

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 687 970**

51 Int. Cl.:

A61K 31/165 (2006.01)
A61K 8/42 (2006.01)
A61Q 17/00 (2006.01)
A61Q 19/10 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61K 9/70 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.09.2003 PCT/US2003/027742**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.03.2004 WO04021990**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.09.2003 E 03752011 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.07.2018 EP 1539124**

54 Título: **Composiciones y kits para la eliminación de compuestos irritantes de las superficies corporales**

30 Prioridad:

05.09.2002 US 408751 P
13.09.2002 US 410616 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.10.2018

73 Titular/es:

VANDERBILT ROYALTY SUB L.P. (100.0%)
300 Atlantic Street, Suite 600
Stamford, CT 06901, US

72 Inventor/es:

ANGEL, ARTURO;
LITTLE, LARRY;
BLEY, KEITH, R.;
WILCOX, ALLAN, L.;
JAMIESON, GENE y
MUHAMMAD, NAWEED

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 687 970 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

Composiciones y kits para la eliminación de compuestos irritantes de las superficies corporales

5 Campo técnico

La invención se refiere a kits, composiciones y métodos para la eliminación de sustancias dañinas o irritantes de las superficies corporales, en particular a kits que contienen una composición que contiene capsaicina y una composición limpiadora de capsaicina. Tales kits y composiciones encuentran aplicación en la medicina y la salud animal.

10

Antecedentes de la invención

Muchos compuestos son irritantes o dolorosos cuando entran en contacto con las superficies corporales. Los ejemplos incluyen urushioles, que son componentes de roble venenoso, hiedra venenosa, zumaque venenoso y otras resinas de plantas oleosas con propiedades irritantes. Otro ejemplo es la capsaicina. La capsaicina es un componente de los aerosoles de pimienta, y la capsaicina y sus análogos se usan en forma tópica para aliviar el dolor. Incluso a bajas concentraciones (por ejemplo, 0,075% en peso) las preparaciones de capsaicina pueden causar dolor ardiente e hiperalgesia. Este es el efecto buscado en los aerosoles de pimienta, y es un efecto secundario de los tratamientos terapéuticos del dolor. A concentraciones de capsaicina más altas usadas para el tratamiento de algunas dolencias intratables, el dolor inicial que acompaña a la aplicación de la capsaicina se trata con anestesia (ver, por ejemplo, las patentes de Estados Unidos núms. 6,248, 788 y 6,239, 180). El documento EP-A-1 016 403 describe composiciones limpiadoras de la piel que comprenden un producto granulado obtenido por granulación de partículas de un tensioactivo con un aglutinante. El documento US 5,856,361 describe composiciones que contienen capsaicina junto con otro ingrediente destinado a neutralizar la incomodidad resultante de la aplicación de capsaicina en la piel.

25

Breve resumen de la invención

Un aspecto de la invención proporciona un kit, que comprende como componentes empaquetados por separado:

30

- (a) una primera composición que comprende capsaicina para aplicación a una superficie corporal; y
- (b) una segunda composición para limpiar la superficie corporal que comprende una sustancia en la que la capsaicina es soluble, en donde la sustancia comprende polietilenglicol.

35

En algunas modalidades, la segunda composición es una composición en la que la capsaicina tiene una solubilidad de al menos aproximadamente 10 por ciento en peso. En algunas modalidades, la segunda composición es una composición en la que la capsaicina tiene una solubilidad de al menos aproximadamente 20 por ciento en peso. En algunas modalidades, la segunda composición es una composición en la que la capsaicina tiene una solubilidad de al menos aproximadamente 25 por ciento en peso. Las composiciones son útiles para eliminar eficazmente la capsaicina y otras sustancias resinosas o aceitosas irritantes o dolorosas de las superficies corporales de forma rápida y eficaz para minimizar el dolor y la irritación de las sustancias. En ciertas modalidades, la primera composición del kit puede incluir capsaicina en una cantidad suficiente para tratar una afección sensible a capsaicina (por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz), por ejemplo, una concentración entre aproximadamente 0,001 a aproximadamente 60 por ciento en peso, por ejemplo, aproximadamente 0,001 a aproximadamente 1 por ciento en peso, o aproximadamente 0,1 a aproximadamente 15 por ciento en peso o aproximadamente 1 a aproximadamente 10 por ciento en peso; por ejemplo, de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 por ciento en peso. En algunas modalidades, la capsaicina está contenida en un aerosol, loción, emulsión, linimento o gel. En otras modalidades, la capsaicina está contenida en un parche transdérmico. En una de tales modalidades, la capsaicina está presente en el parche transdérmico en una cantidad de aproximadamente 0,64 mg/cm². En algunas modalidades de este aspecto de la invención, la segunda composición del kit contiene polietilenglicol y un polímero espesante de poliacrilato. En algunas modalidades, la segunda composición del kit contiene de aproximadamente 60 a aproximadamente 99 por ciento en peso de polietilenglicol (PEG); aproximadamente 0,1 a aproximadamente 4,0 por ciento en peso de agente espesante de poliacrilato; y el resto es agua; en donde la composición está a un pH entre aproximadamente 6,0 y aproximadamente 8,0. En algunas modalidades, la segunda composición del kit contiene de aproximadamente 84 a aproximadamente 94 por ciento en peso de polietilenglicol; aproximadamente 0,1 a aproximadamente 2 por ciento en peso de agente espesante de poliacrilato; y el resto es agua; en donde la composición está a un pH de aproximadamente 7,0 a 7,5. En modalidades adicionales de este aspecto de la invención, la segunda composición del kit puede contener, además de PEG y un espesante de poliacrilato, aproximadamente 0,005 a aproximadamente 0,05 por ciento en peso de hidroxianisol butilado; y aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,5 por ciento en peso de sales de EDTA/EDTA.

60

En algunas modalidades, el kit incluye una tercera composición que comprende un anestésico.

Los kits de la invención también pueden incluir instrucciones para el uso de la composición de capsaicina y la composición limpiadora.

65

En un aspecto, la invención proporciona un kit que comprende un parche transdérmico que comprende capsaicina y un gel limpiador de capsaicina. El kit también puede proporcionar un anestésico. Por ejemplo, en una modalidad, el parche

transdérmico contiene capsaicina en una cantidad de aproximadamente 0,64 mg/cm² ; un gel limpiador que contiene aproximadamente 84 a aproximadamente 94 por ciento en peso de polietilenglicol, aproximadamente 0,1 a aproximadamente 2 por ciento en peso de agente espesante de poliacrilato, aproximadamente 0,005 a aproximadamente 0,05 por ciento en peso de hidroxianisol butilado, aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,5 por ciento en peso de sales de EDTA/EDTA, y el resto es agua; en donde la segunda composición tiene un pH de aproximadamente 7,0 a 7,7; y una composición que comprende un anestésico. Esta modalidad puede contener además instrucciones de uso.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición para usar en la limpieza de una superficie corporal que se ha puesto en contacto con la capsaicina, que comprende:

- (i) 80 a 99 por ciento en peso de polietilenglicol; y
- (ii) 0,1 a 2,0 por ciento en peso de agente espesante de poliacrilato;

en donde la composición está a un pH de 7,0 a 7,7.

En modalidades, la invención proporciona una composición en la que la capsaicina tiene una solubilidad de al menos aproximadamente 10% p/p, o al menos aproximadamente 20% p/p, o al menos aproximadamente 25% p/p. Algunas modalidades de composiciones proporcionadas por la invención incluyen un componente en el que la capsaicina es soluble, por ejemplo, un componente en el que la capsaicina es soluble en más de aproximadamente 10% p/p, más de aproximadamente 20% p/p o más de aproximadamente 25% p/p, y un agente espesante. En una modalidad, una composición de la invención contiene de aproximadamente 60 a aproximadamente 99 por ciento en peso de polietilenglicol (PEG, por ejemplo, PEG 300). En una modalidad, una composición de la invención contiene de aproximadamente 60 a aproximadamente 99 por ciento en peso de polietilenglicol (PEG, por ejemplo, PEG 300), de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 4 por ciento en peso de agente espesante, y el resto es agua; en donde la composición está a un pH entre aproximadamente 6,0 y aproximadamente 8,0. El agente espesante puede ser un poliacrilato. En otra modalidad, la composición incluye de aproximadamente 84 a aproximadamente 94 por ciento en peso de polietilenglicol (PEG, por ejemplo, PEG 300); aproximadamente 0,1 a aproximadamente 2 por ciento en peso de agente espesante de poliacrilato; y el resto es agua; en donde la composición está a un pH entre aproximadamente 7,0 y aproximadamente 7,7. En una modalidad adicional, la composición incluye de aproximadamente 88 a aproximadamente 92 por ciento en peso de polietilenglicol (PEG, por ejemplo, PEG 300); aproximadamente 0,1 a aproximadamente 2 por ciento en peso de agente espesante de poliacrilato; y el resto es agua; donde la composición está a un pH entre aproximadamente 7,0 y aproximadamente 7,7. En otra modalidad más, la composición incluye aproximadamente 90 por ciento en peso de polietilenglicol (PEG, por ejemplo, PEG 300); aproximadamente 0,1 a aproximadamente 2 por ciento en peso de agente espesante de poliacrilato; y el resto es agua; en donde la composición está a un pH entre aproximadamente 7,0 y aproximadamente 7,7. En aún otra modalidad, la composición incluye de aproximadamente 84 a aproximadamente 94 por ciento en peso de polietilenglicol (PEG, por ejemplo, PEG 300); aproximadamente 1,0 por ciento en peso de agente espesante de poliacrilato; y el resto es agua; en donde la composición está a un pH entre aproximadamente 7,0 y aproximadamente 7,7. En algunas modalidades de la invención, el polietilenglicol comprende PEG 200 o PEG 300.

Las composiciones de la invención también pueden contener, además de PEG y un agente espesante, estabilizador(es). En algunas modalidades, los estabilizadores de la invención incluyen aproximadamente 0,005 a aproximadamente 0,05 por ciento en peso de hidroxianisol butilado; y aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,5 por ciento en peso de sales de EDTA/EDTA. Algunas modalidades que incluyen estabilizadores pueden incluir de aproximadamente 87 a aproximadamente 91 por ciento en peso de polietilenglicol; aproximadamente 0,3 a aproximadamente 1,5 por ciento en peso de agente espesante de poliacrilato; de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,03 por ciento en peso de hidroxianisol butilado; aproximadamente 0,02 a aproximadamente 0,2 por ciento en peso de sales de EDTA/EDTA; y el resto es agua; en donde la composición está a un pH de aproximadamente 7,0 a aproximadamente 7,7. Una modalidad adicional incluye aproximadamente 89,08 por ciento en peso de PEG 300; aproximadamente 1,0 por ciento en peso de agente espesante de poliacrilato; aproximadamente 0,02 por ciento en peso de hidroxianisol butilado; aproximadamente 0,1 por ciento en peso de sales de EDTA/EDTA; y el resto es agua; en donde la composición está a un pH de aproximadamente 7,5.

Se describe un artículo de fabricación para limpiar una superficie corporal que incluye (a) una composición que contiene aproximadamente 84 a aproximadamente 94 por ciento en peso de polietilenglicol (PEG); aproximadamente 0,1 a aproximadamente 2,0 por ciento en peso de agente espesante de poliacrilato; y el resto es agua; en donde la composición está a un pH entre aproximadamente 7,0 y aproximadamente 7,7; y (b) un envase adecuado para dispensar la composición de (a); en donde el envase está etiquetado con instrucciones para el uso de la composición de (a), o el artículo de fabricación incluye instrucciones separadas para el uso de la composición de (a).

Se describe un método para limpiar una superficie corporal que ha sido contactada con una sustancia irritante o dolorosa. En algunas modalidades, el método incluye las etapas de (a) aplicar a la superficie corporal una composición en la que la capsaicina tiene una solubilidad de al menos aproximadamente 10% p/p, o al menos aproximadamente 20% p/p, o al

menos aproximadamente 25% p/p; y (b) eliminar la composición de la etapa (a) de la superficie del cuerpo. En algunas modalidades, el método incluye las etapas de (a) aplicar a la superficie corporal una composición que contiene de aproximadamente 60 a aproximadamente 99 por ciento en peso de polietilenglicol (PEG, por ejemplo, PEG 300); y (b) eliminar la composición de la etapa (a) de la superficie del cuerpo. En algunas modalidades, el método incluye las etapas de (a) aplicar a la superficie corporal una composición que contiene aproximadamente 60 a aproximadamente 99 por ciento en peso de polietilenglicol (PEG, por ejemplo, PEG 300), aproximadamente 0,1 a aproximadamente 4 por ciento en peso de agente espesante, y el resto es agua; en donde la composición está a un pH entre aproximadamente 6,0 y aproximadamente 8,0; y (b) eliminar la composición de la etapa (a) de la superficie del cuerpo. El método puede incluir las etapas de (a) aplicar a la superficie corporal una composición que contiene aproximadamente 80 a aproximadamente 99 por ciento en peso de polietilenglicol, aproximadamente 0,1 a aproximadamente 2 por ciento en peso de agente espesante de poliacrilato y el resto es agua; en donde la composición está a un pH de aproximadamente 7,0 a aproximadamente 7,7; y (b) eliminar la composición de la etapa (a) de la superficie del cuerpo. El método puede incluir las etapas de (a) aplicar a la superficie corporal una composición que contiene aproximadamente 87 a aproximadamente 91 por ciento en peso de polietilenglicol, aproximadamente 0,3 a aproximadamente 1,5 por ciento en peso de agente espesante de poliacrilato, aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,03 por ciento en peso de hidroxianisol butilado, aproximadamente 0,02 a aproximadamente 0,2 por ciento en peso de sales de EDTA/EDTA y el resto es agua; en donde la composición está a un pH de aproximadamente 7,0 a aproximadamente 7,7; y (b) eliminar la composición de la etapa (a) de la superficie del cuerpo.

Todavía un aspecto adicional de la invención incluye una combinación, para usar en un método para el tratamiento del dolor en un individuo en un área del cuerpo afectada por dolor, en donde la combinación comprende:

- (a) una fibra nerviosa aferente que bloquea la anestesia regional para la administración al área afectada;
- (b) un dispositivo para fijar al área afectada, en dicho dispositivo comprende un parche adherente a la piel, el parche incluye un depósito que comprende una formulación terapéutica por lo que dicha formulación se proporciona continuamente a la superficie de la piel durante un período de tiempo predeterminado, en donde dicha formulación comprende capsaicina en una concentración total mayor que aproximadamente 5% a 10% en peso de la formulación, en donde una única administración de dicho parche proporciona alivio significativo de dicho dolor a dicho individuo durante al menos varias semanas; y
- (c) una composición que comprende 80 a 99 por ciento en peso de polietilenglicol; 0,1 a 2,0 por ciento en peso de agente espesante de poliacrilato, en donde la composición tiene un pH de 7,0 a 7,7; para limpiar el área a la que se aplicó el parche.

La presente invención se define en las reivindicaciones anexas. Las materias principales que no están comprendidas en el alcance de las reivindicaciones no forman parte de la presente invención.

Breve descripción de las figuras

La Figura 1 ilustra esquemáticamente el proceso de fabricación para una solución limpiadora.

Descripción detallada de la invención

La invención proporciona kits que contienen un componente que contiene capsaicina, y otro componente para la limpieza de capsaicina, y métodos para su uso. La invención también proporciona composiciones útiles para la limpieza de la piel y otras superficies corporales, por ejemplo, ojos y membranas mucosas, que se han expuesto a compuestos dolorosos o irritantes, y métodos para su uso.

En un aspecto, la invención proporciona kits que incluyen una composición que contiene capsaicina junto con una composición limpiadora de capsaicina en la que la capsaicina es soluble, en donde la composición comprende polietilenglicol. En algunas modalidades, la capsaicina es soluble a al menos aproximadamente 10% p/p, al menos aproximadamente 20% p/p, o al menos aproximadamente 25% p/p en la composición limpiadora de capsaicina. Los kits pueden incluir además una composición que contiene un anestésico, instrucciones y otros componentes opcionales.

En un aspecto, la invención proporciona composiciones para la limpieza de la piel y otras superficies corporales que se han expuesto a una sustancia dolorosa o irritante, la capsaicina. En modalidades, la invención proporciona composiciones en las que la capsaicina es soluble, por ejemplo, en la que la capsaicina tiene una alta solubilidad, que no son tóxicas, y que son fáciles de aplicar y eliminar. En una modalidad, las composiciones no penetran fácilmente en la piel.

En algunas modalidades, las composiciones contienen polietilenglicol, un agente espesante de poliacrilato y agua, a un pH adecuado para uso tópico. En algunas modalidades, las composiciones también pueden contener conservantes tales como un antioxidante y un agente quelante. Las composiciones pueden aplicarse a superficies corporales expuestas a la capsaicina, por ejemplo, mediante un tejido impregnado con la composición, y después se retiran de la superficie corporal, para neutralizar el efecto irritante del compuesto, capsaicina, sobre los ojos, la piel, la fascia y las membranas mucosas.

Se divulgan métodos para eliminar sustancias irritantes o dolorosas de las superficies corporales mediante la aplicación de las composiciones de la invención a la superficie corporal, y después retirándolas. En otro aspecto adicional, la invención proporciona una combinación para usar en métodos para tratar una afección que responde a la capsaicina

mediante la aplicación de capsaicina a una superficie corporal, y después eliminar el exceso de capsaicina. La afección que responde a la capsaicina a tratar es el dolor.

5 Todos los porcentajes y relaciones usados en la presente descripción son en peso de la composición total (es decir, p/p), y todas las mediciones realizadas son a 25 °C, a menos que se indique lo contrario.

I. Composiciones

10 Las composiciones proporcionadas en la presente descripción incluyen un primer componente en el que la capsaicina es soluble, por ejemplo, tiene una alta solubilidad. En algunas modalidades, las composiciones incluyen un segundo componente que actúa como un agente espesante y agua. Si es necesario, el pH se modifica mediante un modificador de pH adecuado a un intervalo apropiado para la aplicación a superficies corporales, es decir, pH no dañino y no irritante. En algunas modalidades, la composición también incluye estabilizadores y/u otros componentes. En algunas modalidades, la composición contiene polietilenglicol a alta concentración y CARBOPOL 1382™ o carbómero similar o agente espesante, que incluye opcionalmente sales de EDTA/EDTA y BHA. En algunas modalidades, las composiciones contienen polietilenglicol, un espesante de poliacrilato y agua, y están sustancialmente libres de otros componentes.

20 En algunas modalidades de la invención, la composición limpiadora está sustancialmente libre de tensioactivo y/o partículas. Por "sustancialmente libre" se entiende que no se añade tensioactivo y/o material en partículas a la composición, y cualquiera de tales componentes está presente, si lo está, solo como trazas de impurezas. Estas modalidades se prestan particularmente a la eliminación de capsaicina de las superficies corporales expuestas, debido a que la superficie ya es extremadamente sensible debido a una afección médica preexistente y cualquier irritación adicional a partir de material particulado, agente tensioactivo u otros aditivos es indeseable. Sorprendentemente, a pesar de la falta de partículas y tensioactivos para ayudar a alcanzar las irregularidades de la piel y ayudar a la limpieza de los componentes oleosos, las composiciones de la invención limpian a fondo las superficies corporales de capsaicina. Se describen composiciones usadas para la eliminación de otros agentes de las superficies corporales, por ejemplo, toxinas (por ejemplo, pesticidas, toxinas animales), productos químicos domésticos (por ejemplo, pintura, barniz) y similares. Como se muestra en el Ejemplo 6, los componentes de la solución limpiadora típicamente no penetran en el estrato córneo. A modo ilustrativo y no limitativo, se describirán diversos aspectos de las composiciones con mayor detalle.

30 A. Agente solubilizante de capsaicina

Se proporcionan composiciones que pueden aplicarse a una superficie corporal que ha estado expuesta a una sustancia irritante o dolorosa, la capsaicina. Estas composiciones pueden describirse en la presente descripción como "composiciones limpiadoras" y, cuando la sustancia irritante o dolorosa es capsaicina, "composiciones limpiadoras de capsaicina". Como se usa en la presente descripción, una composición "limpia" una superficie corporal de una sustancia dolorosa o irritante, o es una "composición limpiadora", si, cuando la composición se aplica a una superficie corporal que ha estado expuesta a una sustancia dolorosa o irritante, eliminada después de la superficie del cuerpo, una parte sustancial de la sustancia dolorosa o irritante también se elimina de la superficie del cuerpo. Sin estar limitados por la teoría, las composiciones pueden limpiar una superficie corporal cuando, al aplicarse a la superficie corporal expuesta, la composición actúa disolviéndose o mezclándose con la sustancia irritante o dolorosa sin penetrar significativamente en la piel u otra superficie corporal, y luego puede eliminarse de la superficie corporal, eliminando así una porción sustancial de la sustancia dolorosa o irritante.

45 La invención comprende composiciones que contienen un componente en el que la capsaicina es soluble; en algunas modalidades, el componente es uno en el que la capsaicina tiene una alta solubilidad (es decir, mayor que 10% p/p, o mayor que 20% p/p, mayor que 25% p/p). Los ejemplos no limitantes de sustancias en las que la capsaicina puede tener una alta solubilidad incluyen alcoholes monovalentes inferiores (por ejemplo, C1-C4) y glicoles y polioles de bajo peso molecular, incluyendo propilenglicol, polietilenglicol (por ejemplo, 200-600 g/mol), polipropilenglicol (por ejemplo, 425-2025 g/mol), glicerol, butilenglicol, 1,2,4-butanotriol, ésteres de sorbitol, 1,2,6-hexanotriol, etanol, isopropanol, butanodiol, éter propanol, éteres etoxilados, éteres propoxilados y combinaciones de los mismos.

50 El componente de la invención en el que la capsaicina tiene una alta solubilidad comprende polietilenglicol (PEG). El polietilenglicol es un polímero de adición de óxido de etileno y agua, representado por la fórmula:



60 donde n representa el número promedio de grupos oxietileno. Existe una amplia variedad de PEG y derivados de los mismos, y la elección del PEG, de los PEG o sus derivados para ser usados en las lociones de la invención está dirigida principalmente por consideraciones de viscosidad; la viscosidad deseada depende del tipo de loción, gel, crema, linimento o aerosol a formular (ver la sección de viscosidad). Por lo tanto, los PEG adecuados útiles en las modalidades de la invención incluyen, por ejemplo, PEG 200-600. En algunas modalidades de la invención, se usa PEG 300. El PEG 300 tiene un peso molecular promedio de 300 y un n promedio = 6. Otros PEG pueden usarse en modalidades de la invención. Los ejemplos no limitantes incluyen PEG 200 y PEG 400. Se puede usar PEG que está sustancialmente libre de etanol y/o metanol. Se puede proporcionar PEG (por ejemplo, PEG 300) en las composiciones a una concentración de, por ejemplo, aproximadamente 60 a aproximadamente 99,9 por ciento en peso, o aproximadamente 80 a aproximadamente

95 por ciento en peso, o aproximadamente 84 a aproximadamente 94 por ciento en peso, o aproximadamente 87 a aproximadamente 91 por ciento en peso, o aproximadamente 89 por ciento en peso. Sorprendentemente, se encontró que PEG 300

5 a 90% p/p en agua retiene casi la misma solubilidad para la capsaicina que el PEG 300 puro (27,0% vs 27,5% de solubilidad de la capsaicina, respectivamente, ver el Ejemplo 2).

B. Espesante

10 Los espesantes adecuados para usar en las composiciones de la presente invención incluyen polímeros de poliácido reticulados, polímeros de ácido carboxílico, polímeros de poliácridamida y mezclas de los mismos. Ejemplos de espesantes son agentes espesantes poliméricos que incluyen copolímeros de ácido acrílico/acrilato de etilo y los polímeros de carboxivinilo comercializados por B.F. Goodrich Company bajo la marca comercial de resinas CARBOPOL. Tales resinas se describen, por ejemplo, en las patentes de Estados Unidos núms. 5,288,814 y 5,468,814, y en Amjad y otros, Carbomer Resins: Past, Present and Future Cosmetics & Toiletries 107 (1992), págs. 81-85. Estas resinas consisten esencialmente en un polímero reticulado de polialquenoil poliéter soluble en agua coloidalmente de ácido acrílico reticulado con 0,75% a 2,00% de un agente de reticulación tal como, por ejemplo, polialil sacarosa o polialil pentaeritritol. Los ejemplos incluyen Carbopol 934, Carbopol 940, Carbopol 950, Carbopol 980, Carbopol 951 y Carbopol 981. También son adecuados para su uso en la presente invención los polímeros reticulados hidrófobamente modificados de ácido acrílico que tienen propiedades anfipáticas disponibles bajo el nombre comercial Carbopol 1382, Carbopol 1342 y Pemulen TR-1 (Designación CFTA: Polímero reticulado de acrilatos/acrilato de alquilo 10-30). Carbopol 1382 es un polímero de CARBOPOL ilustrativo que se usa en algunas modalidades de la invención. Ver, por ejemplo, la patente de Estados Unidos núm. 6,133,212. Otros polímeros de poliácridatos no iónicos reticulados útiles y polímeros de poliácridatos catiónicos reticulados se describen en la patente de Estados Unidos núms. 5,100,660; 4,849,484; 4,835,206; 4,628,078; 4,599,379; y EP 228,868, a Farrar y otros, publicado el 15 de julio de 1987.

25 Otros espesantes también se pueden usar en la invención, e incluyen acacia, agar, ácido algínico, monoestearato de aluminio, atapulgita (activada o coloidal activada), bentonita, bentonita purificada, bentonita magmática, carbómeros 910, 934, 934P, 940, 941 y/o 1342, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa sódica 12, carragenina, celulosa microcristalina, dextrina, gelatina, goma guar, ácido hialurónico, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, silicato de aluminio magnesio, metilcelulosa, pectina, óxido de polietileno, alcohol polivinílico, povidona, alginato de propilenglicol, dióxido de silicio, dióxido de silicio coloidal, alginato de sodio, tragacanto, goma de xantano, silicatos de aluminio y otros espesantes conocidos en la técnica; ver, por ejemplo, la patente de Estados Unidos núm. 4,387,107, Lochhead y otros, Cosmetics & Toiletries 108:95-135 (1993), and USP24/NF19 U.S. Pharmacopeia/National Formulary, pag. 2405 (1999).

35 El espesante está presente en una concentración suficiente para proporcionar la viscosidad adecuada a la composición para facilitar la aplicación y eliminación de la piel y otras superficies corporales. La viscosidad proporcionada por el espesante, en combinación con el polietilenglicol, agua, y opcionalmente otros componentes de la composición, puede estar en el intervalo de, por ejemplo, un mínimo de aproximadamente 100, o aproximadamente 300, o aproximadamente 700, o aproximadamente 2000, o aproximadamente 4000 centipoises (cps) hasta un máximo de aproximadamente 500, o aproximadamente 700, o aproximadamente 1000, o aproximadamente 5000, o aproximadamente 8000 cps. La viscosidad deseada depende del tipo de aplicación. En algunas modalidades, la composición comprende una loción a aplicar frotando y/o restregando, que es preferentemente de una viscosidad de aproximadamente 4000 a aproximadamente 8000 cps. En otras modalidades, la composición comprende una preparación menos viscosa que puede aplicarse mediante atomización, que es preferentemente de una viscosidad de aproximadamente 100 a aproximadamente 1000 cps. Otras modalidades de viscosidad intermedia entre el aerosol y la loción también pueden ser útiles. El porcentaje de espesante en la composición depende del tipo de PEG usado (por ejemplo, PEG 200, 300 o 400) y el porcentaje de PEG. La cantidad de carbómero a usar está determinada por la viscosidad deseada, que a su vez depende de la viscosidad intrínseca del carbómero. La viscosidad intrínseca depende de la fuerza iónica, el pH y el tipo de electrolito presente. En algunas modalidades, un polímero de poliácridato, por ejemplo, CARBOPOL 1382™ comprende, por ejemplo, aproximadamente 0,1 a aproximadamente 8 por ciento en peso, o aproximadamente 0,1 a aproximadamente 2 por ciento en peso, o aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1,5 por ciento en peso, o aproximadamente 0,3 a aproximadamente 1,5 por ciento en peso, o aproximadamente 1,0 por ciento en peso, de la composición.

55 C. Estabilizadores

60 Las composiciones de la invención pueden incluir opcionalmente uno o más componentes que actúan como estabilizadores. Los estabilizantes útiles en las composiciones son materiales que ayudan a asegurar una composición estable y/o previenen el crecimiento de bacterias. Las medidas de estabilidad incluyen, por ejemplo, el mantenimiento de la viscosidad a lo largo del tiempo, el mantenimiento del pH a lo largo del tiempo o el mantenimiento de la apariencia, la homogeneidad y/o el color a lo largo del tiempo. Un estabilizador puede ser uno o más de un antioxidante, un quelante, un antibacteriano o cualquier otro agente que actúe para mantener las características deseadas de la composición a lo largo del tiempo. Los estabilizantes adecuados incluyen hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), edetato disódico, metilparabeno, butilparabeno, propilparabeno, alcohol bencílico, ácido sórbico, imidaurea, timerosal, galato de propilo, fosfato de sodio (monobásico y/o dibásico) y ácido cítrico.

65

Un ejemplo de un antioxidante para usar en las composiciones de la invención es BHA, a aproximadamente, por ejemplo, 0,005 a aproximadamente 0,1 por ciento en peso, o aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,05 por ciento en peso, o aproximadamente 0,01 a 0,03 por ciento en peso, o aproximadamente 0,02 por ciento en peso. Los agentes quelantes adecuados incluyen ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), como EDTA disódico, edetato cálcico disódico, EDTA trisódico, EDTA tetrasódico o EDTA dipotasio. Uno o más agentes quelantes, por ejemplo, EDTA dihidrato disódico, se pueden incluir opcionalmente en la composición en cantidades de, por ejemplo, 0,005 a aproximadamente 1 por ciento en peso, o aproximadamente 0,02 a aproximadamente 0,2 por ciento en peso, o aproximadamente 0,1 por ciento en peso. En algunas modalidades, se puede incluir un tampón fisiológico, por ejemplo, fosfato de sodio, ya sea monobásico o dibásico, o ambos, en la composición como un estabilizador que actúa como un tampón para estabilizar el pH a lo largo del tiempo. Para la forma monobásica, las cantidades pueden ser, por ejemplo, aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1,5 por ciento en peso, o aproximadamente 0,2 a aproximadamente 1 por ciento en peso, o aproximadamente 0,3 a aproximadamente 0,7 por ciento en peso, o aproximadamente 0,5 por ciento en peso. Para la forma dibásica, las cantidades pueden ser, por ejemplo, aproximadamente 0,2 a aproximadamente 2 por ciento en peso, o aproximadamente 0,4 a aproximadamente 1,5 por ciento en peso, o aproximadamente 0,6 a aproximadamente 1,2 por ciento en peso, o aproximadamente 0,8%.

Se pueden añadir opcionalmente otros estabilizadores a las composiciones de la invención; ver, por ejemplo, las patentes de Estados Unidos núms. 6,013,270 y 6,390,291.

20 D. Agua

Los componentes de la composición se mezclan con agua para producir una composición de la viscosidad deseada. En general se prefiere usar agua que se purifica por procesos tales como desionización u ósmosis inversa, para mejorar las consistencias de las formulaciones lote a lote, reduciendo o eliminando los sólidos disueltos en el suministro de agua. La cantidad de agua en la composición variará, dependiendo de las cantidades de los otros componentes de la composición.

E. Modificador de pH

El pH de la composición afecta su potencial para la irritación de la superficie corporal a la que se aplica, así como, en algunas modalidades, que afecta el hinchamiento de un espesante que contiene grupos carboxilo por desprotonación de los grupos carboxilo. Si es necesario, puede usarse un modificador de pH para ajustar el pH de la composición a un pH dentro de un intervalo adecuado. Un modificador de pH es un compuesto que ajustará el pH de una composición a un valor de pH más bajo, por ejemplo, un valor de pH más ácido, o a uno más alto, por ejemplo, un valor de pH más básico. Los modificadores de pH adecuados incluyen, por ejemplo, HCl, bases orgánicas (tales como trietanolamina), hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o hidróxido de amonio. En modalidades en las que el agente espesante es un polímero de poliácrilato, el modificador de pH puede ser, por ejemplo, hidróxido sódico, para neutralizar el polímero.

La composición puede estar a cualquier pH que no cause daño o irritación a las superficies corporales a las que se aplica la composición de la manera y duración previstas. Los ejemplos de pH adecuados incluyen, por ejemplo, entre aproximadamente 6,0 a aproximadamente 8,0, o entre aproximadamente 7,0 a aproximadamente 7,7, o aproximadamente 7,5.

F. Otros ingredientes opcionales

Las composiciones de la presente invención pueden contener una amplia gama de componentes opcionales adicionales. Estos dependen del uso previsto de la composición. Por ejemplo, si el uso previsto incluye la limpieza del fondo de saco de los ojos, la composición es preferentemente isotónica con respecto a los fluidos del ojo y estéril. Una solución que es isotónica para el ojo se caracteriza por osmolalidades de aproximadamente 270 a aproximadamente 330 mOsm/kg. La osmolalidad de la solución de la invención puede ajustarse por medio de cloruros y/o bicarbonatos de sodio o potasio, lactato de sodio, dextrosa y manitol. Las composiciones para usar en el ojo pueden incluir opcionalmente otros componentes que son elementos que existen naturalmente del fluido lagrimal, tales como proteínas, enzimas, lípidos y metabolitos. Ver, por ejemplo, la patente de Estados Unidos núm. 4,911,933. Debido a que la composición se aplica en el ojo, la composición debe ser estéril.

Otros componentes opcionales de la composición que pueden añadirse, dependiendo del uso previsto, incluyen, por ejemplo, tensioactivos, jabón de naftol (disponible comercialmente como FELS-NAPHTHA™), un agente refrescante, un componente de fragancia, un agente calmante o cicatrizante de la piel y/o gránulos de polietileno para ayudar a la composición a alcanzar las irregularidades de la piel (usada, por ejemplo, para ayudar a eliminar sustancias irritantes de la piel, tales como urushioles del roble venenoso, hiedra y zumaque). Los tensioactivos incluyen, por ejemplo, lauril sarcosinato sódico, lauril sulfato sódico, nonoxinol 9 y otros tensioactivos de cadena larga. Los ejemplos de agentes refrescantes útiles para la presente invención incluyen mentol, lactato de mentilo, mentilglicerol, salicilato de mentilo, acetal de glicerina y mentona, alcohol y borneyos tales como 1-mentol, dl-mentol, d-alcanfor, dl-alcanfor, d-borneol y dl-borneol. También pueden usarse extractos vegetales que contienen uno o más de estos compuestos, por ejemplo, aceite de menta, extracto de menta, Perilla frutescens Britton var. extracto de acuta Kudo, extracto de árbol de alcanfor y extracto de lavanda. Los ejemplos de otros agentes refrescantes útiles incluyen carbonatos asimétricos, tiocarbonatos y uretanos, carboxamidas N-sustituidas, ureas u óxidos de fosfina, como se describe en J. Cosmet. Chem., vol. 29, pág. 185 (1978).

Estos agentes refrescantes se pueden usar solos o en cualquier combinación de los mismos. El componente refrescante se incorpora preferentemente en la composición en una proporción de aproximadamente 0,001, 0,005, 0,02, 0,05, 0,1, 0,5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10% en peso, a aproximadamente 0,005, 0,02, 0,05, 0,1, 0,5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12 o 14% en peso. Los agentes refrescantes se describen adicionalmente, por ejemplo, en las patentes de Estados Unidos núms. 6,277,385 y 6,203,804. Las fragancias son sustancias aromáticas que pueden impartir un aroma estéticamente agradable a las composiciones de la invención. Las fragancias típicas incluyen materiales aromáticos extraídos de fuentes botánicas (por ejemplo, pétalos de rosa, flores de gardenia, flores de jazmín, etc.) que se pueden usar solos o en combinación para crear aceites esenciales. Una o más fragancias pueden incluirse opcionalmente en la composición en una cantidad que varía de aproximadamente 0,001, 0,005, 0,02, 0,05, 0,1, 0,5, 2, 3 o 4% en peso a aproximadamente 0,005, 0,02, 0,05, 0,1, 0,5, 2, 3, 4 o 5% en peso. Los agentes de fragancia se describen adicionalmente, por ejemplo, en la patente de Estados Unidos núm. 6,428,772. Las composiciones de la presente invención pueden comprender además un componente calmante de la piel o de curación de la piel. Los componentes calmantes o curativos de la piel adecuados para su uso en la presente invención incluyen, por ejemplo, derivados del ácido panthenoico (que incluyen, por ejemplo, pantenol, dexpanthenol, etilpantenol), aloe vera, alantoína, bisabolol y glicirricinato dipotásico. El agente calmante de la piel o de curación de la piel se puede añadir a la presente composición en una proporción de aproximadamente 0,05, 0,1, 0,5, 2, 3, 4, 5, 7, 10, 15, 20 o 25% en peso a aproximadamente 0,1, 0,5, 2, 3, 4, 5, 7, 10, 15, 20, 25 o 30% en peso. El CTFA Cosmetic Ingredient Handbook, Séptima Edición, 1997 y la Octava Edición, 2000, describen una amplia variedad de otros ingredientes cosméticos y farmacéuticos usados comúnmente en composiciones para el cuidado de la piel que son adecuados para usar en las composiciones de la presente invención. Ejemplos de estas clases funcionales descritas en esta referencia incluyen: absorbentes, abrasivos, agentes antiapelmazantes, agentes antiespumantes, aglutinantes, aditivos biológicos, agentes tampón, agentes de carga, aditivos químicos, colorantes, componentes de fragancias, humectantes, agentes opacificantes, plastificantes, propulsores, agentes reductores, agentes acondicionadores de la piel (emolientes, humectantes, misceláneos y oclusivos), protectores de la piel, agentes solubilizantes y agentes de suspensión (no tensioactivos).

25 G. Combinaciones

Las combinaciones ilustrativas de componentes para composiciones limpiadoras incluyen, por ejemplo, composiciones que contienen polietilenglicol, un agente espesante y agua, donde la composición puede contener, por ejemplo, aproximadamente 60 a aproximadamente 99 por ciento en peso de polietilenglicol (PEG, por ejemplo, PEG 300); aproximadamente 0,1 a aproximadamente 4 por ciento en peso de agente espesante de poliacrilato; y el resto es agua; donde la composición está a un pH entre aproximadamente 6,0 y aproximadamente 8,0. Otro ejemplo de una combinación que puede usarse en la invención es una combinación que contiene aproximadamente 84 a aproximadamente 94 por ciento en peso de PEG (por ejemplo, PEG 300); aproximadamente 0,1 a aproximadamente 2 por ciento en peso de agente espesante de poliacrilato; y el resto es agua; donde la composición está a un pH de aproximadamente 7,0 a aproximadamente 7,7. La última composición puede contener además un estabilizador; por ejemplo, aproximadamente 0,005 a aproximadamente 0,05 por ciento en peso de hidroxianisol butilado; y aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,5 por ciento en peso de sales de EDTA/EDTA. En otra modalidad, la composición puede contener de aproximadamente 87 a aproximadamente 91 por ciento en peso de PEG (por ejemplo, PEG 300); aproximadamente 0,3 a aproximadamente 1,5 por ciento en peso de agente espesante de poliacrilato; de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,03 por ciento en peso de hidroxianisol butilado; aproximadamente 0,02 a aproximadamente 0,2 por ciento en peso de sales de EDTA/EDTA; y aproximadamente 9 a aproximadamente 13 por ciento en peso de agua; donde la composición está a un pH de aproximadamente 7,0 a aproximadamente 7,7. En una modalidad adicional, la composición puede contener aproximadamente 89,08 por ciento en peso de PEG 300; aproximadamente un 1,0 por ciento en peso de agente espesante de poliacrilato; aproximadamente 0,02 por ciento en peso de hidroxianisol butilado; aproximadamente 0,1 por ciento en peso de edetato disódico; y el resto es agua; donde la composición está a un pH de aproximadamente 7,5. En una modalidad adicional, la composición es de aproximadamente 87 a aproximadamente 91 por ciento en peso de PEG (por ejemplo, PEG 300); aproximadamente 0,3 a aproximadamente 1,5 por ciento en peso de agente espesante de poliacrilato; de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,03 por ciento en peso de hidroxianisol butilado; aproximadamente 0,02 a aproximadamente 0,2 por ciento en peso de sales de EDTA/EDTA; y aproximadamente 9 a aproximadamente 13 por ciento en peso de agua; donde la composición está a un pH de aproximadamente 7,0 a aproximadamente 7,7.

H. Envases y empaques para la composición

55 La composición puede proporcionarse en cualquier envase adecuado conocido en la técnica o evidente para el experto en la técnica. Ejemplos de envases para la composición incluyen toallas o toallitas en las que la composición está impregnada o dispersa, o envases que contienen la composición y a partir de los cuales se puede dispensar la composición. Dichos envases pueden comprender elementos para la dispensación conveniente de la composición, tal como se describe, por ejemplo, en la patente de Estados Unidos núm. 6,013,270. En algunas modalidades, la composición puede proporcionarse impregnada en un sustrato poroso (por ejemplo, toallita), tal como se describe, por ejemplo, en la patente de Estados Unidos núm. 6,015,763. El envase puede estar contenido adicionalmente en un empaque adecuado.

65 En algunas modalidades de la invención, la composición se proporciona en un envase, y opcionalmente en un empaque adicional, y también se incluye un conjunto de instrucciones para usar la composición para eliminar las sustancias irritantes, por ejemplo, capsaicina, de la piel. Las instrucciones pueden estar en cualquier forma, y se proporcionan, por ejemplo, como un inserto separado o en una etiqueta que está pegada en el envase o empaque. Los componentes

adicionales ilustrativos incluyen bolsas de eliminación resistentes a productos químicos, aplicadores para aplicar la composición limpiadora, toallas o toallitas para la loción limpiadora de capsaicina, diluyente, guantes, protección para los ojos, tijeras, marcadores y agentes de limpieza de superficies corporales adicionales tales como hisopos con alcohol.

5 II. Kits de la invención

En un aspecto, la presente invención proporciona un kit que incluye una composición que comprende capsaicina y una composición en la que la capsaicina es soluble en al menos aproximadamente 10% p/p, o al menos aproximadamente 20% p/p, o al menos aproximadamente 25% p/p. El kit de la invención incluye una composición limpiadora de capsaicina descrita anteriormente. Opcionalmente, también se puede proporcionar una tercera composición que comprende un anestésico. Los kits de la presente invención pueden comprender además un empaque adecuado de las composiciones, instrucciones y/u otros componentes opcionales respectivos como se describe a continuación.

15 A. Composición que comprende capsaicina o un análogo de capsaicina.

Los kits proporcionados en la presente descripción comprenden una composición que contiene capsaicina.

La capsaicina se usa tanto como irritante (por ejemplo, aerosol de pimienta) como en preparaciones para el alivio del dolor. La capsaicina modula selectivamente las fibras nerviosas sensoriales de manera de activa, y después desensibilizar, los nociceptores en los tejidos periféricos. Los análogos de capsaicina con propiedades fisiológicas similares a la capsaicina también pueden usarse en kits; ejemplos de análogos de capsaicina son nonivamida, isómeros de capsaicina y dihidrocapsaicina, descritos, por ejemplo, en Govindarajan y Sathyanarayana, Crit Rev Food Sci Nutr 29: 435-474 (1991); Patentes de Estados Unidos núms. 5,290, 816; 4,812, 446; y 4,424, 205; y Ton y otros, Brit J Pharmacol, 10: 175-182 (1955). La aplicación tópica de capsaicina y análogos de capsaicina para el alivio del dolor se describe en la patente de Estados Unidos núms. 6,239, 180 y 6,248, 788.

Los kits de la invención pueden incluir una composición que comprende capsaicina en una amplia variedad de concentraciones. Estos incluyen, por ejemplo, aproximadamente 0,001 a aproximadamente 60% en peso, por ejemplo, aproximadamente 0,001 a aproximadamente 1% en peso; o aproximadamente 0,05% a aproximadamente 15% en peso, o aproximadamente 1% a aproximadamente 10% en peso, o aproximadamente 5% a aproximadamente 10% en peso, o aproximadamente 7,5% en peso. Cuando se suministra como un parche dérmico (más abajo), la capsaicina puede estar presente a, por ejemplo, aproximadamente 0,01 mg/cm² a aproximadamente 1 mg/cm², o aproximadamente 0.1 a aproximadamente 1 mg/cm², o aproximadamente 0.3 a aproximadamente 0.9 mg/cm², o aproximadamente 0.64 mg/cm².

La composición de capsaicina de los kits incluye un vehículo adecuado para la aplicación tópica o dérmica, por ejemplo (pero no limitado a) los descritos en la patente de Estados Unidos núms. 6,239, 180 y 6,248, 788. Estas patentes describen composiciones de capsaicina de alta concentración (por ejemplo > 5% p/p) (incluyendo parches dérmicos) para aplicaciones tópicas, en donde la capsaicina puede estar en un vehículo tal como una loción, por ejemplo, velvachol (comercializado por Galderma USA) y EUCERINTM. En el caso de un parche, la capsaicina está contenida en un vehículo que comprende una loción que penetra en la piel o se dispersa en un vehículo que comprende una matriz polimérica, o se mezcla directamente con un vehículo que también sirve como adhesivo para el parche. Se pueden encontrar otros métodos para la construcción y usos de los parches transdérmicos, por ejemplo, en Drug Delivery Systems Characteristics and Biomedical Application, R. L. Juiano, ed., Oxford University Press, N. Y. (1980); y Controlled Drug Delivery, Vol. I Basic Concepts, Stephen D. Bruck (1983).

La capsaicina y el vehículo pueden empacarse adicionalmente en cualquier empaque adecuado para la segregación de otros componentes del kit y para facilitar la dispensación de la composición.

50 B. Composición limpiadora.

La composición limpiadora de los kits puede ser una composición en la que la capsaicina es soluble a al menos aproximadamente 10% p/p, o al menos aproximadamente 20% p/p, o al menos aproximadamente 25% p/p; por ejemplo, cualquiera de las composiciones limpiadoras de capsaicina descritas en la presente descripción. La composición puede proporcionarse en cualquier envase adecuado, como se describió previamente. El envase puede comprender elementos para la dispensación conveniente de la composición limpiadora, tal como se describe, por ejemplo, en la patente de Estados Unidos núm. 6,013, 270. En algunas modalidades, la composición limpiadora puede proporcionarse impregnada en un sustrato poroso, tal como se describe, por ejemplo, en la patente de Estados Unidos núm. 6,015, 763. El envase puede empacarse adicionalmente en cualquier empaque adecuado para la segregación de otros componentes del kit y para facilitar la dispensación de la composición limpiadora.

60 C. Anestésico.

Los kits de la invención pueden incluir opcionalmente además una composición anestésica. El dolor urente y la hiperalgesia tanto para el calor como para el tacto ocurren típicamente después de aplicaciones incluso de los ungüentos de capsaicina de concentración relativamente baja conocidos en la técnica. Dicho dolor urente puede evitarse administrando primero un anestésico, para proporcionar una anestesia regional en las áreas a tratar. Los agentes

anestésicos regionales ilustrativos que pueden usarse en las composiciones anestésicas opcionalmente incluidas en los kits de la invención son bloqueadores de los canales de sodio. Una variedad de anestésicos bloqueadores del canal de sodio se conoce y es útil, tal como lidocaína, tetracaína, bupivacaína y cloroprocaína. El anestésico adecuado puede estar contenido en un vehículo tal como loción o gel (ver la descripción de las composiciones de capsaicina) o como un dispositivo de parche (ver la descripción de las composiciones de capsaicina). Los anestésicos para usar con las composiciones de capsaicina se describen adicionalmente en las patentes de Estados Unidos núms. 6,239,180 y 6,248,788.

El anestésico y el vehículo se pueden empacar adicionalmente en cualquier empaque adecuado para la segregación de otros componentes del kit y para facilitar la dispensación de la composición.

D. Instrucciones.

Los kits de la invención pueden incluir, además, instrucciones para el uso de la composición limpiadora. Las instrucciones pueden incluirse como un inserto por separado y/o como parte del empaque o envase, por ejemplo, como una etiqueta pegada a un envase o como escritura u otra comunicación integrada como parte de un envase. Las instrucciones pueden informar al usuario de los métodos para la aplicación y/o eliminación de la composición limpiadora, precauciones y métodos relacionados con la manipulación del material contaminado con una sustancia irritante o dolorosa, resultados esperados, advertencias sobre el uso incorrecto y similares.

E. Componentes opcionales adicionales de los kits de la invención.

Los kits de la presente invención pueden contener, además, componentes útiles en la aplicación y eliminación de la capsaicina o análogos de capsaicina. Ejemplos de componentes adicionales incluyen bolsas de desecho resistentes a productos químicos, aplicadores, agentes corporales de limpieza de superficies como hisopos de alcohol, diluyentes, toallas o toallitas húmedas para limpiar el exceso de crema antes del uso de la loción limpiadora de capsaicina y para limpiar la loción limpiadora, guantes, tijeras, rotuladores y protección ocular.

III. Preparación de lociones limpiadoras

Un método para preparar algunas modalidades de las lociones limpiadoras proporcionadas por la presente invención se muestra en la Figura 1. PEG, agua y (si se usan) estabilizadores tales como BHA y/o EDTA y/o fosfato de sodio, se combinan en un recipiente de fabricación y se mezclan hasta que se disuelven. El agente espesante, por ejemplo, CARBOPOL 1382, se añade a la mezcla y se dispersa, y se continúa mezclando hasta que el polímero se hidrata adecuadamente. Después, si es necesario, se añade un modificador de pH, por ejemplo, solución de hidróxido de sodio al 10%, y se continúa mezclando hasta que se forma un gel.

IV. Composiciones para usar en los métodos de la invención

La invención proporciona una composición para usar en un método para limpiar una superficie corporal que se ha puesto en contacto con una sustancia irritante o dolorosa, la capsaicina. Las superficies corporales que se tratarán pueden incluir piel, ojos, membranas mucosas, cabello y, en el caso de los animales, pelo (por ejemplo, para limpiar un animal que ha entrado en contacto con una sustancia irritante, dolorosa o nociva). La superficie corporal se limpia aplicando a la superficie corporal una composición limpiadora que contiene polietilenglicol, un agente espesante y agua, y después se retira la composición de la superficie corporal. Cualquiera de las composiciones descritas en la presente descripción puede usarse en los métodos. En una modalidad, la composición limpiadora puede contener, por ejemplo, de aproximadamente 80 a aproximadamente 99 por ciento en peso de polietilenglicol; aproximadamente 0,1 a aproximadamente 2 por ciento en peso de agente espesante de poliacrilato; y aproximadamente 1 a aproximadamente 20 por ciento en peso de agua; donde la composición está a un pH de aproximadamente 7,0 a aproximadamente 7,7. En otra modalidad, la composición limpiadora puede contener de aproximadamente 87 a aproximadamente 91 por ciento en peso de polietilenglicol; aproximadamente 0,3 a aproximadamente 1,5 por ciento en peso de agente espesante de poliacrilato; de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,03 por ciento en peso de hidroxianisol butilado; aproximadamente 0,02 a aproximadamente 0,2 por ciento en peso de sales de EDTA/EDTA; y aproximadamente 9 a aproximadamente 13 por ciento en peso de agua; donde la composición está a un pH de aproximadamente 7,0 a aproximadamente 7,7; y después eliminando la composición de la superficie del cuerpo.

La invención proporciona una combinación para su uso en un método para tratar a un individuo que sufre de una afección sensible a la capsaicina, dolor, en un área del cuerpo afectada por el dolor. Por ejemplo, las afecciones sensibles a la capsaicina incluyen dolor neuropático (incluido dolor asociado con neuropatía diabética, neuralgia postherpética, VIH/SIDA, lesión traumática, síndrome de dolor regional complejo, neuralgia del trigémino, eritromelalgia y dolor fantasma), dolor producido por etiologías mixtas nociceptivas y/o neuropáticas (por ejemplo, cáncer, osteoartritis, fibromialgia y lumbalgia), hiperalgesia inflamatoria, vestibulitis vulvar o vulvodinia, cistitis intersticial, vejiga neurogénica o hiperactiva, hiperplasia prostática, rinitis, hipersensibilidad rectal, síndrome de boca ardiente, mucositis oral, herpes (u otras infecciones virales), hipertrofia prostática, dermatitis, prurito, picazón, tinnitus, psoriasis, verrugas, cánceres (especialmente cánceres de piel), dolores de cabeza y arrugas. Como se usa en la presente descripción, un "individuo" es un vertebrado; por ejemplo, un mamífero; por ejemplo, un ser humano. La afección se trata aplicando una composición

que comprende capsaicina (como se describió anteriormente) al área afectada por la afección, y después limpiando el área con una composición limpiadora de la invención. La capsaicina se administra en un parche adherente a la piel. La capsaicina se puede administrar de muchas maneras, por ejemplo, en una loción, crema, emulsión, linimento, aerosol, parche transdérmico, gel o similares. El método incluye, además, administrar un anestésico antes de la aplicación de la composición que contiene capsaicina, mediante la administración de una fibra nerviosa aferente que bloquea el anestésico regional en el área afectada. La composición que comprende capsaicina está contenida en un parche transdérmico. En tales modalidades, la composición limpiadora de capsaicina se usa para limpiar áreas alrededor del parche después de que se ha fijado, así como también cualquier área expuesta inadvertidamente a capsaicina; además, la composición limpiadora de capsaicina puede usarse para limpiar el área a la que se fijó el parche, después de la eliminación de dicho parche. La composición comprende de 80 a 99 por ciento en peso de polietilenglicol; 0,1 a 2,0 por ciento en peso de agente espesante de poliacrilato, en donde la composición tiene un pH de 7,0 a 7,7; para limpiar el área a la que se aplicó el parche. Para limpiar el área después de la aplicación de un parche y la eliminación del parche, por ejemplo, puede aplicarse un tubo que contiene 50 g de gel limpiador en un sitio después de la eliminación del parche de capsaicina, por ejemplo, un parche de capsaicina al 8%. El gel limpiador se deja en el área durante un período de tiempo suficiente para permitir que la capsaicina se elimine de la superficie corporal hasta el gel, por ejemplo, durante un minuto, y después se limpia con una gasa seca o toallas de papel secas. Una vez eliminado del área tratada, toda la gasa usada, toallas de papel u otros materiales colocados en contacto con el área tratada se desechan inmediatamente en una bolsa plástica de riesgo biológico, que se cierra y se sella después.

El parche incluye un depósito que contiene una formulación terapéutica donde la formulación se proporciona a la superficie de la piel, y donde la formulación comprende capsaicina en una concentración total de más de aproximadamente 5% a 10% en peso de la formulación.

V. Ejemplos

Ejemplo 1

Se evaluaron varias sustancias por su capacidad de disolver la capsaicina. La solubilidad de la capsaicina en diferentes solventes se determinó exponiendo la muestra a 90 minutos de sonicación y permitiendo que la temperatura del baño de agua aumentara a aproximadamente 40 °C. La evaluación física (es decir, visual) se realizó en la muestra para determinar la solubilidad. La solubilidad de la capsaicina en estas sustancias se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1

Solubilidad de la capsaicina en diversas sustancias	
Solvente	Solubilidad de capsaicina (% p/p)
Aceite mineral	<1,0
Miristato de isopropilo	<5,2
Octildodecanol	<5,2
Aceite de maní	<3,6
Aceite de soja	<3,5
Alcohol oleílico	15,1-22,0
Propilenglicol	23,4-26,3
Etanol, 95 %	>50
PEG 300	21,0-23,0
Triacetin	5,0-10,1
Etoxidiglicol	>50

Los resultados de este Ejemplo muestran que la capsaicina tiene una alta solubilidad en PEG 300, que también tiene un bajo potencial de irritación y es compatible con una variedad de excipientes.

Ejemplo 2

En este ejemplo, se probó la solubilidad de la capsaicina en tres formas diferentes de PEG y en PEG de diferentes concentraciones. Las mezclas se sonicaron durante dos horas y se les permitió alcanzar las condiciones ambientales. Las muestras se centrifugaron y filtraron antes de analizarse por HPLC. La solubilidad de la capsaicina en tres PEG de peso molecular diferente, y en diferentes concentraciones de PEG 300 en agua, se muestra en la Tabla 2.

Tabla 2

	Polietilenglicol	Solubilidad de capsaicina (% p/p)
5	PEG 200	27,0
	PEG 300	27,5
	PEG 400	22,0
10	PEG 300/H ₂ O (80/20)	12,5
	PEG 300/H ₂ O (90/10)	27,0

15 De los PEG analizados, PEG 300 tiene la mayor capacidad para capsaicina, con una solubilidad de capsaicina de 27,5% p/p. El 90% de PEG 300 tiene una solubilidad mayor para la capsaicina que el 80% de PEG 300 (27,0% frente a 12,5%, respectivamente). La capsaicina también es bastante soluble en PEG 200, al 27%.

Ejemplo 3

20 En este ejemplo, las formulaciones se prepararon usando diversos modificadores de pH y con o sin BHA y/o EDTA o fosfato de sodio, y sus estabildades se siguieron a lo largo del tiempo a tres temperaturas diferentes. La estabilidad se evaluó mediante la evaluación de la apariencia, el pH y la viscosidad. Las formulaciones usadas se presentan en la Tabla 3.

25 Tabla 3

Formulaciones probadas para la estabilidad								
	% (p/p)							
30	Componente	43A	43B	44A	44B	45A	54A	54B
	PEG 300	89,2	79,2	89,2	88,85	89,1	89,18	89,08
	CARBOPOL 1382	0,5	0,5	0,5	0,75	0,5	0,5	0,5
35	Hidróxido de sodio	0,03	0,03	--	0,04	0,03	0,03	0,03
	Solución de Trolamina al 50%	--	--	0,3	--	--	--	--
	BHA	--	--	--	--	0,1	0,02	0,02
40	Edetato disódico	--	--	--	--	--	--	0,1
	Agua purificada quad	100	100	100	100	100	100	100

45 Los datos de estabilidad se presentan en la Tabla 4 (los pH son más bajos que los valores formulados porque las muestras se diluyeron 1:9 con agua). El método de preparación se muestra en la Figura 1.

Tabla 4

50 Datos de estabilidad para varias formulaciones

55

60

65

ES 2 687 970 T3

Lote No.	Condición de almacenamiento	Tiempo	Prueba			
			Apariencia	pH (1:9)	Viscosidad	
					cps	% del Inicial
790-43A	5°C	Inicial	Clara-Gel ligeramente brumoso	5,3	5000	100
		2 semanas	Conforme	5,2	N.P	--
		1 mes	Conforme	5,2	N.P	--
		3 meses	Conforme	N.P	N.P	--
	25°C	2 semanas	Conforme	5,3	N.P	--
		1 mes	Conforme	5,2	5300	110
		3 meses	Conforme	5,0	2800	56
	40°C	2 semanas	Conforme	5,0	4300	86
		1 mes	Conforme	4,9	2600	52
		2 meses	Conforme	N.P	2300	46
		3 meses	Conforme	4,5	2400	48
	790-43B	5°C	Inicial	Clara-Gel ligeramente brumoso	5,1	6700
2 semanas			Conforme	5,1	N.P	--
1 mes			Conforme	5,2	N.P	--
3 meses			Conforme	N.P	N.P	--
25°C		2 semanas	Conforme	5,1	N.P	--
		1 mes	Conforme	5,0	5500	82
		3 meses	Conforme	4,9	4800	72
40°C		2 semanas	Conforme	5,1	5300	79
		1 mes	Conforme	4,9	2900	43
		2 meses	Conforme	N.P	2000	30
		3 meses	Conforme	4,2	1800	27
790-44A		5°C	Inicial	Clara-Gel ligeramente brumoso	5,6	3600
	2 semanas		Conforme	5,6	N.P	--
	1 mes		Conforme	5,5	N.P	--
	3 meses		Conforme	N.P	N.P	--
	25°C	2 semanas	Conforme	5,5	N.P	--
		1 mes	Conforme	5,5	3500	97
		3 meses	Conforme	5,2	3200	89
	40°C	2 semanas	Conforme	5,2	4800	133
		1 mes	Conforme	5,3	3000	83
		2 meses	Conforme	N.P	1500	42
		3 meses	Conforme	4,7	1700	47

N.P = no probado

ES 2 687 970 T3

			Prueba				
					Viscosidad		
Lote No.	Condición de almacenamiento	Tiempo	Apariencia	pH (1:9)	cps	% del Inicial	
5 10 15 20	790-44B	5°C	Inicial	Clara-Gel ligeramente brumoso	5,2	10600	100
			2 semanas	Conforme	5,0	N.P	--
			1 mes	Conforme	5,0	N.P	--
			3 meses	Conforme	N.P	N.P	--
		25°C	2 semanas	Conforme	4,8	N.P	--
			1 mes	Conforme	5,0	9300	88
			3 meses	Conforme	4,9	6300	59
		40°C	2 semanas	Conforme	4,9	10300	100
			1 mes	Conforme	4,7	7500	71
	2 meses		Conforme	N.P	4800	45	
	3 meses	Conforme	4,2	5300	50		
	25 30 35	790-45A	5°C	Inicial	Clara-Gel ligeramente brumoso	5,2	4300
2 semanas				Conforme	5,1	N.P	--
1 mes				Conforme	5,1	N.P	--
3 meses				Conforme	N.P	N.P	--
25°C			2 semanas	Conforme	5,2	N.P	--
			1 mes	Conforme	5,1	4900	114
			3 meses	Conforme	5,1	3800	88
40°C			2 semanas	Conforme	5,0	4300	100
			1 mes	Conforme	4,9	4100	95
			2 meses	Conforme	N.P	2800	65
			3 meses	Conforme	4,7	2300	53
40 45 50			790-54A	5°C	Inicial	Clara-Gel ligeramente brumoso	5,3
	2 semanas	Conforme			N.P	N.P	--
	1 mes	Conforme			N.P	N.P	--
	3 meses	N.P			N.P	N.P	--
	25°C	2 semanas		Conforme	N.P	N.P	--
		1 mes		Conforme	5,2	4700	72
		3 meses		Conforme	5,2	5000	77
	40°C	2 semanas		Conforme	5,2	6800	105
		1 mes		Conforme	5,1	5500	85
		1,5 meses		Conforme	N.P	5500	85
		3 meses		Conforme	5,1	4800	74
	50 55 60	790-54B		5°C	Inicial	Clara-Gel ligeramente brumoso	5,2
2 semanas			Conforme		N.P	N.P	--
1 mes			Conforme		N.P	N.P	--
3 meses			N.P		N.P	N.P	--
25°C			2 semanas	Conforme	N.P	N.P	--
			1 mes	Conforme	4,9	4900	99
			3 meses	Conforme	5,0	4700	95
40°C			2 semanas	Conforme	5,1	5000	105
			1 mes	Conforme	5,1	4250	89
			1,5 meses	Conforme	N.P	4800	84
3 meses	N.P	N.P	N.P	--			

Este ejemplo muestra que varias formulaciones son estables a lo largo del tiempo, especialmente aquellas que contienen tanto BHA como EDTA, por ejemplo, la muestra 790-54B.

5 Ejemplo 4

10 Para determinar la capacidad del gel limpiador para eliminar sustancias irritables de las superficies, se aplicó un rango de concentración de soluciones de capsaicina en un solvente volátil a los cupones de acero inoxidable. Las películas delgadas de capsaicina (en el intervalo de 4 µg a 16 µg por centímetro cuadrado) que permanecían en la superficie de los cupones de acero eran equivalentes a la cantidad máxima anticipada de capsaicina que queda en la piel después de aplicaciones clínicas de parches de capsaicina al 8% en peso. La cantidad de gel limpiador usado por centímetro cuadrado de superficie y el tiempo de aplicación se adaptaron de la experiencia clínica del uso del gel limpiador.

15 Preparación de soluciones de capsaicina

Se preparó una solución madre de capsaicina, en metanol, que contenía 103,1 mg/100 ml de capsaicina ((Lote F0010103) Formosa Laboratories, Taiwan) en un matraz volumétrico de 100 ml. La solución fue clara e incolora. Se prepararon 10 ml de cada una de cuatro concentraciones de soluciones de capsaicina 0,4 mg/ml, 0,3 mg/ml, 0,2 mg/ml y 0,1 mg/ml a partir de la solución madre anterior.

20 Limpieza de cupones de acero expuestos a soluciones de capsaicina

25 Cuatro cupones de acero, de 5 cm x 5 cm cada uno, (316 SS Finish de Globe Pharma) se enjuagaron con metanol y se dejaron secar completamente. Se aplicó lentamente 1 ml de solución de capsaicina a 0,1 mg/ml a un cupón a aproximadamente 40°C (en una placa caliente) de manera que el metanol se evaporó sin que la solución goteara desde los bordes.

Para estos experimentos, se usó un gel limpiador con los siguientes componentes:

30	Componente	% (p/p)
	Carbowax PEG 300 (Polietilenglicol 300)	89,08
	Carbopol 1382	1,00
35	Versene NA (Edetato disódico)	0,10
	Hidróxido de sodio, solución al 10%	0,30
	Hidroxianisol butilado	0,02
40	Agua purificada	9,50

45 El cupón seco se untó con 1 ml de gel limpiador que se retiró después de un minuto con un único hisopo prelavado (que también se usó para aplicar gel limpiador). El gel recogido junto con el hisopo se añadió a un vial de centelleo prelavado que contenía un agitador magnético pequeño. Se añadieron 9 ml de metanol y la muestra se agitó durante 10 minutos. Se prepararon tres muestras más de manera similar usando soluciones de capsaicina 0,4 mg/ml, 0,3 mg/ml y 0,2 mg/ml. La Tabla 5 describe el porcentaje de recuperación de capsaicina de cuatro muestras que contienen diferentes cantidades iniciales de capsaicina.

50 Tabla 5

55

60

65

Porcentaje de recuperación de capsaicina						
ID de la muestra (mg/mL)	Absorbancia UV a 281 nm	Absorbancia ajustada ¹	Concentración de capsaicina de la solución recuperada ²	Cantidad de capsaicina recuperada ³ (mg)	Cantidad de capsaicina aplicada ⁴ (mg)	Porcentaje de recuperación de capsaicina
0,10	0,212	0,156	0,011769	0,11769	0,1	117,7
0,20	0,261	0,205	0,016818	0,16818	0,2	84,1
0,30	0,302	0,246	0,021042	0,21042	0,3	70,1
0,40	0,415	0,359	0,032684	0,32684	0,4	81,7
¹ Abs ajustado = Abs - factor de resta (0,056)						
² Concentración = (Interceptación Abs,-Y ajustada)/pendiente [de la curva lineal en la Figura 2]						
³ Cantidad recuperada = Concentración x vol de solución que contiene gel recuperado (es decir, 10 ml)						
⁴ Cantidad de capsaicina en un ml de solución de aplicación						

Como indican los resultados en la Tabla 3, el gel limpiador alcanzó un promedio de 88,4% de recuperación de capsaicina. En el caso de una concentración de capsaicina de 0,1 mg/ml, el error experimental parece haber conducido a un número mayor (es decir, 117,7%). La exclusión de este punto de datos desplaza la recuperación porcentual promedio hasta una eliminación de 78,6% de las cantidades residuales de capsaicina de una superficie inerte.

Ejemplo 5

Este ejemplo describe la preparación de geles limpiadores que contienen mentol como agente refrescante.

Se prepararon formulaciones de gel de limpieza que contenían L-mentol al 1% combinando 1,20 g de L-mentol (Spetram RL 1492) con 118,8 g de gel de limpieza, mezclándolo durante la noche y adicionalmente durante 1 hora en un baño de vapor. La formulación resultante fue un gel incoloro con una pequeña cantidad de sólidos blancos, un olor característico de mentol y una viscosidad de 7,250 cps.

Se prepararon formulaciones de gel de limpieza con L-mentol al 3% combinando 3,61 g de L-mentol (Spetram RL 1492) con 116,41 g de gel de limpieza, mezclándolo durante la noche y adicionalmente durante 1 hora en un baño de vapor. La formulación resultante fue un gel incoloro con una cantidad media de sólidos blancos, un olor característico de mentol y una viscosidad de 6,500 cps.

Se prepararon formulaciones de gel de limpieza con L-mentol al 10% combinando 1,20 g de L-mentol (Spetram RL 1492) con 118,8 g de gel de limpieza, mezclándolo durante la noche y adicionalmente durante 1 hora en un baño de vapor. La formulación resultante fue un gel incoloro con sólidos blancos, un olor característico de mentol y una viscosidad de 4,750 cps.

Ejemplo 6

Este ejemplo describe la falta de penetración en la piel de polietilenglicoles que componen PEG 300.

PEG 300 es un polímero de etilenglicol. El peso molecular de los polímeros se informa como un promedio de todas las fracciones constituyentes. PEG tiene un peso molecular promedio de 300. El PEG 300 se analizó para detectar y estimar unidades de polímero con 5 a 8 unidades monoméricas cuyos pesos moleculares constituyen un intervalo centrado en 300 (es decir, PEG 239, PEG 283, PEG 327 y PEG 371). Como se esperaba, estas moléculas eran abundantes en las composiciones limpiadoras proporcionadas por la presente invención, determinado por LC-MS, y se usaron como moléculas representativas en este Ejemplo.

El gel de limpieza descrito en el Ejemplo 4 se colocó sobre una piel de cadáver humano que se montó en una junta tórica y se colocó entre las cámaras del donante y del receptor de una célula de difusión de Franz. La penetración de los cuatro componentes a través de la piel se investigó durante un período de tres horas. Estos resultados se compararon con los de cafeína, un compuesto de referencia para alta permeación, y atenolol, un compuesto de referencia para baja permeabilidad. La Tabla 6 proporciona los coeficientes de permeabilidad de la piel (Papp) para los componentes monitoreados de la composición del gel de limpieza y los dos compuestos de referencia. Donante #1 no se trató la piel. El donante #2 se trató con una composición de capsaicina al 8% durante 60 minutos.

Tabla 6

Permeabilidad de la piel a PEG, cafeína y atenolol		
Compuesto	Papp (cm/h)	
	Donante #1	Donante #2
PEG 239	$0,5 \times 10^{-7}$	$2,8 \times 10^{-7}$
PEG 283	$0,5 \times 10^{-7}$	$2,0 \times 10^{-7}$
PEG 327	$0,5 \times 10^{-7}$	$1,9 \times 10^{-7}$
PEG 371	$0,5 \times 10^{-7}$	$1,5 \times 10^{-7}$
Cafeína	$3,0 \times 10^{-4}$	$5,1 \times 10^{-4}$
Atenolol	$1,9 \times 10^{-5}$	$3,6 \times 10^{-5}$

El Papp de cada uno de los cuatro componentes principales del gel limpiador fue significativamente menor que la referencia de baja permeabilidad, lo que indica que la permeabilidad de la piel a los componentes de polietilenglicol del gel limpiador es excepcionalmente baja, por ejemplo, con un Papp no mayor que 1×10^{-6} , o 5×10^{-7} cm/h.

Reivindicaciones

1. Un kit, que comprende componentes empacados por separado:
 - (a) una primera composición que comprende capsaicina para aplicación a una superficie corporal; y
 - (b) una segunda composición para limpiar la superficie corporal que comprende una sustancia en la que la capsaicina es soluble, en donde la sustancia comprende polietilenglicol.
2. El kit de la reivindicación 1, en donde dicha capsaicina tiene una solubilidad de al menos 10 por ciento en peso en la segunda composición.
3. El kit de la reivindicación 1, en donde dicha capsaicina tiene una solubilidad de al menos 20 por ciento en peso en la segunda composición.
4. El kit de la reivindicación 1, en donde dicha capsaicina tiene una solubilidad de al menos 25 por ciento en peso en la segunda composición.
5. El kit de la reivindicación 1, en donde la segunda composición comprende además un polímero espesante de poliacrilato.
6. El kit de la reivindicación 1, en donde la segunda composición comprende:
 - (a) 60 a 99 por ciento en peso de polietilenglicol (PEG);
 - (b) 0,1 a 4,0 por ciento en peso de agente espesante de poliacrilato; y
 - (c) el resto es agua;en donde la composición está a un pH entre 6,0 y 8,0.
7. El kit de la reivindicación 6 en donde la segunda composición comprende:
 - (a) 84 a 94 por ciento en peso de polietilenglicol;
 - (b) 0,1 a 2,0 por ciento en peso de agente espesante de poliacrilato; y
 - (c) el resto es agua; donde la composición está a un pH de 7,0 a 7,5.
8. El kit de la reivindicación 7, en donde la segunda composición comprende, además:
 - (d) 0,005 a 0,05 por ciento en peso de hidroxianisol butilado; y
 - (e) 0,05 a 0,5 por ciento en peso de edetato de sodio.
9. El kit de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes que comprende además una tercera composición, en donde dicha tercera composición comprende un anestésico.
10. El kit de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la primera composición comprende capsaicina a una concentración de 0,001 a 60 por ciento en peso.
11. El kit de la reivindicación 10, en donde la primera composición comprende capsaicina a una concentración de 1,0 a 10 por ciento en peso.
12. El kit de la reivindicación 11, en donde la primera composición comprende capsaicina a una concentración de 5 a 10 por ciento en peso.
13. El kit de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en donde la primera composición comprende capsaicina contenida en un parche.
14. El kit de la reivindicación 13, en donde la capsaicina está presente en el parche en una cantidad de 0,64 mg/cm².
15. Una composición que comprende:
 - (i) 80 a 99 por ciento en peso de polietilenglicol;
 - (ii) 0,1 a 2,0 por ciento en peso de agente espesante de poliacrilato; y
 - (iii) el resto es agua; en donde la composición está a un pH de 7,0 a 7,7; para usar en la limpieza de una superficie corporal que ha entrado en contacto con la capsaicina.
16. La composición de la reivindicación 15 que comprende:
 - (a) 84 a 94 por ciento en peso de polietilenglicol (PEG);

- (b) 0,1 a 2,0 por ciento en peso de agente espesante de poliacrilato; y
- (c) el resto es agua;

en donde la composición está a un pH entre 7,0 y 7,7.

5 17. La composición de la reivindicación 16 que comprende además un estabilizador.

18. La composición de la reivindicación 17 que comprende, además, un agente refrescante.

10 19. La composición de la reivindicación 17 que comprende:

- (a) 87 a 91 por ciento en peso de polietilenglicol;
- (b) 0,3 a 1,5 por ciento en peso del agente espesante de poliacrilato;
- (c) 0,01 a 0,03 por ciento en peso de hidroxianisol butilado
- (d) 0,02 a 0,2 por ciento en peso de edetato sódico; y
- (e) el resto agua;

en donde la composición está a un pH de aproximadamente 7,0 a aproximadamente 7,7.

20 20. La composición de la reivindicación 19 que comprende

- (a) 89,08 por ciento en peso de PEG 300;
- (b) 1,0 por ciento en peso de agente espesante de poliacrilato;
- (c) 0,02 por ciento en peso hidroxianisol butilado;
- (d) 0,1 por ciento en peso de edetato disódico; y
- (e) el resto agua; en donde la composición está a un pH de aproximadamente 7,5.

25

21. Una combinación, para usar en un método para el tratamiento del dolor en un individuo en un área del cuerpo afectada por el dolor, en donde la combinación comprende:

30

- (a) una fibra nerviosa aferente que bloquea la anestesia regional para la administración al área afectada;
- (b) un dispositivo para fijar al área afectada, en donde dicho dispositivo comprende un parche adherente a la piel, el parche incluye un depósito que comprende una formulación terapéutica en donde dicha formulación se proporciona continuamente a la superficie de la piel durante un período de tiempo predeterminado, en donde dicha formulación comprende capsaicina en una concentración total mayor que aproximadamente 5% a 10% en peso de la formulación, en donde una única administración de dicho parche proporciona un alivio significativo de dicho dolor a dicho individuo durante al menos varias semanas; y
- (c) una composición que comprende 80 a 99 por ciento en peso de polietilenglicol; 0,1 a 2,0 por ciento en peso de agente espesante de poliacrilato, en donde la composición tiene un pH de 7,0 a 7,7; para limpiar el área a la que se aplicó el parche.

35

40

45

50

55

60

65

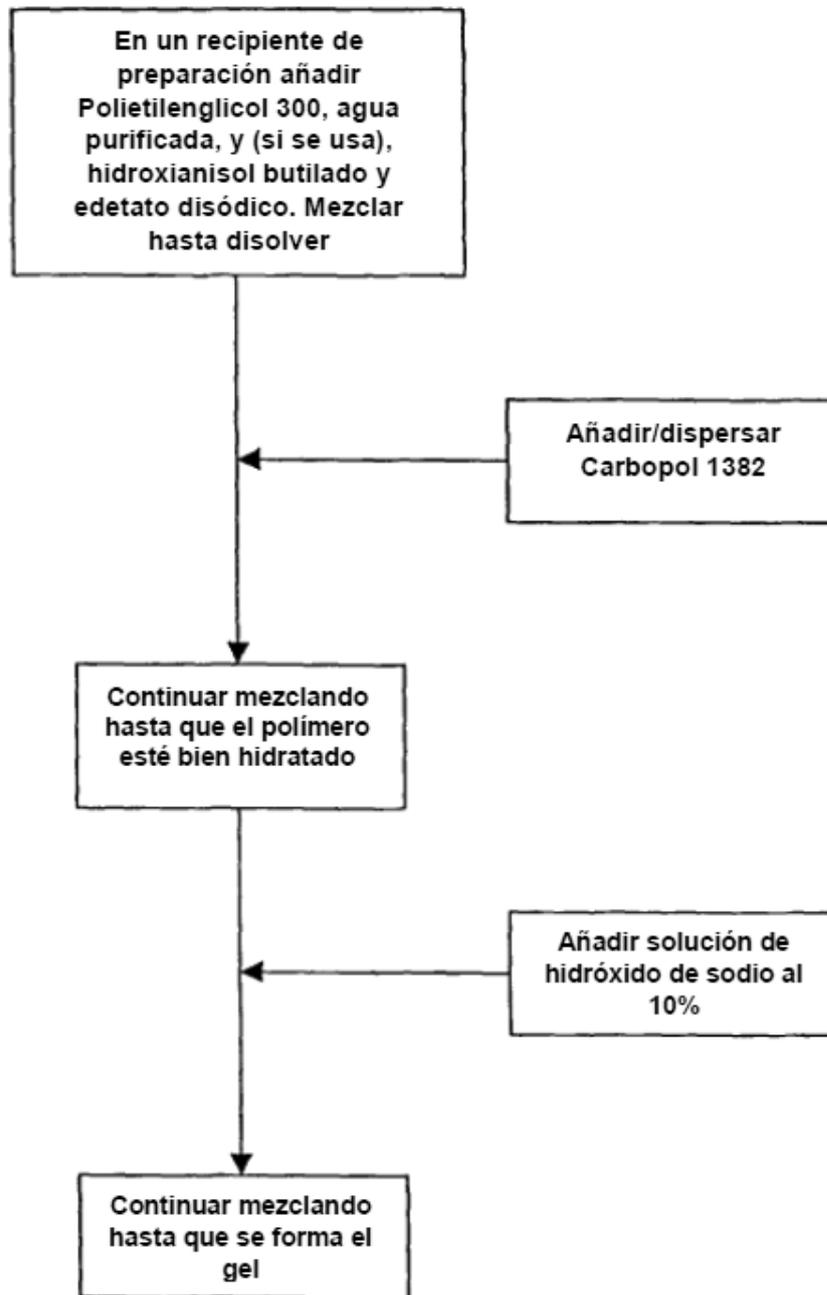


Figura 1