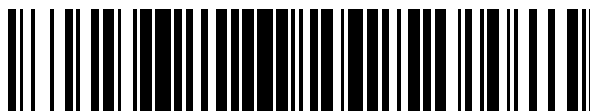


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 377 134**

51 Int. Cl.:
A61F 13/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **05854530 .2**
- 96 Fecha de presentación: **16.12.2005**
- 97 Número de publicación de la solicitud: **1833443**
- 97 Fecha de publicación de la solicitud: **19.09.2007**

54 Título: **Preparación tópica de enfriamiento en forma de parche**

30 Prioridad:
04.01.2005 US 641482 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
22.03.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
22.03.2012

73 Titular/es:
**TEIKOKU PHARMA USA, INC.
1718 RINGWOOD AVENUE
SAN JOSE, CA 95131-1711, US**

72 Inventor/es:
SHUDO, Jutaro

74 Agente/Representante:
Tomas Gil, Tesifonte Enrique

ES 2 377 134 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

Preparación tópica de enfriamiento en forma de parche.

INTRODUCCIÓN

Antecedentes de la invención

5 [0001] La inflamación tisular es el resultado de sucesos fisiológicos interconectados.

La inflamación de la piel, que está asociada al daño tisular, puede ser el resultado de varios trastornos de la piel tal como eczema, psoriasis, dermatitis seborreica, dermatitis de contacto, dermatitis alérgica, etc. La inflamación también está asociada al daño tisular por quemaduras ultravioletas o térmicas, ataque por determinados microorganismos, picaduras de insecto, agujones, etc. La inflamación de estructuras más profundas, músculos, tendones, bursa, y articulaciones, que se asocia con el daño tisular, puede ser el resultado de un traumatismo físico, por ejemplo esguinces, torceduras, contusiones, ejercicio arduo, etc. Dicha inflamación puede dar como resultado bursitis, tendinitis, y dolor muscular.

La inflamación se asocia también al daño tisular que resulta de trastornos metabólicos, tal como la gota, o de trastornos inmunológicos, tal como la artritis reumatoide, o de cambios asociados al envejecimiento, tal como la osteoartritis.

15 [0002] Son síntomas de inflamación el eritema (rojez), edema (hinchazón), calor, dolor, y pérdida de función.

La consecuencia inmediata del daño tisular es la liberación de determinados agentes químicos que son mediadores de la inflamación, es decir, estos materiales evocan y intensifican los sucesos que suponen rojez, hinchazón, dolor y calor.

20 Ejemplos de estos agentes químicos son la histamina, la serotonina y las cininas.

[0003] Actualmente, varias formulaciones de parche tópicos se emplean para aliviar dolores tal como el hombro rígido, dolor de espalda, inflamación, etcétera.

Ingredientes generales activos de estas preparaciones tópicos en forma de parche son el mentol, alcánfor y aceite de menta como un efecto refrescante contraírritante.

25 No obstante, un problema de estos agentes de enfriamiento es su fuerte olor, que puede encontrarse desagradable.

[0004] Por consiguiente, hay un interés continuo por lo tanto en el desarrollo de nuevas composiciones de agente de enfriamiento tópico que podrían tratar eficazmente un sujeto que padezca las condiciones anteriormente mencionadas.

Bibliografía pertinente

30 [0005] Patentes estadounidenses n°. 4,296,255, 4,296,093, 4,230,688, 4,226,988, 4,193,936, 4,153,679, 4,150,052, 4,070,496, 4,070,449, 4,060,091, 4,059,118, 4,034,109, 4,033,994, 4,032,661, 4,020,153, 5,266,592, 4,459,425, 5,773,410, 6,267,974, 6,592,884, 5,959,161, 6,328,982, 6,359,168, 6,214,788, 5,608,119, 6,769,428, 6,455,080, 6,656,456, 6,821,507, 6,740,311, 6,677,391, 6,497,859, 6,769,428 y 6,719,995; patentes japonesas n°. 2004059474; solicitud de patente estadounidense n°. 20040067970.

RESUMEN DE LA INVENCION

[0006] Preparaciones tópicos en forma de parche que contienen un agente de enfriamiento fisiológico inodoro, y métodos para el uso de las mismas se proporcionan.

Las preparaciones tópicos en forma de parche sujeto han sido hechas de una composición de gel adhesiva que está presente en un soporte, donde la composición de gel adhesiva incluye el agente de enfriamiento fisiológico inodoro, un gel de polímero hidrosoluble, agua y un agente de retención de agua.

Al usar las preparaciones tópicos en forma de parche sujeto, las preparaciones tópicos en forma de parche se aplican a una superficie de la piel de un sujeto y se mantienen en el sitio de aplicación durante un periodo temporal suficiente para que una cantidad eficaz de un agente de enfriamiento fisiológico inodoro sea administrado al sujeto.

La invención sujeto encuentra uso en una variedad de aplicaciones.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

[0007]

La Fig. 1 proporciona una vista en sección transversal de una preparación tópica en forma de parche según una

forma de realización de la invención.

Las Figs. 2 y 3 proporcionan representaciones esquemáticas del proceso de fabricación para preparaciones tópicas en forma de parche según una forma de realización de la invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

5 [0008] Preparaciones tópicas en forma de parche que contienen un agente de enfriamiento fisiológico inodoro, y métodos para el uso del mismo se proporcionan.

Las preparaciones tópicas en forma de parche sujeto han sido hechas de una composición de gel adhesiva que está presente en un soporte, donde la composición de gel adhesiva incluye el agente de enfriamiento fisiológico inodoro, un gel de polímero hidrosoluble, agua y un agente de retención de agua.

10 Al usar las preparaciones tópicas en forma de parche sujeto, las preparaciones tópicas en forma de parche se aplican a una superficie de piel de un sujeto y se mantienen en el sitio de aplicación durante un periodo temporal suficiente para que una cantidad eficaz de un agente de enfriamiento fisiológico inodoro sea administrado al sujeto.

La invención sujeto encuentra uso en una variedad de aplicaciones.

15 [0009] Antes de que la presente invención sea descrita en detalle, debe entenderse que esta invención no se limita a las formas de realización particulares descritas, pues tales formas pueden, por supuesto, variar.

También debe entenderse que la terminología aquí usada tiene el propósito de describir formas de realización particulares sólo, y no tiene como objetivo limitar, ya que el alcance de la presente invención sólo estará limitada por las reivindicaciones anexas.

20 [0010] Métodos aquí nombrados se pueden llevar a cabo en cualquier orden de los eventos nombrados que sea lógicamente posible, así como el orden de eventos nombrado.

[0011] A menos que se defina de otra manera, todos los términos científicos y técnicos aquí usados tienen el mismo significado como comúnmente entiende un experto en la técnica a la que pertenece esta invención.

Aunque cualquier método y material similar o equivalente a aquellos aquí descritos también puede usarse en la práctica o prueba de la presente invención, se describen a continuación los métodos y materiales preferidos.

25 **PREPARACIONES TÓPICAS EN FORMA DE PARCHE**

[0012] Como se ha resumido anteriormente, la invención sujeto se refiere a preparaciones tópicas en forma de parche de un agente de enfriamiento fisiológico inodoro.

Las preparaciones tópicas en forma de parche de la invención sujeto se caracterizan por el hecho de tener una cantidad eficaz del agente de enfriamiento fisiológico inodoro presente en una base de adhesivo de gel.

30 La Figura 1 proporciona una representación de una preparación tópica en forma de parche descrita según la invención sujeto.

Como se puede observar en la Figura 1, esta preparación de parche representativa tópica 10 contiene una base adhesiva de gel 12 presente en un soporte 14.

Cada uno de estos componentes es descrito a continuación en mayor detalle.

35 [0013] La base adhesiva de gel que sirve como estrato de retención se compone del agente de enfriamiento fisiológico inodoro que está presente, por ejemplo, disuelto o disperso, y base de gel adhesiva.

Por "agente de enfriamiento fisiológico" se entiende un agente que, en contacto con la piel de un sujeto, imparte una sensación o efecto de enfriamiento al sujeto, en cierto modo análogo al efecto refrescante del mentol.

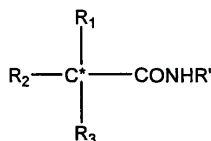
Por "inodoro" se entiende que el olor del agente es menos acre que el olor de mentol.

Nombre químico	Descripción
Mentol	Compuesto natural, olor fuerte
WS-3	Como un casi inodoro
WS-23	Como un casi inodoro

Frescolat ML	Débilmente menta en olor
WS-3:(N-Etil-p-mentano-3-carboxamida), Millennium Chemical	proporcionado por por
WS-23:(2-Isopropil-N,2, 3-trimetilbutiramida), Millennium Chemical	proporcionado por por
Frescolat ML:(-)-Mentil lactato, Reimer)	proporcionado por Haarmann & Reimer)

[0014] En determinadas formas de realización, el agente de enfriamiento es una amida acíclica, donde amidas acíclicas representativas incluyen compuestos de la fórmula:

5



donde

10

R₁, R₂ y R₃ son alquilo C₁-C₅ y juntos proporcionan un total de al menos 3, tal como desde aproximadamente 3-10, incluyendo desde aproximadamente 5-10, átomos de carbono; y R' es alquilo C₁-C₅, hidroxialquilo C₁-C₈ o alquilcarboxialquilo de hasta 8 átomos de carbono.

15

En este grupo R₁ es en formas de realización representativas, metilo, etilo o n-propilo y uno o ambos de R₂ y R₃ se ramifica en una posición alfa o beta en relación al átomo de carbono marcado (*). In formas de realización representativas, el agente de enfriamiento es N, 2,3-trimetil-w-isopropilbutamida (también conocida como WS-23 trimetil isopropil butanamida, CAS#51115-67-4).

[0015] Los compuestos anteriores puede ser producidos usando cualquier protocolo conveniente, donde protocolos representativos son descritos en la patente estadounidense n°. 4,296,255.

20

[0016] Otros agentes de enfriamiento fisiológico inodoros representativos de interés incluyen, pero de forma no limitativa: linalool, geraniol, hidroxicitronelal, WS-3(Millennium Chemical), FlescolatMGA(Haarman & Reimer), FrescolatML(Haarmann & Reimen), PMD38(Takasago), CoolactP(Takasago) y agente de enfriamiento 10(Takasago); y similares.

25

[0017] La cantidad de agente de enfriamiento fisiológico inodoro que está presente en la base de gel adhesiva es una cantidad suficiente para administrar a un sujeto una cantidad eficaz del agente cuando se aplica a una superficie de la piel del sujeto, como se describe con mayor detalle más adelante.

En muchas formas de realización, la cantidad de agente de enfriamiento fisiológico inodoro presente en la base de gel adhesiva varía de aproximadamente 0,1 a 15,0 % porcentaje en peso, a veces de aproximadamente 0,5 a 10,0 % (porcentaje en peso), tal como de aproximadamente 1,0 a 8,0 % (porcentaje en peso) e incluyendo de aproximadamente 2,0 a 7,0 % (porcentaje en peso).

30

[0018] La base de gel adhesiva que incluye el agente, como se ha descrito anteriormente, se compone de una sustancia hidrosoluble de peso molecular alto, agua y un agente de retención de agua.

En formas de realización determinadas, la base de gel adhesiva puede incluir además un cosolvente, por ejemplo, un cosolvente orgánico.

Cada uno de estos componentes es ahora descrito separadamente con mayor detalle.

35

[0019] Sustancias hidrosolubles de peso molecular alto de interés incluyen polímeros hidrosolubles, donde polímeros de interés incluyen, pero de forma no limitativa: gelatina, almidón, agar, manano, ácido algínico, ácido poliacrílico, poliácido de sodio, dextrina, metilcelulosa, metilcelulosa de sodio, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, goma de celulosa, polímero de carboxivinilo, alcohol de polivinilo, polivinilpirrolidona, goma arábica, acacia, goma tragacanto, goma karaya, y copolímero de acrilato de almidón u otros copolímeros de injerto de acrilato sódico de almidón.

40

Sales metálicas de estos, así como los productos de reticulación de estos mediante agentes de reticulación orgánica

o inorgánica, son también de interés.

Estos polímeros hidrosolubles puede utilizarse para obtener las propiedades y características de las otras materias primas usadas en la composición de gel adhesiva, y en la práctica pueden ser usados solos o en combinaciones de 2 o más.

- 5 La cantidad de sustancia(s) hidrosoluble(s) de peso molecular alto presente en la base de gel adhesiva generalmente varía de aproximadamente 0,5 a 20, tal como de aproximadamente 2 a 20 % (porcentaje en peso).

[0020] Mientras cualquier agua conveniente se puede emplear como el componente acuoso, de interés son el agua destilada o el agua de intercambio de ión o similar, que se prefiere en muchas formas de realización de la invención sujeto.

- 10 La cantidad de agua presente en el adhesivo de gel es suficiente para impartir las propiedades físicas deseadas al adhesivo de gel, y para mejorar el hinchamiento de la capa córnea o queratinizada de la piel para así mejorar la permeabilidad o penetración del agente(s) activo(s), donde la cantidad de agua en la composición de gel generalmente varía de aproximadamente 10 a 80%, tal como de aproximadamente 30 a 60% (porcentaje en peso).

- 15 [0021] El agente de retención de agua o agente con agua de las composiciones de gel adhesivas sujeto es cualquier agente que sea capaz de al menos disminuir la volatilización del agua contenida en la base de gel adhesiva de modo que el contenido de agua en la base de gel adhesiva se mantenga al menos a un nivel sustancialmente constante, si no constante, durante el almacenamiento y uso de la preparación.

- 20 Uno o más agentes de retención de agua se pueden emplear en las composiciones sujeto, donde la cantidad de agente de retención de agua presente en la base de gel adhesiva puede variar de aproximadamente 1 a 70%, tal como de aproximadamente 10 a 60% en peso.

Ejemplos de agentes de retención de agua o agentes con agua adecuados incluyen, pero de forma no limitativa: 1 o más tipos de polihídrico o polivalente o azúcares o alcoholes, tal como glicerina, sorbitol, propilenglicol, dietilenglicol, 1,3-butileno glicol, y etilenglicol, y similares.

- 25 [0022] Además, las composiciones de base de gel sujeto pueden también incluir un cosolvente, donde el cosolvente es generalmente un cosolvente orgánico.

Ejemplos de cosolventes de interés incluyen, pero de forma no limitativa: n-metil-2-pirrolidona, DEET, alcohol etílico, alcohol metílico, polietilenglicol (p. ej., polietilenglicol de peso molecular bajo, tal como PEG 600 o inferior, por ejemplo, 500, 400, 300, 200, 100 etc. y mezclas) de los mismos, y miristato de isopropilo, etc. El cosolvente puede estar hecho de un componente simple o estar combinado de dos o más componentes.

- 30 [0023] Además, además de los ingredientes mencionados, varios aditivos que son usados en preparaciones tópicas en forma de parche hidrosolubles normales pueden también ser adecuadamente compuestos como sea necesario, incluyendo sustancias inorgánicas tal como caolín, bentonita, y dióxido de titanio; conservantes tal como parabeno; agentes tensioactivos aniónicos, catiónicos, y no iónicos; agentes de reticulación de aluminio metálico tal como cloruro de aluminio, gel de hidróxido de aluminio seco, y aminoacetato de dihidroxialuminio; aceites tales como aceite de jojoba y aceite de ricino; agentes quelantes tal como EDTA; reguladores del pH tal como ácido málico, ácido tartárico, y diisopropanolamina; alcoholes tal como etanol; agentes de retención de humedad tal como ácido hialurónico, extracto de aloe, y úrea; y otros perfumes y agentes colorantes.

- 40 [0024] El pH de la composición de base de gel es típicamente uno que se encuentra en un intervalo fisiológicamente aceptable, donde el pH típicamente puede variar de aproximadamente 4.0 a 7.0, tal como de aproximadamente 4.0 a 6.0.

[0025] Como se ha mencionado anteriormente, la composición de gel adhesiva con uno o más ingredientes activos está típicamente presente en un soporte o refuerzo.

- 45 El soporte está generalmente hecho de un material flexible que es capaz de ajustarse al movimiento del cuerpo humano e incluye, por ejemplo, varios materiales no tejidos, tejidos, spandex, franela, o un laminado de estos materiales con película de polietileno, película de tereftalato de polietilenglicol, película de cloruro de polivinilo, película de copolímero de acetato de etileno-vinilo, película de poliuretano, y similares.

[0026] Además de la composición de gel adhesiva y la capa de soporte, los parches tópicos sujeto pueden también incluir una película desprendible 16 en la superficie de la capa de gel opuesta al refuerzo que proporciona protección de la capa de gel del entorno.

- 50 La película desprendible puede ser cualquier material conveniente, donde películas desprendibles representativas incluyen poliésteres, tal como PET o PP, y similares.

[0027] En muchas formas de realización, el parche está presente en un embalaje sellado.

Generalmente, el embalaje sellado se fabrica a partir de un material de embalaje que incluye una capa hecha de un material capaz de evitar el paso de la humedad, oxígeno y otros agentes, es decir, el embalaje incluye en un material de barrera de humedad/oxígeno.

5 Cualquier material de barrera adecuado puede ser empleado, donde materiales de barrera de interés incluyen estratos metálicos, por ejemplo, aluminio, donde en muchas formas de realización, la capa de barrera es una capa de aluminio.

Esta capa de barrera tiene un espesor suficiente para proporcionar la función de barrera, donde el espesor típicamente varía de aproximadamente 5 a 15, normalmente de aproximadamente 6 a 10 μm .

10 En muchas formas de realización, el embalaje es un laminado de la capa de barrera en combinación con una o más capas adicionales, por ejemplo, capas poliméricas, capas de papel, etc. Un embalaje con aluminio representativo que se puede utilizar con las preparaciones de parche sujeto es vendido por Dainippon Printing Co., Ltd. (Kyoto, Japón).

[0028] Las preparaciones tópicas en forma de parche pueden ser fabricadas usando cualquier protocolo conveniente.

15 Un protocolo conveniente para la fabricación de los parches sujeto incluye la preparación de una pasta adhesiva de gel mediante la mezcla constante de los ingredientes mencionados y luego cubrir el soporte con la pasta, seguido del corte del producto resultante al tamaño específico para obtener la preparación tópica en forma de parche deseada.

20 La preparación tópica en forma de parche resultante es luego termosoldada, típicamente varias hojas a un embalaje, usando un material de embalaje con un estrato de aluminio, como se describe *supra*, para obtener el parche tópico sellado.

Para una descripción más detallada del protocolo de fabricación, véase la patente estadounidense n°. 5,827,529.

25 [0029] En un protocolo de fabricación representativo, la base usada en la presente invención es producida usando un mezclador para mezclar uniformemente los ingredientes mencionados mediante cualquier protocolo conveniente en una pasta, que es luego esparcida por medio de un distribuidor sobre un material de refuerzo o soporte.

Como se ha indicado anteriormente, el material de soporte puede ser, por ejemplo, papel, o una tela tejida o no tejida hecha de PET o PP o alguna otra fibra de poliéster.

Para protección, la superficie del mismo se cubre luego con una película desprendible de un poliéster tal como PEG o PP.

30 Estos pasos se ilustran en la Figura 2.

35 [0030] Como se describe con más detalle a continuación, en formas de realización representativas las composiciones de hidrogel en forma de parche son autoadhesivas, es decir, inherentemente adhesivas, y así se pueden fijar en una posición sobre la piel dañada, es decir, unidas de manera separable a y/o alrededor de una herida de piel dada, sin el uso de adhesivos adicionales u otros medios para sostener el parche en su sitio más allá de la formulación.

Por ejemplo, la matriz de composición de hidrogel puede ser adhesiva en sí misma.

40 [0031] En formas de realización representativas, las composiciones de hidrogel son adhesivas, como se determina usando el protocolo de medición de resistencia adhesiva Z-0237 de los estándares industriales japoneses (*Japanese Industrial Standards*, JIS) (véase por ejemplo, la solicitud de patente estadounidense con n° de serie 60/615,320 titulada "METHODS AND COMPOSITIONS FOR TREATING SKIN WOUNDS" (Métodos y composición para el tratamiento de heridas de la piel) y presentada el 1 de diciembre de 2004). Una composición de hidrogel dada es considerada adhesiva si al menos detiene una bola de tamaño n°. 3, tal como al menos aproximadamente una bola de tamaño n°. 4, incluyendo al menos aproximadamente una bola de tamaño n°. 5, en este protocolo. en formas de realización determinadas, la composición es suficientemente adhesiva para parar una bola n°. 6 o superior, por ejemplo, bola n°. 7 o superior, por ejemplo, bola n°. 8 o superior, por ejemplo, bola n°. 9 o superior. En formas de realización determinadas, las composiciones sujeto son diferencialmente adhesivas, pues muestran una adhesividad superior para materia no viva, a diferencia de la materia viva.

45 [0032] En determinadas formas de realización otra composición de hidrogel en forma de parche sujeto se puede mantener en una posición fija sobre una piel dañada usando un adhesivo separado tal como un refuerzo adhesivo o similar o una combinación de adhesividad inherente y se puede emplear unos medios de adhesión adicionales separados.

50 [0033] Determinadas composiciones de hidrogel en forma de parche se pueden adaptar y emplear para su uso con la invención sujeto.

5 Composiciones de hidrogel en forma de parche representativas que se pueden adaptar para su uso con la invención sujeto incluyen, pero de forma no limitativa aquellas descritas en las PCT internacionales con número de publicación: WO 02/078757 y WO 02/078756 y las patentes estadounidenses Nos.: 5,120,544, 5,160,328, 5,270,358, 5,423,737, 5,476,443, 5,489,262, 5,501,661, 5,827,529, 6,039,940, 6,096,333, 6,214,374, 6,296,869, 6,348,212, 6,455,065.

[0034] El producto resultante es luego cortado al tamaño específico para obtener la composición de preparación tópica en forma de parche deseada.

10 La forma del parche puede variar, donde formas representativas incluyen cuadrado, rectángulo, óvalo, círculo, etc. El tamaño del parche puede también variar, donde en muchas formas de realización el tamaño varía de aproximadamente 1 a 200 cm², y en muchas formas de realización de aproximadamente 10 a 180 cm², normalmente de aproximadamente 100 a 150 cm², por ejemplo, 140 cm².

El peso de la base en el parche tópico final puede ser de aproximadamente 300 a aproximadamente 1500 g/m², tal como de aproximadamente 600 a aproximadamente 1200 g/m².

15 Esta preparación tópica hidrosoluble en forma de parche es luego empaquetada mediante una soldadura térmica en un material de embalaje que incluye una capa de aluminio para obtener el producto final, como se muestra en la Figura 3.

[0035] Cabe señalar que los protocolos de fabricación anteriores son meramente representativos.

Cualquier protocolo conveniente que sea capaz de producir las preparaciones de parche tópicos sujeto de esta invención, como se ha descrito anteriormente, puede ser empleado.

20

MÉTODOS DE USO DE PREPARACIONES DE PARCHES

[0036] Las preparaciones de parche sujeto encuentran uso en aplicaciones de aplicación tópica de un agente de enfriamiento a un sujeto, particularmente la piel de un sujeto.

En la práctica de la invención, el parche se puede administrar para cualquier sitio tópico conveniente.

25 Sitios tópicos de interés incluyen, pero de forma no limitativa: brazos, pierna, torso, cabeza, etc. El área de superficie que es cubierta por la preparación tópica en forma de parche después de la aplicación debe ser suficiente para proporcionar la cantidad deseada de administración de agente, y en muchas formas de realización varía de aproximadamente 1 a 200 cm², y en muchas formas de realización de aproximadamente 10 a 180 cm², normalmente de aproximadamente 100 a 150 cm², por ejemplo, 140 cm².

30 [0037] En formas de realización representativas, el periodo temporal requerido para entregar la cantidad deseada de agente es generalmente no superior a aproximadamente 48 horas, normalmente no superior a aproximadamente 24 horas.

No obstante, el periodo temporal durante el que la preparación se mantiene en el sitio de aplicación es, en muchas formas de realización, de al menos aproximadamente 30 minutos, normalmente al menos aproximadamente 1 hora.

35 [0038] En la práctica de los métodos sujeto, un parche tópico se puede aplicar una única vez o una pluralidad de veces durante un periodo de tiempo dado, por ejemplo, mientras la condición de enfermedad está siendo tratada, donde el esquema de dosificación cuando una pluralidad de parches se administran durante un periodo de tiempo dado puede ser diario, semanal, bisemanal, mensual, etc.

40 [0039] Los parches y métodos descritos anteriormente encuentran uso en cualquier aplicación en donde se desea la administración de un agente de enfriamiento fisiológico a un sujeto.

Entre otras aplicaciones, la aplicación tópica del agente de enfriamiento

según los métodos sujeto como se describe en este caso es eficaz para tratar inflamación, dolores, etc., incluyendo la enfermedades reseñadas en la sección de introducción de esta aplicación.

45 Generalmente tales sujetos son "mamíferos" o "Mammalia", donde estos términos se usan ampliamente para describir organismos dentro de la clase de los mamíferos, incluyendo los órdenes carnívoro (p. ej., perros y gatos), rodentia (p. ej., ratones, conejillos de Indias, y ratas), y primates (p. ej., seres humanos, chimpancés, y monos).

En muchas formas de realización, los huéspedes serán seres humanos.

[0040] En formas de realización representativas, los métodos sujeto encuentran uso en el tratamiento de una condición de enfermedad.

Por tratamiento se entiende al menos una mejora de los síntomas asociados a la condición patológica que aflige al huésped, donde mejora se usa en un sentido amplio para referirse al menos a una reducción en la magnitud de un parámetro, por ejemplo un síntoma, asociado a la condición patológica tratada, efectos secundarios asociados a la misma.

- 5 Como tal, el tratamiento también incluye situaciones donde la condición patológica, o al menos síntomas asociados a la misma, son completamente inhibidos, por ejemplo, se evita que ocurran, o se detienen, por ejemplo terminados, de manera que el huésped ya no padezca la condición patológica, o al menos los síntomas que caracterizan la condición patológica.

Como tal, el tratamiento incluye tanto la curación como el control de una condición de enfermedad.

10 KITS

[0041] También se proporcionan equipos, donde los kits sujeto al menos incluyen una o más preparaciones tópicas en forma de parche, como se ha descrito anteriormente.

Las preparaciones tópicas en forma de parche sujeto en los kits pueden estar presentes en un embalaje, como se describe *supra*.

- 15 Los parches tópicos de los equipos están típicamente presentes en estuches individuales o recipientes análogos, para preservar la composición de los parches hasta su uso.

Los kits sujeto también incluyen generalmente instrucciones sobre cómo usar los parches, donde las instrucciones típicamente incluyen información sobre dónde aplicar el parche, esquemas de dosificación etc. Las instrucciones son generalmente registradas en un medio de registro adecuado.

- 20 Por ejemplo, las instrucciones pueden imprimirse en un sustrato, tal como papel o plástico, etc. Como tal, las instrucciones pueden estar presentes en los equipos como un prospecto, en la etiqueta del recipiente del equipo o componentes del mismo (es decir, asociadas al empaquetamiento o subempaquetamiento) etc. En otras formas de realización, las instrucciones están presentes como un fichero de datos de almacenamiento electrónico presente en un medio de almacenamiento adecuado legible por ordenador, por ejemplo CD-ROM, disquete, etc.

- 25 [0042] Los siguientes ejemplos comparativos y prácticos se ofrecen a modo de ilustración y no a modo de limitación.

EJEMPLOS

[0043] Ejemplos comparativos y prácticos se dan a continuación, pero el método de fabricación no está limitado por ellos.

I. Preparación de parches tópicos

- 30 [0044] Una preparación tópica en forma de parche de polímero hidrosoluble en el que WS-23 ha sido compuesto en una cantidad de 5% y 7%.

WS-23 se mezcla con los ingredientes listados en la Tabla 1 en uniformidad y ajustados en una pasta, que es luego extendida sobre una tela no tejida de PET en un peso de 1000 g/m²; el producto resultante es luego laminado con una película de PP y luego cortado en 10cm x 14cm.

35

Tabla 1.

	Ejemplo práctico 01	Ejemplo práctico 02
Nombre químico	Concentración (%)	Concentración (%)
Edetato disódico	0,07	0,07
WS-23	5	7
Aceite de ricino	10	15
Metilparabeno	0,15	0,15
Caolín	2	-
D-Sorbitol	20	20
Acido poliacrílico	4,0	6,0

ES 2 377 134 T3

Alcohol polivinílico	1,6	2,0
Acido tartárico	0,5	0,5
Aminoacetato de dihidroxialuminio	0,05	0,06
Poliacrilato de sodio	3,5	3,5
Goma de celulosa	2,5	2,0
Hidroxipropil celulosa	0,3	0,5
Glicerina	15	17
Agua	35,33	26,22
Total	100,0 % (porcentaje en peso)	100,0 %(porcentaje en peso)
PH	4.8	4.5
*: Todos valores se expresan en cuanto a % (porcentaje en peso).		

II. Datos de estabilidad

[0045] Datos de estabilidad en el contenido de WS-23 y resistencia adhesiva de parche en el ejemplo práctico 01.

El experimento fue llevado a cabo en un entorno de 40°C y 75% de humedad.

- 5 Los resultados se muestran en una comparación con el valor inicial, que fue del 100% y se proporcionan en la Tabla 2.

Tabla 2.

	Inicial	1 mes	2meses	4 meses	6 meses
Concentración de WS-23	101,0%	101,0%	99,9%	99,9%	100,2%
Resistencia adhesiva	Bola de acero n°. 4 (2,0 g) detenida	Bola de acero n°. 4 (2,0 g) detenida	Bola de acero n°. 4 (2,0 g) detenida	Bola de acero n°. 4 (2,0 g) detenida	Bola de acero n°. 4 (2,0 g) detenida
* Método de medición de resistencia adhesiva: estándar industrial japonés (JIS) Z-0237					

III. Ensayo de actividad

- 10 [0046] La preparación tópica en forma de parche de WS-23 del ejemplo práctico 01 fue aplicada a pacientes voluntarios que padecen de hombro rígido, dolor de espalda, dolor de fatiga muscular y síndrome del túnel carpiano (CTS) para investigar su eficacia.

[0047] La preparación tópica en forma de parche de WS-23 del ejemplo práctico 01 fue aplicada al área afectada de 4 voluntarios durante 12 horas.

- 15 [0048] El nivel de dolor antes de la aplicación y 30 minutos después de la aplicación fue medido para cada sujeto.

[0049] Los resultados son mostrados a continuación en la Tabla 3.

Tabla 3.

	Iniciales	Desorden	Antes	Después
Paciente 1	JS	Hombro rígido	07	05
Paciente 2	MY	Dolor de espalda	06	04

Paciente 3	TA	Dolor por fatiga muscular	07	02
Paciente 4	SS	CTS	08	06
<p>*Nivel de dolor:</p> <p>10: Incapacitante, debe tener cuidado del dolor.</p> <p>08: Severo, no puede concentrarse y no puede hacer nada excepto cosas simples.</p> <p>06: Moderado, pero capaz de continuar con alguna actividad física.</p> <p>04: Tolerable, se puede ignorar algo.</p> <p>02: Moderado, consciente del transcurso de dolor moderado.</p> <p>00: Sin dolor</p>				

[0050] Es evidente a partir de los resultados y discusión anteriores que la invención sujeto proporciona una nueva e importante composición tópica en forma de parche contrairritante con sensación de enfriamiento, cuya composición ofrece beneficios sobre las formulaciones tópicas actuales, incluyendo la ausencia de olor.

- 5 Como tal, la invención sujeto representa una aportación significativa a la técnica.

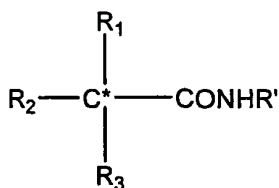
REIVINDICACIONES

1. Preparación tópica en forma de parche que comprende:

una composición de gel adhesiva que comprende un agente de enfriamiento fisiológico inodoro; y
un soporte.

- 5 2. Preparación tópica en forma de parche según la reivindicación 1, donde dicho agente de enfriamiento fisiológico inodoro es una amida acíclica.
3. Preparación tópica en forma de parche según la reivindicación 2, donde dicha amida acíclica es descrita por la fórmula:

10



donde:

15

R', R₁, R₂ y R₃ son alquilo C₁-C₅.

4. Preparación tópica en forma de parche según la reivindicación 3, donde dicha amida acíclica es N,2,3-trimetil-2-isopropilbutanamida.
5. Preparación tópica en forma de parche según la reivindicación 4, donde dicha N,2,3-trimetil-2-isopropilbutanamida está presente en dicha composición de gel adhesiva en una cantidad que varía de aproximadamente el 0,1 al 15,0% (porcentaje en peso).
6. Preparación tópica en forma de parche según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde dicha composición de gel adhesiva comprende:

20

un gel de polímero hidrosoluble;
agua; y

25

un agente de retención de agua.

7. Preparación tópica en forma de parche según la reivindicación 6, donde dicha agua está presente en una cantidad que varía de aproximadamente el 10 al 80% (porcentaje en peso).
8. Preparación tópica en forma de parche según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde dicha composición de gel adhesiva tiene un pH que varía de aproximadamente 4.0 a 7.0.
9. Preparación tópica en forma de parche según la reivindicación 6 que comprende:

30

(a) una composición de gel adhesiva con un pH que varía de aproximadamente 4.0 a 7.0 y comprende:

(i) N,2,3-trimetil-2-isopropilbutanamida en una cantidad que varía de aproximadamente 0,1 a 15,0% (porcentaje en peso);

35

(ii) un gel de polímero hidrosoluble;

(iii) agua en una cantidad que varía de aproximadamente el 10 al 80% (porcentaje en peso); y

(iv) un agente de retención de agua; y

(b) un soporte.

- 40 10. Preparación tópica en forma de parche según la reivindicación 9, donde dicha N,2,3-trimetil-2-isopropilbutanamida está presente en una cantidad que varía de aproximadamente el 0,5 al 10,0% (porcentaje en peso).

11. Preparación tópica en forma de parche según bien la reivindicación 9 o la reivindicación 10, donde dicha agua está presente en una cantidad que varía de aproximadamente el 20 al 70% (porcentaje en peso).
12. Preparación tópica en forma de parche según la reivindicación 11, donde dicha agua está presente en una cantidad que varía de aproximadamente el 30 al 60% (porcentaje en peso).
- 5 13. Preparación tópica en forma de parche según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12, donde dicho pH varía de aproximadamente 4.0 a 6.0.
14. Preparación tópica en forma de parche según la reivindicación 9 que comprende:
- (a) una composición de gel adhesiva con un pH que varía de aproximadamente 4.0 a 6. y que comprende:
 - 10 (i) N,2,3-trimetil-2-isopropilbutanamida en una cantidad que varía de aproximadamente el 0,5 al 10,0% (porcentaje en peso);
 - (ii) un gel de polímero hidrosoluble;
 - (iii) agua en una cantidad que varía de aproximadamente el 30 al 60% (porcentaje en peso);
 - (iv) un agente de retención de agua;
 - 15 (b) un soporte.
15. Kit que comprende:
- (a) una preparación tópica en forma de parche según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14;
 - (b) instrucciones para el uso de dicha preparación.
- 20 16. Kit según la reivindicación 15, donde dicho equipo comprende una pluralidad de dichas preparaciones tópicas en forma de parche.
17. Kit según la reivindicación 16, donde dicha pluralidad de preparaciones tópicas en forma de parche están presentes en recipientes separados.
18. Kit según la reivindicación 17, donde dichos recipientes separados son estuches sellados.

25

