aproximadamente 8°C a aproximadamente 10°C para su aplicación a la piel del paciente humano en la proximidad de dicha articulación.
- 65 21. La composición farmacéutica para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-18, en la que el artículo de enfriamiento tiene una temperatura superficial exterior de aproximadamente 9°C para su aplicación sobre la piel del paciente humano en la proximidad de dicha articulación.
- 66 22. La composición farmacéutica para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-18, en la que el artículo de enfriamiento tiene una temperatura superficial exterior de aproximadamente 10°C para su aplicación sobre la piel del paciente humano en la proximidad de dicha articulación.
- 67 23. La composición farmacéutica para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-22, en la que el paciente experimenta una sensación transitoria de ardor no superior al nivel uno en una escala analógica visual que va de cero a cuatro, debido a la administración de la composición farmacéutica que comprende capsaicina.

24. La composición farmacéutica para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-22, en la que el paciente experimenta una sensación transitoria de ardor no superior al nivel dos en una escala analógica visual que va de cero a cuatro, debido a la administración de la composición farmacéutica que comprende capsaicina.

5 25. La composición farmacéutica para uso según la reivindicación 23 o 24, en la que la sensación de transitoria de ardor se evalúa aproximadamente 30 minutos después de la administración de la composición farmacéutica que comprende capsaicina.

10 26. La composición farmacéutica para uso según la reivindicación 23 o 24, en la que la sensación de transitoria de ardor se evalúa aproximadamente 60 minutos después de la administración de la composición farmacéutica que comprende capsaicina.

15 27. La composición farmacéutica para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-26, en la que el uso se caracteriza por conseguir una reducción del dolor articular durante al menos 6 meses.

20 28. La composición farmacéutica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-27, en la que el artículo de enfriamiento es una envoltura de material enfriada mediante un fluido circulante, o el artículo de enfriamiento es un paquete de gel al menos parcialmente congelado.

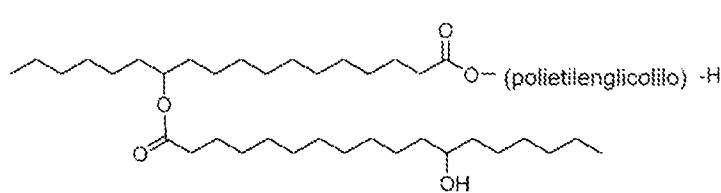
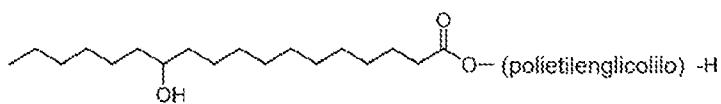
25 29. La composición farmacéutica para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-28, en la que el artículo de enfriamiento cubre al menos el 90 % de la superficie externa de dicha articulación, en la que opcionalmente el artículo de enfriamiento cubre al menos el 95 % de la superficie externa de dicha articulación.

30 30. La composición farmacéutica para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-29, en la que la composición farmacéutica que comprende capsaicina es una mezcla acuosa que contiene capsaicina.

35 31. La composición farmacéutica para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-29, en la que la composición farmacéutica que comprende capsaicina es una de las siguientes:

- una formulación acuosa inyectable que comprende:

- a. aproximadamente 0.04 % (p/p) a aproximadamente 0.06 % (p/p) de capsaicina;
 b. aproximadamente 0.5 % (p/p) a aproximadamente 1.5 % (p/p) de un agente solubilizante, en el que el agente solubilizante comprende

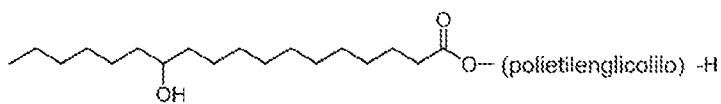


y polietilenglicol;

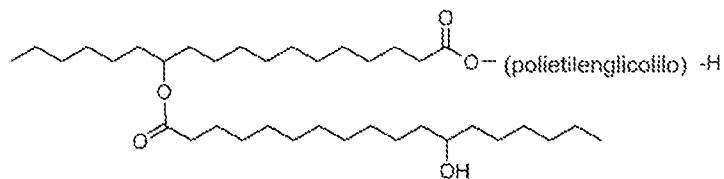
- c. aproximadamente 0.005 % (p/p) a aproximadamente 0.015% (p/p) de un antioxidante;
 d. aproximadamente 0.2 % (p/p) a aproximadamente 1 % (p/p) de un acetato de metal alcalino;
 e. aproximadamente 0.01 % (p/p) a aproximadamente 0.05 % (p/p) de un agente quelante;
 f. aproximadamente 0.3 % (p/p) a aproximadamente 0.9 % (p/p) de un modificador de la tonicidad;
 g. al menos 96 % (p/p) de agua; y

con un pH en el intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 6;

- 45 - una formulación acuosa inyectable que comprende:
 a. aproximadamente 0.04 % (p/p) a aproximadamente 0.06 % (p/p) de capsaicina;
 b. aproximadamente 0.8 % (p/p) a aproximadamente 1.2 % (p/p) de un agente solubilizante, en el que el agente solubilizante comprende



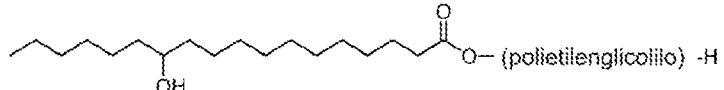
50 ,



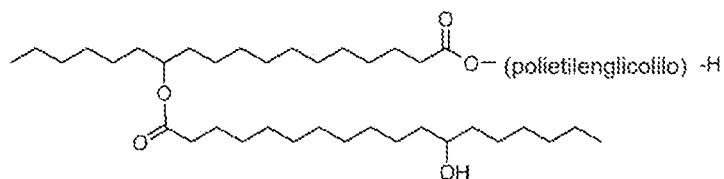
y polietilenglicol;

- 5 c. aproximadamente 0.005 % (p/p) a aproximadamente 0.015 % (p/p) de dibutilhidroxitolueno;
 - d. aproximadamente 0.2 % (p/p) a aproximadamente 1 % (p/p) de acetato de sodio;
 - e. aproximadamente 0.01 % (p/p) a aproximadamente 0.05 % (p/p) de ácido etilendiaminotetraacético o una sal del mismo;
 - f. aproximadamente 0.3 % (p/p) a aproximadamente 0.9 % (p/p) de cloruro de sodio;
 - g. al menos 96 % (p/p) de agua; y
- 10 con un pH en el intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 6; o
 - una formulación acuosa inyectable que comprende:
- a. aproximadamente 0.04 % (p/p) a aproximadamente 0.06 % (p/p) de capsaicina;
 - b. aproximadamente 0.8 % (p/p) a aproximadamente 1.2 % (p/p) de un agente solubilizante, en el que el agente solubilizante comprende (a) aproximadamente 70 % (p/p) de una mezcla de

15



y



20

y (b)aproximadamente 30 % (p/p) de polietilenglicol;

- c. aproximadamente 0.005 % (p/p) a aproximadamente 0.015 % (p/p) de dibutilhidroxitolueno;
 - d. aproximadamente 0.2 % (p/p) a aproximadamente 1 % (p/p) de acetato de sodio;
 - e. aproximadamente 0.01 % (p/p) a aproximadamente 0.05 % (p/p) de ácido etilendiaminotetraacético o una sal del mismo;
 - f. aproximadamente 0.3 % (p/p) a aproximadamente 0.9 % (p/p) de cloruro de sodio;
 - g. al menos 96 % (p/p) de agua; y
- 25 con un pH en el intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 6.

30

32. La composición farmacéutica para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-31, en la que el paciente es un varón humano adulto o una mujer humana adulta, y el paciente tiene un índice de masa corporal menor o igual a 45 kg/m², en la que opcionalmente el paciente tiene un índice de masa corporal en el intervalo de aproximadamente 18 kg/m² a aproximadamente 32 kg/m².

ES 3 018 268 T3



FIGURA 1

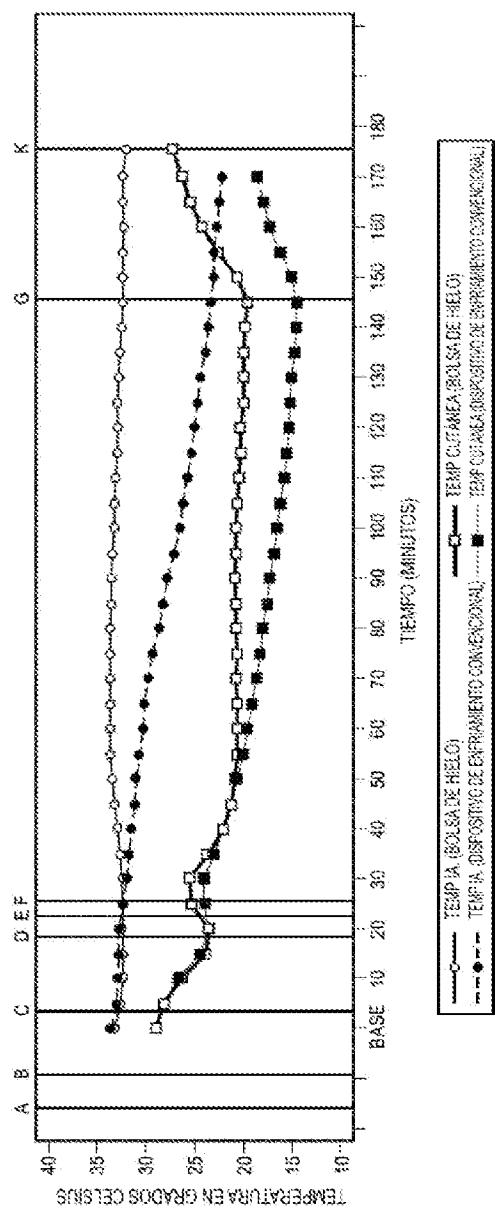


FIGURA 2

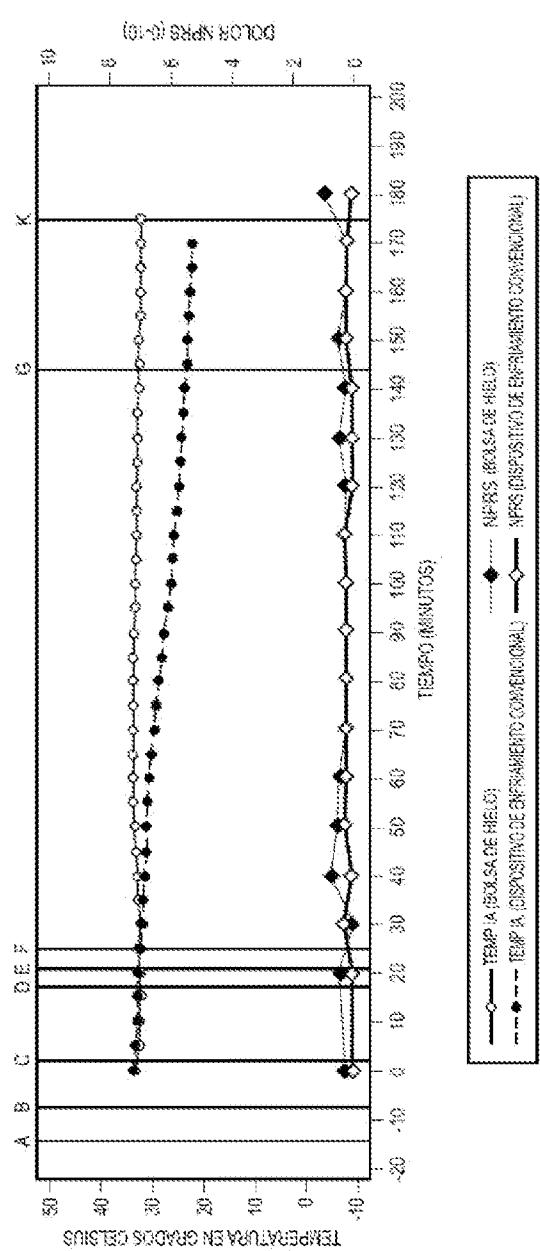


FIGURA 3

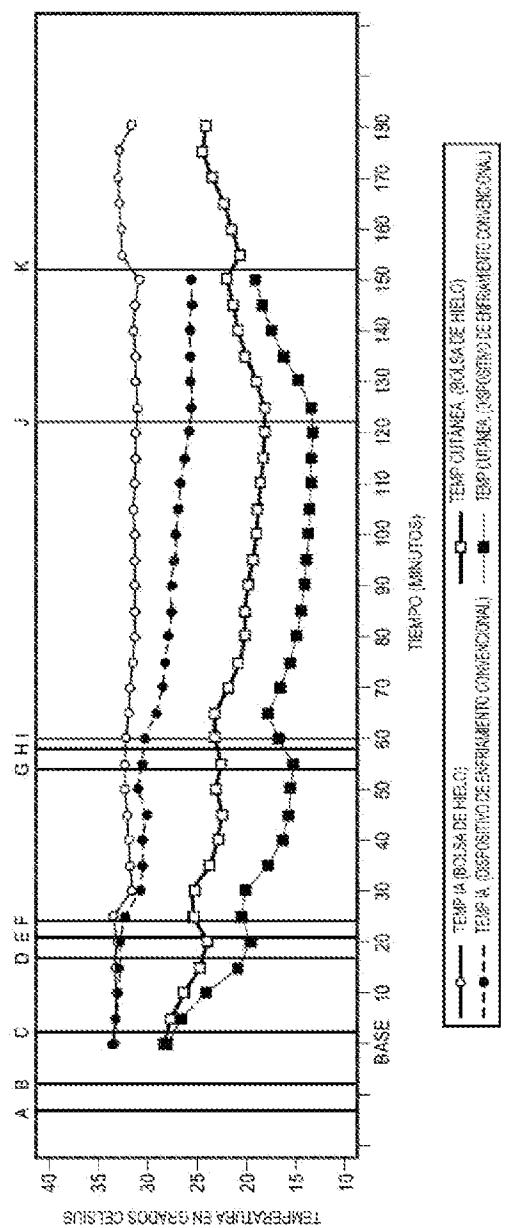


FIGURA 4

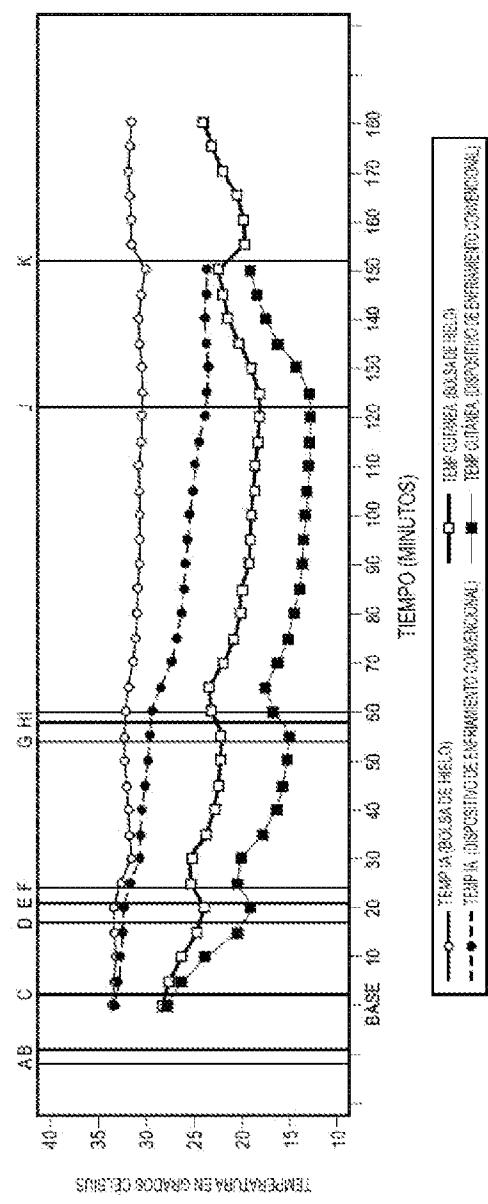


FIGURA 5

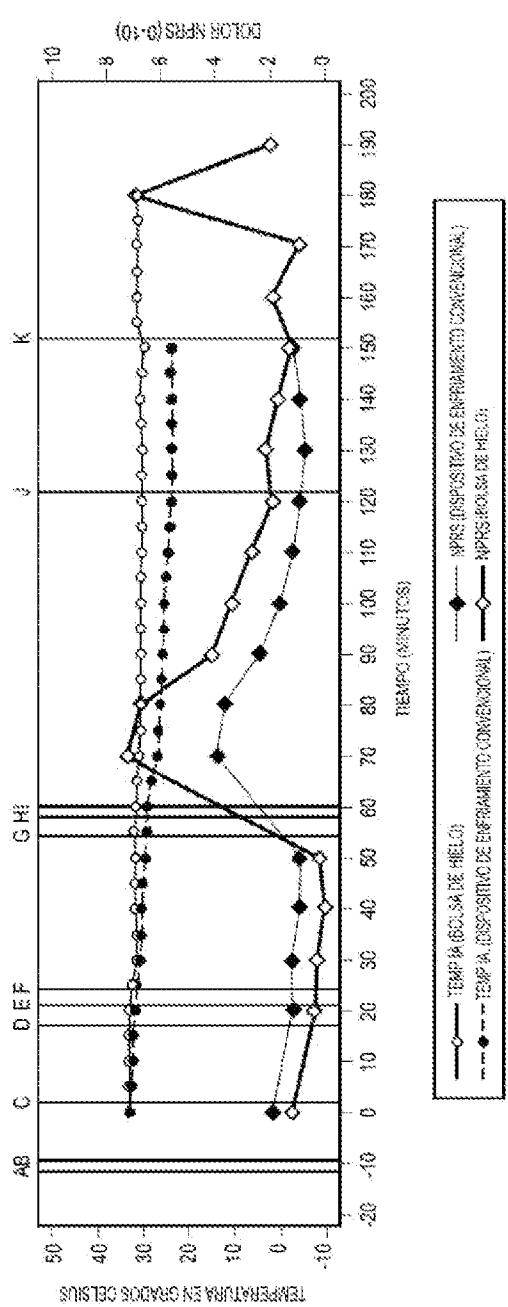


FIGURA 6

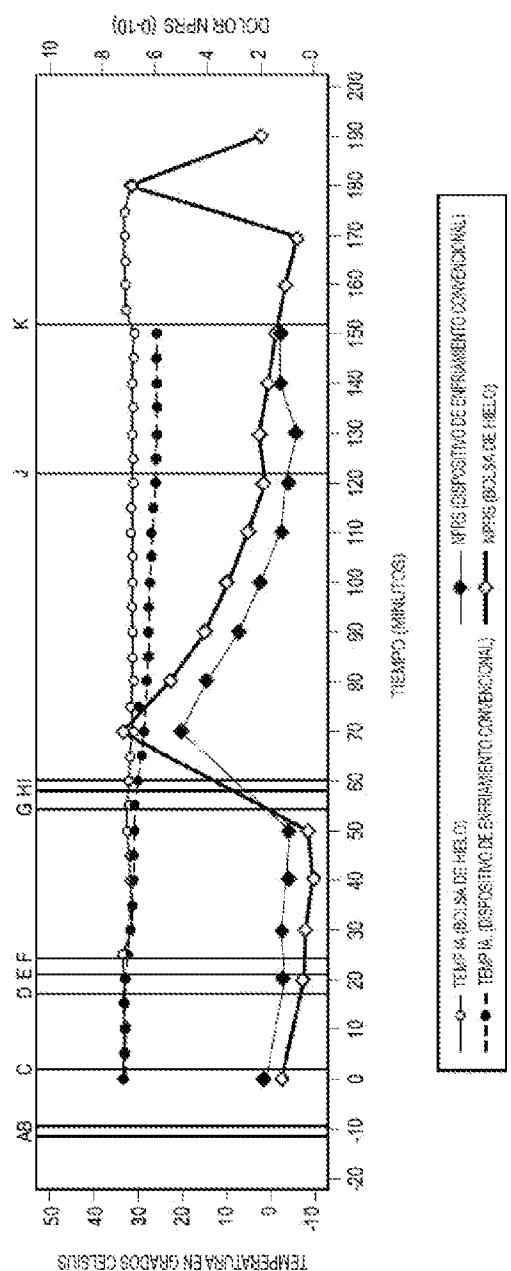


FIGURA 7

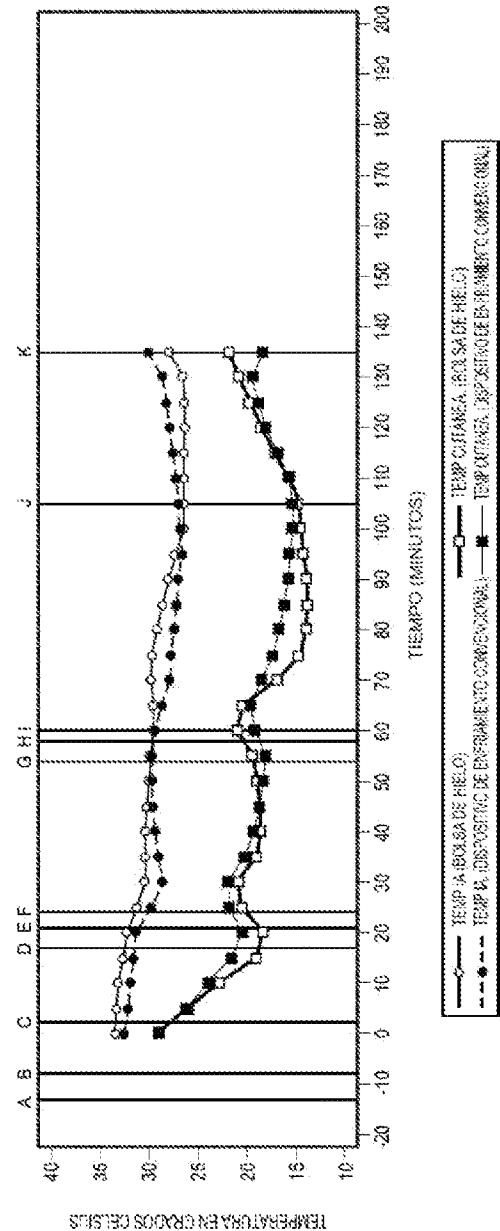


FIGURA 8

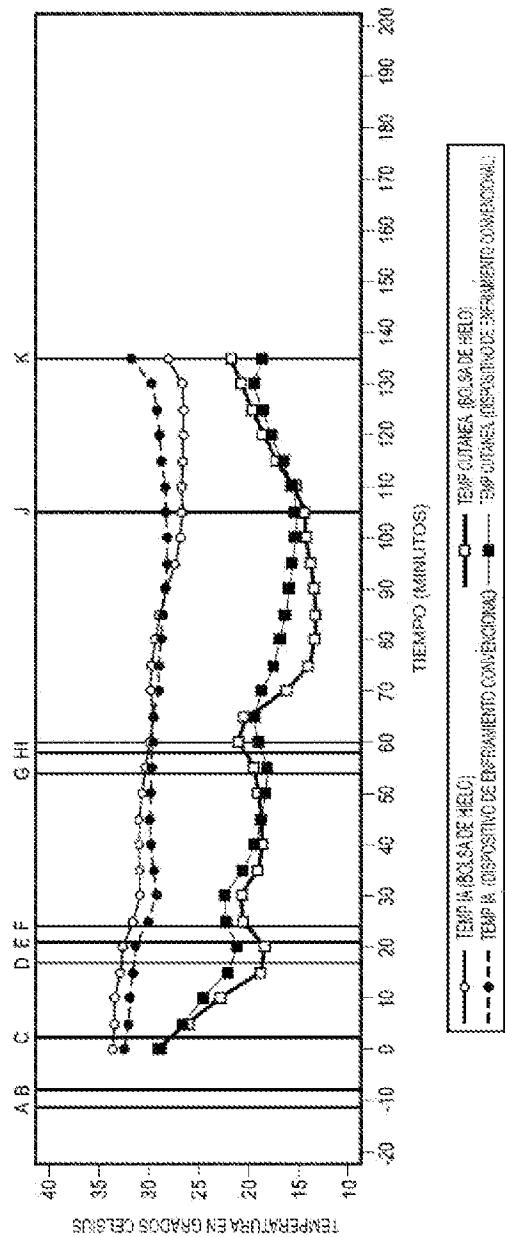


FIGURA 9

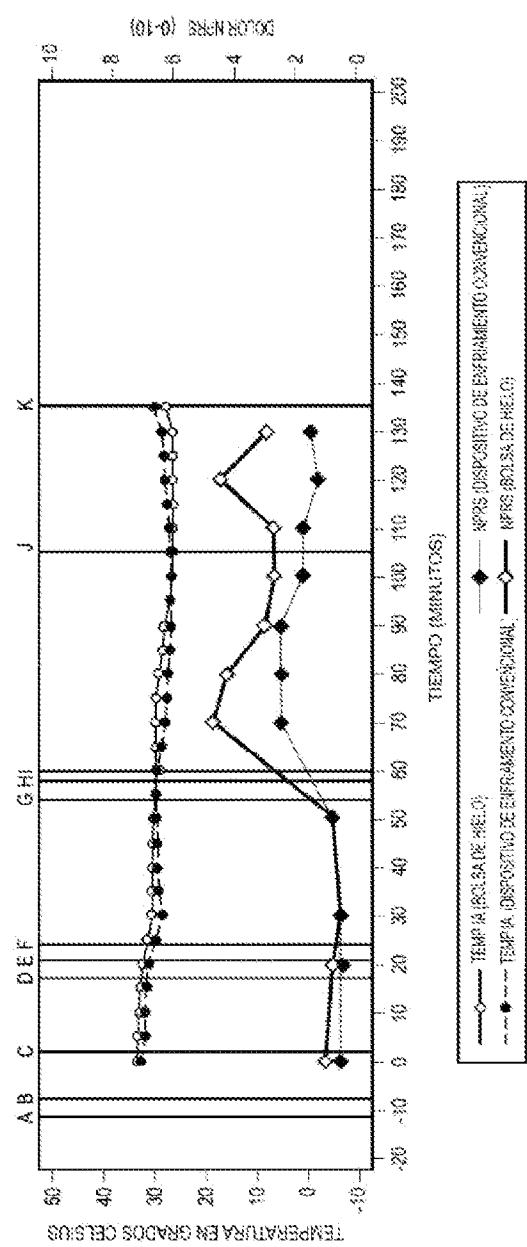


FIGURA 10

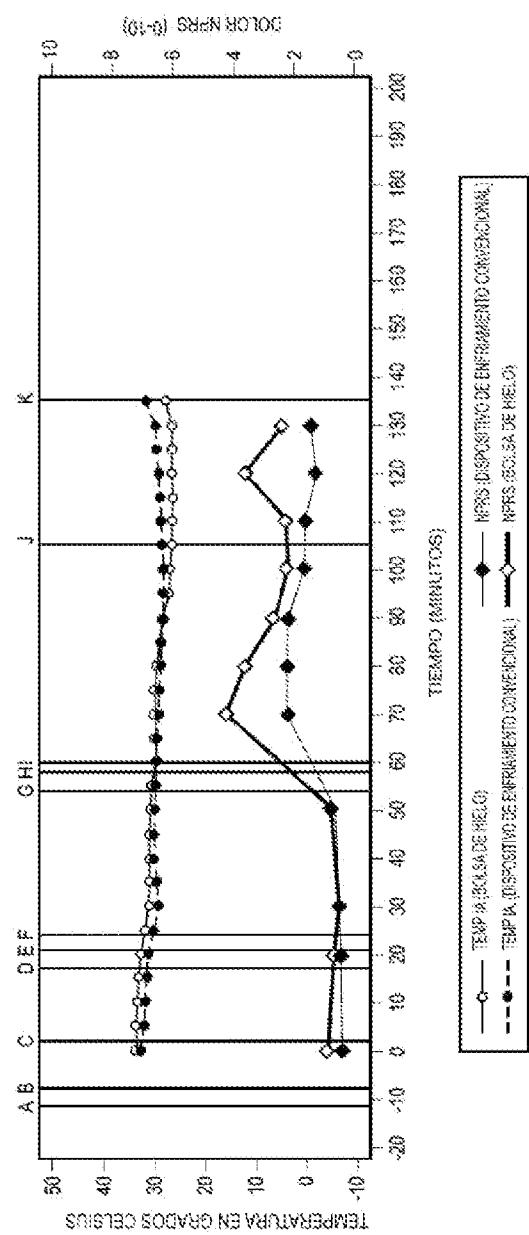


FIGURA 11

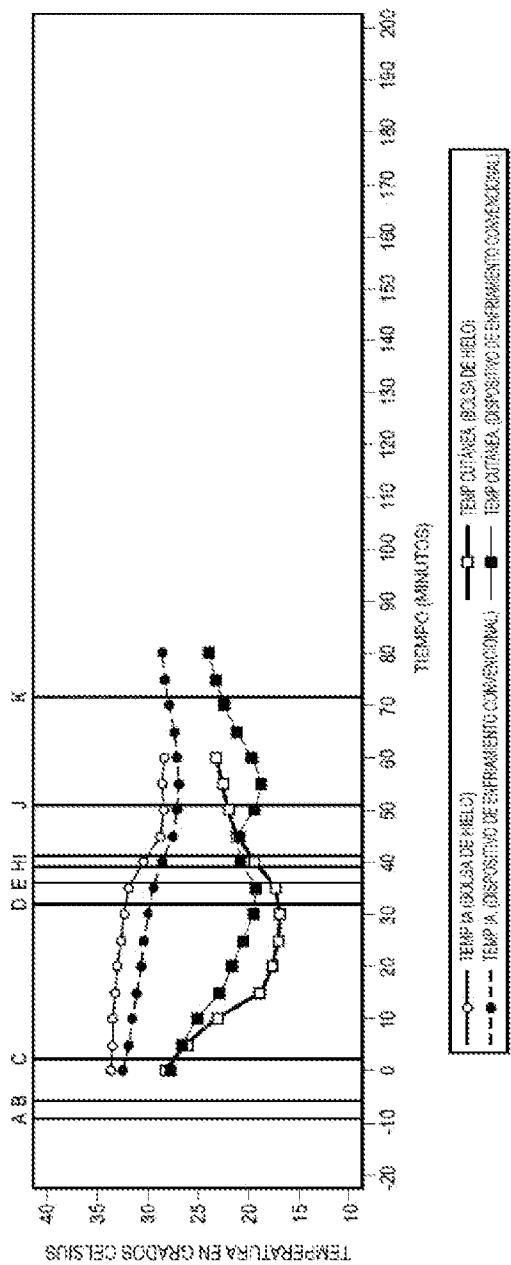


FIGURA 12

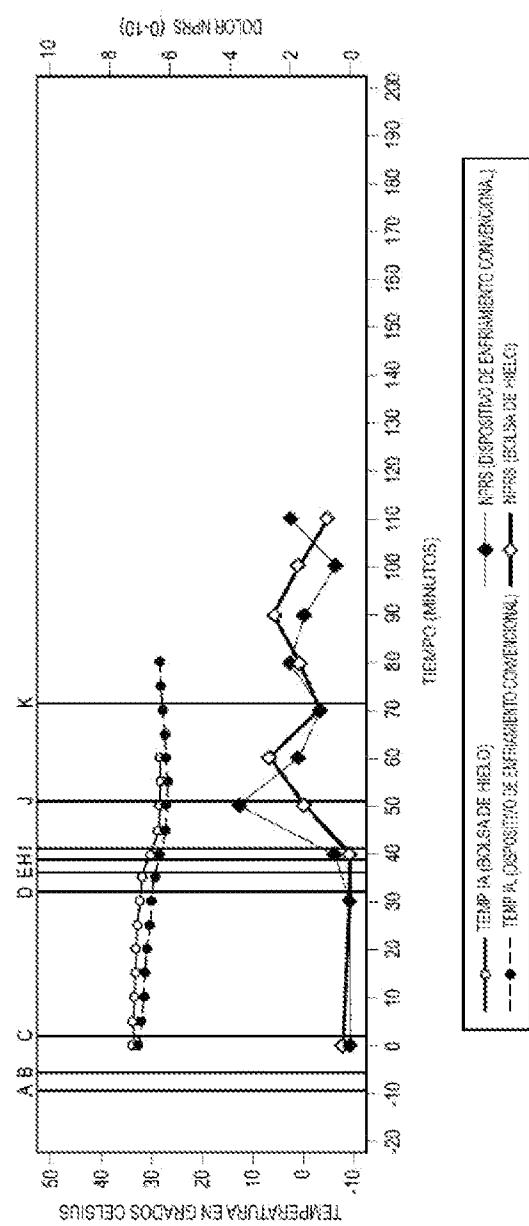


FIGURA 13

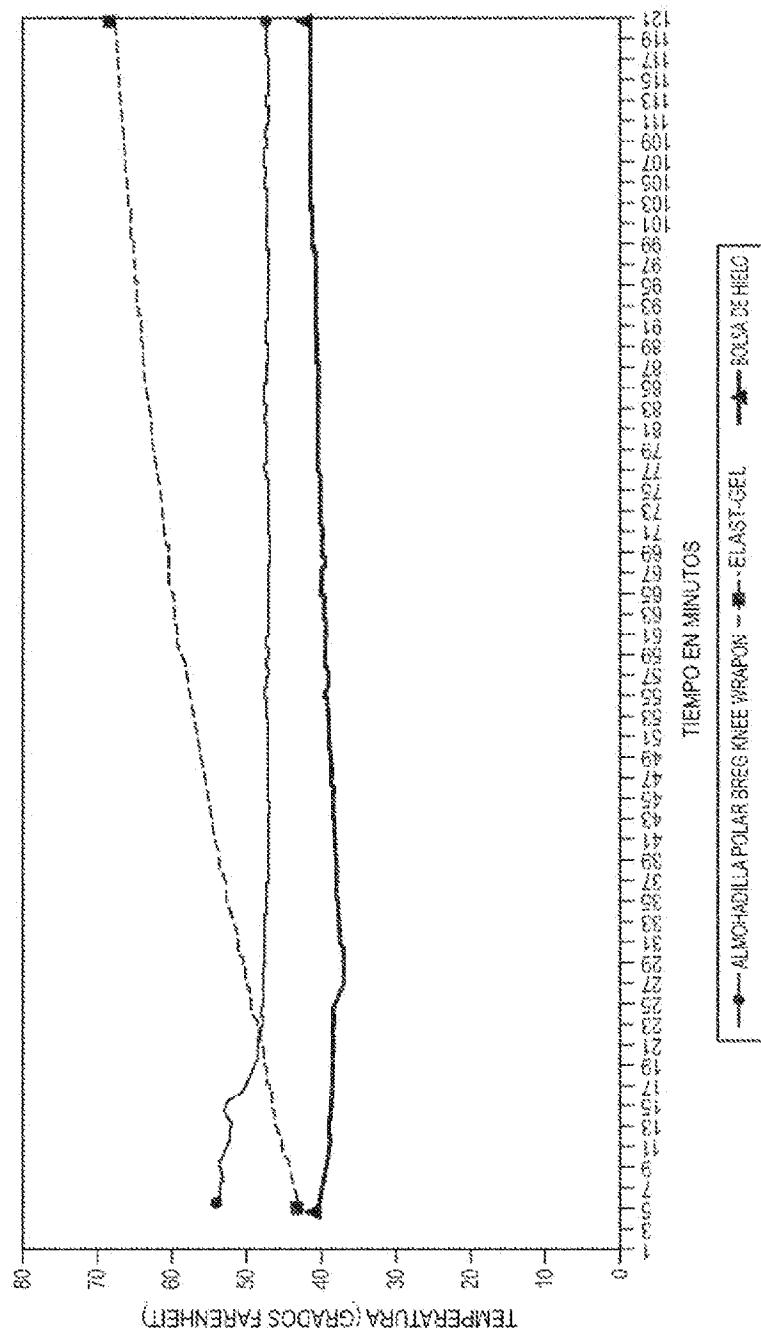


FIGURA 14