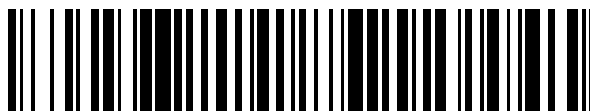


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 929 106**

51 Int. Cl.:

<b>A61K 31/618</b>	(2006.01) <b>A61K 9/06</b>	(2006.01)
<b>A61K 36/899</b>	(2006.01) <b>A61K 47/32</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/35</b>	(2006.01) <b>A61K 47/44</b>	(2007.01)
<b>A61K 36/23</b>	(2006.01) <b>A61K 31/352</b>	(2006.01)
<b>A61K 36/45</b>	(2006.01) <b>A01K 13/00</b>	(2006.01)
<b>A61K 36/53</b>	(2006.01) <b>A01K 27/00</b>	(2006.01)
<b>A61K 36/534</b>	(2006.01) <b>A61D 7/00</b>	(2006.01)
<b>A61K 9/00</b>	(2006.01) <b>A61P 29/00</b>	(2006.01)
<b>A61K 47/08</b>	(2006.01) <b>A61K 47/34</b>	(2007.01)
<b>A61K 47/22</b>	(2006.01) <b>A61P 19/02</b>	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.08.2016 PCT/FR2016/000129**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **16.02.2017 WO17025666**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.08.2016 E 16760120 (2)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.09.2022 EP 3334433**

54 Título: **Composición para el dolor que comprende un derivado del ácido salicílico**

30 Prioridad:

**12.08.2015 FR 1501724**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**24.11.2022**

73 Titular/es:

**AB7 SANTÉ (100.0%)  
Chemin des Monges  
31450 Deyme, FR**

72 Inventor/es:

**CHELLE, RENÉ**

74 Agente/Representante:

**SÁNCHEZ SILVA, Jesús Eladio**

ES 2 929 106 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

Composición para el dolor que comprende un derivado del ácido salicílico

5 La presente invención se enmarca en el campo de los dispositivos de acción terapéutica que comprenden un agente activo que se destina a inducir una acción sistémica en una diana. Más precisamente, la presente invención se refiere a un dispositivo de acción terapéutica de una sola pieza, que se basa en una matriz polimérica que contiene un agente activo que se constituye de al menos un derivado del ácido salicílico, que se destina a una aplicación tópica para aliviar dolores musculares y/o articulares de un sujeto, como se define en las reivindicaciones.

10 Como en todos los seres vivos, el fenómeno del envejecimiento de los tejidos va acompañado de una disminución del tono muscular. Esta disminución a veces puede acompañarse de otras molestias tales como dolores y hormigueos que se sienten en diferentes partes del cuerpo, en particular a nivel de los músculos, las articulaciones y los tendones.

15 La artrosis es una enfermedad de las articulaciones que provoca la degeneración del cartílago. El cartílago, cuando se deshidrata, pierde su elasticidad y su flexibilidad, se adelgaza y, a veces, puede desaparecer. La artrosis se manifiesta por dolores que se acentúan con el frío. Igualmente provoca la rigidez de las extremidades y, por lo tanto, reduce la motricidad del sujeto afectado. La situación es aún más incómoda cuando los problemas musculares se combinan con la artrosis, se penalizan más a los sujetos afectados en relación a su movilidad, a su motricidad para realizar simples gestos cotidianos.

20 Existen muchos principios activos, tanto de origen natural como sintético, que se usan para paliar estas molestias cuando el sujeto experimenta sensaciones dolorosas que van desde débiles hasta agudas a nivel muscular y articular. En este campo, el ácido salicílico y sus derivados son los principios activos antiinflamatorios que se usan comúnmente e igualmente se reconocen por su eficacia.

25 Desde hace siglos, se conoce el uso de los aceites esenciales por sus muchas propiedades, a saber en particular, analgésicas, antiinflamatorias, drenantes, calmantes, relajantes, antibacterianas y antifúngicas. Para facilitar su uso, los aceites esenciales se formulan frecuentemente ya sea como semisólidos (ungüentos, cremas, geles) o como líquidos (leches, emulsiones, lociones). Además, en estas formulaciones se adicionan sistemáticamente agentes permeantes. De hecho, se destinan a una aplicación tópica, que para producir los efectos sistémicos esperados, necesita aplicaciones repetidas y restrictivas durante el día (Morra P. y otros, 1996 ; 30 : 935-940).

35 Varios factores influyen en la absorción cutánea, a saber, la formulación de la sustancia activa, su modo de aplicación sobre la piel, que tiene en cuenta la superficie cutánea expuesta, la dosis por unidad de superficie, la duración del contacto y las múltiples aplicaciones. Desde hace mucho tiempo se ha establecido que una sustancia, en lugar de atravesar completamente la piel, puede permanecer parcialmente sobre la piel y puede constituir un reservorio y liberarse, o no, posteriormente. Este efecto se observa en particular con el salicilato de metilo cuando este último se aplica tópicamente. De hecho, durante una aplicación tópica de estas formulaciones, no solamente permanece una gran proporción del salicilato de metilo en la superficie de la piel, sino que igualmente debe observarse un tiempo de aproximadamente 60 minutos antes de que sea detectable en el sistema circulatorio (Sheree E. Cross y otros, 1998; 46 : 29-35) para inducir una acción sistémica.

45 En vehículos de aplicación tópica, los aceites esenciales se dispersan en al menos un aceite vegetal el cual juega un doble papel, a saber, el papel de dispersante y el de emoliente para favorecer el paso transdérmico de las moléculas activas de los aceites esenciales.

50 En el campo humano y animal, para los tratamientos sistémicos mediante un vehículo sólido de aplicación tópica que libera el agente activo, el estado de la técnica anterior describe al menos dos tipos de sistemas. Por una parte, los sistemas de reservorio que se constituyen por al menos una membrana permeable a dicho agente activo y un reservorio en el cual se almacena dicho agente que se formula ya sea como líquido o como gel. Por otra parte, los sistemas de matriz multicapa de los que al menos una capa, la que está en contacto con la piel, es adhesiva.

55 De esta manera, ciertamente se evitan las aplicaciones repetidas pero no necesariamente se está libre de ciertos inconvenientes tales como irritaciones y alergias que provocan ciertos disolventes hidrófilos tales como los alcoholes, sin mencionar la obstrucción de los poros asociada con el uso prolongado de dichos dispositivos.

60 Los agentes promotores de la permeación específicos se asocian frecuentemente a los dos sistemas antes mencionados para promover el paso transdérmico del agente activo a través de la piel, más precisamente para atravesar el estrato córneo e inducir así una acción sistémica. Tales agentes de permeación son los que conocen convencionalmente los expertos en la técnica, a saber, en particular los ácidos grasos, los ésteres de ácidos grasos que comprenden de 10 a 20 átomos de carbono, los ésteres lactatos de ácidos grasos, los monoglicéridos y sus derivados, lactatos de acilo y los alcoholes inferiores que comprenden de 2 a 4 átomos de carbono.

65 La patente FR2901172 describe un proceso para incorporar un líquido, en particular aceites esenciales, en gránulos de polímeros tales como un copolímero de etileno y acetato de vinilo y un poliéter amida en bloque. Pero, esta patente

en modo alguno sugiere usar esta técnica para obtener una composición que comprenda un agente activo que comprenda al menos un derivado del ácido salicílico para aliviar los dolores musculares y/o articulares de un sujeto.

La patente FR2901132 describe un dispositivo para aplicación transdérmica que se carga con agentes activos que se eligen entre aceites esenciales así como moléculas sintéticas solubles en un aceite vegetal.

Pero, este documento no contempla en modo alguno una composición que comprenda un agente activo que se constituya de al menos un derivado del ácido salicílico y un aceite esencial para aliviar los dolores articular y/o musculares de un sujeto.

Se ha demostrado que cuando se emplea el salicilato de metilo como principio activo en una composición, una gran proporción de este compuesto no logra atravesar la epidermis cuando se aplica por vía tópica una formulación en crema, en gel o líquida que lo contiene (Sheree E. Cross y otros, 1998, 46 : 29-35). Este fenómeno se explica en particular por la baja velocidad de hidrólisis del derivado del ácido salicílico por las esterases de la piel. Por lo tanto, se reduce la velocidad de paso transdérmico del salicilato de metilo. Se conoce que el estrato córneo o capa córnea constituye una barrera impermeable ya que muchas moléculas no pueden atravesarlo para llegar hasta el sistema circulatorio. En consecuencia, el uso de agentes de permeación es uno de los enfoques confiables que permite facilitar el paso transepidérmico ; pero generalmente estos agentes interactúan con ciertos componentes del estrato córneo para aumentar la penetración de moléculas activas para inducir una acción sistémica (Charoo Nasseem y otros, 2005, 10 : 343-351) lo cual constituye un inconveniente.

Debido a que el derivado de ácido salicílico tiene una velocidad reducida de paso transcutáneo, las composiciones tópicas que lo contienen deben aplicarse varias veces. Por lo tanto, esto provoca un problema de acumulación del derivado del ácido salicílico, en particular de sales de salicilato en la superficie de la piel (Neubert R. y otros, 1990 ; 176 : 711-716).

La patente canadiense núm. 2383806 describe una composición que contiene salicilato de metilo, aceite de coco, un aceite esencial para tratar los dolores mediante aplicación por vía tópica. En la composición se considera el salicilato de metilo, ya sea como agente dilatador o como principio activo, y se mezcla con un alcohol cetílico. Los aceites esenciales de romero, alcanfor, abedul, laurel y salvia pueden estar presentes en la composición. La patente australiana núm. 3723589 describe una composición antiinflamatoria que comprende una sal de salicilato de cobre, salicilato de metilo así como otros aceites esenciales tales como eucalipto, menta y romero. La patente americana núm. 8802736 describe una composición antiinflamatoria que comprende un agonista selectivo de TRPV1 (capsaicina y sus derivados) y salicilato de metilo como disolvente capaz de solubilizar dicho agonista. El objetivo que persigue esta patente es aumentar la velocidad de permeación de la capsaicina. El documento DE102010053939 describe una composición para el tratamiento de los dolores musculares que comprende heparina, mentol, hidroxietilsalicilato, diclofenaco y aceite esencial de romero cuya función es estimular la circulación sanguínea. La patente europea EP2047845 describe una preparación adhesiva antiinflamatoria que comprende salicilato de metilo y 1-mentol en donde este último tiene como función limitar la evaporación del salicilato de metilo, y agente para promover la absorción percutánea de salicilato de metilo el cual está presente a razón de 3 a 60 ng.hora/mL en el plasma sanguíneo durante un período de 0 a 24 horas ; la humedad relativa del parche es de 90 %. El documento que se publicó el 31 de diciembre de 2014, que se titula "*Essential oils and their constituents as skin pénétration enhancerfor transdermal drug delivery: a review*" que escribió Anna Herman y otros describe los mecanismos de acción que involucran aceites esenciales y sus constituyentes principales como agentes de permeación de la piel para la administración transdérmica de fármacos. El salicilato de metilo está ausente de la lista de principios activos. El documento que se publicó el 8 de febrero de 2008, que se titula "*Percutaneous permeation enhancement by terpenes : mechanistic view*" que escribió Bharti Sapra y otros describe los mecanismos según los cuales los terpenos aumentan la permeación transdérmica de los fármacos, a saber, la interacción de los fármacos con la capa lipídica del estrato córneo (SC) o el aumento de su solubilidad hacia los lípidos del SC. El 1-8 cineol mejora el paso transcutáneo del 5-fluororacilo, la Zidovudina, el ácido mefenámico ; el mentol del clorhidrato de Nicardipina, de la Zidovudina ; el linalool del Haloperidol y de la Zidovudina. El salicilato de metilo está ausente de la lista de principios activos. El documento que se publicó el 17 de octubre de 2007, que se titula "*Status of terpenes as skin pénétration enhancers*" que escribió Aqil Mohammed y otros describe aplicaciones de terpenos como promotores de la permeación de fármacos a través de la piel. El mentol y el geraniol se mencionan allí como agentes de permeación de fármacos hidrófilos tales como la cafeína, el clorhidrato de imipramina ; el linalool y el 1-8 cineol para el clorhidrato de propranolol. El salicilato de metilo está ausente de la lista de principios activos. Pero, ninguno de los documentos de la técnica anterior describe el uso de una composición que comprenda salicilato de metilo cuya velocidad de transporte a través de la piel aumente.

Por lo tanto, existe una necesidad de proporcionar un dispositivo que contenga una composición que comprenda un agente activo que comprenda un derivado del ácido salicílico, a saber, el salicilato de metilo, cuya velocidad de penetración cutánea sea más rápida, dicho agente activo debe ser capaz de proporcionar una acción sistémica para un alivio satisfactorio de los dolores musculares y/o articulares, o incluso tendinitis, en un sujeto animal. Igualmente existe una necesidad de aumentar la acción terapéutica de alivio de los dolores por aumento de la velocidad de transporte del salicilato de metilo a través de la piel.

La presente invención propone superar los inconvenientes antes mencionados proporcionando a dispositivo de acción terapéutica de una sola pieza que contiene una composición que comprende un principio activo consistente en al menos un derivado del ácido salicílico y al menos un aceite esencial auxiliar en un vehículo de aplicación tópica con el fin de inducir una acción sistémica en un sujeto para el alivio de dolor muscular y/o articular, tal como se define en las reivindicaciones.

En particular, la presente invención se refiere a un dispositivo de acción terapéutica de una sola pieza, que comprende un vehículo de aplicación tópica en una matriz polimérica y un agente activo que induce un alivio de los dolores musculares y/o articulares de un sujeto humano o animal, dicho agente activo comprende salicilato de metilo que proporciona el aceite esencial de gaulteria y al menos un aceite esencial auxiliar, dicho dispositivo es un collar, una pulsera o un parche, que se caracteriza por que el agente activo se incorpora a dicha matriz polimérica, que representa de 80 a 90 % en peso del dispositivo, y que dicho agente activo comprende de 52 a 85 % en peso de salicilato de metilo, la velocidad de transporte del salicilato de metilo a través de la piel aumenta gracias a al menos un aceite esencial auxiliar que se elige entre los aceites esenciales de romero officinalis o aceite esencial de citronela de Ceilán.

Además, la presente invención se refiere a un dispositivo de acción terapéutica de una sola pieza, que comprende un vehículo de aplicación tópica en una matriz polimérica y un agente activo que induce un alivio de los dolores musculares y/o articulares de un sujeto humano o animal, dicho agente activo comprende salicilato de metilo que proporciona el aceite esencial de gaulteria y al menos un aceite esencial auxiliar, dicho dispositivo es un collar, una pulsera o un parche, que se caracteriza por que el agente activo se incorpora a dicha matriz polimérica, que representa de 80 a 90 % en peso del dispositivo, y que dicho agente activo comprende de 52 a 85 % en peso de salicilato de metilo, la velocidad de transporte del salicilato de metilo a través de la piel aumenta gracias al aceite esencial auxiliar de menta piperita.

Así, un primer objetivo de la presente invención es un dispositivo de acción terapéutica de una sola pieza que comprende, en un vehículo de aplicación, al menos un aceite esencial para inducir un alivio de los dolores musculares y/o articulares en un sujeto animal, dicha composición trata por vía tópica una zona de la piel de dicho sujeto, que se caracteriza por que dicha composición comprende salicilato de metilo, que constituye, con al menos un aceite esencial de la composición que contiene poco o nada, un agente activo en el seno del cual la velocidad de transporte de salicilato de metilo a través de la piel aumenta gracias al aceite esencial, como se define en las reivindicaciones.

En un modo de uso de la invención, la composición comprende un agente activo que comprende un salicilato de metilo y al menos un aceite esencial auxiliar, dicho agente activo se comprende en un vehículo de aplicación tópica como se define en las reivindicaciones, para aliviar los dolores musculares y/o articulares y así mejorar la vitalidad de un sujeto animal. El salicilato de metilo se proporciona ventajosamente a la composición mediante el aceite esencial de gaulteria ; su cantidad total en la composición es tal que permite aliviar los dolores musculares y/o articulares de un sujeto animal por una acción sistémica.

Ventajosamente, el aceite esencial de gaulteria constituye de 1 a 15 % en peso y el(los) aceite(s) esencial(es) auxiliar(es) que se usa(n) constituye(n) de 0,15 a 9 % en peso con respecto al peso total del conjunto que constituyen todos los aceites esenciales de la composición que se incorpora en su vehículo de aplicación tópica para su uso. El salicilato de metilo constituye de 52 a 85 % en peso del peso total del agente activo. El aceite esencial auxiliar puede constituir entre 15 y 48 % en peso del peso total del agente activo. En estas condiciones, el alivio de los dolores puede ocurrir sin acumulación del salicilato de metilo en la zona de la piel a tratar.

Dentro del significado de la presente invención, se entiende por "vitalidad" el estado físico del sujeto que provoca el alivio de los dolores musculares y/o articulares y una reactivación del tono muscular debido a la descongestión venosa y linfática.

Se entiende por "sujeto animal" la diana cuando se trata del ser humano o un animal, en particular un animal de compañía tal como un perro, un gato o un caballo.

Se entiende por "aceite esencial auxiliar" un aceite esencial o una mezcla de aceites esenciales que se extrae de una planta cuya función es impulsar el salicilato de metilo a pasar a través de la piel, dicho aceite esencial contiene poco salicilato de metilo, es decir que este último se encuentra allí en bajas cantidades, menos de 1 %.

Inesperadamente, el inventor ha encontrado que, cuando un agente activo se constituye de un derivado del ácido salicílico, en particular el salicilato de metilo, que se asocia con al menos un aceite esencial, un aceite esencial llamado "auxiliar" impulsa al salicilato de metilo de manera que el conjunto pasa la barrera cutánea en la zona de piel a tratar. El aceite esencial auxiliar permite aumentar la velocidad de penetración transdérmica y de transporte a través de la piel de un derivado del ácido salicílico, por lo tanto del salicilato de metilo. De esta manera, por una parte, el derivado del ácido salicílico, en este caso el salicilato de metilo, ya no se acumula en la superficie de la zona de piel a tratar, y por otra parte, ya no es necesario realizar aplicaciones tópicas repetidas de una composición que comprenda dicho agente activo para obtener un efecto de alivio de los dolores articulares y/o musculares del sujeto tratado.

- 5 El derivado del ácido salicílico de la presente invención es el salicilato de metilo. El salicilato de metilo se proporciona a la composición por el aceite esencial de gaulteria (*Gaultheria procumbens* y *Gaultheria fragrantissima*), que puede contener hasta 100 % en peso. El dispositivo de una sola pieza contiene al menos un aceite esencial auxiliar que contiene ventajosamente al menos un alcohol monoterpénico. Los alcoholes monoterpénicos se toman preferentemente del grupo que forman el 1-8-cineol, el mentol, el geraniol, el linalool o una mezcla de los mismos ; dichos alcoholes tienen la propiedad de poder pasar espontáneamente la barrera cutánea. Además, el aceite esencial auxiliar, además de su propiedad antes mencionada, también proporciona efectos beneficiosos para el sujeto tratado, tales como la relajación muscular, la laxitud muscular o también la vasodilatación.
- 10 Según un modo de uso del dispositivo de una sola pieza de la invención, este usa el aceite esencial auxiliar que es ventajosamente aceite esencial de romero officinalis (*Rosmarinus officinalis*), el cual contiene 1-8-cineol.
- 15 Según otro modo de uso del dispositivo de una sola pieza de la invención, como aceite esencial, este usa el aceite esencial auxiliar que comprende el aceite esencial de menta piperita (*Mentha piperita*), el cual contiene mentol y/o aceite esencial de Ceilán (*Cymbopogon nardus*), el cual contiene geraniol y/o aceite esencial de cilantro (*Coriandrum sativum*), el cual contiene linalool y no forma parte del objetivo de la invención.
- 20 La cantidad total de alcoholes monoterpénicos en la composición no debe provocar una reacción alérgica o tóxica en el sujeto tratado.
- 25 La composición comprende igualmente un vehículo de aplicación tópica como se define en las reivindicaciones.
- Según un modo de uso que no forma parte del objetivo de la invención, dicho vehículo de aplicación tópica es un fluido que se toma del grupo que forma un líquido cuya viscosidad permite una distribución en aerosol, un champú, una loción, una leche o una emulsión.
- Según otro modo de uso que no forma parte del objetivo de la invención, el vehículo de aplicación tópica puede tomar la forma de un gel, de una pomada o de una crema.
- 30 Según el modo de uso del dispositivo de una sola pieza de la invención, el vehículo de aplicación tópica es una matriz polimérica en la cual se incorpora el agente activo.
- 35 En una primera variante, dicha matriz polimérica se forma a partir de un copolímero de etileno y acetato de vinilo (EVA), cuyo contenido en acetato de vinilo se comprende entre 15 y 60 % en peso.
- 40 En una segunda variante de este modo de uso del dispositivo de una sola pieza de la invención, la matriz polimérica es un polímero termoplástico que se elige del grupo que forman los elastómeros de poliuretano termoplástico a base de ésteres o de éteres, las copoliámidas y las poliámidas (PA) de grados absorbentes, tales como PA6, PA10, PA12, los poliéteres amida en bloque de grados absorbentes, los polietilenos de grados absorbentes, los polietilenos injertados con almidón, los poliésteres, los polímeros estirénicos tales como SEBS, SIS, las poliolefinas, los cloruros de polivinilo o una mezcla de los mismos, el agente activo se incorpora a dicha matriz.
- 45 En una tercera variante de este modo de uso del dispositivo de una sola pieza de la invención, la matriz polimérica es un poliuretano reticulado a base de isocianato y de polioles o una poliurea a base de isocianato y de poliamina. El poliuretano reticulado se obtiene a partir de una resina de polioli líquida o hecha líquida y un isocianato líquido o hecho líquido y luego un conformado por colada. El poliurea reticulada se obtiene a partir de una resina de poliamina líquida o hecha líquida y un isocianato líquido o hecho líquido y luego un moldeo por colada. El isocianato se elige entre el grupo que forman los isocianatos con al menos 2 funcionalidades, de estructura aromática o alifática. Se pueden mencionar los TDI (diisocianato de tolueno), HDI (diisocianato de hexametileno), MDI (diisocianato de difenilmetileno), H12MDI (diisocianato de dicitohexilmetano), IPDI (diisocianato de isoforona), NDI (diisocianato de naftaleno), TODI (diisocianato de O-tolidina), PPD1 (diisocianato de para-fenileno) y sus prepolímeros.
- 50 La resina de polioli se elige entre las que tienen al menos 2 funcionalidades hidroxilo, de cadena larga o de cadena corta, a base de poliésteres, de poliéteres, de politioéteres, de poliacetales, de policarbonatos, de poliesteramidas, de aceites vegetales naturalmente hidroxilados o modificados o la mezcla de los mismos. Las poliaminas son las que tienen al menos 2 funcionalidades amina, que se eligen entre las poliéteraminas alifáticas o aromáticas.
- 55 El proceso de incorporación de al menos un agente activo líquido al polímero de poliuretano reticulado antes mencionado se hace según las enseñanzas de la patente FR2992325. El proceso consiste en mezclar, a temperatura ambiente, la composición líquida con la fase polioli líquida hasta obtener una mezcla homogénea. Paralelamente se prepara la fase isocianato líquida. A continuación, se mezclan las dos fases mediante agitación durante aproximadamente 30 segundos y luego se vierte la mezcla líquida homogénea obtenida en un molde para formar la matriz.
- 60 El vehículo de aplicación tópica es una matriz polimérica, que se presenta en forma de un dispositivo "de una sola pieza", es decir que está desprovisto tanto de una membrana reguladora que controle la evaporación del derivado
- 65

ácido salicílico incorporado como de una capa adhesiva para promover el contacto con la piel. Dicha matriz polimérica se puede moldear en dispositivos tales como collares, pulseras, parches y análogos que se sujetan contra la piel por medio, por ejemplo, de una órtesis.

5 En el caso de un vehículo de aplicación tópica en una matriz de polímero termoplástico, dicha matriz se moldea por técnicas plásticas bien conocidas por el experto en la técnica, a saber, por extrusión, por moldeo por inyección o también por prensado. El modo de incorporación de la composición al polímero se puede realizar según las enseñanzas de la patente FR2901172. Este proceso permite incorporar en frío un líquido que contiene una o varias sustancias activas en un polímero, a una temperatura cercana a de 1 a 5 °C por encima de su temperatura de transición  
10 vítrea.

El vehículo de aplicación tópica es una matriz polimérica, y representa entre 80 y 90 % en peso con respecto al peso total de la composición. Si la matriz es un copolímero de EVA, preferentemente está formada por gránulos o polvo de copolímeros de EVA cuyo contenido de acetato de vinilo se comprende entre 15 % y 60 % en peso.

15 Según un modo de uso del dispositivo de una sola pieza de la invención, la composición contiene al menos un aditivo de formulación que se elige según el vehículo de aplicación tópica usado. El aditivo de formulación puede ser un vector que permita favorecer la liberación del agente activo del vehículo de aplicación tópica o agentes que participen en la estructura y/o en el moldeo de dicho vehículo. Los aditivos de formulación pueden elegirse entre el agua, los aceites vegetales, los disolventes miscibles en agua, las cargas inertes de origen mineral en forma de polvo, los agentes gelificantes, los colorantes, los tensioactivos, el gas propulsor, los agentes espesantes, las fragancias sintéticas o de origen natural o una mezcla de los mismos.

20 El conjunto de los aditivos de formulación y el vehículo de aplicación puede representar hasta 98 % en peso del peso total de la composición usada.

25 Las cantidades efectivas de cada uno de los constituyentes del agente activo se calculan de manera que se evite, por una parte, la acumulación de salicilato de metilo en la zona de la piel a tratar y, por otra parte, se induzca una acción sistémica relativamente rápido.

30 El aceite vegetal se elige entre el aceite de copra refinada, de macadamia refinada, de onagra, de limón, de almendra dulce, de tamanu o la mezcla de los mismos. El aceite vegetal permite mejorar la miscibilidad del aceite esencial de gaulteria y el aceite esencial auxiliar entre ellos. Igualmente permite diluir la concentración de la mezcla de aceites esenciales en el seno de la composición líquida. De paso, el aceite vegetal juega el papel de dispersante de los aceites  
35 esenciales. Cuando está presente el aceite vegetal, su cantidad varía entre 5 y 15 % en peso con respecto al peso total del agente activo.

40 Las cargas minerales se eligen del grupo que forma el talco, los óxidos de zinc o de titanio, las micas, la sílice, el carbonato de calcio, las partículas de arcilla, el corcho o una mezcla de los mismos. En el caso donde el vehículo de aplicación sea una matriz polimérica, la función de dichas cargas es mejorar la resistencia mecánica de la composición y también potenciar la liberación del agente activo. De hecho, cuando la cantidad total de dichas cargas en la composición es importante, la velocidad de liberación del agente activo se acelera. Cuando las cargas están presentes en la composición, preferentemente se mezclan directamente con el polímero en una cantidad que varía entre 0,1 y 5  
45 % en peso de la composición.

Los colorantes son los que comúnmente se usan y conocen los expertos en la técnica. Pueden estar en forma sólida en gránulos o en polvo, o en forma líquida. Cuando el colorante está presente, se mezcla directamente con el vehículo de aplicación tópica usado.

50 La fragancia puede ser de origen natural o sintético, cuya cantidad puede representar entre 0 y 15 % en peso de la composición usada. Se puede proporcionar directamente por uno de los aceites esenciales de la composición. La fragancia se elige, por ejemplo, entre la fragancia de vainilla, de lima, de lavanda, de violeta, de manzana, de albaricoque, de pachulí, de hojas verdes de bambú y se puede adaptar en función del gusto del usuario final.

55 Los agentes espesantes son los que se usan comúnmente en cosmética en cremas. Se eligen entre el grupo que forman las gomas arábicas, los ácidos grasos saturados, lineales o ramificados tales como el ácido palmítico, el ácido esteárico, el ácido mirístico, el ácido láurico y sus mezclas, los alcoholes grasos saturados, lineales o ramificados tales como el alcohol cetílico y el alcohol estearílico.

60 En el caso donde el vehículo de aplicación tópica sea un líquido, una crema, un gel o una pomada, los tensioactivos son los habitualmente usados en las formulaciones cosméticas en loción, en leche, en champú, en emulsión, en crema, en gel o en pomada. Son tensioactivos aniónicos, catiónicos o zwitteriónicos en función del vehículo de aplicación tópica elegido. Se eligen del grupo que forman los ésteres de glicol, los ésteres de polioxietilenglicol, los ésteres de sorbitán, los éteres de alcoholes grasos, los lipoaminoácidos, las sulfonamidas, los amonios cuaternarios, las betaínas.  
65

Los agentes gelificantes son los que se usan comúnmente en las formulaciones cosméticas de gel. Se eligen del grupo que forma la hidroxietilcelulosa, la hidroxipropilcelulosa, la metilcelulosa, la carboximetilcelulosa, el agar, las pectinas, los alginatos, los carragenanos, la gelatina o los polisacáridos y los polímeros carboxivinílicos.

- 5 Los disolventes miscibles en agua o al menos parcialmente miscibles en agua son polioles tales como la glicerina, los glicoles o los polietilenglicoles o sus mezclas.

Los gases propulsores se eligen entre el propano, el butano, el isobutano o también el dimetiléter.

- 10 Los diferentes constituyentes de dicha composición se mezclan entre sí por simple agitación, por ejemplo en un mezclador, a temperatura ambiente, hasta la homogeneización.

También otro objetivo de la presente invención consiste en un dispositivo de una sola pieza que tiene las características antes mencionadas, para inducir por vía tópica un alivio de los dolores musculares y/o articulares en un sujeto animal en el zona de la piel a tratar, en particular para aliviar los dolores de la artrosis.

Según un modo de uso de la composición según la invención, en el caso donde el vehículo de aplicación tópica sea una matriz polimérica y donde el sujeto a tratar sea un animal, dicha matriz de la composición se sujeta mediante un enlace contra la piel del sujeto animal a tratar durante un tiempo suficiente para que se produzca un alivio. El dispositivo es eficaz durante un largo período que va de varios días a ocho semanas y se puede usar sin interrupción.

Para confirmar que un derivado del ácido salicílico, y en particular el salicilato de metilo, se impulsa por el aceite esencial auxiliar para atravesar la piel, se realizó una prueba de permeación. Para ello, nos remitimos a los protocolos que se describen en la Farmacopea Europea (01/2008 :1011) y en la literatura (Jacobi U., y otros Skin research and technology. 2007, 3) para los dispositivos de difusión transdérmica. La temperatura de trabajo se fijó en 32 °C.

Según la invención, se usa la composición depositada sobre la superficie exterior de una membrana, la misma está en contacto por su cara interior con el medio receptor. Se eligió usar la piel de una oreja de cerdo como membrana y una mezcla de Agua/Etanol (50/50) como medio receptor. El medio receptor debe estar en contacto con la piel y se asegura que no haya burbujas de aire presentes.

A continuación, se toman muestras del medio receptor en momentos precisos para su análisis mediante cromatografía de gases. Las mezclas obtenidas se comparan con una disolución de control que contiene 1-8-cineol como marcador del aceite esencial de romero y el salicilato de metilo como marcador del aceite esencial de gaulteria.

El siguiente ejemplo se proporciona como una indicación para ilustrar la invención sin restringir su alcance.

Ejemplo : Dispositivo de una sola pieza con una composición que comprende un agente activo que se constituye de aceite esencial de gaulteria y de romero officinal para aliviar los dolores articulares en perros.

Están disponibles las siguientes entradas:

- aceite esencial de gaulteria que comercializa NATURARUM. Este aceite esencial contiene entre 98 y 100 % en peso de salicilato de metilo.
- aceite esencial de romero officinalis que comercializa INTERAXION. Este aceite esencial contiene entre 50 y 55 % en peso de 1-8-cineol.
- aceite de copra refinado que comercializa INTERAXION,
- gránulos de copolímeros de etileno y acetato de vinilo (EVA) que comercializa GAZECHIM bajo la marca EVA ALCUDIA PA-538 que contiene 18 % en peso de acetato de vinilo. La temperatura de transición vítrea de este polímero es de 68 °C.
- colorante de chocolate en forma de gránulos que comercializa ELIAN bajo la marca P4625C.

Están disponibles los siguientes materiales:

- una mezclador cilíndrico de la marca PAPPENMEIER con una capacidad de 8 litros equipado con un agitador que se acciona por un motor de velocidad variable,
- una prensa de inyección de la marca SANDRETTO de serie 8, que desarrolla una capacidad de presión de 150 toneladas,
- el molde de acero que se monta sobre dicha prensa que posee cuatro huellas en forma de collar con una longitud de 75 cm.

60 El diagrama de temperatura del barril, desde la tolva hasta la boquilla, es el siguiente : 115 °C (zona 1), 125 °C (zona 2), 130 °C (zona 3), 135 °C (zona 4) con un tiempo de mantenimiento de 3 segundos a 65 bar y una temperatura de molde de 155 °C.

- un aparato de cromatografía en fase gaseosa de la marca VARIAN, equipado con una columna de polietilenglicol de 20 000 Da, tipo Optima-Wax de 0,25 m - 30 m x 0,32 mm ID.

Protocolo:

a- Preparación del agente activo de la composición:

5 En un vaso de precipitados de 250 mL se introducen sucesivamente a temperatura ambiente 74 g de aceite esencial de gaulteria y 26 g de aceite esencial de romero. Se adicionan 12 g de aceite de copra refinado para dispersar mejor los dos aceites esenciales. Se agita débilmente con la ayuda de una barra magnética para obtener una mezcla homogénea que constituye la composición líquida.

10 Se pesan 135 mg de la composición que se obtiene anteriormente que se aplica directamente sobre la piel de una oreja de cerdo sobre una superficie de 7,1 cm<sup>2</sup>, según el protocolo que se describió anteriormente. El volumen del medio receptor Agua/Etanol (50/50) es de 140 mL. Se toman muestras del medio receptor a los 10 minutos y a los 30 minutos. El cromatograma obtenido se representa en la figura 1.

15 Figura 1 : cromatograma de la composición que comprende el agente activo según la invención, que se deposita sobre la superficie de piel de oreja de cerdo.

20 Se encuentra que en presencia del aceite esencial de romero officinalis (HER), la velocidad de paso del aceite esencial de gaulteria (HEG) aumenta. Este resultado confirma que el aceite esencial de romero officinalis impulsa el paso transcutáneo del salicilato de metilo. Por el contrario, cuando la composición comprende un agente activo que se constituye únicamente de aceite esencial de gaulteria, el salicilato de metilo no logra atravesar la piel incluso después de 30 minutos.

b- Incorporación de la composición al EVA:

25 El reactor se precalienta a 70 °C en baño de aceite. Se introducen en él 830 g de gránulos de EVA, con agitación débil, hasta que la temperatura que se mide en el seno de dichos gránulos se acerque a 70 °C. A continuación, la composición líquida que se obtiene anteriormente se introduce en el reactor, siempre con agitación débil. La mezcla se deja en agitación hasta que todo el líquido sea absorbido completamente por el polímero, luego se baja la temperatura a 25 °C. Al final de la incorporación, los gránulos de EVA están secos y ligeramente hinchados. Finalmente, se introducen 20 g de colorante marrón, siempre con agitación débil. Se vacía el reactor, se almacena el compuesto que así se obtiene en un recipiente hermético al aire y a la humedad. Los gránulos de EVA que se obtienen al final de esta etapa contienen 10 % en peso de aceite esencial de gaulteria (HEG) y 3,5 % en peso de aceite esencial de romero officinalis (HER).

c- Moldeo del compuesto en un collar:

40 El compuesto que se obtuvo en la etapa b) del protocolo se inyecta en collares que pesan aproximadamente 41 g a la salida de la boquilla para una longitud de 75 cm.

Evaluación de la velocidad del paso transdérmico del salicilato de metilo

45 Para ello, se determina la masa del collar de manera que se respeten las condiciones de manipulación "sink", a saber, que la velocidad máxima de principio activo liberado en el medio debe ser inferior a 10 % de la concentración de saturación del principio activo en este medio. El medio receptor se muestrea y luego se analiza por cromatografía.

50 Se pesa 1 g de collar que se obtuvo en la etapa c) del protocolo que tenga una superficie de 3,1 cm<sup>2</sup>, según el protocolo que se describió anteriormente. El volumen del medio receptor Agua/Etanol (50/50) es de 140 mL. El experimento se lleva a cabo durante 72 horas, luego se toman muestras de 2 mL del medio receptor y se analizan mediante cromatografía en fase gaseosa. Las mezclas obtenidas se comparan con una disolución "estándar" que contiene el 1-8-cineol como marcador del aceite esencial de romero officinalis y el salicilato de metilo como marcador del aceite esencial de gaulteria. Los resultados se representan en la figura 2.

55 Figura 2: cromatograma de la composición según la invención, cuyo vehículo de aplicación tópica es un collar de matriz polimérica EVA que contiene la composición.

60 Se encuentra que el salicilato de metilo ha atravesado la piel desde el collar hasta el medio receptor porque allí se detectan los dos marcadores. Esto muestra, por un parte, que la matriz polimérica es capaz de transportar el agente activo para que este último vaya hacia la piel y, por otra parte, que el aceite esencial de romero officinalis impulsa bien el paso del salicilato de metilo a través de la piel de oreja de cerdo.

La tabla 1 a continuación registra las velocidades de transporte del salicilato de metilo (MeSa) del agente activo en función del vehículo de aplicación.

65 Tabla 1: Resumen de la velocidad de transporte del salicilato de metilo a través de la piel

Ensayo	Agente activo	Vehículo	Velocidad (µg/mL/hora)
1	MeSa + aceite esencial de romero	Collar de EVA	0,232
2	MeSa + aceite esencial de romero	Collar de EVA	0,102
3	MeSa + aceite esencial de romero	Collar de EVA	0,269
4	MeSa + aceite esencial de romero	Aceite de copra	327,4
5	MeSa + aceite esencial de citronela	Aceite de copra	383,7
6	MeSa + aceite esencial de menta piperita	Aceite de copra	257,7

Pruebas de eficacia realizadas en perros que sufren de dolores articulares y musculares

La eficacia del collar que se obtuvo en la etapa c) del protocolo se evaluó en un panel de cuatro perros que se seleccionaron en una perrera entre los que tenían al menos 8 años y presentaban signos aparentes de movilidad reducida que se caracteriza en particular por dificultades para levantarse y moverse. Cada uno de los cuatro perros lleva un collar alrededor del cuello, cuya relación "composición/peso del animal" ha sido previamente determinada por el tamaño del collar.

Los animales fueron observados todos los días durante seis semanas sin cambiar nada ni a nivel de su alimentación, ni a nivel de su ritmo de vida.

Después de 48 horas, el más discapacitado de los cuatro se mostró más alerta y más reactivo frente a sus congéneres y al dueño de la perrera, además, tenía más facilidad para hacer sus movimientos.

Después de cuatro días de uso, los cuatro perros mostraron una motricidad significativamente mejorada, lo que provocó estancias de pie más prolongadas y caminatas más espontáneas, en particular al aire libre. Por lo tanto, el collar mejoró la "vitalidad" de los perros. Este efecto de "vitalidad" se observó durante seis semanas en el perro más discapacitado.

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Dispositivo de acción terapéutica de una sola pieza, que comprende un vehículo de aplicación tópica de matriz polimérica y un agente activo que induce un alivio de los dolores musculares y/o articulares de un sujeto humano o animal, dicho agente activo comprende salicilato de metilo que proporciona el aceite esencial de gaulteria y al menos un aceite esencial auxiliar, dicho dispositivo es un collar, una pulsera o un parche, caracterizado porque el agente activo se incorpora a dicha matriz polimérica, que representa de 80 a 90 % en peso del dispositivo, y porque dicho agente activo comprende de 52 a 85 % en peso de salicilato de metilo, la velocidad de transporte del salicilato de metilo a través de la piel aumenta gracias a al menos un aceite esencial auxiliar que se elige entre el aceite esencial de romero officinalis o el aceite esencial de citronela de Ceilán.
- 15 2. Dispositivo de acción terapéutica de una sola pieza, que comprende un vehículo de aplicación tópica de matriz polimérica y un agente activo que induce un alivio de los dolores musculares y/o articulares de un sujeto humano o animal, dicho agente activo comprende salicilato de metilo que proporciona el aceite esencial de gaulteria y al menos un aceite esencial auxiliar, dicho dispositivo es un collar o una pulsera, caracterizado porque el agente activo se incorpora a dicha matriz polimérica, que representa de 80 a 90 % en peso del dispositivo, y porque dicho agente activo comprende de 52 a 85 % en peso de salicilato de metilo, la velocidad de transporte del salicilato de metilo a través de la piel aumenta gracias al aceite esencial auxiliar de menta piperita.
- 20 3. Dispositivo según la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque el(los) aceite(s) esencial(es) auxiliar(es) del principio activo constituye(n) entre 15 y 48 % en peso de dicho agente activo.
- 25 4. Dispositivo según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque la matriz polimérica es un copolímero de etileno y acetato de vinilo, cuyo contenido de acetato de vinilo está comprendido entre 15 y 60 % en peso.
- 30 5. Dispositivo según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque la matriz polimérica es un polímero termoplástico elegido del grupo formado por los poliéteres amida en bloque, los elastómeros de poliuretano termoplástico a base de ésteres o de éteres, las copoliamidas y las poliamidas de grados absorbentes, los polietilenos injertados con almidón, los policloruros de vinilo.
- 35 6. Dispositivo según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque la matriz polimérica es un poliuretano reticulado a base de isocianato y de polioles o una poliurea a base de isocianato y de poliamina.
- 40 7. Dispositivo según una de las reivindicaciones 1, 3 a 6, caracterizado porque el(o los) aceite(s) esencial(es) auxiliar(es) comprende(n) al menos un alcohol monoterpénico elegido del grupo formado por el 1-8-cineol, el geraniol y el linalool.
- 45 8. Dispositivo según una de las reivindicaciones 2 a 6, caracterizado porque el aceite esencial auxiliar contiene mentol.
- 50 9. Dispositivo según una de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque el aceite esencial de gaulteria contiene salicilato de metilo y constituye entre 1 y 15 % en peso del conjunto constituido por todos los aceites esenciales de la composición.
- 55 10. Dispositivo según una de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque el(los) aceite(s) esencial(es) auxiliar(es) constituye(n) de 0,15 a 9 % en peso con respecto al peso total del conjunto constituido por todos los aceites esenciales de la composición.
- 60 11. Dispositivo según una de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado porque el agente activo comprende al menos un aditivo de formulación elegido del grupo formado por los aceites vegetales, las cargas inertes de origen mineral, en particular en forma de polvos, colorantes, tensioactivos, fragancias sintéticas o de origen natural, o sus mezclas.
12. Dispositivo según una de las reivindicaciones 1 a 11, para inducir, por vía tópica, un alivio de los dolores de la artrosis, caracterizado porque la matriz polimérica, que constituye el vehículo de aplicación del agente activo, es mantenida por un enlace contra la piel del sujeto humano o animal a tratar durante un tiempo suficiente para que se produzca un alivio.

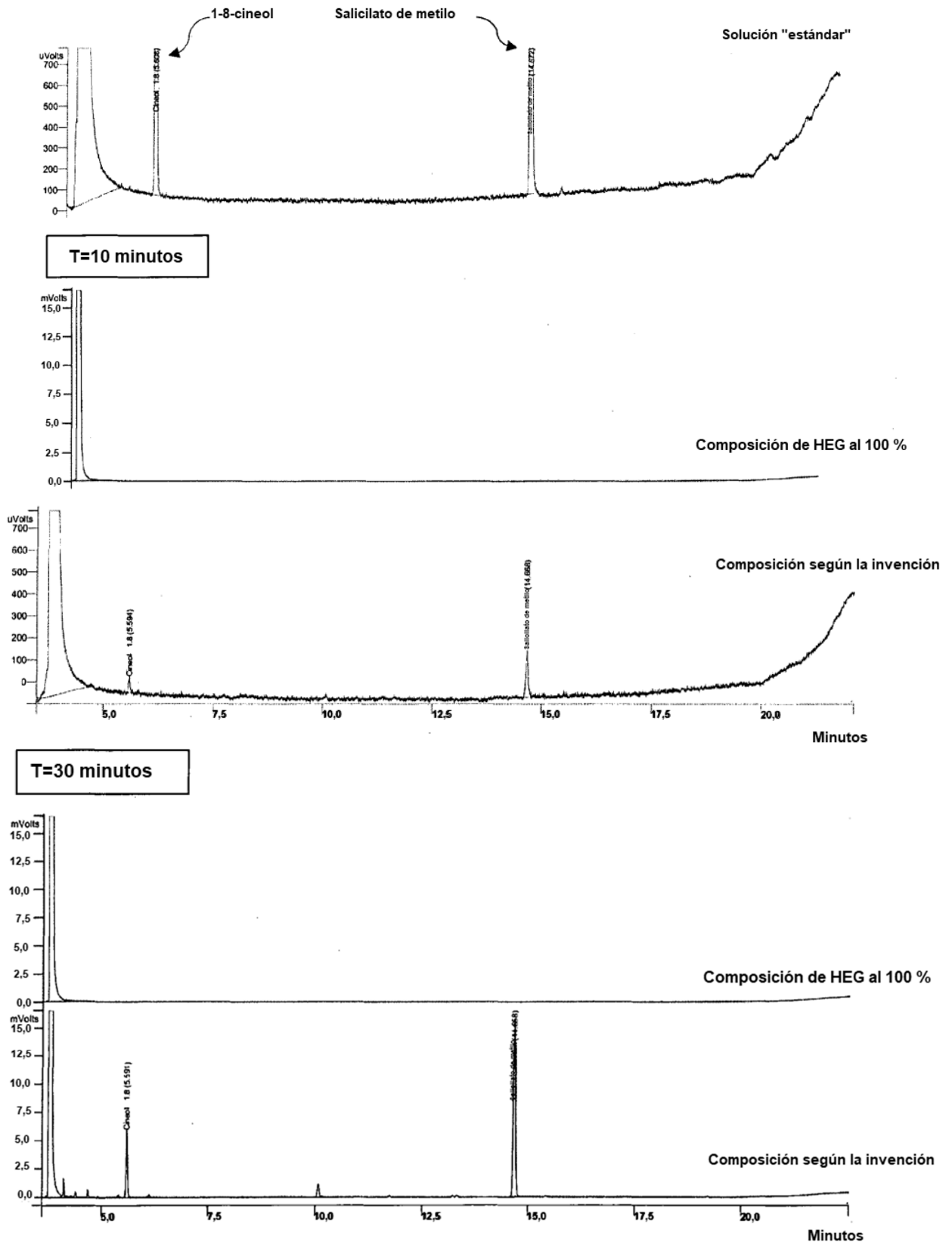


Figura 1

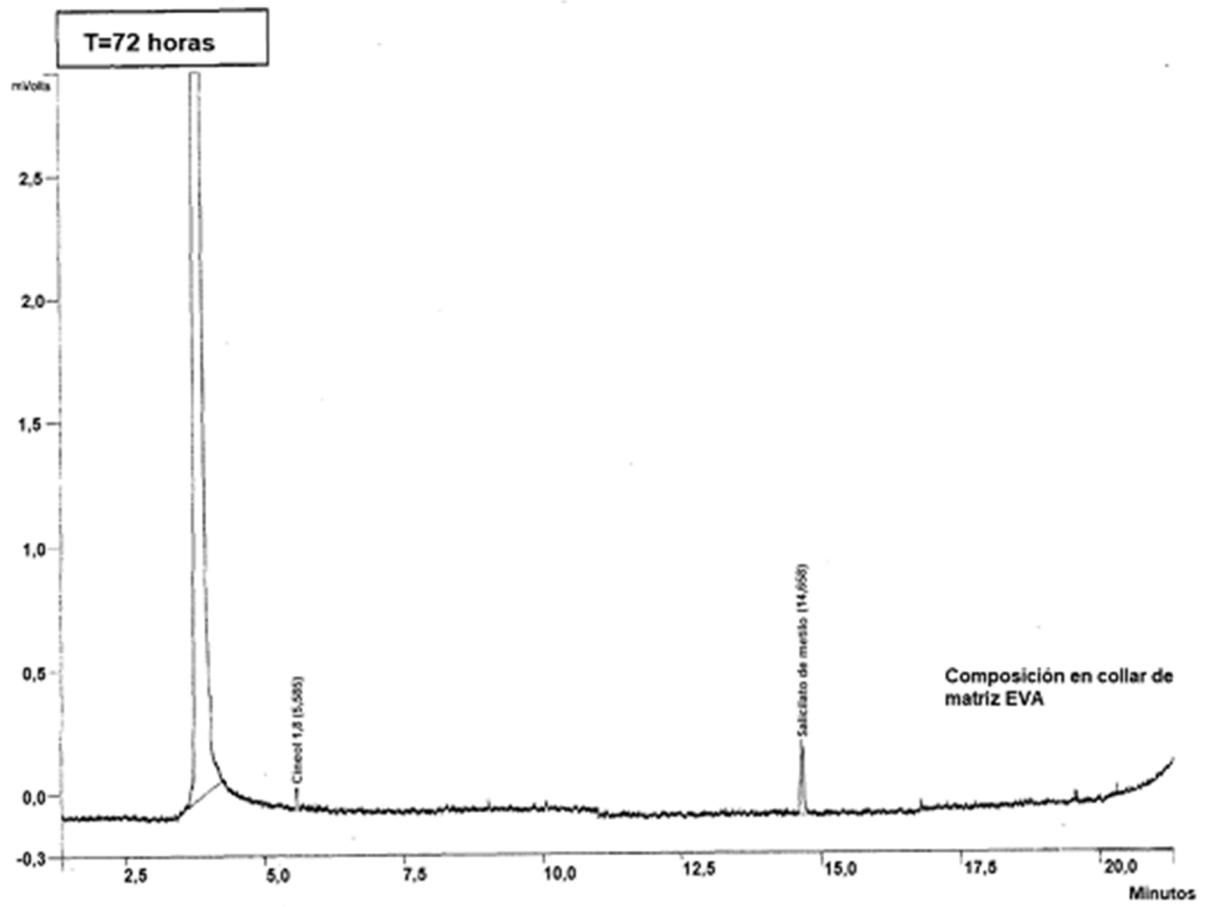


Figura 2