

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 453 199**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4418 (2006.01) **A61K 31/4412** (2006.01)

A61K 9/70 (2006.01)

A61K 47/10 (2006.01)

A61K 47/14 (2006.01)

A61K 47/16 (2006.01)

A61K 47/22 (2006.01)

A61K 47/34 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

A61P 17/02 (2006.01)

A61P 17/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.11.2009** **E 09827625 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.12.2013** **EP 2359827**

54 Título: **Material adhesivo que contiene 5-metil-1-fenil-2(1H)-piridona**

30 Prioridad:

21.11.2008 JP 2008298785

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

04.04.2014

73 Titular/es:

**LEAD CHEMICAL CO., LTD. (100.0%)
77-3, Himata Toyama-shi
Toyama 930-0912, JP**

72 Inventor/es:

**MATSUZAWA, TAKAYASU;
HORIUCHI, TAMAKI;
YAMA, SEIJIRO;
TAKEUCHI, SUNAO y
TAKEUCHI, MAKOTO**

74 Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

ES 2 453 199 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

Material adhesivo que contiene 5-metil-1-fenil-2-(1H)-piridona

5 CAMPO TÉCNICO

La presente invención se refiere a una preparación adhesiva que contiene una capa que contiene componente medicinal activo eficaz para la prevención y remedio de enfermedades de la piel tales como escaras hipertróficas, queuloide, dermatitis de contacto, condiloma contagioso (verruca), pustulosis palmoplantar y enfermedades de la piel
10 fibrosas. Más en detalle, la presente invención se refiere a una preparación adhesiva aceitosa que se caracteriza por contener, como componente medicinal activo, 5-metil-1-fenil-2-(1H)-piridona (nombre general: pifrenidona) o sales médicamente aceptables de la misma a una alta concentración, y que se caracteriza porque como agente disolvente se usa un compuesto específico.

15 TÉCNICA ANTERIOR

La 5-metil-1-fenil-2-(1H)-piridona (en lo sucesivo también expresada como PFD) es conocida por ser útil para la prevención y el remedio de enfermedades fibrosas tales como fibrosis pulmonar, hipertrofia por fibrosis de próstata y nefrosclerosis, y hasta ahora se ha desvelado un comprimido (véase el Documento de patente 1) que contiene,
20 como principal agente medicinal, 5-metil-1-fenil-2-(1H)-piridona como medicamento para remedir fibrosis pulmonar y una composición de medicamento en estado de disolución (véase el Documento de patente 2) como medicamento en otra forma de dosificación para remediar una enfermedad de la piel fibrosa.

Sin embargo, no se conoce una preparación adhesiva para la prevención o remedio de enfermedades de la piel
25 usando, como componente medicinal activo, 5-metil-1-fenil-2-(1H)-piridona o sales médicamente aceptables de la misma.

Documento de la técnica relacionada

30 Documento de patente

Documento de patente 1: WO 2002/060446

Documento de patente 2: Publicación de solicitud de patente japonesa nº JP-A-2004-203795

35

El documento WO 2004/058256 A1 se refiere a una composición líquida farmacéutica que contiene pifrenidona en una concentración de más o menos el 25 % en peso que puede obtenerse disolviendo la pifrenidona en éter monoetílico de dietilenglicol.

40 DIVULGACIÓN DE LA INVENCION

Problema a resolver por la invención

Así, el solicitante de la presente invención desveló en la solicitud de patente anterior (JP-A-2007-139653) una
45 preparación adhesiva que contiene, como componente medicinal activo, 5-metil-1-fenil-2-(1H)-piridona o sales médicamente aceptables de la misma en un contenido del 0,1 al 30 % en masa, basado en la masa total de una capa que contiene componente medicinal activo.

Sin embargo, se deseó mejorar adicionalmente esta preparación adhesiva que contiene PFD desvelada en términos
50 de permeabilidad de la piel del componente medicinal activo y persistencia del efecto medicinal del mismo con el fin de hacer posible la prevención y remedio más eficaces de enfermedades de la piel.

Medios para resolver el problema

55 Como resultado de la perseverante investigación prevista para vencer estas desventajas, los inventores de la presente invención han encontrado por primera vez que en una preparación adhesiva que contiene PFD aceitosa en la que 5-metil-1-fenil-2-(1H)-piridona que es un componente medicinal activo se disuelve a una alta concentración, usando, junto con una base lipófila, un agente de disolución específica, es decir, un agente de disolución distinto de glicerina y un triglicérido de ácido alifático de cadena media, puede potenciarse el efecto de permeación de la piel de
60 un componente medicinal activo y el efecto de persistencia del efecto medicinal del mismo, y adicionalmente que usando, como agente de disolución, butilenglicol, polietilenglicol, N-metil-pirrolidona, carbonato de propileno, miristato de isopropilo, crotamitón o adipato de diisopropilo, particularmente crotamitón y adipato de diisopropilo, pueden potenciarse adicionalmente los anteriores efectos, y han completado la presente invención.

65 Un primer aspecto de la presente invención se refiere a una preparación adhesiva que contiene 5-metil-1-fenil-2-(1H)-piridona que incluye una capa que contiene componente medicinal activo, caracterizada porque la capa que

contiene componente medicinal activo contiene una base lipófila, un agente de disolución, excepto glicerina y un triglicérido de ácido alifático de cadena media, y 5-metil-1-fenil-2-(1H)-piridona o sales médicamente aceptables de la misma, en la que el agente de disolución está seleccionado de un grupo que consiste en butilenglicol, polietilenglicol, N-metil-pirrolidona, carbonato de propileno, miristato de isopropilo, crotamitón y adipato de diisopropilo.

5

Un segundo aspecto de la presente invención se refiere a la preparación adhesiva que contiene 5-metil-1-fenil-2-(1H)-piridona según la reivindicación 2, en la que el agente de disolución está seleccionado de un grupo que consiste en crotamitón y adipato de diisopropilo.

10 Un tercer aspecto de la presente invención se refiere a la preparación adhesiva que contiene 5-metil-1-fenil-2-(1H)-piridona según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que la capa que contiene componente medicinal activo contiene además un potenciador de la permeación.

Un cuarto aspecto de la presente invención se refiere a la preparación adhesiva que contiene 5-metil-1-fenil-2-(1H)-piridona según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 que contiene 5-metil-1-fenil-2-(1H)-piridona o sales médicamente aceptables de la misma en una cantidad del 3 al 20 % en masa, basado en la cantidad total de la capa que contiene componente medicinal activo.

15 Efectos de la invención

20

La preparación adhesiva que contiene 5-metil-1-fenil-2-(1H)-piridona de la presente invención es altamente eficaz en la permeabilidad de la piel del componente medicinal activo usando, como agente de disolución, un agente de disolución específico, es decir, un agente de disolución distinto de glicerina y un triglicérido de ácido alifático de cadena media, bajo una condición de disolución de 5-metil-1-fenil-2-(1H)-piridona que es un componente medicinal activo a una alta concentración con respecto a una base lipófila, particularmente en una cantidad del 3 al 20 % en masa, basado en la cantidad total de la capa que contiene el componente medicinal activo.

25

Con respecto al efecto potenciador de la permeabilidad de la piel por el componente medicinal activo, particularmente usando como agente de disolución butilenglicol, polietilenglicol, N-metil-pirrolidona, carbonato de propileno, miristato de isopropilo, crotamitón o adipato de diisopropilo, puede obtenerse un mayor efecto.

30

Además, entre estos agentes de disolución, usando crotamitón y adipato de diisopropilo, la permeabilidad de la piel del componente medicinal activo puede potenciarse espectacularmente.

35 En la preparación adhesiva que contiene 5-metil-1-fenil-2-(1H)-piridona de la presente invención, combinando 5-metil-1-fenil-2-(1H)-piridona que es un componente medicinal activo en la base a una alta concentración, se considera que incluso cuando una parte del componente medicinal activo se consume por la permeación de la piel, y por consiguiente, la cantidad del componente medicinal activo en la base se reduce, el componente medicinal activo en un estado sólido (polvo) se disuelve gradualmente, de manera que se convierte en una condición tal que puede mantenerse un estado saturado del componente medicinal activo. Es evidente que como resultado del mismo, el efecto que el efecto medicinal ejerce persiste durante un largo periodo.

40

Por consiguiente, usando la preparación adhesiva que contiene 5-metil-1-fenil-2-(1H)-piridona de la presente invención, pueden prevenirse o remediarse eficazmente enfermedades de la piel tales como escaras hipertróficas, queiloide, dermatitis de contacto, condiloma contagioso (verruca), pustulosis palmoplantar y enfermedades de la piel fibrosas.

45

Además, usando la preparación adhesiva que contiene 5-metil-1-fenil-2-(1H)-piridona de la presente invención en combinación con un potenciador de la permeación, junto con el agente de disolución específico anterior, la permeabilidad de la piel del componente medicinal activo puede ser mucho más potenciada.

50

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[FIG 1] La FIG. 1 es una gráfica que muestra una relación entre el tiempo transcurrido y la cantidad permeada acumulada de PFD después de que cada una de las preparaciones adhesivas que contienen PFD de los Ejemplos 1 a 4 se aplicara a la piel de una rata.

55

[FIG. 2] La FIG 2 es una gráfica que muestra una relación entre el tiempo transcurrido y la tasa de permeación de la piel después de que cada una de las preparaciones adhesivas que contienen PFD de los Ejemplos 1 a 4 se aplicara a la piel de una rata.

60

[FIG. 3] La FIG. 3 es una gráfica que muestra una relación entre el tiempo transcurrido y la cantidad permeada acumulada de PFD después de que cada una de las preparaciones adhesivas que contienen PFD de los Ejemplos 1, 5 a 10 y Ejemplos comparativos 1 a 3 se aplicara a la piel de una rata.

65

[FIG. 4] La FIG. 4 es una gráfica que muestra una relación entre el tiempo transcurrido y la tasa de permeación de la

piel después de que cada PFD de los Ejemplos 1, 5 a 10 y Ejemplos comparativos 1 a 3 se aplicara a la piel de una rata.

[FIG. 5] La FIG. 5 es una gráfica que muestra una relación entre el tiempo transcurrido y la cantidad permeada acumulada de PFD después de que cada una de las preparaciones adhesivas que contienen PFD del Ejemplo 1 y Ejemplo 11 se aplicara a la piel de una rata.

[FIG. 6] La FIG. 6 es una gráfica que muestra una relación entre el tiempo transcurrido y la tasa de permeación de la piel después de que cada una de las preparaciones adhesivas que contienen PFD del Ejemplo 1 y Ejemplo 11 se aplicara a la piel de una rata.

MEJORES MODOS PARA LLEVAR A CABO LA INVENCION

El componente medicinal activo de la preparación adhesiva de la presente invención es 5-metil-1-fenil-2-(1H)-piridona.

La 5-metil-1-fenil-2-(1H)-piridona que es el componente medicinal activo puede estar en forma de sales médicamente aceptables de la misma.

Ejemplos de tales sales incluyen sales de adición de ácido con un ácido tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido para-toluenosulfónico y ácido metanosulfónico, y sales con un álcali tales como sales de sodio y sales de potasio.

En la preparación adhesiva de la presente invención, aunque la cantidad de combinación del componente medicinal activo varía dependiendo de la formulación, el componente medicinal activo se combina deseablemente en una cantidad del 3 al 20 % en masa, basado en la cantidad total de la capa que contiene componente medicinal activo.

El agente de disolución usado para la preparación adhesiva de la presente invención es un agente de disolución generalmente usado para una base lipófila, excepto glicerina y un triglicérido de ácido alifático de cadena media, y está seleccionado de un grupo que consiste en butilenglicol, polietilenglicol, N-metil-pirrolidona, carbonato de propileno, miristato de isopropilo, crotamitón y adipato de diisopropilo, preferentemente de un grupo que consiste en crotamitón y adipato de diisopropilo.

Estos agentes de disolución pueden usarse individualmente o en una combinación apropiada de dos o más tipos de los mismos. La cantidad de combinación del agente de disolución es aproximadamente del 0,1 al 20 % en masa, basado en la cantidad total de la capa que contiene componente medicinal activo.

La base de la preparación adhesiva de la presente invención es una base lipófila. Como base lipófila puede usarse, por ejemplo, una base lipófila producida mezclando un componente 1): polímero lipófilo, un componente 2): plastificante, y un componente 3): agente de adhesividad.

Ejemplos del componente 1): polímero lipófilo incluyen copolímeros de bloque de estireno/isopreno/estireno, copolímeros de bloque de estireno/butadieno, poliisobutileno, caucho en bruto, poliisopreno y polibuteno, a los que los ejemplos no se limitan. Estos polímeros lipófilos pueden usarse individualmente o en una combinación apropiada de dos o más tipos de los mismos. La cantidad de combinación del polímero lipófilo es aproximadamente del 10 al 50 % en masa, basado en la cantidad total de la capa que contiene componente medicinal activo.

Ejemplos del componente 2): plastificante incluyen parafina líquida, aceites vegetales, aceites animales, polibuteno, poliisobutileno de bajo peso molecular, vaselina, lanolina y ésteres alifáticos superiores, a los que los ejemplos no se limitan. Estos plastificantes pueden usarse individualmente o en una combinación apropiada de dos o más tipos de los mismos. La cantidad de combinación del plastificante es aproximadamente del 10 al 50 % en masa, basado en la cantidad total de la capa que contiene componente medicinal activo.

Ejemplos del componente 3): agente de adhesividad incluyen resinas de petróleo, resinas basadas en colofonia, colofonias hidrogenadas, ésteres de colofonia, resinas terpénicas, resinas terpénicas modificadas, resinas de hidrocarburos aromáticos y resinas de hidrocarburos alifáticos, a los que los ejemplos no se limitan. Estos agentes de adhesividad pueden usarse individualmente o en una combinación apropiada de dos o más tipos de los mismos. La cantidad de combinación del agente de adhesividad es de aproximadamente el 5 al 50 % en masa, basado en la cantidad total de la capa que contiene componente medicinal activo.

Preferentemente, la base lipófila contiene del 10 al 40 % en masa del polímero lipófilo, del 10 al 40 % en masa del plastificante y del 5 al 40% en masa del agente de adhesividad, basado en la cantidad total de la base lipófila.

Preferentemente, en la capa que contiene componente medicinal activo de la preparación adhesiva de la presente invención, para potenciar adicionalmente la permeabilidad de la piel del componente medicinal activo se combina un potenciador de la permeación junto con el agente de disolución específico anterior.

Aunque ejemplos del potenciador de la permeación no están particularmente limitados, mientras que el potenciador de la permeación se usa comúnmente para una preparación transdérmica convencional, ejemplos incluyen alcoholes, ácidos alifáticos, ésteres alifáticos, éteres alifáticos, ésteres lácticos, ésteres acéticos, compuestos
5 basados en terpenos, derivados de pirrolidona, ácidos orgánicos, ésteres de ácidos orgánicos, aceites esenciales, hidrocarburos, carburo de propileno, azona y derivados de los mismos.

Además, ejemplos específicos del potenciador de la permeación incluyen etanol, alcohol láurico, alcohol miristílico, alcohol cetílico, ciclodextrina, tioglicolato de calcio, lactato de etilo, lactato de cetilo, ácido láctico, urea, 1-mentol, d-
10 limoneno y dl-alcanfor.

Estos potenciadores de la permeación pueden usarse individualmente o en una combinación apropiada de dos o más tipos de los mismos. La cantidad de combinación del potenciador de la permeación es de aproximadamente el
15 0,1 al 20 % en masa, basado en la cantidad total de la capa que contiene componente medicinal activo.

En la capa que contiene componente medicinal activo de la preparación adhesiva de la presente invención también pueden combinarse, además de 5-metil-1-fenil-2-(1H)-piridona o sales médicamente aceptables de la misma que son el componente medicinal activo, el agente de disolución, la base lipófila y, si fuera necesario, diversos otros
20 aditivos tales como agentes de adhesividad, ablandadores, antioxidantes, sustancia resistente al envejecimiento, conservantes, aromatizantes, ajustadores del pH, emulsionantes, dispersantes, estabilizadores, antisépticos y excipientes, que son comúnmente usados para una preparación transdérmica convencional.

Ejemplos de los agentes de adhesividad incluyen cauchos de silicona, cauchos de poliisobutileno, cauchos acrílicos y sustancias adhesivas aceitosas naturales, a los que los ejemplos no se limitan. Estos agentes de adhesividad
25 pueden usarse individualmente o en una combinación apropiada de dos o más tipos de los mismos. La cantidad de combinación del agente de adhesividad es de aproximadamente el 5 al 50 % en masa, basado en la cantidad total de la capa que contiene componente medicinal activo.

Ejemplos del ablandador incluyen parafina líquida, polibuteno, aceite de ricino, aceite de semilla de algodón, aceite
30 de palma, aceite de coco y aceite de procedimiento, a los que los ejemplos no se limitan. Estos ablandadores pueden usarse individualmente o en una combinación apropiada de dos o más tipos de los mismos. La cantidad de combinación del ablandador es de aproximadamente el 1 al 50 % en masa, basado en la cantidad total de la capa que contiene componente medicinal activo.

Ejemplos del antioxidante incluyen ácido ascórbico, ácido palmítico, ácido ascórbico, hidrogenosulfito de sodio, edetato de sodio, edetato de tetra-sodio, sulfito de sodio seco, ácido cítrico, citrato de sodio, acetato de tocoferol, dl- α -
35 tocoferol, dicloroisocianurato de potasio, dibutilhidroxitolueno, butilhidroxianisol, lecitina de soja, piro-sulfito de sodio, benzotriazol, tetraquis[3-(3,5-di-*terc*-butil-4-hidroxifenil)propionato] de pentaeritrilo, galato de propilo y 2-mercaptobencimidazol, a los que los ejemplos no se limitan. Estos antioxidantes pueden usarse individualmente o en
40 una combinación apropiada de dos o más tipos de los mismos. La cantidad de combinación del antioxidante es de aproximadamente el 0,005 al 20 % en masa, basado en la cantidad total de la capa que contiene componente medicinal activo.

Ejemplos de la sustancia resistente al envejecimiento incluyen: aminoácidos tales como glicina, prolina,
45 hidroxiprolina, leucina, alanina, ácido γ -aminobutírico y ácido ϵ -aminocaproico; vitaminas tales como retinol, tiamina, riboflavina, clorhidrato de piridoxina y ácido pantoténico; hidroxíácidos tales como ácido glicólico, ácido láctico y ácido salicílico; tanino; flavonoide; saponina; alantoína; y componentes, extractos y aceites esenciales derivados de plantas tales como camomila, regaliz, *Anthemis nobilis*, zanahoria y arroz, a los que los ejemplos no se limitan. Estas
50 sustancias resistentes al envejecimiento pueden usarse individualmente o en una combinación apropiada de dos o más tipos de las mismas. La cantidad de combinación de la sustancia resistente al envejecimiento es de aproximadamente el 0,005 al 20 % en masa, basado en la cantidad total de la capa que contiene componente medicinal activo.

Ejemplos del conservante incluyen para-hidroxibenzoato de metilo, para-hidroxibenzoato de etilo, para-
55 hidroxibenzoato de propilo, clorobutanol y alcohol bencílico, a los que los ejemplos no se limitan. Estos conservantes pueden usarse individualmente o en una combinación apropiada de dos o más tipos de los mismos. La cantidad de combinación del conservante es de aproximadamente el 0,005 al 5 % en masa, basado en la cantidad total de la capa que contiene componente medicinal activo.

Ejemplos del aromatizante incluyen: materiales de perfumería tales como bencilo, acetato de linalilo, acetato de amilo, benzaldehído, aldehído cinámico, citronelal, mentol, citral y cis-jasmona; y sustancias medicinales tales como salicilato de metilo, alcanfor y cresol. Estos aromatizantes pueden usarse individualmente o en una combinación
60 apropiada de dos o más tipos de los mismos. La cantidad de combinación del aromatizante es de aproximadamente el 0,05 al 5 % en masa, basado en la cantidad total de la capa que contiene componente medicinal activo.

65 Aunque el ajustador del pH no está particularmente limitado mientras que el ajustador del pH sea un ajustador del

pH comúnmente usado para una preparación transdérmica convencional, ejemplos de los mismos incluyen: ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido bromhídrico y ácido fosfórico, y sales de los mismos; ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido succínico, ácido fumárico, ácido málico, ácido oxálico, ácido láctico, ácido glutárico, ácido salicílico y ácido tartárico, y sales de los mismos; ácidos alifáticos tales como ácido palmítico, ácido esteárico, ácido oleico y ácido linólico, y sales de los mismos; bases inorgánicas tales como hidróxido sódico e hidróxido de calcio; y bases orgánicas tales como amoníaco, diisopropanolamina, dietanolamina, trietanolamina y trietilamina. Estos ajustadores del pH pueden usarse individualmente o en una combinación apropiada de dos o más tipos de los mismos. La cantidad de combinación del ajustador del pH es de aproximadamente el 0,05 al 10 % en masa, basado en la cantidad total de la capa que contiene componente medicinal activo.

Ejemplos del emulsionante incluyen monooleato de sorbitano, ácido poliacrílico, poliacrilamida, poli-N-vinilpirrolidona, quitina, quitosano y celulosa, a los que los ejemplos no se limitan. Estos emulsionantes pueden usarse individualmente o en una combinación apropiada de dos o más tipos de los mismos. La cantidad de combinación del emulsionante es de aproximadamente el 0,05 al 10 % en masa, basado en la cantidad total de la capa que contiene componente medicinal activo.

Aunque los ejemplos del dispersante no están particularmente limitados mientras que el dispersante potencie la dispersibilidad de diversos componentes en la capa que contiene componente medicinal activo, ejemplos incluyen silicato de aluminio sintetizado, silicato de aluminio hidratado, hidróxido de aluminio, silicato de magnesio, óxido de cinc, óxido de titanio y sales metálicas de ácidos alifáticos tales como una sal metálica de ácido esteárico. Estos dispersantes pueden usarse individualmente o en una combinación apropiada de dos o más tipos de los mismos. La cantidad de combinación del dispersante es de aproximadamente el 0,5 al 50 % en masa, basado en la cantidad total de la capa que contiene componente medicinal activo.

Como estabilizador pueden usarse, por ejemplo, los agentes anteriormente ejemplificados como el ajustador del pH. Además, ejemplos del estabilizador también incluyen hidrogenosulfito de sodio, ácido ascórbico, ascorbato de sodio, butilhidroxianisol, dibutilhidroxitolueno, galato de propilo, acetato de tocoferol y D- α -tocoferol. Estos estabilizadores pueden usarse individualmente o en una combinación apropiada de dos o más tipos de los mismos. La cantidad de combinación del estabilizador es de aproximadamente el 0,005 al 20 % en masa, basado en la cantidad total de la capa que contiene componente medicinal activo.

Ejemplos del antiséptico incluyen metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno, butilparabeno y fenoxietanol, a los que los ejemplos no se limitan. Estos antisépticos pueden usarse individualmente o en una combinación apropiada de dos o más tipos de los mismos. La cantidad de combinación del antiséptico es de aproximadamente el 0,005 al 5 % en masa, basado en la cantidad total de la capa que contiene componente medicinal activo.

Ejemplos del excipiente incluyen: sacáridos tales como glucosa, fructosa, galactosa, manosa, palatinosa, sacarosa, maltosa, lactosa, trehalosa, oligosacáridos y dextrina; y celulosas tales como celulosa cristalina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa o sales de las mismas, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa, a los que los ejemplos no se limitan. Estos excipientes pueden usarse individualmente o en una combinación apropiada de dos o más tipos de los mismos. La cantidad de combinación del excipiente es de aproximadamente el 0,1 al 40 % en masa, basado en la cantidad total de la capa que contiene componente medicinal activo.

La preparación adhesiva de la presente invención puede estar en forma de diversas preparaciones adhesivas tales como una cataplasma, una preparación de escayola y una preparación de esparadrapo según la aplicación de las mismas. La preparación adhesiva de la presente invención puede producirse, por ejemplo, aplicando una mezcla en la que la 5-metil-1-fenil-2-(1H)-piridona y un agente de disolución cada uno en una cantidad predeterminada se combinan con una base lipófila (preparación transdérmica) sobre un medio de soporte apropiado en un espesor predeterminado para formar una capa que contiene componente medicinal activo; recubriendo la capa que contiene componente medicinal activo con un revestimiento predeterminado; y cortando el laminado resultante en un tamaño deseado. La preparación adhesiva de la presente invención también puede formarse, dependiendo del procedimiento de producción de la misma, por ejemplo, aplicando primero una base (preparación transdérmica) que contiene 5-metil-1-fenil-2-(1H)-piridona y un agente de disolución sobre un revestimiento para formar una capa que contiene componente medicinal activo; recubriendo la capa que contiene componente medicinal activo con un medio de soporte; y transfiriendo la capa que contiene componente medicinal activo sobre el medio de soporte.

La preparación adhesiva de la presente invención es una preparación adhesiva que se pone directamente en contacto con un área afectada, de manera que después de que la preparación adhesiva se produzca como se ha descrito anteriormente, es preferible que la preparación adhesiva producida se someta a tratamiento de esterilización. Aunque el procedimiento de esterilización no está particularmente limitado mientras que el procedimiento es un procedimiento comúnmente usado para una esterilización de un medicamento convencional, ejemplos de los mismos incluyen un procedimiento de esterilización por rayos γ , un procedimiento de esterilización por haces de electrones, un procedimiento de esterilización por vapor a alta presión y un procedimiento de esterilización con gas de óxido de etileno.

El medio de soporte usado para la preparación adhesiva de la presente invención no está particularmente limitado y puede usarse un material de propósito común como medio de soporte para la preparación adhesiva. Como medio de soporte se usan, por ejemplo, telas tejidas, telas no tejidas, hojas, películas o laminados de las mismas de un polímero natural o sintetizado, preferentemente películas de cloruro de vinilo, películas basadas en polietileno, 5 películas de copolímero de etileno, películas basadas en polipropileno, poliuretano, adicionalmente telas tejidas y telas no tejidas, y laminados de las mismas con plásticos.

Por consiguiente, se seleccionan el tamaño, forma, espesor y similares del medio de soporte.

10 El revestimiento usado para la preparación adhesiva de la presente invención no está particularmente limitado y puede usarse un material de propósito común como revestimiento para la preparación adhesiva. Ejemplos del revestimiento incluyen hojas, películas y laminados de los mismos de un polímero natural o sintetizado, y ejemplos preferidos de los mismos incluyen papeles de desprendimiento sometidos a tratamiento (tales como recubrimiento con polímeros sintetizados) para facilitar el desprendimiento y hojas, películas y laminados de los mismos de 15 celofán, polietileno, poli(tereftalato de etileno), polipropileno, poliéster y poli(cloruro de vinilideno).

En lo sucesivo, la utilidad de la presente invención se describirá con referencia a ejemplos y ejemplos de prueba que no deben interpretarse como limitantes del alcance de la presente invención. Aquí, a menos que se defina de otro modo, "parte" se basa en la masa.

20

Ejemplos

Ejemplo 1

25 10 partes de poliisobutileno, 20 partes de copolímero de bloque de estireno/isopreno/estireno, 0,5 partes de dibutilhidroxitolueno, 18 partes de parafina líquida y 11,5 partes de éster de glicerina de colofonia hidrogenada se disolvieron en hexano en la cantidad equivalente (correspondiente a 100 partes) con respecto a la cantidad total de la capa que contiene componente medicinal activo (disolución A). 20 partes de 5-metil-1-fenil-2-(1H)-piridona como componente medicinal activo se mezclaron con 10 partes de parafina líquida y 10 partes de 1,3-butilenglicol (agente 30 de disolución) (disolución B). La disolución B se añadió a la disolución A y la mezcla resultante se mezcló homogéneamente. La mezcla así obtenida se extendió sobre una película de poliéster (revestimiento) sometida a tratamiento con silicona y el hexano se eliminó por volatilización para formar una capa que contenía componente medicinal activo, seguido de recubrimiento de la capa que contiene componente medicinal activo con un tela no tejida de poliéster (medio de soporte). El laminado resultante se cortó en un tamaño deseado para obtener la 35 preparación adhesiva del Ejemplo 1 que contenía 20 % de 5-metil-1-fenil-2-(1H)-piridona.

Ejemplo 2

En sustancialmente el mismo modo que en el Ejemplo 1, excepto que la cantidad de 5-metil-1-fenil-2-(1H)-piridona 40 que es un componente medicinal activo se cambió por 3 partes (con respecto a las cantidades de otros componentes véase la Tabla 1 más adelante), se obtuvo la preparación adhesiva del Ejemplo 2 que contenía 3 % de 5-metil-1-fenil-2-(1H)-piridona.

Ejemplo 3

45 En sustancialmente el mismo modo que en el Ejemplo 1, excepto que la cantidad de 5-metil-1-fenil-2-(1H)-piridona que es un componente medicinal activo se cambió por 5 partes (con respecto a las cantidades de otros componentes véase la Tabla 1 más adelante), se obtuvo la preparación adhesiva del Ejemplo 3 que contenía 5 % de 5-metil-1-fenil-2-(1H)-piridona.

50

Ejemplo 4

En sustancialmente el mismo modo que en el Ejemplo 1, excepto que la cantidad de 5-metil-1-fenil-2-(1H)-piridona que es un componente medicinal activo se cambió por 10 partes (con respecto a las cantidades de otros 55 componentes véase la Tabla 1 más adelante), se obtuvo la preparación adhesiva del Ejemplo 4 que contenía 10% de 5-metil-1-fenil-2-(1H)-piridona.

Ejemplos 5

60 En sustancialmente el mismo modo que en el Ejemplo 1, excepto que como agente de disolución se usó polietilenglicol 400 en lugar de 1,3-butilenglicol (con respecto a la cantidad de cada componente véase la Tabla 1 más adelante), se obtuvo la preparación adhesiva del Ejemplo 5 que contenía 20 % de 5-metil-1-fenil-2-(1H)-piridona.

65 **Ejemplo 6**

En sustancialmente el mismo modo que en el Ejemplo 1, excepto que como agente de disolución se usó N-metil-pirrolidona en lugar de 1,3-butilenglicol (con respecto a la cantidad de cada componente véase la Tabla 1 más adelante), se obtuvo la preparación adhesiva del Ejemplo 6 que contenía 20 % de 5-metil-1-fenil-2-(1H)-piridona.

5 Ejemplo 7

En sustancialmente el mismo modo que en el Ejemplo 1, excepto que como agente de disolución se usó carbonato de propileno en lugar de 1,3-butilenglicol (con respecto a la cantidad de cada componente véase la Tabla 1 más adelante), se obtuvo la preparación adhesiva del Ejemplo 7 que contenía 20 % de 5-metil-1-fenil-2-(1H)-piridona.

10

Ejemplo 8

En sustancialmente el mismo modo que en el Ejemplo 1, excepto que como agente de disolución se usó miristato de isopropilo en lugar de 1,3-butilenglicol (con respecto a la cantidad de cada componente véase la Tabla 1 más adelante), se obtuvo la preparación adhesiva del Ejemplo 8 que contenía 20 % de 5-metil-1-fenil-2-(1H)-piridona.

15

Ejemplo 9

En sustancialmente el mismo modo que en el Ejemplo 1, excepto que como agente de disolución se usó crotamitón en lugar de 1,3-butilenglicol (con respecto a la cantidad de cada componente véase la Tabla 1 más adelante), se obtuvo la preparación adhesiva del Ejemplo 9 que contenía 20 % de 5-metil-1-fenil-2-(1H)-piridona.

20

Ejemplo 10

En sustancialmente el mismo modo que en el Ejemplo 1, excepto que como agente de disolución se usó adipato de diisopropilo en lugar de 1,3-butilenglicol (con respecto a la cantidad de cada componente véase la Tabla 1 más adelante), se obtuvo la preparación adhesiva del Ejemplo 10 que contenía 20 % de 5-metil-1-fenil-2-(1H)-piridona.

25

Ejemplo 11

En sustancialmente el mismo modo que en el Ejemplo 1, excepto que, además del agente de disolución, se usaron adicionalmente 4 partes de 1-mentol como potenciador de la permeación (con respecto a la cantidad de cada componente véase la Tabla 1 más adelante), se obtuvo la preparación adhesiva del Ejemplo 11 que contenía 20 % de 5-metil-1-fenil-2-(1H)-piridona.

30

35

Ejemplo comparativo 1

En sustancialmente el mismo modo que en el Ejemplo 1, excepto que no se usó agente de disolución (con respecto a la cantidad de cada componente véase la Tabla 1 más adelante), se obtuvo la preparación adhesiva del Ejemplo comparativo 1 que contenía 20 % de 5-metil-1-fenil-2-(1H)-piridona.

40

Ejemplo comparativo 2

En sustancialmente el mismo modo que en el Ejemplo 1, excepto que como agente de disolución se usó glicerina concentrada en lugar de 1,3-butilenglicol (con respecto a la cantidad de cada componente véase la Tabla 1 más adelante), se obtuvo la preparación adhesiva del Ejemplo comparativo 2 que contenía 20 % de 5-metil-1-fenil-2-(1H)-piridona.

45

Ejemplo comparativo 3

En sustancialmente el mismo modo que en el Ejemplo 1, excepto que como agente de disolución se usó un triglicérido de ácido alifático de cadena media en lugar de 1,3-butilenglicol (con respecto a la cantidad de cada componente véase la Tabla 1 más adelante), se obtuvo la preparación adhesiva del Ejemplo comparativo 3 que contenía 20 % de 5-metil-1-fenil-2-(1H)-piridona.

50

55

ES 2 453 199 T3

[Tabla 1]

Ejemplos y Ejemplos comparativos: Lista de formulaciones de preparación															
Componente combinados		Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo 5	Ejemplo 6	Ejemplo 7	Ejemplo 8	Ejemplo 9	Ejemplo 10	Ejemplo 11	Ejemplo comp. 1*	Ejemplo comp. 2*	Ejemplo comp. 3 *
Base	Poliisobutileno	10	12,5	12	11,5	10	10	10	10	10	10	9,5	11,5	10	10
	Copolímero de bloque de estireno/isopreno/estireno	20	25	24,5	23	20	20	20	20	20	20	19	23	20	20
	Éster de glicerina de colofonia hidrogenada	11,5	14	14	13	11,5	11,5	11,5	11,5	11,5	11,5	11	13	11,5	11,5
	Parafina líquida	28	35	34	32	28	28	28	28	28	28	26	32	28	28
	Dibutilhidroxitolueno	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Agente de disolución	1,3-Butilenglicol	10	10	10	10	-	-	-	-	-	-	10	-	-	-
	Glicerina concentrada	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	10	-
	Triglicérido de ácido alifático de cadena media (tri-éster)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	10
	Polietilenglicol 400	-	-	-	-	10	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	N-metil-pirrolidona	-	-	-	-	-	10	-	-	-	-	-	-	-	-
	Carbonato de propileno	-	-	-	-	-	-	10	-	-	-	-	-	-	-
	Miristato de isopropilo	-	-	-	-	-	-	-	10	-	-	-	-	-	-
Potenciador de la permeación	Crotamitón	-	-	-	-	-	-	-	-	10	-	-	-	-	-
	Adipato de diisopropilo	-	-	-	-	-	-	-	-	-	10	-	-	-	-
Medicamento (principio activo)	1-mentol	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4	-	-	-
Medicamento (principio activo)	5-metil-1-fenil-2-(1H)-piridona	20	3	5	10	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
Total		100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

(PESO/PESO)

* Comp. significa "Comparativo".

Ejemplo de prueba 1: Prueba de permeación de la piel *in vitro*

1) Procedimiento de prueba

- 5 Bajo anestesia con pentobarbital sódico se cortó una piel de abdomen de una rata sin pelo (HWY/S1c, macho, 7 semanas de edad) y de la piel se quitó cuidadosamente grasa sobre el lado de la dermis de la piel. La piel se fijó sobre una celda de difusión vertical a través de la cual circulaba agua de 37 °C de antemano con el lado de la dermis de la piel orientado hacia abajo, y sobre la porción central de la piel se aplicó cada una de las preparaciones adhesivas producidas en los Ejemplos 1 a 11 y Ejemplos comparativos 1 a 3, que se perforaron en una forma
- 10 circular que tenía un diámetro de 1 cm, se apretaron con una celda para la fijación y se fijaron con una pinza. A continuación, una disolución receptora (solución salina fisiológica) que se mantuvo caliente en un baño con termostato de 37 °C se introdujo en el lado de la dermis, y la disolución receptora se agitó con un agitador magnético. Entonces, durante el transcurso de tiempo, un cierto volumen de la disolución receptora se obtuvo como muestra y para relleno se suministró una disolución receptora del mismo volumen. La cantidad del componente
- 15 medicinal activo (5-metil-1-fenil-2-(1H)-piridona) en la muestra obtenida se determinó cuantitativamente por una cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) usando las condiciones descritas a continuación, para así calcular la cantidad acumulada permeada por la piel y la tasa de permeación de la piel de 5-metil-1-fenil-2-(1H)-piridona. Los resultados de los mismos se muestran en la FIG. 1 a la FIG. 6.
- 20 Aquí, la tasa de permeación de la piel de 5-metil-1-fenil-2-(1H)-piridona se calculó dividiendo la cantidad de PFD que permeó en la piel durante el intervalo entre los tiempos de muestreo de la disolución receptora (unidad de tiempo) por unidad de tiempo.

En resumen, la tasa de permeación de la piel de PFD puede calcularse a partir de la siguiente ecuación.

25

$$(Tasa\ de\ permeación\ de\ la\ piel\ de\ PFD) = (R2 - R1) / (t2 - t1)$$

(en la que t1 y t2 son los tiempos de muestreo de la disolución receptora (t2 > t1); y R1 y R2 son la cantidad acumulada permeada por la piel en t1 y t2, respectivamente)

30 < Condiciones de HPLC >

Columna:	Hypersil gold 4,6 x 150 mm 5 µm
Temp. de la columna:	40 °C
Velocidad de flujo:	1 ml/min
Longitud de onda de detección:	318 nm
Cantidad de inyección:	10 µl
Fase móvil:	0,1% de ácido fórmico/acetonitrilo (17:8)

2) Resultados

- 35 (1) Variación de la cantidad acumulada permeada por la piel según la diferencia de contenido de componente medicinal activo (5-metil-1-fenil-2-(1H)-piridona)

Es evidente de la FIG. 1 que en el orden de la preparación adhesiva del Ejemplo 1, la preparación adhesiva del Ejemplo 4, la preparación adhesiva del Ejemplo 3 y la preparación adhesiva del Ejemplo 2, es decir, a medida que

40 aumenta el contenido de 5-metil-1-fenil-2-(1H)-piridona que es un componente medicinal activo en la preparación adhesiva, aumenta la cantidad acumulada permeada por la piel.

Así, puede mencionarse que con respecto a la preparación adhesiva que contiene PFD de la presente invención usando un agente de disolución específica, cuanto mayor sea la concentración de 5-metil-1-fenil-2-(1H)-piridona que es un componente medicinal activo en la preparación adhesiva, mayor será la permeabilidad de la piel y más tiempo

45 persistirá el efecto medicinal de la misma.

Aquí, un efecto excelente para esta permeabilidad de la piel y esta persistencia del efecto medicinal se considera que es debido a que en la preparación adhesiva que contiene PFD de la presente invención en la que PFD tiene una baja solubilidad en la base se combina a una alta concentración, una parte de PFD sigue sin disolver en un estado sólido en la base y, por consiguiente, incluso cuando la PFD se consume por la permeación de la piel y la cantidad de PFD en la base se reduzca, PFD en un estado sólido se disuelve gradualmente, de manera que la concentración de PFD en la base puede mantenerse constantemente en un estado saturado.

- 55 (2) Variación de la tasa de permeación de la piel según diferencia de contenido de componente medicinal activo (5-metil-1-fenil-2-(1H)-piridona)

Como se muestra en la FIG 2, en el orden de la preparación adhesiva del Ejemplo 1, la preparación adhesiva del Ejemplo 4, la preparación adhesiva del Ejemplo 3 y la preparación adhesiva del Ejemplo 2, es decir, a media que

60

aumenta el contenido del componente medicinal activo en la preparación adhesiva, aumenta la tasa de permeación de la piel del componente medicinal activo.

Así, con respecto a la preparación adhesiva que contiene PFD de la presente invención en la que 5-metil-1-fenil-2-(1H)-piridona que tiene una baja solubilidad en la base se combina a una alta concentración y se usa un agente de disolución específico, a medida que aumenta la concentración de PFD que es el componente medicinal activo en la preparación adhesiva, es más esperada la propiedad de rápida acción de la preparación adhesiva.

(3) Variación de la cantidad acumulada permeada por la piel según la diferencia de tipo de agente de disolución usado

Como se muestra en la FIG. 3, en comparación con la preparación adhesiva que contiene PFD del Ejemplo comparativo 1 que no contiene agente de disolución y las preparaciones adhesivas del Ejemplo comparativo 2 y el Ejemplo comparativo 3 usando como agente de disolución agentes de disolución distintos de los agentes de disolución de la presente invención, es decir, glicerina y un triglicérido de ácido alifático de cadena media, respectivamente, las preparaciones adhesivas que contienen PFD de la presente invención de los Ejemplos 1 a 8 usando, como agente de disolución, 1,3-butilenglicol, polietilenglicol 400, N-metil-pirrolidona, carbonato de propileno y miristato de isopropilo presentaron una cantidad acumulada permeada por la piel del componente medicinal activo durante medio día o un día después de la aplicación de la preparación sobre la piel que era aproximadamente dos veces aquella de las preparaciones adhesivas de los anteriores ejemplos comparativos.

Además, las preparaciones adhesivas que contienen PFD de la presente invención de los Ejemplos 9 y 10 usando, como agente de disolución, crotamitón y adipato de diisopropilo, respectivamente, presentaron una cantidad acumulada permeada por la piel del componente medicinal activo durante la mitad de un día o un día después de la aplicación de la preparación sobre la piel que era mucho más grande que aquella de las preparaciones adhesivas que contienen PFD de la presente invención de los Ejemplos 1 a 8.

Así, fue evidente que con respecto a potenciar la permeabilidad de la piel del componente medicinal activo y la persistencia del efecto medicinal del mismo, entre los varios agentes de disolución usados para una preparación adhesiva aceitosa, butilenglicol, polietilenglicol, N-metil-pirrolidona, carbonato de propileno y miristato de isopropilo son altamente eficaces y el crotamitón y el adipato de diisopropilo son incluso más eficaces.

(4) Variación de la tasa de permeación de la piel según la diferencia de tipo de agente de disolución usado

Como se muestra en FIG. 4, en comparación con la preparación adhesiva del Ejemplo comparativo 1 que no contenía agente de disolución y las preparaciones adhesivas del Ejemplo comparativo 2 y Ejemplo comparativo 3 usando como agente de disolución agentes de disolución distintos de los agentes de disolución de la presente invención, es decir, glicerina y un triglicérido de ácido alifático de cadena media, respectivamente, las preparaciones adhesivas de los Ejemplos 1 a 8 usando, como agente de disolución, 1,3-butilenglicol, polietilenglicol 400, N-metil-pirrolidona, carbonato de propileno y miristato de isopropilo, que son los agentes de disolución de la presente invención, presentaron una mayor tasa de permeación de la piel, y además, las preparaciones adhesivas de los Ejemplos 9 y 10 usando crotamitón y adipato de diisopropilo, respectivamente, que son los agentes de disolución de la presente invención, presentaron una tasa de permeación de la piel incluso mayor.

Así, es evidente que con respecto a potenciar la propiedad de acción rápida del medicamento (componente medicinal activo), entre los varios agentes de disolución usados para una preparación adhesiva aceitosa, butilenglicol, polietilenglicol, N-metil-pirrolidona, carbonato de propileno y miristato de isopropilo, que son los agentes de disolución de la presente invención, son altamente eficaces, y particularmente, crotamitón y adipato de diisopropilo son incluso más eficaces.

(5) Variación de la cantidad acumulada permeada por la piel usando potenciador de la permeación

A partir de la FIG. 5 es evidente que, en comparación con la preparación del adhesivo del Ejemplo 1 que no contiene potenciador de la permeación, la preparación adhesiva del Ejemplo 11 usando, además del agente de disolución de la presente invención, un potenciador de la permeación, presentó una mayor cantidad acumulada permeada por la piel.

Así, es evidente que usando un potenciador de la permeación en combinación con el agente de disolución de la presente invención la permeabilidad de la piel del componente medicinal activo y la persistencia del efecto medicinal del mismo se potencian adicionalmente.

(6) Variación de la tasa de permeación de la piel usando potenciador de la permeación

Como se muestra en la FIG. 6, en comparación con la preparación adhesiva del Ejemplo 1 que no contiene potenciador de la permeación, la preparación adhesiva del Ejemplo 11 usando, además del agente de disolución de la presente invención, un potenciador de la permeación presentó una mayor tasa de permeación de la piel.

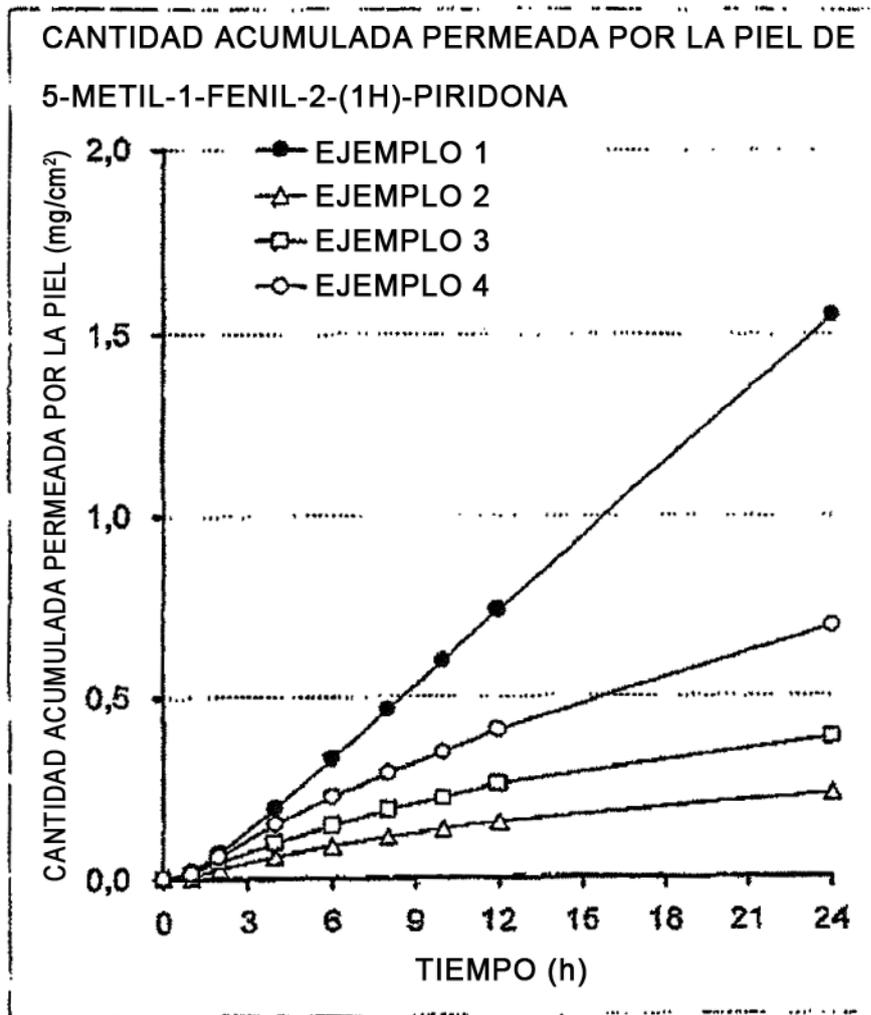
Así, se espera que usando el agente de disolución específico de la presente invención en combinación con un potenciador de la permeación se potencien adicionalmente las propiedades de acción rápida del medicamento (componente medicinal activo).

5

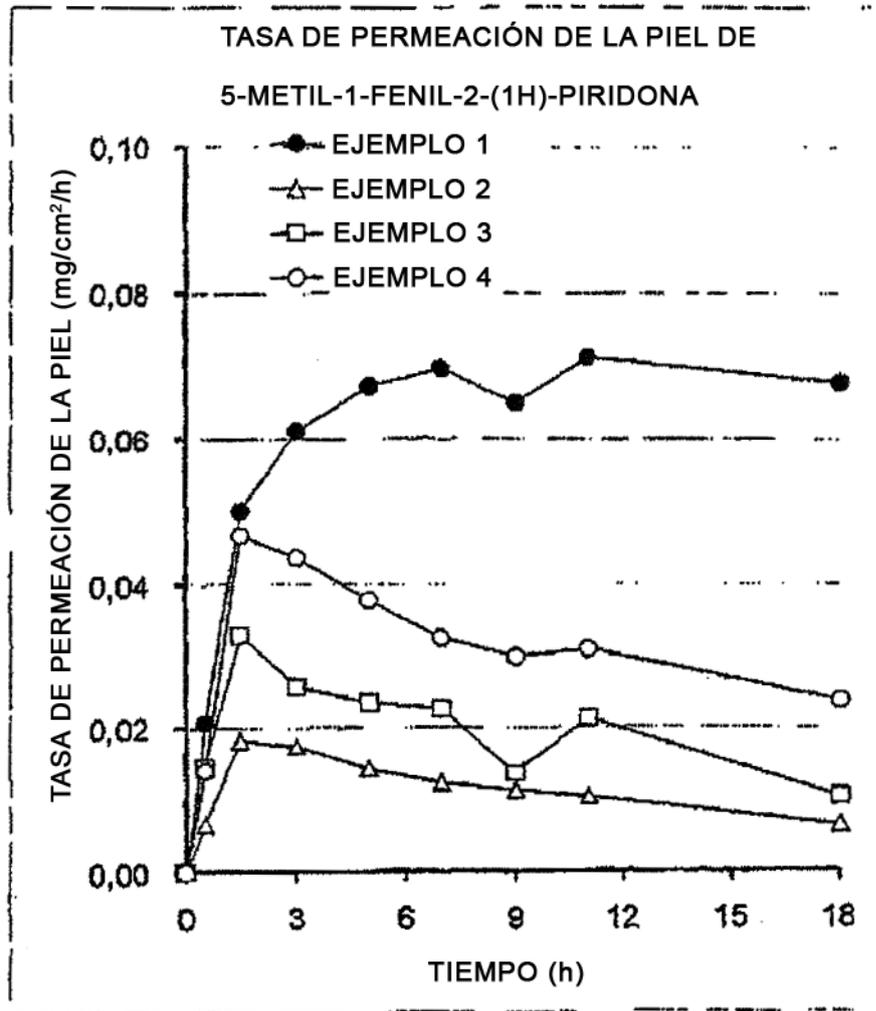
REIVINDICACIONES

1. Una preparación adhesiva que contiene 5-metil-1-fenil-2-(1H)-piridona que incluye una capa que contiene componente medicinal activo, caracterizada porque
- 5 la capa que contiene componente medicinal activo contiene una base lipófila, un agente de disolución, excepto glicerina y un triglicérido de ácido alifático de cadena media, y 5-metil-1-fenil-2-(1H)-piridona o sales médicamente aceptables de la misma,
- 10 en la que el agente de disolución está seleccionado de un grupo que consiste en butilenglicol, polietilenglicol, N-metil-pirrolidona, carbonato de propileno, miristato de isopropilo, crotamitón y adipato de diisopropilo.
2. La preparación adhesiva que contiene 5-metil-1-fenil-2-(1H)-piridona según la reivindicación 1, en la que el agente de disolución está seleccionado de un grupo que consiste en crotamitón y adipato de diisopropilo.
- 15 3. La preparación adhesiva que contiene 5-metil-1-fenil-2-(1H)-piridona según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en la que la capa que contiene componente medicinal activo contiene además un potenciador de la permeación.
- 20 4. La preparación adhesiva que contiene 5-metil-1-fenil-2-(1H)-piridona según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, que contiene 5-metil-1-fenil-2-(1H)-piridona o sales médicamente aceptables de la misma en una cantidad del 3 al 20 % en masa, basado en la cantidad total de la capa que contiene componente medicinal activo.

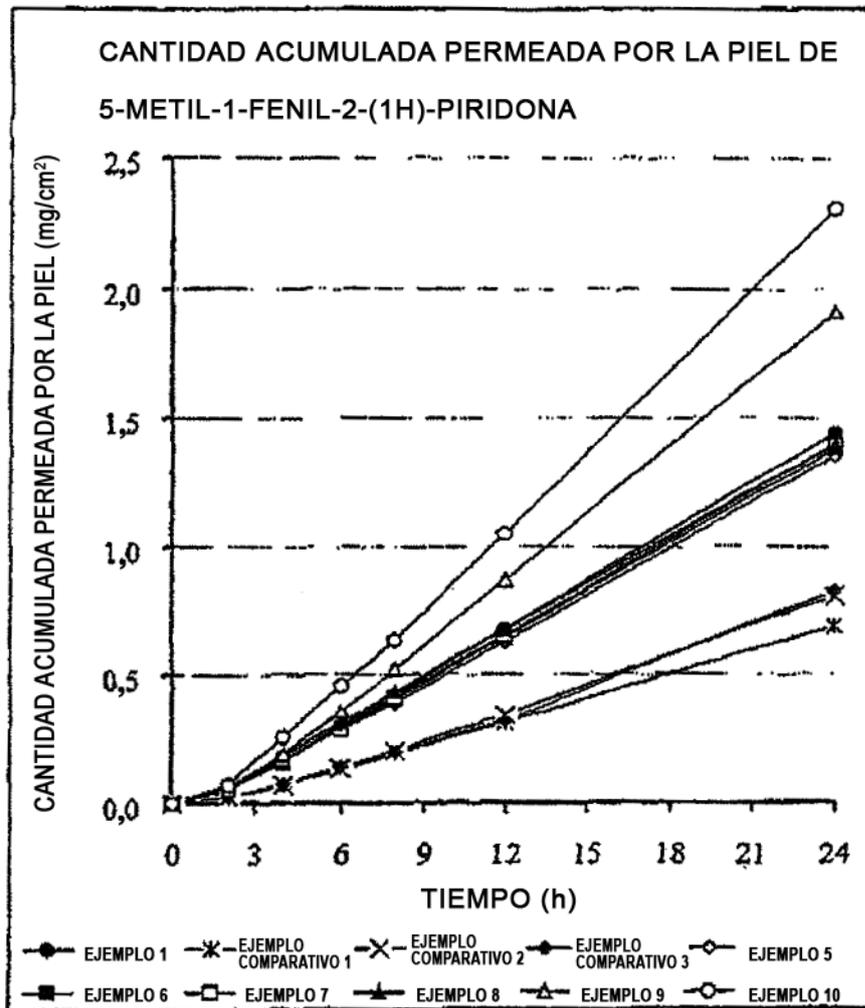
[FIG. 1]



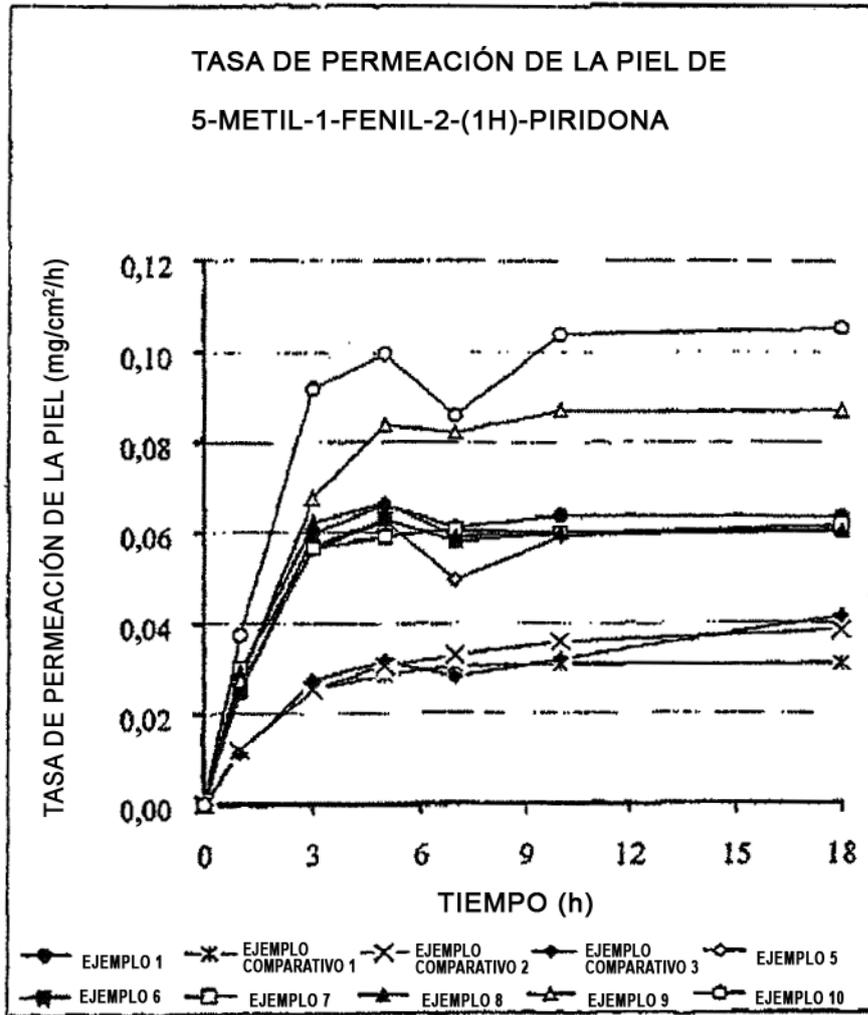
[FIG. 2]



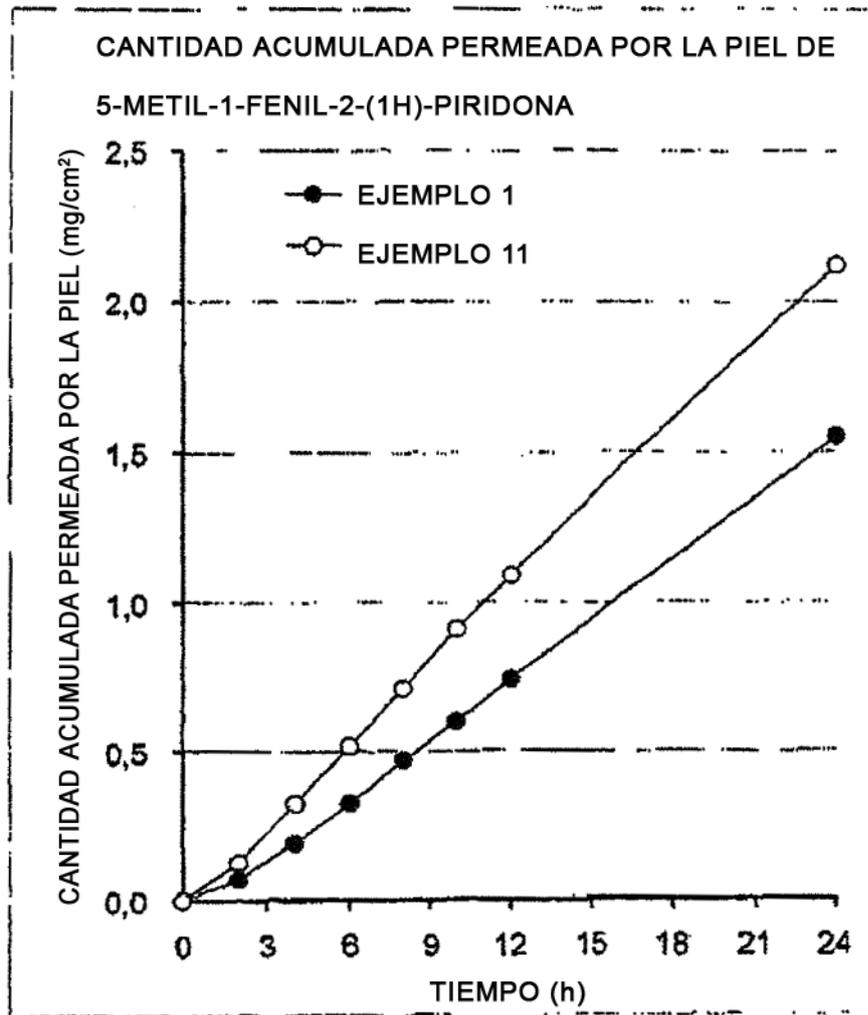
[FIG. 3]



[FIG. 4]



[FIG. 5]



[FIG. 6]

