

OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 357 699**

⑤① Int. Cl.:
A61K 31/216 (2006.01)
A61K 9/70 (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01)
A61K 47/14 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑨⑥ Número de solicitud europea: **01927318 .4**
⑨⑥ Fecha de presentación : **24.04.2001**
⑨⑦ Número de publicación de la solicitud: **1280486**
⑨⑦ Fecha de publicación de la solicitud: **05.02.2003**

⑤④ Título: **Reducir las experiencias adversas asociada con la terapia de oxibutinina.**

③⑩ Prioridad: **26.04.2000 US 559711**

④⑤ Fecha de publicación de la mención BOPI:
28.04.2011

④⑤ Fecha de la publicación del folleto de la patente:
28.04.2011

⑦③ Titular/es: **WATSON PHARMACEUTICALS, Inc.**
311 Bonnie Circle
Corona, California 92880, US

⑦② Inventor/es: **Sanders, Steven, W. y**
Ebert, Charles, D.

⑦④ Agente: **Izquierdo Faces, José**

ES 2 357 699 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).

DESCRIPCION

Reducir las experiencias adversas asociadas con la terapia de oxibutinina.

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere al uso de la oxibutinina para la preparación de un parche de matriz transdérmico para la administración a un mamífero para proporcionar un área de plasma por debajo de la proporción de la curva (AUC) de oxibutinina a N-desetiloxibutinina de alrededor de 0,5:1 a alrededor de 5:1 para minimizar una experiencia adversa al medicamento asociada con la terapia de oxibutinina, el mencionado parche de matriz transdérmico tiene triacetina como un potenciador de la penetración. Por lo tanto, esta invención cubre los campos de las ciencias farmacéuticas, medicina y otras ciencias de la salud.

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La oxibutinina oral es actualmente utilizada para tratar varias formas de vejiga hiperactiva e incontinencia urinaria. Particularmente, la oxibutinina trata efectivamente desordenes de la vejiga causados neurogénicamente. El alivio de los mencionados desordenes se atribuye a la acción anticolinérgica y antiespasmódica que la oxibutinina imparte al sistema nervioso parasimpático y a las fibras musculares de la vejiga urinaria.

15 En general se cree que, mientras esta actividad anticolinérgica contribuye a la utilidad clínica de la oxibutinina, también contribuye a ciertas experiencias adversas a medicamentos incómodas, como sequedad de boca, vértigos, visión borrosa, y estreñimiento. Más específicamente, estas experiencias han sido generalmente atribuidas a la presencia y cantidad de metabolitos activos de la oxibutinina, por ejemplo, N-desetiloxibutinina. Las experiencias adversas a medicamentos anteriormente mencionadas se observan en una mayoría de pacientes que utilizan las formulaciones actuales de oxibutinina. En algunos casos, estas experiencias adversas son lo suficientemente graves para persuadir al paciente para interrumpir el tratamiento.

20 Gupta et al (Journal of Clinical Pharmacology vol. 39. No. 1999, páginas 289-296) se refiere a una administración oral de la oxibutinina con una composición de emisión controlada.

25 La WO 99/48493 (Schwartz Pharma) se refiere a un sistema de administración transdermal para evitar altas concentraciones de oxibutinina.

Buyse et al. (Journal of Urology, vol. 160. 1988, páginas 892-896) se refiere a una administración intravesical de oxibutinina.

La US 5.840.754 (Alza Corporation) se refiere a composiciones orales que contienen oxibutinina.

30 La US 5.500.222 (Alza Corporation) se refiere a la administración transdermal de oxibutinina en la forma de una capa de reservorios.

En vista de lo anterior, son extremadamente deseables compuestos y métodos para la administración de oxibutinina que ayuden a minimizar la incidencia y/o severidad de las experiencias adversas a medicamentos antes mencionadas.

RESUMEN DE LA INVENCION

35 Por lo tanto, la presente invención proporciona el uso de oxibutinina para la preparación de un parche de matriz transdérmico para la administración a un mamífero para proporcionar un área de plasma por debajo de la proporción de la curva (AUC) de oxibutinina a N-desetiloxibutinina de alrededor de 0,5:1 a alrededor de 5:1 para minimizar una experiencia adversa al medicamento asociada con la terapia de oxibutinina, el mencionado parche de matriz transdérmico tiene triacetina como un potenciador de la penetración. Además se describe un método para

40 minimizar una experiencia adversa al medicamento asociada con la terapia de oxibutinina que comprende el paso de administrar una composición farmacéutica que comprende oxibutinina a un sujeto tal que la proporción del área por debajo de la curva de concentración-tiempo de plasma (AUC) de oxibutinina a un metabolito de oxibutinina es de alrededor de 0,5:1 a 5:1. La experiencia adversa al medicamento puede ser cualquier experiencia adversa resultante de la administración de oxibutinina, por ejemplo, anticolinérgico, y/o antimuscarínico de naturaleza.

45 Ejemplos específicos de experiencias adversas a la oxibutinina conocidas incluyen pero no están limitadas a: experiencias gastrointestinales/genitourinarias, experiencias del sistema nervioso, experiencias cardiovasculares, experiencias dermatológicas, y experiencias oftálmicas, entre otras.

50 Las formulaciones de administración, pueden ser formulaciones orales, parenterales, transdérmicas, inhalantes, o implantables. De acuerdo a la invención, la formulación de administración es una formulación de administración transdérmica.

La oxibutinina tienen un centro molecular quiral, llevando a la presencia de isómeros (R)- y (S)-. Cuando se metaboliza, la oxibutinina da lugar a metabolitos como la N-desetiloxibutinina, que puede presentar también isómeros (R)- y (S)- o una combinación de los mismos. El método de la presente invención abarca específicamente cada isómero para la oxibutinina y sus metabolitos correspondientes. Por ejemplo, en un aspecto, la proporción AUC

de plasma media de (R)-oxibutinina a (S)-oxibutinina es de alrededor de 0,7:1. En otro aspecto, la proporción AUC media de (R)-N-desetiloxibutinina a (R)-oxibutinina es de alrededor de 0,4:1 a alrededor de 1,6:1. En un aspecto, esta proporción AUC media puede ser de alrededor de 1:1. En otro aspecto, la proporción AUC media de (R)-N-desetiloxibutinina a (S)-N-desetiloxibutinina es de alrededor de 0,5:1 a alrededor de 1,3:1. Por ejemplo, esta proporción AUC media puede ser de alrededor de 0,9:1. En otro aspecto, el metabolito puede tener una concentración de plasma máxima media de menos de alrededor de 8 ng/ml. Se proporciona también una composición farmacéutica para administrar oxibutinina a un sujeto, comprendiendo oxibutinina que proporciona una proporción AUC de oxibutinina a un metabolito de oxibutinina de alrededor de 0,5:1 a alrededor de 5:1.

Ejemplos de formulaciones de dosificación adecuadas para la composición incluyen: composiciones de tipo oral, parenteral, transdérmica, inhalante, o implantable. De acuerdo al aspecto de la composición es una composición transdérmica.

Las composiciones pueden contener oxibutinina en sus varias formas isoméricas (R)- y (S)-, o mezclas de las mismas. Además, las composiciones pueden incluir también metabolitos de oxibutinina de formas isoméricas (R)- y (S)-. En un aspecto de la presente invención, la composición resulta en una proporción AUC media de (R)-oxibutinina a (S)-oxibutinina de alrededor de 0,7:1. En otro aspecto, la composición de la presente invención resulta en una proporción AUC media de (R)-N-desetiloxibutinina a (R)-oxibutinina de alrededor de 0,4:1 a alrededor de 1,6:1. En un aspecto adicional, esta proporción es de alrededor de 1:1. En otro aspecto, la proporción AUC media de (R)-N-desetiloxibutinina a (S)-N-desetiloxibutinina puede ser de alrededor de 0,5:1 a alrededor de 1,3:1. En un aspecto, la proporción es de alrededor de 0,9:1. En aún otro aspecto, la concentración de plasma del metabolito máxima media puede ser menos de alrededor de 8 ng/ml.

La composición de la presente invención puede incluir un portador farmacéuticamente aceptable, y otros ingredientes como se dicte por las necesidades particulares de la formulación de la dosis específica. Tales ingredientes son bien conocidos para aquellos expertos en la materia. Ver por ejemplo, Gennaro, A. Remington: The Science and Practice of Pharmacy 19 ed. (1995), que se incorpora por referencia, en su totalidad. Por ejemplo, una formulación transdérmica incluye, pero no está limitada a, potenciadores de la penetración, anti-irritantes, ajustadores de adhesión, y combinaciones de los mismos.

Se han perfilado por tanto, con bastante amplitud, las características más importantes de la invención de tal forma que la descripción detallada de la misma que sigue pueda ser entendida mejor, y de tal forma que la presente contribución a la técnica pueda ser apreciada mejor. Otras características de la presente invención quedarán más claras de la siguiente descripción detallada de la invención, tomadas con los dibujos acompañantes y las reivindicaciones, o pueden ser aprendidas por la práctica de la invención.

Breve Descripción de los Dibujos

La FIG. 1 es una representación gráfica de las concentraciones de plasma de oxibutinina y N-desetiloxibutinina totales medidas siguiendo una formulación de dosificación oral de administración inmediata de 5 mg de oxibutinina.

La FIG. 2 es una representación gráfica de las concentraciones de plasma de oxibutinina y N-desetiloxibutinina totales medidas tras la administración transdérmica de acuerdo a la presente invención abarcando un tiempo desde la administración de oxibutinina inicial hasta 24 horas después de la misma.

La FIG. 3 es una representación gráfica de las concentraciones de plasma de oxibutinina y N-desetiloxibutinina totales medidas tras la administración transdérmica de acuerdo a la presente invención abarcando un tiempo desde la administración de oxibutinina inicial hasta 96 horas después de la misma, y durante 12 horas adicionales después de la retirada del sistema transdérmico a las 96 horas.

La FIG. 4 es una representación gráfica de los resultados del tratamiento a un sujeto con vejiga hiperactiva con administración transdérmica de oxibutinina de acuerdo a la presente invención, en comparación con el tratamiento con pastilla oral de oxibutinina de administración inmediata de 5 mg registrando el número de episodios de incontinencia urinaria.

La FIG. 5 es una representación gráfica de las experiencias adversas anticolinérgicas comunicadas por sujetos recibiendo el tratamiento para vejiga hiperactiva con una administración transdérmica de oxibutinina de acuerdo con la presente invención, en comparación con el tratamiento con pastilla oral de oxibutinina de administración inmediata de 5 mg.

La FIG. 6 es una representación gráfica de las concentraciones de plasma producidas por los isómeros (R) y (S) de la oxibutinina y de la N-desetiloxibutinina tras la administración de una pastilla oral de administración inmediata de 5 mg.

La FIG. 7 es una representación gráfica de las concentraciones de plasma de los isómeros (R) y (S) de la oxibutinina y de la N-desetiloxibutinina alcanzadas por la administración transdérmica de acuerdo con la presente invención.

DESCRIPCION DETALLADA

A. Definiciones

Al describir y reivindicar la presente invención, será usada la siguiente terminología de acuerdo con las definiciones expuestas a continuación.

5 Las formas singulares “un” y, “el” incluyen referentes plurales a menos que el contexto disponga claramente lo contrario. Así, por ejemplo, la referencia a “un adhesivo” incluye referencias a uno o más de tales adhesivos, y la referencia a “un excipiente” incluye referencia a uno o más de tales excipientes.

10 La “Oxibutinina” se refiere al compuesto conocido por varios nombres IUPAC como ácido α -Ciclohexilo- α -hidroxibencenacético 4-(dietilamino)-2-butinilo éster; ácido α -fenilciclohexaneglicólico 4-(dietilamino)-2-butinilo éster; y 4-dietilamino-2butinilofenilciclohexiglicolato. La sal de adición oxibutinina, oxibutinina HCl, se lista en el Índice Merck, entrada n° 7089, en la página 1193, 12 ed., (1996). La “Oxibutinina” como se usa en la presente incluye la base libre de oxibutinina, sus sales de adición ácidas como la oxibutinina HCl, sus análogos y compuestos relacionados, isómeros, polimorfos, y profármacos de los mismos. Es generalmente sabido que la oxibutinina puede existir en una o ambas de sus formas isoméricas, conocidas como los isómeros (R)- y (S)-, o una mezcla de estos dos isómeros. Estas formas isoméricas y sus mezclas están bajo el ámbito de esta invención.

15 La “administración”, y “administrando” se refieren a la forma en que la droga es presentada a un sujeto. La administración se puede conseguir por varias rutas conocidas en la técnica como oral, parenteral, transdérmica, inhalación, implantación, etc. Así, una administración oral puede ser conseguida tragando, mascando, succionando de una forma de dosificación oral que comprenda el fármaco. La administración parenteral puede ser conseguida inyectando una composición de fármaco intravenosamente, intra-arterialmente, intramuscularmente, intratecalmente, o subcutáneamente, etc. La administración transdérmica puede ser conseguida aplicando, pegando, rodando, 20 uniendo, vertiendo, presionando, frotando, etc., una preparación transdérmica en la superficie de la piel. Estos y otros métodos adicionales de administración son bien conocidos en el estado de la técnica.

25 El término “administración no-oral” representa cualquier método de administración en el que la composición del fármaco no está proporcionada en una forma de dosificación líquida o sólida, en donde la mencionada forma de dosificación oral líquida o sólida está destinada tradicionalmente para liberarse sustancialmente y/o administrar el fármaco en el tracto gastrointestinal más allá de la boca y/o la cavidad bucal. Las mencionadas formas de dosis sólidas incluyen, pastillas, capsulas, comprimidos tradicionales, etc., que no liberan sustancialmente el fármaco en la boca o en la cavidad oral.

30 Se aprecia que muchas formas de dosificación líquidas orales como soluciones, suspensiones, emulsiones, etc., y algunas formas de dosificación sólidas orales pueden liberar algo del fármaco en la boca o en la cavidad oral durante la ingestión de las formulaciones. Sin embargo, debido a su muy corto tiempo de tránsito a través de la boca y de las cavidades orales, la liberación del fármaco desde estas formulaciones en la boca o en la cavidad oral se considera mínima o insustancial. Por lo tanto, los parches bucales, las películas adhesivas, las pastillas sublinguales, y comprimidos diseñados para liberar el fármaco en la boca son composiciones no orales para los efectos de la presente.

35 Adicionalmente, se entiende que el término “no oral” incluye formulaciones y administraciones parenterales, transdérmicas, de inhalación, implantes, vaginales o rectales. Además, las formulaciones de implante están incluidas en el término “no oral”, sin tener en cuenta la localización física de la implantación. Particularmente, las formulaciones de implantación que son conocidas son la que están específicamente diseñadas para la implantación y retención en el tracto gastrointestinal. Los mencionados implantes son también considerados como formulaciones de liberación no oral, y por lo tanto están englobadas en el término “no oral”. 40

El término “sujeto” se refiere a mamíferos que se pueden beneficiar de la administración de una composición de medicamento o método de esta invención. Ejemplos de sujetos incluyen a los humanos, y otros animales como caballos, cerdos, ganado, perros, gatos, conejos, y mamíferos acuáticos.

45 Como se usa en la presente, los términos “formulación” y “composición” son usados indistintamente. Los términos “medicamento” y farmacéutico” son también usados indistintamente para referirse a la sustancia o composición farmacológicamente activa. Estos términos de la técnica son bien conocidos en las técnicas farmacéuticas y medicinales.

El término “transdérmico” se refiere a la ruta de administración que facilita la transferencia de un medicamento a través de la superficie de la piel en donde una composición transdérmica es administrada a la superficie de la piel.

50 El término “piel” o “superficie de la piel” se entiende que incluye no sólo la piel exterior de un sujeto que comprende una o más capas epidérmicas, sino que también incluye las superficies mucosas a las cuales se puede administrar una composición de medicamento. Ejemplos de superficies mucosas incluyen la mucosa de las cavidades respiratorias (incluyendo la nasal y la pulmonar), oral (boca y bucal), vaginal, y rectal. Por lo tanto el término “transdérmico” puede englobar también “transmucosal”.

55 Los términos “potenciador”, o “potenciador de la penetración” suponen un aumento en la permeabilidad de la piel, a un medicamento, de tal forma que aumente la tasa a la que el medicamento penetra a través de la piel. Por lo tanto “potenciador de la penetración” o simplemente “potenciador” hace referencia a un agente, o mezcla de agentes que consiguen la mencionada potenciación de la penetración.

- 5 Una “cantidad efectiva” de un potenciador supone una cantidad efectiva para aumentar la penetración de un medicamento a través de la piel, a un grado seleccionado. Los métodos para probar las características de los potenciadores de penetración son bien conocidos en la técnica. Ver, por ejemplo, Merritt et al., Diffusion Apparatus for Skin Penetration, J. of Controlled Release 61 (1984), incorporado en la presente por referencia en su totalidad.
- 10 Por “cantidad efectiva” o “cantidad terapéuticamente efectiva”, o términos similares se entiende una cantidad no tóxica pero suficiente de un fármaco, para conseguir resultados terapéuticos al tratar una condición para la que se sabe que el medicamento es efectivo. La determinación de una cantidad efectiva está completamente en la experiencia ordinaria de la técnica de las ciencias farmacológica y médica. Ver por ejemplo, Curtis L. Meinert & Susan Tonascia, Clinical TRials: Design Conduct, and Analysis, Monographs in Epidemiology and Biostatistics vol. 8 (1986).
- 15 Por el término “media”, “media matemática”, “promedio” o términos similares cuando se usan en conjunto con la recitación de un número, o números, significa la suma de todas las observaciones individuales o artículos de una muestra divididas por el número de artículos en la muestra. Por el término “matriz”, sistema de matriz”, o “parche de matriz” se entiende una composición que comprende una cantidad efectiva de un medicamento disuelta o dispersa en una fase polimérica, que puede también contener otros ingredientes, como un potenciador de la penetración y otros ingredientes opcionales. Se pretende que esta definición incluya realizaciones donde la fase polimérica está laminada a un adhesivo sensible a la presión o usada dentro de una plantilla adhesiva.
- 20 Un sistema de matriz puede también comprender una capa adhesiva que tenga un forro de película impermeable unida a la superficie distal de la misma y, antes de la aplicación transdérmica, una capa despegable en la superficie proximal del adhesivo. El forro de película protege la fase polimérica del parche de matriz y evita la liberación del fármaco y/o ingredientes opcionales al medio ambiente. La capa despegable funciona de manera similar al forro impermeable, pero es retirada del parche de matriz antes de la aplicación del parche a la piel como se ha definido anteriormente. Los parches de matriz con las características generales descritas anteriormente son conocidos en la técnica de la administración transdérmica. Ver, por ejemplo, las Patentes U.S. Nº 5.985.317, 5.783.208, 5.626.866, 5.227.169.
- 25 La “formulación tópica” significa una composición en la que el medicamento puede ser colocado por aplicación directa en una superficie de piel y desde la cual es liberada una cantidad efectiva del medicamento.
- 30 “Experiencia adversa al medicamento” se refiere a cualquier suceso adverso asociado con el uso de un medicamento en un sujeto, incluyendo los siguientes: un suceso adverso que ocurre en el transcurso del uso de un producto de medicamento en la práctica profesional; un suceso adverso que ocurre de una sobredosis de medicamento sea accidental o intencionada; un suceso adverso que ocurre por un abuso de medicamentos; un suceso adverso que ocurre por la retirada de un medicamento; y cualquier fallo de la acción farmacológicamente esperada. La experiencia adversa al medicamento puede llevar a un trastorno sustancial de la capacidad de una
- 35 persona para desarrollar las funciones normales de la vida. En algunos casos la experiencia adversa al medicamento puede ser seria o peligrosa para la vida.
- Mientras algunas de las experiencias adversas al medicamento se pueden esperar, en algunas ocasiones, las mencionadas experiencias pueden ser inesperadas. “Inesperada,” se refiere a experiencias adversas al medicamento que no han sido previamente catalogadas por una agencia gubernamental responsable (como la Food and Drug Administration de los Estados Unidos) y no han sido proporcionadas en el etiquetado actual del producto de medicamento.
- 40 Las experiencias adversas inesperadas pueden incluir sucesos que pueden ser sintomática y fisiopatológicamente relacionadas a un suceso conocido, pero difieren del suceso por la mayor severidad o especificidad. Por ejemplo, bajo esta definición, la necrosis hepática sería inesperada (debido a una mayor severidad) si el suceso conocido es elevadas enzimas hepáticas o hepatitis. Similarmente, el tromboembolismo cerebral y la vasculitis cerebral serían inesperadas (debido a una mayor severidad) si el suceso conocido es accidentes vasculares cerebrales. Para una definición y descripción más completa de experiencias adversas a los medicamentos, ver 21 C.F.R. § 314.80.
- 45 La mayoría de las experiencias adversas asociadas con la terapia de oxibutinina pueden ser categorizadas como anticolinérgicas, y/o antimuscarínicas. Determinadas experiencias adversas asociadas con la oxibutinina han sido categorizadas en el Physician’s Desk Reference como experiencias cardiovasculares, experiencias gastrointestinales/genitourinarias, experiencias dermatológicas, experiencias del sistema nervioso, y experiencias oftálmicas, entre otras.
- 50 Ejemplos de experiencias adversas cardiovasculares incluyen pero no están limitadas a: palpitaciones, taquicardia, vasodilatación, y combinaciones de las mismas. Ejemplos de experiencias adversas dermatológicas incluyen pero no están limitadas a: sudoración disminuida, erupciones, y combinaciones de las mismas. Ejemplos de experiencias adversas gastrointestinales/genitourinarias incluyen pero no están limitadas a: estreñimiento, motilidad gastrointestinal reducida, sequedad en la boca, náuseas, dificultad y retención urinaria, y combinaciones de las mismas. Ejemplos de experiencias adversas del sistema nervioso incluyen pero no están limitadas a: astenia, vértigos, somnolencia, alucinaciones, insomnio, inquietud, y combinaciones de los mismos. Ejemplos de
- 55

experiencias adversas oftálmicas incluyen pero no están limitadas a: ambliopía, cicloplejía, lacrimación disminuida, midriasis, y combinaciones de las mismas. Ejemplos de otras experiencias adversas incluyen pero no están limitadas a: impotencia y supresión de la lactancia. Un listado más completo de experiencias adversas se puede encontrar en el etiquetado de las formulaciones de oxibutinina como se dispone por las agencias reguladoras.

5 El término “minimizar” y sus equivalentes gramaticales se refieren a la reducción en la frecuencia y/o severidad de una o más de las experiencias adversas a los medicamentos en un sujeto o población estudiada dados. Se aprecia que la población estudiada puede ser por necesidad más pequeña en tamaño que la población general que puede estar expuesta al medicamento y/o sus experiencias adversas.

10 Se aprecia también que los resultados obtenidos de los métodos para determinar la reducción en la frecuencia y/o severidad de las experiencias adversas al medicamento pueden estar sujetos a variables como los factores intra-sujeto e inter-sujeto. Sin embargo, también se aprecia que determinados métodos científicamente aceptados pueden ser usados para realizar los estudios y que los resultados de dichos estudios son estadísticamente aceptables. Tales métodos e interpretación de los resultados de los mencionados métodos son bien conocidos en la técnica. Ver, por ejemplo, Robert R. Sokal & F. James Rohlf, Biometry: The Principles and Practice of Statistics in Biological Research, 2ª ed. (1969).

15 La frase “área por debajo de la curva”, “área bajo la curva de concentración-tiempo de plasma”, o términos similares son bien conocidas en las técnicas farmacéuticas. Estos valores son calculados trazando un gráfico con datos de la concentración de plasma de un medicamento dado o sus metabolitos como una función de tiempo, con el eje X generalmente representando el tiempo y el eje Y representando generalmente la concentración de plasma. El área por debajo de la línea formada uniendo los varios puntos de datos es después integrada en un valor numérico. Ver por ejemplo, Milo Gibaldi & Donald Perrier, Pharmacokinetics, 2ª ed. (1982). El AUC multiplicado por la eliminación o la eliminación corporal total (CL), de la sustancia medida, proporciona por lo tanto una estimación de la cantidad total, o dosis, de la sustancia medida (el medicamento o uno o más de sus metabolitos). Las concentraciones de plasma, AUC, y CL pueden estar sujetas a variaciones inter- e intra-sujeto debido a los factores fisiológicos y/o medioambientales presentes en el sujeto individual durante la administración de los agentes medicinales, como la oxibutinina, en varias formulaciones y/o composiciones. Por lo tanto, los valores medios e individuales pueden estar sujetos a variabilidad, sin embargo, las tendencias y relaciones generales son conservadas y reproducibles.

20 Las concentraciones, cantidades, solubilidades, y otros datos numéricos pueden ser representados en la presente en un formato de intervalos. Se debe entender que el mencionado formato de intervalos es usado meramente por conveniencia y brevedad y debe ser interpretado flexiblemente para incluir no sólo los valores numéricos explícitamente enumerados como los límites del intervalo, sino también incluir todos los valores numéricos individuales o sub-intervalos englobados dentro de ese intervalo como si cada valor y sub-intervalo numérico fuera explícitamente enumerado.

25 Por ejemplo, un intervalo de concentración de 0,1 a 5 ng/ml debe interpretarse como que incluye no sólo los límites de concentración enumerados explícitamente de 0,1 ng/ml y 5 ng/ml, sino también que incluye las concentraciones individuales como 0,2 ng/ml, 0,7 ng/ml, 1,0 ng/ml, 2,2 ng/ml, 3,6 ng/ml, 4,2 ng/ml, y sub-intervalos como 0,3-2,5 ng/ml, 1,8-3,2 ng/ml, 2,6-4,9 ng/ml, etc. Esta interpretación se debe aplicar sin tener en cuenta la amplitud del intervalo o de la característica que está siendo descrita.

B. LA INVENCION

35 Como se ha descrito anteriormente, la presente invención se refiere al uso de la oxibutinina para la preparación de un parche de matriz transdérmico para la administración a un mamífero para proporcionar un área por debajo de la proporción de la curva (AUC) de oxibutinina a N-desetiloxibutinina de alrededor de 0,5:1 a alrededor de 5:1 para minimizar la experiencia adversa al medicamento asociada con la terapia de oxibutinina, dicho parche de matriz transdérmico teniendo triacetina como un potenciador de la penetración. Dichas composiciones han demostrado minimizar la incidencia y/o severidad de una experiencia adversa asociada con la administración de oxibutinina, mientras que proporcionan suficiente oxibutinina para impartir un beneficio terapéutico. Sin la intención de estar atados a cualquier teoría específica, se cree que la minimización de las experiencias adversas se debe en parte a la reducción en la concentración de plasma de los metabolitos de oxibutinina como la N-desetiloxibutinina por las composiciones y métodos presentes cuando se compara con la administración oral convencional. La frase “administración oral convencional” se entiende que incluye las formulaciones orales definidas como supra, e incluye por ejemplo, una pastilla oral de administración inmediata o de administración sostenida que comprende oxibutinina. Una de las mencionadas formulaciones orales convencionales está disponible como una pastilla oral de administración inmediata de 5 mg.

1) Los Aspectos Farmacocinéticos Asociados con las Concentraciones de Plasma del Medicamento Total y Metabolito

55 Los atributos farmacocinéticos deseados como concentraciones reducidas de plasma de metabolitos de oxibutinina pueden ser conseguidos por, entre otros: 1) la reducción de la cantidad de oxibutinina administrada, 2) la reducción de la tasa a la que la oxibutinina está disponible para el metabolismo por el cuerpo, y/o 3) evitando o minimizando el primer paso hepático y/o el metabolismo intestinal de la oxibutinina. Usar una ruta no oral de administración es una manera de conseguir uno o más de estos objetivos. Alternativamente, una forma de dosificación oral podría ser

diseñada para imitar una administración no oral para conseguir las concentraciones de plasma y otros datos farmacocinéticos descritos en la presente.

Se ha realizado un estudio clínico para demostrar una realización de la presente invención. Se llevó a cabo un estudio clínico cruzado en 16 voluntarios sanos para comparar las concentraciones de plasma y las farmacocinéticas de la oxibutinina y uno de sus metabolitos, N-desetiloxibutinina, y sus respectivos componentes enantioméricos (R)- y (S).

Las formas de dosificación orales de la oxibutinina, como la pastilla de oxibutinina de 5 mg usada en el presente estudio producen concentraciones de plasma significativamente mayores de metabolitos de oxibutinina como la N-desetiloxibutinina al compararlas con el medicamento raíz. (Ver Figura 1). La proporción AUC media de metabolito a concentración oxibutinina es de alrededor de 10:1 en la mayoría de los casos, y es generalmente mayor que alrededor de 5:1.

En comparación, cuando la oxibutinina es administrada en una composición no oral, de administración lenta, como la realización de composición transdérmica de la presente invención, la proporción AUC media del metabolito (N-desetiloxibutinina) a oxibutinina es más baja. Generalmente, la proporción AUC media del metabolito de oxibutinina (N-desetiloxibutinina) a oxibutinina es menor de alrededor de 2:1. Además, en la mayoría de los casos, la proporción es menor que alrededor de 1,2:1, y a menudo, la proporción es aproximadamente 0,9:1. (Ver Figura 3).

Adicionalmente, la concentración de plasma de N-desetiloxibutinina media es generalmente menor que alrededor de 8 ng/ml, y en la mayoría de los casos es menor que alrededor de 5 ng/ml. A menudo la media es menor que alrededor de 3 ng/ml.

2) Aspectos Farmacocinéticos de los Isómeros

Los presentes inventores han investigado más en los aspectos descritos anteriormente y han descubierto que las presentes formulaciones y métodos proporcionan niveles significativamente reducidos de isómeros particulares de determinados metabolitos de oxibutinina y que estos niveles reducidos de isómeros de metabolito se correlacionan con las experiencias adversas al medicamento minimizadas descritas anteriormente.

Es generalmente conocido que la oxibutinina existe como un isómero (R)- o como un (S)- o una combinación de los mismos. Particularmente, se ha pensado que la (R)-oxibutinina es la más activa de los dos isómeros, como se indica en los estudios farmacológicos animales usando tejidos aislados. Ver por ejemplo, Kachur JF, Peterson JS, Carter JP, et al. J. Pharm Exper. Ther. 1988; 247:867-872; ver también, No-ronha-Blob L, Kachur JF. J Pharm. Exper. Ther. 1990; 256:56-567. Como tal, la (R)-N-desetiloxibutinina, siendo el constituyente más activo de la cantidad total de metabolito, puede contribuir más significativamente a las experiencias adversas al medicamento como los efectos adversos anticolinérgicos que la menos activa (S)-N-desetiloxibutinina. Ver por ejemplo, la Patente U.S. N°: 5.677.346.

Por lo tanto, las concentraciones de plasma fueron medidas para la (R)- y la (S)-oxibutinina y los isómeros correspondientes de uno de sus metabolitos, N-deseti-loxibutinina durante el estudio clínico mencionado anteriormente. Las pruebas realizadas revelaron que la presente invención resulta en unas concentraciones de plasma de (R)-N-desetiloxibutinina más bajas comparadas con las formas de dosificación oral y métodos de administración convencionales.

La Figura 6 muestra el perfil de concentración de plasma de la pastilla oral de oxibutinina de 5 mg de oxibutinina convencional. Como se puede observar, la (R)-N-desetiloxibutinina está presente en la mayor concentración, y es varias veces la concentración de la (R)- y la (S)-oxibutinina. La proporción AUC media de la (R)-N-desetiloxibutinina a (R)-oxibutinina, los dos isómeros más activos, después de la administración oral es de alrededor de 17:1. Además, la proporción AUC media de (R)-N-desetiloxibutinina a (S)-N-desetiloxibutinina de de alrededor de 1,5:1, y la proporción AUC media de (R)-oxibutinina a (S)-oxibutinina es de alrededor de 0,6:1. Estas proporciones de AUC muestran consistentemente que la oxibutinina administrada oralmente resulta en una cantidad relativamente baja de (R)-oxibutinina terapéuticamente activa dada la gran dosis total de oxibutinina racémica. Además, la dosis oral resulta en una cantidad relativamente grande de (R)-N-desetiloxibutinina, la parte que es más probable que sea responsable de causar algunas o muchas de las experiencias adversas al medicamento.

Por el contrario, la Figura 7 muestra los perfiles de plasma del isómero (R)- y (S)- de la presente invención que fueron obtenidos durante el estudio clínico por oxibutinina no administrada oralmente. La proporción AUC media de (R)-oxibutinina a (S)-oxibutinina es de alrededor de 0,7:1, y las concentraciones de plasma mantenidas de (R)-oxibutinina son similares a las concentraciones máximas obtenidas siguiendo una administración oral. Esta exposición comparable a la parte de (R)-oxibutinina terapéuticamente activa es consistente con la invención. Por lo tanto, con la administración transdérmica, se ha descubierto que: la proporción AUC media de (R)-N-desetiloxibutinina a (R)-oxibutinina disminuye, resultando en cantidades reducidas en gran medida de metabolitos activos de oxibutinina, mientras se proporciona una cantidad terapéuticamente efectiva de oxibutinina.

Comparando las Figuras 4, 5 y 7, resulta claro que las presentes composiciones y métodos proporcionan una proporción óptima de concentraciones de plasma de metabolitos, como la (R)-N-desetiloxibutinina, a oxibutinina, de tal forma que estos métodos y composiciones minimizan las experiencias adversas asociadas con la administración

de oxibutinina, comparados con las formulaciones orales tradicionales, mientras mantienen concentraciones terapéuticamente suficientes de (R)-oxibutinina para proporcionar los beneficios de la terapia de oxibutinina. Como se ha indicado anteriormente, estas composiciones y métodos ofrecen un avance significativo en la terapia de oxibutinina.

5 **3) Aspectos Terapéuticos**

Un estudio clínico de la eficacia y minimización de la incidencia y severidad de las experiencias adversas al medicamento asociadas con la oxibutinina no administrada oralmente fue realizado utilizando 72 sujetos humanos (pacientes) con vejiga hiperactiva. Aproximadamente a una mitad de los pacientes se les administró clorhidrato de oxibutinina en una formulación de dosificación oral. A los pacientes restantes se les administró oxibutinina utilizando una ruta de administración no oral como un parche de matriz transdérmico adhesivo durante un periodo de 6 semanas. Los resultados son mostrados gráficamente en las figuras 4 y 5.

La composición de administración sostenida, no oral de esta invención fue comparada por su eficacia terapéutica con la pastilla oral de 5 mg de oxibutinina convencional. El número medio de episodios de incontinencia experimentados por día derivados de un diario urinario del paciente de varios días fue utilizado como el indicador deseado de la eficacia terapéutica. Los datos muestran que el número de episodios de incontinencia de aquellos individuos tratados con el método no oral de la presente invención es casi idéntico al número de aquellos tratados con la formulación oral. (Ver Figura 4).

Después, la formulación de administración sostenida no oral de la presente invención fue comparada con la pastilla oral de administración inmediata convencional para las incidencias y severidad de las experiencias adversas el medicamento. La experiencia adversa de sequedad en la boca fue seleccionada como un indicador para este experimento. Como se puede observar, sólo el 6% de los participantes que recibieron la pastilla de oxibutinina oral convencional informaron de no tener efectos de sequedad en la boca. A la inversa, el 94% de los participantes informaron de haber experimentado algo de sequedad en la boca.

Por el contrario, el 62% de los participantes que fueron tratados con el parche adhesivo de matriz transdérmico de la presente invención informaron de no tener efectos de sequedad en la boca. Por lo tanto, sólo el 38% de estos participantes informaron de haber experimentado algo de sequedad en la boca, y ninguno clasificó la sequedad de la boca como intolerable.

Estos datos muestran que las experiencias adversas asociadas con la administración de oxibutinina pueden ser minimizadas significativamente, mientras se conserva totalmente la eficacia terapéutica de la oxibutinina administrando oxibutinina de tal manera que resulta una proporción óptima de AUC del metabolito de oxibutinina a oxibutinina.

30 **4) Resumen de los Aspectos Farmacocinéticos de la Invención**

De los datos farmacocinéticos descritos anteriormente, se pueden presentar los siguientes aspectos de la invención. En un aspecto, la concentración de plasma máxima media de un metabolito de oxibutinina es menor que alrededor de 8 ng/ml. En otro aspecto, la concentración de plasma máxima media del metabolito es de alrededor de 0,5 ng/ml a alrededor de 8 ng/ml; en aún otro aspecto, la concentración es menor de alrededor de 5 ng/ml; en aún otro aspecto, la concentración es de alrededor de 1,0 ng/ml a alrededor de 3 ng/ml. En algunos aspectos, el metabolito de oxibutinina es N-desetiloxibutinina.

En algunos aspectos, el AUC del metabolito de oxibutinina medio es reducido a una cantidad que no excede el AUC de oxibutinina en más de una proporción de alrededor de 2:1. En algunos aspectos, el AUC del metabolito de oxibutinina medio es reducido a menos de alrededor de 0,9:1 ng/ml.

En algunos aspectos, la presente invención proporciona composiciones y métodos para administrar oxibutinina a un sujeto de tal forma que la proporción AUC media de oxibutinina a un metabolito de oxibutinina es de alrededor de 0,5:1 a alrededor de 5:1. En algunos aspectos, la proporción es de alrededor de 1:1 a 4:1, en algunos otros aspectos, la proporción es de alrededor de 1:1 a 5:1; en aún otros aspectos, la proporción es de alrededor de 0,8:1 a alrededor de 2,5:1; en aún otros aspectos, la proporción es de alrededor de 0,8:1 a alrededor de 1,5:1. En todos los aspectos anteriores, el metabolito puede ser N-desetiloxibutinina.

Otra manera de caracterizar el método de la presente invención es especificando las concentraciones de plasma particulares para concentraciones de oxibutinina y metabolito en determinados intervalos de tiempo después del inicio del tratamiento. Por lo tanto, en un aspecto, las concentraciones de plasma de oxibutinina están por debajo de alrededor de 2,0 ng/ml en alrededor de 6 horas tras el inicio del tratamiento de oxibutinina. En otro aspecto, las concentraciones de plasma del metabolito están también por debajo de 2,0 ng/ml en alrededor de 6 horas tras el inicio del tratamiento.

En aún otro aspecto, las concentraciones de plasma de oxibutinina y sus metabolitos están por debajo de 8 ng/ml en alrededor de 24 horas tras la administración de oxibutinina inicial. Además, las concentraciones de plasma de oxibutinina y sus metabolitos medias en estado estable están por debajo de 8 ng/ml durante la duración del tratamiento de oxibutinina. En un aspecto, la AUC media y la máxima media para la (R)-N-desetiloxibutinina son casi

iguales o menores que la máxima media, y la AUC media para la (S)-N-desetiloxibutinina. En otro aspecto, la proporción AUC media de la (R)-N-desetiloxibutinina a (S)-N-desetiloxibutinina es de alrededor de 0,9:1. En aún otro aspecto, la AUC máxima media y la media para la (R)-oxibutinina son aproximadamente iguales a la (R)-N-desetiloxibutinina. En otro aspecto, la proporción de (R)-N-desetiloxibutinina a (S)-N-desetiloxibutinina es de alrededor de 1:1.

En un aspecto adicional, la (R)-N-desetiloxibutinina tiene una concentración de plasma máxima media de menos de alrededor de 4 ng/ml. En otro aspecto, la (R)-N-desetiloxibutinina tiene una concentración de plasma máxima media de entre alrededor de 0,25 a alrededor de 4 ng/ml, y alrededor de 1,5 ng/ml. En un aspecto, la (R)-N-desetiloxibutinina tiene una AUC media de alrededor de 100 ng x hr/ml. En otro aspecto, la (R)-N-desetiloxibutinina tiene una AUC media de alrededor de 30 ng x hr/ml a alrededor de 170 ng x hr/ml.

En aún otro aspecto, la concentración de plasma de (R)-N-desetiloxibutinina está por debajo de 1 ng/ml en alrededor de 6 horas tras el inicio de la administración de oxibutinina. En un aspecto adicional, la concentración de plasma de (R)-N-desetiloxibutinina está por debajo de alrededor de 2 ng/ml en alrededor de 24 horas tras el inicio de la administración de oxibutinina.

Las concentraciones de plasma de oxibutinina terapéuticas varían en base a la severidad de la incontinencia. Generalmente, pueden ser obtenidos resultados terapéuticos de concentraciones de plasma de oxibutinina tan bajas como 0,5 ng/ml. Niveles de sangre terapéuticos pueden ser conseguidos utilizando el método de la presente invención en tan poco como en 3 horas tras el inicio del tratamiento, con las concentraciones de plasma de oxibutinina máximas siendo alcanzadas en alrededor de 24 horas. Sin embargo, estos parámetros generales no son limitaciones en la manera en que se consiguen los niveles deseados de plasma. Se pueden utilizar diferentes métodos, tasas, y cantidades de administración para llevar a cabo las concentraciones de plasma deseadas empleando una formulación que produce parámetros diferentes.

5) Aspectos de la composición

A pesar que la presente invención se refiere al uso de la oxibutinina para la preparación de un parche de matriz transdérmico, otras composiciones y métodos farmacéuticamente aceptables para administrar las mencionadas composiciones pueden ser usadas para conseguir los aspectos deseados de esta invención. Por ejemplo, se pueden usar composiciones y métodos orales y no orales de administración. Las composiciones y métodos no orales de administración incluyen composiciones y métodos parenterales, de implantación, de inhalación y transdérmicos.

Las composiciones y administraciones orales pueden comprender composiciones de administración lenta que están diseñadas para imitar las composiciones y administraciones no orales que están específicamente reveladas en la presente en los términos de sus atributos farmacocinéticos descritos anteriormente. Alguien con un conocimiento común en la materia entenderá fácilmente como formular y administrar las mencionadas formulaciones orales de administración lenta. Estas formulaciones pueden tomar la forma de una pastilla, capsula, comprimido, pellets, pellets encapsulados, etc., o una formulación líquida como una solución o suspensión. Ver por ejemplo, la Patente U.S. Nº 5.840.754 y WO 99/48494.

Las composiciones y administraciones parenterales pueden incluir intravenosas, intra-arteriales, intramusculares, intratecales, subcutáneas, etc. Estas composiciones pueden ser preparadas y administradas para proporcionar una administración lenta de oxibutinina para conseguir el perfil farmacocinético y los beneficios terapéuticos descritos anteriormente. Un ejemplo específico de la preparación de una formulación de depósito para uso parenteral está proporcionado en la presente. Los métodos generales para preparar administración prolongada de medicamentos para uso parenteral que comprende microesferas son conocidos en la técnica. Ver por ejemplo, las Patentes U.S. Nº: 5.575.987, 5.759.583, 5.028.430, 4.959.217, y 4.65.441.

La implantación es una técnica que está bien establecida para proporcionar una administración controlada de medicamentos durante un periodo largo de tiempo. Varios dispositivos implantables subcutáneamente han sido revelados en la técnica. Ver por ejemplo, las Patentes U.S. Nº 5.985.305, 5.972.369 y 5.922.342. Empleando estas técnicas generales, alguien con un conocimiento común de la materia puede preparar y administrar composiciones de oxibutinina implantables para conseguir los beneficios farmacocinéticos y terapéuticos de esta invención.

Ejemplos de formulaciones de administración transdérmica de oxibutinina incluyen pero no están limitadas a: 1) formulaciones tópicas como pomadas, lociones, geles, pastas, cremas, aerosoles y cremas para la piel; 2) los parches transdérmicos como los parches de matriz transdérmicos y sistemas de depósito líquido. Otros ejemplos no orales incluyen pastillas trans-mucosales como pastillas bucales o sublinguales o comprimidos, y supositorios.

Además de la cantidad deseada de oxibutinina, las formulaciones de oxibutinina transdérmicas pueden incluir también un potenciador de la penetración, o mezclas de potenciadores de la penetración para aumentar la permeabilidad de la piel a la oxibutinina. Un índice exhaustivo de potenciadores de la penetración es revelado por David W. Osborne y Jill J. Henke, en su publicación en Internet titulada [Skin Penetration Enhancers Cited in the Technical Literature](http://pharmtech.com/technical/osborne/osborne.htm), que puede ser encontrada en la dirección de internet conocida como: pharmtech.com/technical/osborne/osborne.htm.

Más particularmente, los potenciadores de la penetración que se conoce que aumentan la administración de oxibutinina incluyen pero no están limitados a: ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos, alcoholes grasos, ésteres de ácidos grasos de ácido láctico o ácido glicólico, glicerol tri-, di- y monoésteres, triacetina, alcoholes de cadena corta, y mezclas de los mismos. Se pueden seleccionar especies o combinaciones de especies de las clases de compuestos mencionadas anteriormente por alguien experto en la materia para mejorar la penetración de la composición de oxibutinina particular empleada.

La formulación transdérmica de la presente invención puede tomar la forma de un dispositivo oclusivo, como un parche transdérmico. Tal parche transdérmico puede ser un parche de matriz adhesivo, un parche de sistema de depósito líquido, una pastilla oral, comprimido, o similar. Los ingredientes opcionales como adhesivos, excipientes, forros, etc, y la cantidad requerida de cada uno de ellos variarán en gran medida dependiendo del tipo de parche deseado, y puede ser determinado como se necesite por alguien con conocimiento común de la materia. Los métodos para preparar y administrar las formulaciones transdérmicas con las características anteriormente mencionadas son conocidos en la técnica. Ver, por ejemplo, las Patentes U.S. Nº: 5.862.555, 5.762.953, y 5.152.997.

Sin embargo, estos parámetros generales no son limitaciones en la forma en la que los niveles de plasma deseados pueden ser conseguidos. Se pueden usar diferentes métodos, tasas y cantidades de administración para obtener los niveles de plasma deseados empleando una formulación que produce diferentes parámetros.

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos de formulaciones de administración no oral teniendo una variedad de composiciones que contienen oxibutinina se proporcionan para promover un entendimiento más claro de las combinaciones posibles de la presente invención.

Los materiales usados en la presente invención fueron obtenidos de fuentes específicas que se proporcionan a continuación. Donde los materiales están disponibles de una variedad de fuentes comerciales, no se ha proporcionado una fuente específica. La base libre de oxibutinina fue obtenida de Ceres Chemical Co. Inc., White Plains, NY (USA). Los enantiómeros de oxibutinina y concretamente, los isómeros (R)- y (S)- fueron obtenidos de Sepracor. Sepracor, Marlborough, MA (USA).

Ejemplo 1: Preparación de Parche Matriz Adhesivo de Oxibutinina

Los dispositivos de administración de oxibutinina no orales usados en el estudio clínico antes mencionado fueron parches de matriz adhesivos transdérmicos de 13 y/o 39 cm². Un método general para prepara parches de matriz adhesivos transdérmicos es descrito por la 5.227.169 y la 5.212.199. Siguiendo este método general, los parches de oxibutinina de esta invención fueron preparados como sigue: se mezclaron base libre de oxibutinina, triacetina (Eastman Chemical Co., Kingsport, NY) y adhesivos copolímeros acrílicos 87-2888 (National Starch and Chemical Co., Bridgewater, NJ) en una solución homogénea y recubierta a 6 mg/cm² (peso en seco) sobre una tira despegable de poliéster tratada con silicona (Rexham Release, Chicago, IL) utilizando un horno de revestimiento/secado/laminado de dos zonas (Kraemer Coating, Lakewood, NJ) para proporcionar una matriz adhesiva de oxibutinina final que contiene un 15, 4%, un 9,0% y un 75,6% por peso de oxibutinina, triacetina y adhesivo copolimérico acrílico, respectivamente. Un forro de polietileno de 50 micrones de grosor (3M, St. Paul, MN) fue posteriormente laminado sobre la superficie de adhesivo seca de la oxibutinina que contiene la matriz adhesiva y la estructura laminada final fue troquelada para proporcionar parches oscilando en tamaño de 13 cm² a parches de 39 cm².

Ejemplo 2 Estudio Clínico para Determinar los Farmacocinéticos de Oxibutinina, N-desetiloxibutinina, y sus Isómeros (R) y (S) Respectivos tras la administración Oral de Oxibutinina Racémica en Comparación con la Oxibutinina Racémica administrada Transdérmicamente.

Un estudio clínico en 16 voluntarios sanos comparó, de una forma cruzada, las concentraciones y farmacocinéticas de plasma comparativas de oxibutinina, N-desetiloxibutinina, y sus componentes (R)- y (S)-enantioméricos respectivos.

Los voluntarios sanos fueron reclutados de la población local e incluyeron hombres y mujeres variando en edad de 19 a 45 años. Tras un examen pre-estudio para confirmar la condición saludable en todos los voluntarios, cada sujeto participó en 2 periodos de estudio durante los cuales los medicamentos de prueba, un sistema de oxibutinina transdérmica aplicado durante 4 días o una dosis de administración inmediata oral de 5 mg de oxibutinina, fueron administrados. Las muestras de sangre fueron recogidas periódicamente a lo largo de los periodos de estudio. El plasma fue recogido de las muestras de acuerdo a un método estándar. Las cantidades de (R) y (S) oxibutinina y (R) y (S) N-desetiloxibutinina fueron medidas en las muestras de plasma mediante la aplicación de un método de espectrometría de masas validado junto con una separación cromatográfica de líquidos de los constituyentes individuales. Se uso una bomba cromatográfica de líquidos de alto rendimiento Perkin Elmer junto con una columna cromatográfica Chrom Tech AGP 150.2 El instrumento de espectrometría de masas fue un API 300 manejado en modo de exploración MRM con ionización por electrospray. Se confirmó una respuesta lineal de la cuantificación de los analitos con soluciones estándar y el rendimiento del ensayo fue controlado utilizando muestras de control de

calidad analizadas junto con las muestras del estudio. El intervalo de linealidad fue de 0,5 a 75 ng/ml con coeficientes de correlación lineal mayores de 0,99 para todos los analitos.

5 Las figuras 1, 2, 3, 6 y 7 muestran las presentaciones gráficas de estos datos. En la Figura 1, se muestran las concentraciones de plasma de oxibutinina y N-desetiloxibutinina tras la administración de pastillas de clorhidrato de oxibutinina de dosificación oral de administración inmediata de 5 mg, Ditropan® Alza Corporation. Estas pastillas fueron obtenidas comercialmente y pueden ser obtenidas de varios fabricantes genéricos. La concentración de plasma es indicada en el eje vertical, y el tiempo es indicado en el eje horizontal. Como se puede observar, las concentraciones de plasma de la N-desetiloxibutinina son significativamente mayores que las concentraciones de plasma de oxibutinina. La proporción AUC media de N-desetiloxibutinina a oxibutinina es de alrededor de 10:1.

10 La Figura 3 muestra los perfiles de concentración de plasma para la oxibutinina y N-desetiloxibutinina durante y tras la aplicación del sistema transdérmico. Como se puede observar, las concentraciones de plasma de N-desetiloxibutinina para la realización del parche de matriz adhesivo, están comprendidos dentro de los parámetros previstos por la presente invención.

15 La proporción AUC media de N-desetiloxibutinina a oxibutinina es de alrededor de 0,9:1 y las concentraciones de plasma medias de N-desetiloxibutinina son menores de alrededor de 2,5 ng/ml.

Las Figuras 6 y 7 muestran las concentraciones de plasma de los isómeros individuales de oxibutinina y N-desetiloxibutinina como se midieron durante el ensayo clínico descrito anteriormente. Como se puede observar en la Figura 6, la administración oral de oxibutinina conduce a concentraciones relativamente altas de (R)-N-desetiloxibutinina.

20 Esta porción de metabolito activo está presente en la concentración más alta, y es varias veces la concentración de la (R) y la (S) oxibutinina. La proporción media de AUC de (R)-N-desetiloxibutinina a (R)-oxibutinina es de alrededor de 17:1 y la proporción media AUC de (R)-N-desetiloxibutinina a (S)-N-desetiloxibutinina es de alrededor de 1,5:1.

25 Tras la aplicación del sistema de oxibutinina transdérmico, la proporción AUC media de las porciones activas, (R)-N-desetiloxibutinina a (R)-oxibutinina, es de alrededor 1:1, sustancialmente menor que tras la administración oral. Adicionalmente, la proporción AUC media de (R)-N-desetiloxibutinina a (S)-N-desetiloxibutinina es de alrededor de 0,9:1, consistente con la sustancialmente menor conversión de primer paso metabólica de la (R)-oxibutinina activa a (R)-N-desetiloxibutinina. La proporción AUC media de (R)- a (S)-oxibutinina es de alrededor de 0,7:1, similar a la presente durante la administración oral.

30 La cantidad total menor de oxibutinina administrada durante la administración transdérmica de oxibutinina fue estimada basándose en la cantidad residual de oxibutinina que permanecía en el sistema transdérmico tras el periodo de aplicación de 4 días restada de la cantidad determinada en sistemas transdérmicos sin usar. La cantidad media administrada durante 4 días fue de alrededor de 12 mg a una media de alrededor de 3 mg/día. La dosis oral de oxibutinina administrada en el estudio fue de 5 mg, una dosis que puede ser administrada cada 12 horas, o dos veces al día, durante el uso terapéutico del producto. Esto permite la comparación de una dosis de 5 mg cada 12 horas para el tratamiento oral comparada con alrededor de 1,5 mg cada 12 horas para el tratamiento transdérmico.

En resumen, las farmacocinéticas de la administración de oxibutinina, no oral, transdérmica muestra los aspectos de la invención en relación a una tasa de administración, más lenta, prolongada y a una dosis tope o cantidad total de oxibutinina administrada.

40 **Ejemplo 3: Análisis Comparativo de la Eficacia Terapéutica e Incidencia y Severidad de los Efectos Secundarios Anticolinérgicos , Principalmente Sequedad de Boca, de la Formulación de Pastilla Oral Convencional y Formulación Transdérmica de la Presente Invención:**

45 Un estudio clínico de la eficacia e incidencia de los efectos secundarios fue realizado en 72 pacientes con vejiga hiperactiva. Estos pacientes fueron reclutados por investigadores clínicos independientes localizados en varias regiones de los U.S.A. Aproximadamente a la mitad de los pacientes se les administró clorhidrato de oxibutinina en una formulación de dosificación oral de administración inmediata. A los pacientes restantes se les administró oxibutinina utilizando en cada caso uno o más parches de matriz transdérmicos de 13 cm². En cada uno de estos grupos de tratamiento, las medicaciones fueron ocultadas por la administración concomitante de formas de placebo emparejadas con los tratamientos. En el caso del tratamiento activo oral, se les aplicó a los pacientes sistemas transdérmicos placebo que contenían todos los ingredientes del sistema transdérmico activo con la excepción del medicamento de oxibutinina activo. De esta forma, el grupo de tratamiento transdérmico activo recibió formulaciones orales emparejadas sin el constituyente de oxibutinina activo.

50 En este estudio, los pacientes incluían hombres y mujeres, siendo la mayoría mujeres con una edad media de 63-64 años. Todos los pacientes tenían una historia de incontinencia urinaria asociada con vejiga hiperactiva y demostraron una media de al menos 3 episodios de incontinencia por día durante un periodo de descanso durante el cual no se uso terapia médica para la incontinencia.

55 La eficacia terapéutica se basó en el número medio de episodios de incontinencia experimentados por día tal como se deduce de un diario urinario del paciente de múltiples días. Los datos son mostrados gráficamente en la Figura 4.

- 5 Como se puede observar, el número de episodios de incontinencia urinaria para aquellos individuos tratados por el método no oral de la presente invención es casi idéntico al número de los tratados con la formulación oral. Esto indica claramente que los presentes métodos y composiciones proporcionan un tratamiento terapéuticamente efectivo para la incontinencia urinaria y la vejiga hiperactiva que es comparable con la formulación oral convencional, como es una pastilla de oxibutinina oral de 5 mg.
- 10 La incidencia y/o severidad de la experiencia adversa al medicamento fue también comparada entre la formulación de pastilla oral convencional de oxibutinina administrada como se describe anteriormente y la formulación transdérmica. La experiencia adversa anticolinérgica, como la incidencia y severidad de la sequedad de boca, fue utilizada como un indicador de la experiencia adversa que puede ser asociada con la administración o con la formulación y representa un efecto secundario anticolinérgico. Se les pidió a los participantes del estudio clínico que informasen de esta experiencia de acuerdo a un cuestionario estandarizado. Los datos derivados de este cuestionario son mostrados gráficamente en la Figura 5. El porcentaje de participantes informando de sequedad de boca está indicado en el eje vertical, y la severidad de la sequedad de boca está indicada en el eje horizontal.
- 15 Como se puede observar, sólo el 6% de los participantes que recibieron la forma oral informaron que no hubo efectos de sequedad de boca. A la inversa, el 94% de estos participantes informaron que habían experimentado algo de sequedad de boca. Por el contrario, el 62% de los participantes que fueron tratados con los parches de matriz adhesivos transdérmicos de 13 cm² informaron que no hubo efectos de sequedad de boca. Por lo tanto, solo el 38% de estos participantes informaron que habían experimentado algo de sequedad de boca. Por lo tanto, los datos clínicos muestran que la realización de parche de matriz de la presente invención, proporciona un tratamiento para la vejiga hiperactiva que consigue una efectividad terapéutica casi idéntica que la de la dosis oral, mientras minimiza significativamente la incidencia y/o severidad de las experiencias adversas asociadas con la administración de oxibutinina.
- 20
- 25 La Figura 7 muestra que las concentraciones de (R)-N-desetiloxibutinina son menores que las concentraciones de (S)-N-desetiloxibutinina, y además, las concentraciones de (R)-oxibutinina aumentan despacio y se mantienen a un nivel aproximadamente constante durante el periodo de tiempo de aplicación del parche. Las concentraciones de plasma reducidas de (R)-N-desetiloxibutinina parece que han contribuido a la minimización de la incidencia y severidad de las experiencias adversas al medicamento como la sequedad de boca, mientras que las concentraciones de plasma de (R)-oxibutinina mantienen la eficacia terapéutica del tratamiento, como se muestra en las Figuras 4 y 5.
- 30 Se debe entender que las composiciones y modos de aplicación anteriormente descritas son sólo ilustrativas de las realizaciones preferidas de la presente invención.

REIVINDICACIONES

- 5 1. El uso de oxibutinina para la preparación de un parche de matriz transdérmico para la administración a un mamífero para proporcionar un área de plasma por debajo de la proporción de la curva (AUC) de oxibutinina a N-desetiloxibutinina de 0,5:1 a 5:1 para minimizar una experiencia adversa al medicamento asociada con la terapia de oxibutinina, el mencionado parche de matriz transdérmico tiene triacetina como un potenciador de la penetración.
2. El uso de acuerdo a la reivindicación 1, donde la experiencia adversa al medicamento asociada con la terapia de oxibutinina es sequedad de boca.
3. El uso de acuerdo a la reivindicación 1 ó 2, donde la proporción AUC de oxibutinina a N-desetiloxibutinina es 0,5:1 a 2:1.
- 10 4. El uso de acuerdo a la reivindicación 1 ó 2, donde la proporción AUC de oxibutinina a N-desetiloxibutinina es 1:1 a 5:1.
5. El uso de acuerdo a la reivindicación 1 ó 2, donde la proporción AUC de oxibutinina a N-desetiloxibutinina es 0,8:1 a 5:1.
- 15 6. El uso de acuerdo a la reivindicación 1, donde la oxibutinina en plasma es (R)-oxibutinina, (S)-oxibutinina, o una combinación de las mismas.
7. El uso de acuerdo a la reivindicación 1, donde la N-desetiloxibutinina es (R)-N-desetiloxibutinina, (S)-N-desetiloxibutinina, o una combinación de las mismas.
8. El uso de acuerdo a la reivindicación 6, donde la proporción AUC de (R)-oxibutinina a (S)-oxibutinina es 0,7:1.
- 20 9. El uso de acuerdo a la reivindicación 7, donde la proporción AUC de (R)-N-desetiloxibutinina a (R)-oxibutinina es de 0,4:1 a 1,6:1.
10. El uso de acuerdo a la reivindicación 9, donde la proporción AUC de (R)-N-desetiloxibutinina a (R)-oxibutinina es 1:1.
11. El uso de acuerdo a la reivindicación 7, donde la proporción AUC de (R)-N-desetiloxibutinina a (S)-N-desetiloxibutinina es 0,5:1 a 1,3:1.
- 25 12. El uso de acuerdo a la reivindicación 7, donde la proporción AUC de (R)-N-desetiloxibutinina a (S)-N-desetiloxibutinina es 0,9:1.
13. El uso de acuerdo a la reivindicación 1, donde la concentración de plasma de N-desetiloxibutinina alcanza un valor máximo de menos de 8 ng/ml.
- 30 14. El uso de acuerdo a la reivindicación 1, donde la concentración de plasma de N-desetiloxibutinina alcanza un valor máximo de menos de 5 ng/ml.
15. El uso de acuerdo a la reivindicación 1, donde el parche de matriz transdérmico es una composición de administración prolongada.
16. El uso de acuerdo a la reivindicación 1, donde el parche de matriz transdérmico además comprende un ingrediente seleccionado de un anti-irritante, un ajustador de adhesión, o una combinación de los mismos.
- 35 17. El uso de acuerdo a la reivindicación 1, donde la experiencia adversa al medicamento asociada con la terapia de oxibutinina es una experiencia seleccionada de experiencias gastrointestinales/genitourinarias, del sistema nervioso, cardiovasculares, dermatológicas, y oftálmicas, o una combinación de las mismas.
18. El uso de acuerdo a la reivindicación 17, donde la experiencia adversa en una experiencia adversa anticolinérgica, o una experiencia adversa antimuscarínica.

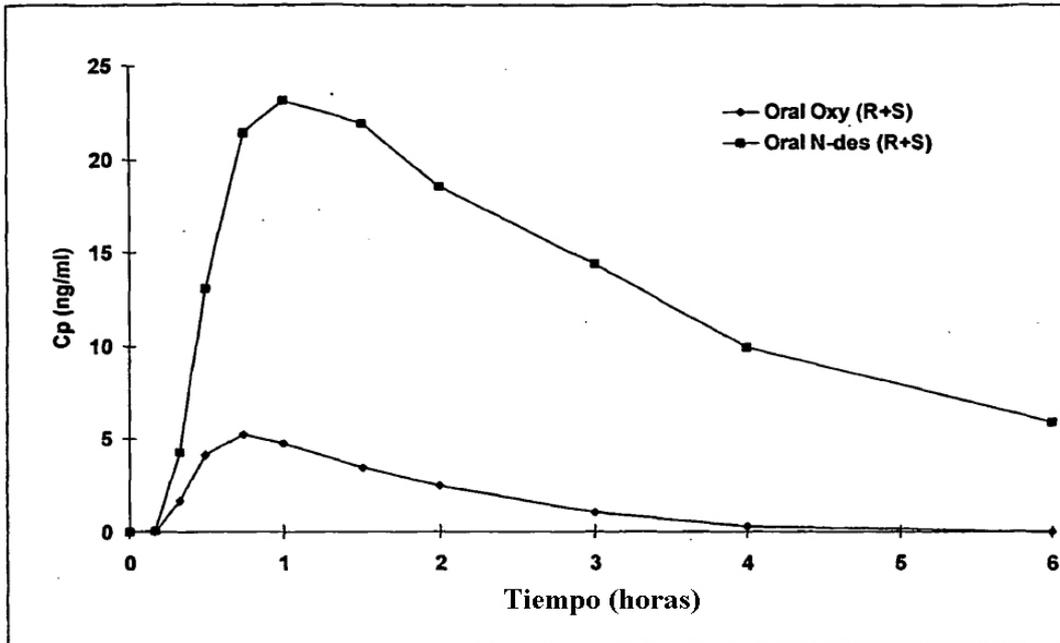


FIG. 1

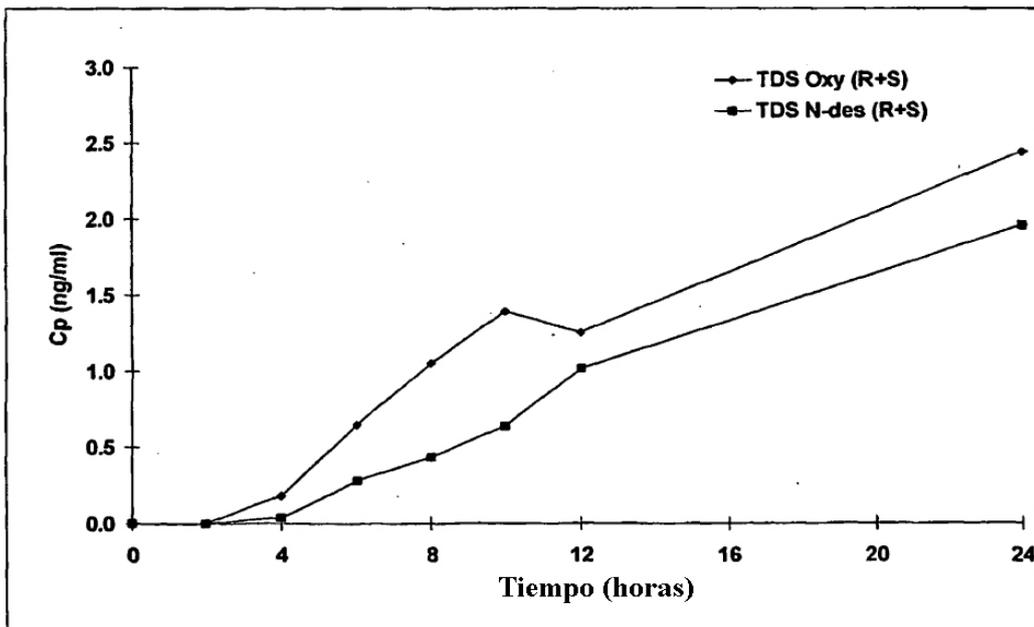


FIG. 2

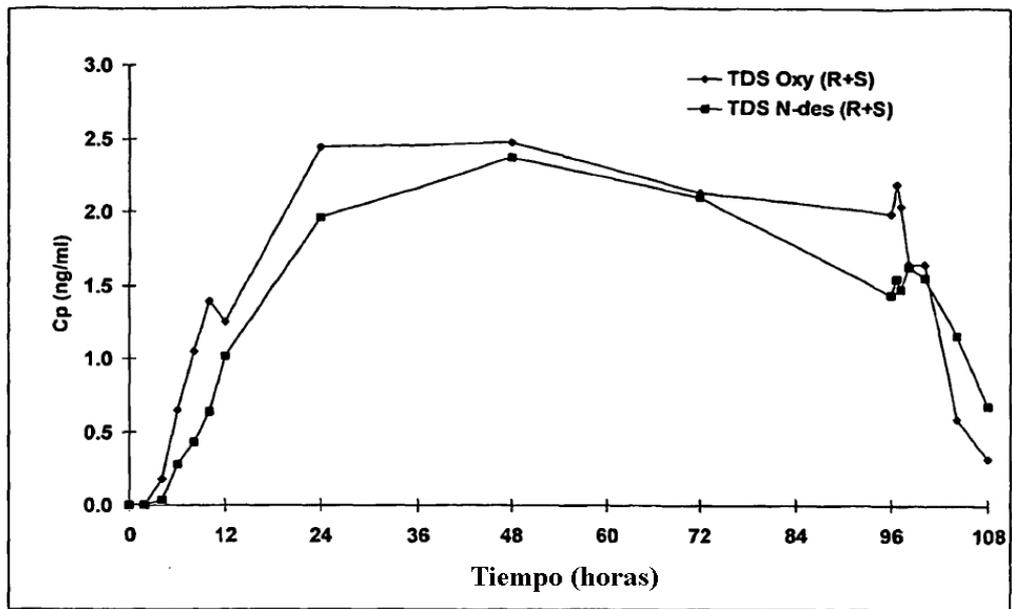


FIG. 3

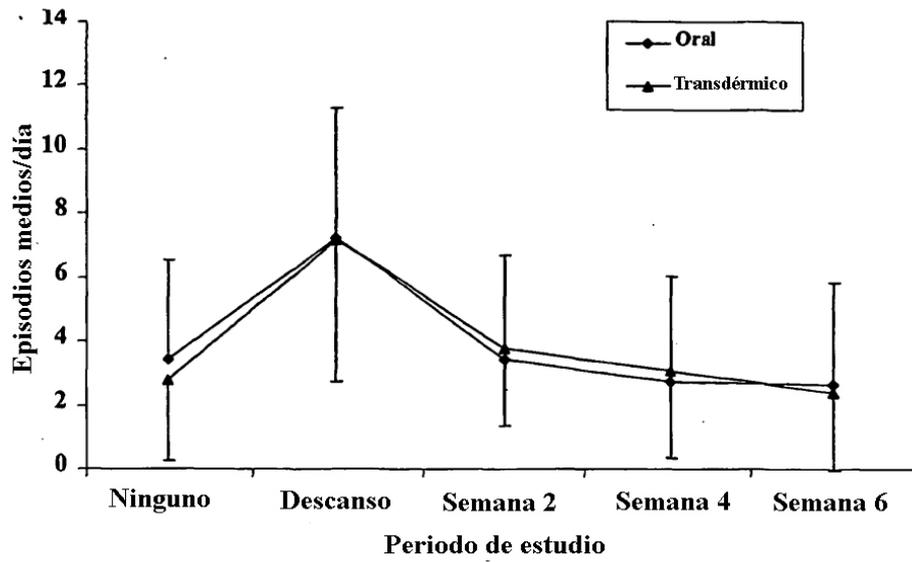


FIG 4

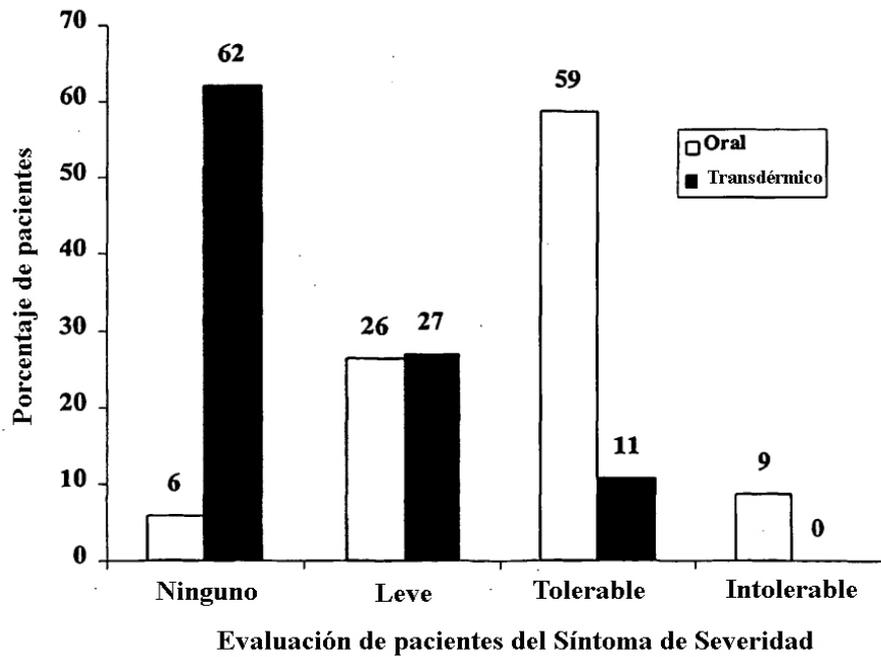


FIG 5

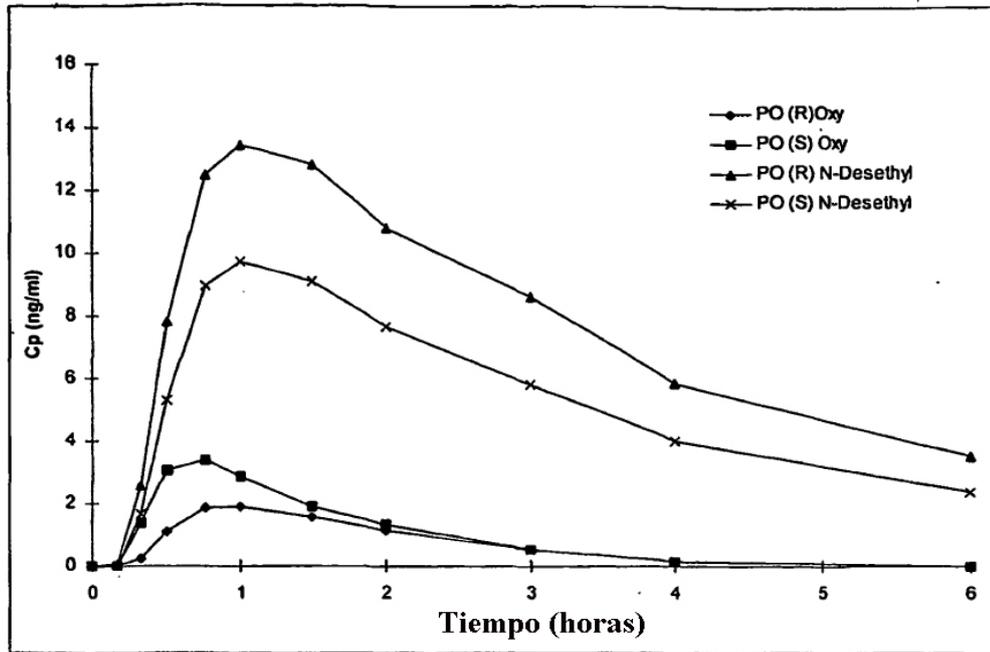


FIG 6

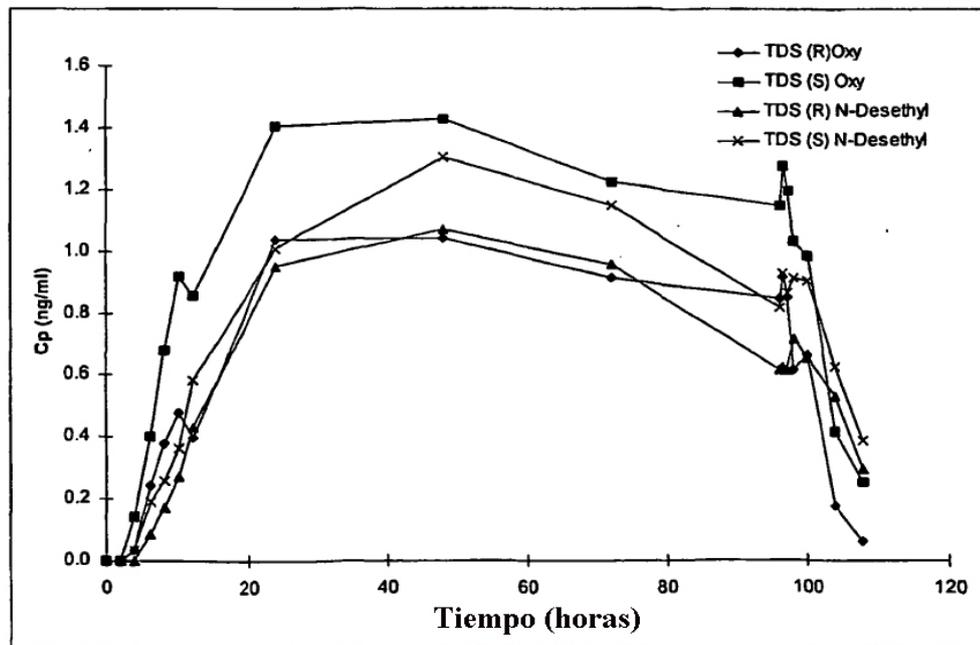


FIG 7