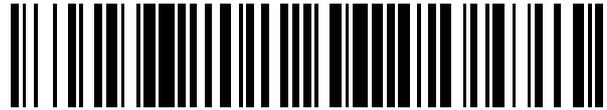


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 532 495**

51 Int. Cl.:

A61F 13/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.10.2003** **E 03781610 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.02.2015** **EP 1565136**

54 Título: **Composiciones para la terapia transdérmica con oxibutinina**

30 Prioridad:

01.11.2002 US 286381

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

27.03.2015

73 Titular/es:

**WATSON PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
311 BONNIE CIRCLE
CORONA, CA 92880, US**

72 Inventor/es:

**SANDERS, STEVEN W. y
EBERT, CHARLES D.**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 532 495 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composiciones para la terapia transdérmica con oxibutinina

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a composiciones y composiciones de uso en métodos orientados a minimizar las experiencias adversas con fármacos asociados a la terapia con oxibutinina. Por consiguiente, esta invención cubre los campos de las ciencias farmacéuticas, la medicina y otras ciencias de la salud.

Antecedentes de la invención

- 10 La oxibutinina oral se utiliza actualmente para tratar varias formas de vejiga hiperactiva e incontinencia urinaria. Particularmente, la oxibutinina trata efectivamente trastornos de la vejiga de origen neurógeno. El alivio de los mencionados trastornos se atribuye a la acción anticolinérgica y antiespasmódica que la oxibutinina ejerce sobre el sistema nervioso parasimpático y el nervio detrusor de la vejiga.

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

US2002/147236 divulga una formulación de oxibutinina en gel para aplicación tópica.

- 20 US2001/031787 divulga un gel de oxibutinina empleado conjuntamente con un parche.

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 con fármacos anteriormente mencionadas.

Resumen de la invención

- 25 La invención se define en las reivindicaciones. Por consiguiente, la presente invención definida en las reivindicaciones proporciona compuestos para su uso en métodos orientados a minimizar las experiencias adversas con fármacos asociadas a la terapia con oxibutinina, que comprende el paso de administrar una composición farmacéutica que contiene oxibutinina a un sujeto, de forma que el ratio del área bajo la curva (AUC) de la concentración plasmática respecto al tiempo de la oxibutinina en comparación con un metabolito de oxibutinina es
- 30 aproximadamente de entre 0,5:1 y 5:1. La experiencia adversa con el fármaco puede ser cualquier experiencia adversa resultante de la administración de oxibutinina, por ejemplo, de naturaleza anticolinérgica y/o antimuscarínica.

- 35 Algunos ejemplos concretos de experiencias adversas con la oxibutinina conocidas incluyen, a título meramente enunciativo, experiencias gastrointestinales/genitourinarias, experiencias del sistema nervioso, experiencias cardiovasculares, experiencias dermatológicas y experiencias oftálmicas, entre otras.

- 40 La oxibutinina tiene un centro molecular quiral, que implica la presencia de isómeros (R)- y (S)-. Cuando se metaboliza, la oxibutinina da lugar a metabolitos como la N-desetiloxibutinina, que también puede estar presente como isómeros (R)- y (S)- o una combinación de los mismos. La presente invención abarca específicamente cada isómero para la oxibutinina y sus metabolitos correspondientes. Por ejemplo, en un aspecto, la proporción AUC media de plasma 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
- 45 concentración plasmática máxima media inferior a 8 ng/ml aproximadamente.

Se proporciona también una composición farmacéutica definida en las reivindicaciones para administrar oxibutinina a un sujeto, que comprende oxibutinina que proporciona una proporción AUC de oxibutinina con respecto a un metabolito de oxibutinina de 0,5:1 a 5:1 aproximadamente.

- 50 Entre las formulaciones de administración útiles conjuntamente con el método de la presente invención se incluyen, a título meramente enunciativo, formulaciones orales, parenterales, transdérmicas, de inhalación o implantables. En un aspecto de la divulgación, la formulación para administración puede ser una formulación para administración transdérmica. En un aspecto concreto de la invención, la formulación para administración es una formulación en gel que se administra por vía tópica sobre la piel, en forma libre o no ocluida.

- 55 La composición de la presente invención puede incluir un portador farmacéuticamente aceptable y otros ingredientes dictados por las necesidades concretas de la formulación de administración específica. Estos ingredientes son bien conocidos por los expertos en la técnica. Véase, por ejemplo, Gennaro, A. Remington: The Science and Practice of

Pharmacy, 19ª ed. (1995). Por ejemplo, una formulación transdérmica puede incluir, a título meramente enunciativo, potenciadores de la penetración, anti-irritantes, reguladores de la adhesión y combinaciones de los mismos.

5 En un aspecto, la formulación de la presente invención es una formulación en gel de oxibutinina para administración tópica. Este gel incluye una cantidad terapéuticamente efectiva de oxibutinina y un portador en gel, donde la formulación tiene un pH aproximado de entre 4 y 11, y donde la oxibutinina se encuentra presente como una base libre de oxibutinina, una sal de oxibutinina farmacéuticamente aceptable o una mezcla de las mismas, y donde la formulación está preparada para la aplicación tópica no ocluida sobre la superficie de la piel. En otro aspecto, el pH de la formulación se puede encontrar entre 4 y 11 aproximadamente. En otro aspecto más, el pH de la formulación se puede encontrar entre 5 y 11 aproximadamente. En otro aspecto más, el pH de la formulación se puede encontrar entre 6 y 11 aproximadamente. En un aspecto adicional, el pH de la formulación se puede encontrar entre 5 y 10 aproximadamente. En otro aspecto más, el pH de la formulación se puede encontrar entre 5 y 10 aproximadamente. En un aspecto adicional, el pH de la formulación se puede encontrar entre 6 y 10 aproximadamente. En un aspecto más detallado, el pH de la formulación puede ser cercano a 6. En otro aspecto detallado de la invención, el pH de la formulación puede ser cercano a 9.

15 De acuerdo con otro aspecto de la invención, se presenta una formulación en gel para aplicación tópica que incluye una cantidad terapéuticamente efectiva de oxibutinina en un portador en gel, que tras la administración tópica no ocluida, resulta suficiente para permitir un índice de penetración de la oxibutinina en la piel de al menos 10 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ durante un periodo mínimo de 24 horas.

20 En otro aspecto de la invención, se presenta una formulación en gel para aplicación tópica que incluye una cantidad terapéuticamente efectiva de oxibutinina en un portador en gel, que tras la administración tópica no ocluida, resulta suficiente para alcanzar una concentración plasmática de oxibutinina de al menos 0,5 ng/ml durante un periodo mínimo de tres horas tras el inicio de la administración.

25 En otro aspecto de la invención, se proporciona una formulación en gel para aplicación tópica que incluye una cantidad terapéuticamente efectiva de oxibutinina en un portador en gel, que tras la administración tópica no ocluida, resulta suficiente para alcanzar una concentración plasmática de oxibutinina aproximadamente al menos entre 0,5 y 5 veces superior a la concentración plasmática del metabolito de oxibutinina.

30 En un aspecto adicional de la invención, se proporciona una formulación en gel para aplicación tópica que incluye una cantidad terapéuticamente efectiva de oxibutinina en un portador en gel, que tras la administración tópica no ocluida, resulta suficiente para alcanzar una concentración de oxibutinina terapéuticamente efectiva y una concentración plasmática máxima del metabolito de oxibutinina inferior a unos 8 ng/ml.

35 Además de las composiciones citadas en este documento, la presente invención abarca también composiciones definidas en las reivindicaciones para su uso en un método diseñado para el tratamiento de los trastornos de la vejiga neurógena en un sujeto que implica la aplicación tópica de una formulación en gel citada en el presente sobre la superficie de la piel del sujeto. Por otra parte, la presente invención incluye formulaciones de oxibutinina en gel definidas en las reivindicaciones para su uso en un método diseñado para minimizar los efectos secundarios adversos asociados a la terapia con oxibutinina que incluye la aplicación de una formulación de oxibutinina en gel citada en el presente sobre la superficie de la piel de un sujeto.

40 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 con la siguiente descripción detallada de la invención, junto con los dibujos y reivindicaciones que se adjuntan, o podrán ser aprendidas mediante la práctica de la invención.

Breve descripción de los dibujos

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

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

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

55 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 comprimido oral de oxibutinina de liberación 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 que reciben tratamiento para vejiga hiperactiva con una administración transdérmica de oxibutinina de acuerdo con la

presente invención, en comparación con el tratamiento con comprimido oral de oxibutinina de liberación inmediata de 5 mg.

5 La FIG. 6 es una representación gráfica de las concentraciones plasmáticas producidas por los isómeros (R) y (S) de 50 la oxibutinina y de la N-desetiloxibutinina tras la administración de un comprimido oral de liberación inmediata de 5 mg.

La FIG. 7 es una representación gráfica de las concentraciones plasmáticas 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.

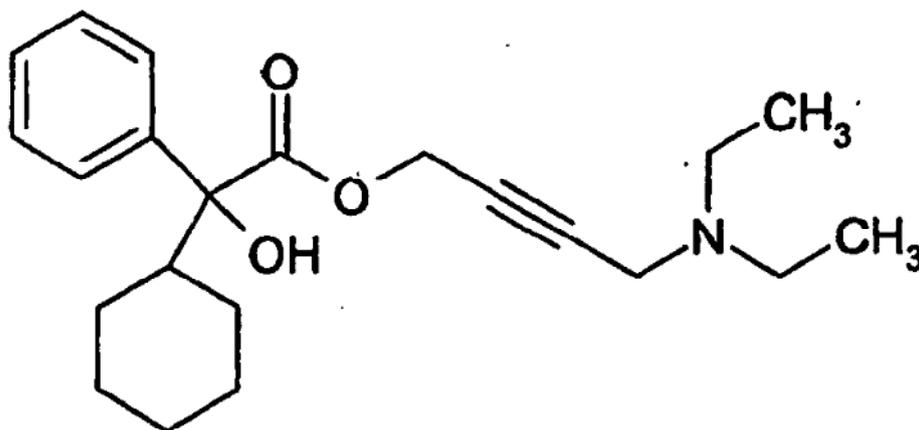
Descripción detallada

10 A. Definiciones

Al describir y reivindicar la presente invención, se utilizará la siguiente terminología de acuerdo con las definiciones que se recogen a continuación.

15 Las formas singulares "un" y "el" incluyen sus formas plurales a menos que el contexto indique 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 referencias a uno o más de tales excipientes.

"Oxibutinina" se refiere al compuesto que tiene la estructura general siguiente:



20 La sal de adición de oxibutinina, oxibutinina HC1, se encuentra recogida en el Merck Index, con el número de entrada 7089, página 1193, 12ª ed., (1996), y es conocida por diversas denominaciones IUPAC, tales como hidrocloreto de éster de 4-(dietilamino)-2-butinilo de ácido α-ciclohexil-hidroxi-bencenacético; hidrocloreto de éster de 4-(dietilamino)-2-butinilo de ácido α-fenilciclohexanglicólico; e hidrocloreto de 4-dietilamino-2-butinilfenilciclohexilglicolato. Para los fines del presente, el término "oxibutinina" incluye base libre de oxibutinina, sus sales de adición, tales como oxibutinina HC1, sus compuestos análogos y relacionados, isómeros, polimorfos y profármacos de la misma. 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 se encuentran dentro del ámbito de aplicación de esta invención. En particular, en algunas partes de la presente solicitud, el contexto puede dictar claramente una forma específica de oxibutinina, como cloruro de oxibutinina, aunque solamente se cite la "oxibutinina".

35 Los términos "administración" y "administrar" se refieren a la forma en que se presenta el fármaco a un sujeto. La administración se puede conseguir por varias vías conocidas en la técnica como oral, parenteral, transdérmica, inhalación, implantación, etc. De este modo, una administración oral puede conseguirse por ingestión, masticación o succión de una forma de administración oral que comprende el fármaco. La administración parenteral se puede conseguir inyectando la composición de un fármaco por vía intravenosa, intraarterial, intramuscular, intratecal o subcutánea, etc. La administración transdérmica se puede conseguir aplicando, pegando, rodando, uniendo, vertiendo, presionando, frotando, etc., una preparación transdérmica sobre la superficie de la piel. Estos y otros métodos adicionales de administración son bien conocidos en la técnica.

40 El término "administración nooral" representa cualquier método de administración en el que la composición del fármaco no se proporciona en una forma de administración oral líquida o sólida, donde la mencionada forma de administración oral líquida o sólida está destinada tradicionalmente a 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 administración sólida incluyen comprimidos, cápsulas, pastillas, etc., que no liberan sustancialmente el fármaco en la boca ni en la cavidad oral.

5 Se aprecia que muchas formas de administración líquidas orales como soluciones, suspensiones, emulsiones, etc., y algunas formas de administración sólidas orales pueden liberar parte del fármaco en la boca o en la cavidad oral durante la ingestión de las formulaciones. Sin embargo, debido a su escaso tiempo de tránsito a través de la boca y de la cavidad oral, la liberación del fármaco de 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 a efectos del presente.

10 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 conocidas son las 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 englobados en el término “no oral”.

15 El término “sujeto” se refiere a mamíferos que se pueden beneficiar de la administración de una composición de fármaco o método de esta invención. Algunos ejemplos de sujetos incluyen humanos y otros animales como ganado equino, porcino, bovino, perros, gatos, conejos y mamíferos acuáticos.

20 Para los fines del presente, los términos “formulación” y “composición” se usan indistintamente. Los términos “fármaco” 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 vía de administración que facilita la transferencia de un fármaco a través de la superficie de la piel en donde una composición transdérmica es administrada sobre la superficie de la piel.

25 El término “piel” o “superficie de la piel” se entiende que incluye no solo la piel exterior de un sujeto que comprende una o más capas epidérmicas, sino que también incluye las superficies mucosas sobre las que se puede administrar una composición de un fármaco. Entre los ejemplos de superficies mucosas se 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”.

30 Los términos “potenciador”, o “potenciador de la penetración” suponen un aumento en la permeabilidad de la piel a un fármaco de tal forma que aumenta la tasa a la que el fármaco 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.

35 Una “cantidad efectiva” de un potenciador supone una cantidad efectiva para aumentar la penetración de un fármaco a través de la piel hasta un grado seleccionado. Los métodos para probar las características de los potenciadores de penetración son bien conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, Merritt et al., *Diffusion Apparatus for Skin Penetration, J. of Controlled Release* 61 (1984). 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 afección para la que se sabe que el fármaco es efectivo. La determinación de la cantidad efectiva forma parte de la técnica de las ciencias farmacológica y médica. Véase, por ejemplo, Curtis L. Meinert & Susan Tonascia, *Clinical Trials; Design, Conduct and Analysis*. Monographs in Epidemiology and Biostatistics, vol. 8 (1986).

45 Los términos “media”, “media matemática”, “promedio” o términos similares cuando se usan en conjunto con un número o números significan la suma de todas las observaciones individuales o artículos de una muestra dividida por el número de artículos en la muestra.

50 Por el término “matriz”, “sistema de matriz” o “parche de matriz” se entiende una composición que comprende una cantidad efectiva de un fármaco 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 en función de un adhesivo sensible a la presión o usada dentro de una lámina adhesiva.

55 Un sistema de matriz puede también comprender una capa adhesiva que tiene un forro de película impermeable unido 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 de los 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. Véanse, por ejemplo, las Patentes estadounidenses n° 5 985 317, 5 783 208, 5 626 866, 5 227 169.

- 5 La "formulación tópica" significa una composición en la que el fármaco puede ser colocado por aplicación directa en una superficie de piel y desde la que se libera una cantidad efectiva del fármaco. Estas formulaciones pueden incluir geles, lociones, cremas u otras formulaciones que se aplican sobre la piel. En algunos aspectos, estas formulaciones se pueden aplicar sobre la piel en forma no ocluida, sin dispositivos, estructuras ni refuerzos adicionales.
- Para los fines del presente, el término "no ocluido" se refiere a la aplicación de una formulación tópica sobre la piel sin utilizar una estructura de apoyo ni ninguna otra estructura asociada. En otras palabras, la formulación tópica se aplica sobre la piel en forma libre, lo que es suficiente para realizar la administración transdérmica de la oxibutinina sin utilizar estructuras, tales como un elemento de refuerzo, etc.
- 10 Para los fines del presente, el término "gel" se refiere a una composición que incluye un compuesto de alto peso molecular que actúa como un agente espesante para producir una formulación semisólida o tipo suspensión. Los agentes espesantes o gelificantes pueden ser hidrófobos o hidrófilos y, por lo general, de naturaleza polimérica. Típicamente, los geles que incorporan polímeros hidrófilos se denominan en la técnica hidrogeles. Los geles pueden incluir diversos componentes adicionales, tales como, a título meramente enunciativo, agentes activos, excipientes, disolventes, emulsionantes, quelantes, tensoactivos, emolientes, potenciadores de la penetración, conservantes, antioxidantes, lubricantes, reguladores de pH, adyuvantes, tintes y perfumes.
- 15 "Experiencia adversa con el fármaco" se refiere a cualquier suceso adverso asociado con el uso de un fármaco en un sujeto, incluyendo los siguientes: un suceso adverso que ocurre en el transcurso del uso de un fármaco en la práctica profesional; un suceso adverso que ocurre por una sobredosis de fármaco sea accidental o intencionada; un suceso adverso que ocurre por el abuso de fármacos; un suceso adverso que ocurre por la retirada de un fármaco; y cualquier fallo de la acción farmacológicamente esperada. La experiencia adversa con el fármaco puede llevar a un trastorno sustancial de la capacidad de una persona para desarrollar las funciones normales de la vida. En algunos casos la experiencia adversa con el fármaco puede ser grave o potencialmente letal.
- 20 Mientras que algunas de las experiencias adversas con el fármaco se pueden esperar, en algunas ocasiones, las mencionadas experiencias pueden ser inesperadas. "Inesperada," se refiere a experiencias adversas con el fármaco 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 fármaco.
- 25 Las experiencias adversas inesperadas pueden incluir sucesos que pueden estar sintomática y fisiopatológicamente relacionados con un suceso conocido, pero difieren del suceso por una mayor severidad o especificidad. Por ejemplo, bajo esta definición, la necrosis hepática sería inesperada (debido a una mayor especificidad) si el suceso conocido es un nivel elevado de enzimas hepáticas o hepatitis. Similarmente, el tromboembolismo cerebral y la vasculitis cerebral serían inesperadas (debido a una mayor severidad) si el suceso conocido es un accidente vascular cerebral. Para una definición y descripción más completa de experiencias adversas con los fármacos, véase 21 C.F.R. § 314.80.
- 30 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.
- 35 Algunos ejemplos de experiencias adversas cardiovasculares incluyen, a título meramente enunciativo, palpitations, taquicardia, vasodilatación, y combinaciones de las mismas. Algunos ejemplos de experiencias adversas dermatológicas incluyen, a título meramente enunciativo, sudoración disminuida, erupciones y combinaciones de las mismas. Algunos ejemplos de experiencias adversas gastrointestinales/genitourinarias incluyen, a título meramente enunciativo, estreñimiento, motilidad gastrointestinal reducida, sequedad de boca, náuseas, dificultad y retención urinaria y combinaciones de las mismas. Algunos ejemplos de experiencias adversas del sistema nervioso incluyen, a título meramente enunciativo, astenia, vértigos, somnolencia, alucinaciones, insomnio, inquietud y combinaciones de los mismos. Algunos ejemplos de experiencias adversas oftálmicas incluyen, a título meramente enunciativo, ambliopía, cicloplejía, lacrimación disminuida, midriasis y combinaciones de las mismas. Algunos ejemplos de otras experiencias adversas incluyen, a título meramente enunciativo, impotencia y supresión de la lactancia. Un listado más completo de experiencias adversas se puede encontrar en el etiquetado de las formulaciones de oxibutinina proporcionado por las agencias reguladoras.
- 40 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 con los fármacos en un sujeto determinado o población de sujetos. Se aprecia que la población estudiada puede ser por necesidad más pequeña en tamaño que la población general que puede estar expuesta al fármaco y/o sus experiencias adversas.
- 45 Se aprecia también que los resultados obtenidos de los métodos para determinar la reducción en la frecuencia y/o severidad de las experiencias adversas con el fármaco 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
- 50
- 55
- 60

métodos e interpretación de los resultados de los mencionados métodos son bien conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, Robert R. Sokal & F. James Rohlf, Biometry: The Principles and Practice of Statistics in Biological Research, 2ª ed, (1969).

5 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 plasmática de un fármaco 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 plasmática. El área por debajo de la línea formada uniendo varios puntos de datos se integra después en un valor numérico. Véase, 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 fármaco o uno o más de sus metabolitos). Las concentraciones plasmáticas, AUC, y CL pueden estar sujetas a variaciones inter- e intra-sujeto debido a factores fisiológicos y/o medioambientales presentes en el sujeto individual durante la administración o 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.

10 Las concentraciones, cantidades, solubilidades y otros datos numéricos pueden ser representados en el 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 de forma flexible para incluir no solo 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.

15 Por ejemplo, un intervalo de concentración de 0,1 a 5 ng/ml debe interpretarse como que incluye no solo 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 invención

20 Como se ha descrito anteriormente, la presente invención definida en las reivindicaciones proporciona composiciones y composiciones para el uso en métodos orientados a la administración de oxibutinina. Se demuestra que estas composiciones y métodos han minimizado la incidencia y/o severidad de una experiencia adversa asociada a la administración de oxibutinina, al tiempo que proporcionan una cantidad de oxibutinina suficiente como para lograr un beneficio terapéutico. Sin la intención de limitarse a ninguna teoría específica, se cree que la minimización de las experiencias adversas se debe en parte a la reducción en la concentración plasmática de 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 supra, e incluye por ejemplo, un comprimido oral de liberación inmediata o de liberación sostenida que incluye oxibutinina. Una de las mencionadas formulaciones orales convencionales está disponible en forma de comprimido oral de liberación inmediata de 5 mg.

1) Los aspectos farmacocinéticos asociados con las concentraciones plasmáticas del fármacototal y de metabolitos

40 Los atributos farmacocinéticos deseados como concentraciones reducidas plasmáticas de metabolitos de oxibutinina pueden conseguirse 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, se podría diseñar una forma de administración oral para imitar una administración no oral con el fin de conseguir las concentraciones plasmáticas y otros datos farmacocinéticos descritos en la presente.

45 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 plasmáticas y las farmacocinéticas de la oxibutinina y uno de sus metabolitos, N-desetiloxibutinina, y sus respectivos componentes enantioméricos (R)- 5 y (S).

50 Las formas de administración orales de la oxibutinina, como el comprimido de oxibutinina de 5 mg usado en el presente estudio, producen concentraciones plasmáticas significativamente más altas de metabolitos de oxibutinina como la N-desetiloxibutinina si se compara con el fármaco de origen. (Ver Figura 1). La proporción AUC media de metabolito respecto de la concentración oxibutinina es de alrededor de 10:1 en la mayoría de los casos, y es generalmente superior a 5:1 aproximadamente.

55 En comparación, cuando la oxibutinina es administrada en una composición no oral, de liberación lenta, como la realización de composición transdérmica de la presente invención, la proporción AUC media del metabolito (N-desetiloxibutinina) respecto a oxibutinina es mucho más baja. Generalmente, la proporción AUC media del metabolito de oxibutinina (N-desetiloxibutinina) respecto a oxibutinina es menor de 2:1 aproximadamente. Además,

en la mayoría de los casos, la proporción es menor que 1,2:1 aproximadamente y a menudo la proporción es aproximadamente 0,9:1. (Véase la Figura 3.)

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

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 con el fármaco 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 con animales usando tejidos aislados. Véase, por ejemplo, Kachur JF, Peterson JS, Carter JP, et al. *J. Pharm Exper. Ther.* 1988; 247:867-872; véase también, Noronha-Blob L, Kachur JF. *J. PharmExper. 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 del fármaco como los efectos adversos anticolinérgicos que la menos activa (S)-N-desetiloxibutinina. Véase, por ejemplo, la Patente estadounidense n.º: 5 677 346.

Por lo tanto, las concentraciones plasmáticas 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 plasmáticas de (R)-N-desetiloxibutinina más bajas comparadas con las formas de administración oral y métodos de administración convencionales.

La Figura 6 muestra el perfil de concentración plasmática del comprimido oral de oxibutinina de 5 mg de oxibutinina convencional. Como se puede observar, la (R)-N-desetiloxibutinina está presente en mayor concentración, y es varias veces la concentración de la (R)- y la (S)-oxibutinina. La proporción AUC media de la (R)-N-desetiloxibutinina respecto 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 es de 1,5:1 aproximadamente, 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 con el fármaco.

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 plasmáticas mantenidas de (R)-oxibutinina son similares a las concentraciones máximas obtenidas tras la administración oral. Esta exposición comparable a la parte de (R)-oxibutinina terapéuticamente activa es consecuente con la invención.

Por lo tanto, con la administración transdérmica, se ha descubierto que: la proporción AUC media de (R)-N-desetiloxibutinina respecto 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 plasmáticas de metabolitos, como la (R)-N-desetiloxibutinina respecto a la oxibutinina, de tal forma que estos métodos y composiciones minimizan las experiencias adversas asociadas con la administración de oxibutinina, comparado con las formulaciones orales tradicionales, mientras se 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.

3) Aspectos terapéuticos

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

La composición de liberación sostenida no oral de esta invención fue comparada por su eficacia terapéutica con el comprimido 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. (Véase la Figura 4.)

5 A continuación, la formulación de liberación sostenida no oral de la presente invención fue comparada con el comprimido oral de liberación inmediata convencional para determinar la incidencia y severidad de las experiencias adversas con el fármaco. La experiencia adversa de sequedad de boca fue seleccionada como un indicador para este experimento. Como se puede observar, solo el 6% de los participantes que recibieron el comprimido de oxibutinina oral convencional notificó no tener efectos de sequedad en la boca. A la inversa, el 94% de los participantes notificó haber experimentado algo de sequedad de boca.

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

15 Estos datos muestran que las experiencias adversas asociadas con la administración de oxibutinina pueden ser minimizadas significativamente, manteniendo plenamente la eficacia terapéutica de la oxibutinina al administrar oxibutinina de tal manera que resulta una proporción óptima de AUC del metabolito de oxibutinina respecto a oxibutinina.

4) Resumen de los aspectos farmacocinéticos de la invención

20 De los datos farmacocinéticos descritos anteriormente, se pueden presentar los siguientes aspectos de la invención. En un aspecto, la concentración plasmática máxima media de un metabolito de oxibutinina es inferior a aprox. 8 ng/ml. En otro aspecto, la concentración plasmática máxima media del metabolito es aprox. de 0,5 ng/ml 35 a aprox. 8 ng/ml; en otro aspecto más, la concentración es inferior a aprox. 5 ng/ml; en otro aspecto más, la concentración es de aprox. 1,0 ng/ml a aprox. 3 ng/ml. En algunos aspectos, el metabolito de oxibutinina es N-desetiloxibutinina.

25 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.

30 En algunos aspectos, la presente invención proporciona composiciones y composiciones para el uso en 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 otros aspectos más, la proporción es de alrededor de 0,8:1 a alrededor de 2,5:1; en otros aspectos más, 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.

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

40 En otro aspecto más, las concentraciones plasmáticas 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 plasmáticas de oxibutinina y sus metabolitos medias en estado estable están por debajo de 8 ng/ml durante la duración del tratamiento de oxibutinina.

45 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 otro aspecto más, 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.

50 En un aspecto adicional, la (R)-N-desetiloxibutinina tiene una concentración plasmática máxima media de menos de alrededor de 4 ng/ml. En otro aspecto, la (R)-N-desetiloxibutinina tiene una concentración plasmática máxima media de entre alrededor de 0,25 a alrededor de 4 ng/ml, y alrededor de 1,5 ng/ml.

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

Las concentraciones plasmáticas de oxibutinina terapéuticas varían en base a la severidad de la incontinencia. Generalmente, pueden ser obtenidos resultados terapéuticos de concentraciones plasmáticas 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 solo 3 horas tras el inicio del tratamiento, con las concentraciones plasmáticas de oxibutinina máximas alcanzándose en unas 24 horas. Sin embargo, estos parámetros generales no limitan la manera en que se consiguen los niveles deseados de plasma. Se pueden utilizar diferentes métodos, tasas, y cantidades de administración para alcanzar las concentraciones plasmáticas deseadas empleando una formulación que produce parámetros diferentes.

5) Aspectos de la composición

Cualesquiera 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 liberación lenta que están diseñadas para imitar las composiciones y administraciones no orales que están específicamente divulgadas en el presente en los términos de sus atributos farmacocinéticos descritos anteriormente. Un experto en la técnica entenderá fácilmente cómo formular y administrar las mencionadas formulaciones orales de liberación lenta. Estas formulaciones pueden tomar la forma de una pastilla, capsula, comprimido, gránulos, gránulos encapsulados, etc., o una formulación líquida como una solución o suspensión. Véase, por ejemplo, la Patente estadounidense n.º 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 liberación lenta de oxibutinina para conseguir el perfil farmacocinético y los beneficios terapéuticos descritos anteriormente. Se proporciona un ejemplo específico de la preparación de una formulación-depósito para uso parenteral en el presente documento. Los métodos generales para preparar la administración prolongada de fármacos para uso parenteral comprendiendo microesferas son conocidos en la técnica. Véanse, por ejemplo, las Patentes estadounidenses n.º 5 575 987, 5 759 583, 5 028 430, 4 959 217, y 4 652 441.

La implantación es una técnica que está bien establecida para proporcionar la administración controlada de fármacos durante un periodo largo de tiempo. Varios dispositivos implantables subcutáneamente han sido revelados en la técnica. Véanse, por ejemplo, las Patentes estadounidenses n.º 5 985 305, 5 972 369, y 5 922 342. Empleando estas técnicas generales, un experto en la técnica 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, a título meramente enunciativo, 1) formulaciones tópicas como pomadas, lociones, geles, pastas, cremas, aerosoles y cremas para la piel; 2) parches transdérmicos como parches de matriz transdérmicos y sistemas de depósito líquido. Otros ejemplos no orales incluyen pastillas transmucosales como comprimidos bucales o sublinguales o pastillas, 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 titulada Skin Penetration Enhancers Cited in the Technical Literature, publicada en "Pharmaceutical Technology" (junio de 1998), que también se puede encontrar en internet, en la siguiente dirección:

pharmtech.com/technical/osborne/osborne.htm.

Más particularmente, los potenciadores de la penetración que se conoce que aumentan la administración de oxibutinina incluyen, a título meramente enunciativo, 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. Un experto en la técnica puede seleccionar especies o combinaciones de especies de las clases de compuestos mencionadas anteriormente para mejorar la penetración de la composición de oxibutinina concreta empleada.

La formulación transdérmica de la presente formulación puede adquirir la forma de una formulación tópica no oclusiva, como un gel, una pomada, como una loción, crema o pasta, o un dispositivo oclusivo, como un parche transdérmico. De conformidad con la presente divulgación, un parche transdérmico puede ser un parche de matriz adhesiva, un parche tipo sistema de depósito de líquido, una tableta bucal o similares. Los ingredientes opcionales como adhesivos, excipientes, películas de refuerzo, 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 conocimientos ordinarios en la materia. Los métodos para preparar y administrar las formulaciones transdérmicas con las características anteriormente mencionadas son conocidos en la técnica. Véanse, por ejemplo, las Patentes estadounidenses n.º: 5 762 953, y 5 152 997.

En un aspecto de la presente divulgación, se puede preparar una pomada libre de oxibutinina para la administración tópica conforme al debate del presente documento. Una pomada es una preparación farmacéutica semisólida basada en materiales conocidos, tales como una base oleaginoso, lanolina, emulsiones u otras bases solubles en

agua. La preparación de pomadas es bien conocida en la técnica, tal y como se describe en Remington, supra, vol, 2, pp. 1585-1591. Estas preparaciones suelen contener vaselina u óxido de zinc, junto con un agente activo. Por lo general, las bases oleaginosas para pomadas adecuadas para el uso en la presente divulgación incluyen, a título meramente enunciativo, aceites vegetales, grasas animales, hidrocarburos semisólidos obtenidos del petróleo. Las bases absorbentes para pomadas de la presente invención pueden contener poca agua, o ninguna, e incluir componentes como, a título meramente enunciativo, sulfato de hidroxistearina, lanolina anhidro y vaselina hidrófila. Las bases de emulsión para pomadas de la presente divulgación son emulsiones de agua en aceite (inversas), emulsiones de aceite en agua (directas) y pueden incluir, a título meramente enunciativo, alcohol cetílico, monoestearato de glicerol, lanolina, polialquilsiloxanos y ácido esteárico. Las bases solubles en agua para pomadas adecuadas para su uso en la presente invención se pueden preparar a partir de glicoles de polietileno de diverso peso molecular.

En un aspecto adicional, las pomadas de la presente divulgación pueden incluir componentes adicionales, tales como, a título meramente enunciativo, otros agentes activos, excipientes, disolventes, emulsionantes, agentes quelantes, tensoactivos, emolientes, potenciadores de la penetración, conservantes, antioxidantes, lubricantes, reguladores del pH, adyuvantes, tintes y perfumes. La elección concreta y las composiciones de estos componentes adicionales corresponderá a los expertos en la técnica, según los principios de la presente divulgación.

En otro aspecto de la presente divulgación, se puede preparar una crema libre de oxibutinina de conformidad con los principios de la presente divulgación. Las cremas son un tipo de pomada que son líquidos viscosos o emulsiones semisólidas, bien de aceite en agua o agua en aceite, y son bien conocidas en la técnica. Las bases de crema pueden ser solubles en agua y contienen una fase oleosa, un emulsionante, una fase acuosa y el agente activo. En un aspecto detallado de la presente divulgación, la fase oleosa puede estar compuesta por una vaselina y un alcohol graso como alcohol cetílico o estearílico. En otro aspecto detallado de la presente divulgación, la fase acuosa puede superar a la fase oleosa en volumen, y puede contener un humectante. En otro aspecto detallado de la presente divulgación, el emulsionante de la formulación de una crema puede ser un emulsionante noniónico, aniónico, catiónico o anfotérico.

En un aspecto más detallado de la presente divulgación, la crema libre de oxibutinina es una emulsión de aceite en agua. La fase acuosa de la crema de oxibutinina puede contener entre un 20 y un 60% aproximadamente (en peso) de agua, entre un 1 y un 15% aproximadamente (en peso) de al menos un emulsionante, hasta un 50% aproximadamente (en peso) de una fase oleosa y hasta un 1% aproximadamente (en peso) de un conservante, como un parabeno. La fase oleosa de la crema libre de oxibutinina puede contener hasta un 40% aproximadamente (en peso) de un disolvente, hasta un 15% aproximadamente (en peso) de al menos un emulsionante, hasta un 40% aproximadamente (en peso) de una fase oleosa y hasta un 1% aproximadamente (en peso) de un conservante, como un parabeno.

En otro aspecto de la presente divulgación, se puede preparar una loción de oxibutinina en forma libre de conformidad con los principios de la presente invención. Una loción es una pomada que puede ser una preparación líquida o semilíquida en la que hay partículas sólidas presentes, incluyendo el agente activo, en una base de agua o alcohol. Las lociones adecuadas para su uso en la presente divulgación pueden ser una suspensión de sólidos o una emulsión de aceite en agua. En otro aspecto de la presente divulgación, las lociones también pueden contener agentes de suspensión que mejoran las dispersiones u otros compuestos que mejoran el contacto del agente activo con la piel, como metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio o compuestos similares.

En un aspecto adicional, las lociones de oxibutinina de la presente divulgación pueden incluir componentes adicionales, tales como, a título meramente enunciativo, otros agentes activos, excipientes, disolventes, emulsionantes, agentes quelantes, tensoactivos, emolientes, potenciadores de la penetración, conservantes, antioxidantes, lubricantes, reguladores del pH, adyuvantes, tintes y perfumes. La elección específica y las composiciones de estos componentes adicionales corresponderá a los expertos de la técnica, según los principios de la presente invención, y podrá diferir de los componentes que se seleccionarían para otras formulaciones tópicas de la presente divulgación.

En otro aspecto más detallado de la presente divulgación, las lociones de oxibutinina en forma libre pueden ser una emulsión en una fase acuosa y oleosa. La fase acuosa de la loción de oxibutinina puede contener entre un 20 y un 90% aproximadamente (en peso) de un receptor como agua, hasta un 5% aproximadamente (en peso) de un tensoactivo, hasta un 5% aproximadamente (en peso) de cloruro de sodio o similares y hasta un 1% aproximadamente (en peso) de un conservante, como un parabeno. El aceite de la loción de oxibutinina puede contener hasta un 40% aproximadamente (en peso) de al menos un disolvente como glicerina o alcohol cetílico, hasta un 10% aproximadamente (en peso) de una base absorbente como vaselina, hasta un 5% aproximadamente (en peso) de un antioxidante como palmitato de isopropilo, hasta un 5% aproximadamente (en peso) de una fase oleosa como dimeticona y hasta un 1% aproximadamente (en peso) de un conservante, como un parabeno.

En otro aspecto más de la presente divulgación, se puede preparar una pasta de oxibutinina en forma libre de conformidad con la presente divulgación. Las pastas de la presente divulgación son pomadas que contienen cantidades importantes de sólidos que forman una formulación semisólida en la que los agentes activos se encuentran suspendidos en una base adecuada. En un aspecto detallado de la presente divulgación, se pueden formar pastas de bases para producir pastas grasas o realizarse a partir de un gel acuoso de fase única. Las pastas

grasas adecuadas para su uso en la presente divulgación se pueden formar de una base como vaselina, vaselina hidrófila o similares. Las pastas hechas con geles acuosos de fase única adecuadas para su uso en la presente divulgación pueden incorporar polímeros de bases de celulosa, como carboximetilcelulosa o similares, como base.

5 En un aspecto adicional, las pastas de oxibutinina de la presente divulgación pueden incluir componentes adicionales, tales como, a título meramente enunciativo, otros agentes activos, excipientes, disolventes, emulsionantes, agentes quelantes, tensoactivos, emolientes, potenciadores de la penetración, conservantes, antioxidantes, lubricantes, reguladores del pH, adyuvantes, tintes y perfumes.

10 En otro aspecto de la presente invención, se prepara un gel de oxibutinina en forma libre. Un gel de oxibutinina preparado de conformidad con la presente invención puede ser una preparación de un coloide en el que se ha combinado una fase dispersa con una fase continua para producir un producto viscoso. El agente gelificante puede formar grupos de partículas cristalinas submicroscópicas que conservan el disolvente en los intersticios. Como apreciarán los expertos en la técnica, los geles son sistemas semisólidos tipo suspensión. Los geles de fase única pueden contener macromoléculas orgánicas distribuidas de forma sustancialmente uniforme por un portador líquido, que puede ser acuoso o no acuoso, y puede contener un alcohol o aceite.

15 En otro aspecto, la formulación transdérmica de la presente invención es un gel tópico que contiene oxibutinina para su administración no ocluida sobre la piel. Los expertos en la técnica conocen diversos vehículos en gel concretos. Algunos ejemplos de tipos concretos de geles, su fabricación y uso, se pueden encontrar, por ejemplo, en las Patentes estadounidenses n.º 2 909 462; 4 340 706; 4 652 441; 5 516 808; 5 643 584; 5 840 338; 5 912 009; y 6 258 830.

20 Sin embargo, en algunos aspectos, la formulación del gel se puede preparar proporcionando un agente gelificante, normalmente en forma de polvo, y añadiendo un receptor como agua, en el caso de un agente gelificante hidrófilo, o aceite mineral, en el caso de un agente gelificante hidrófobo. A continuación el gel se hincha y, opcionalmente, puede ser neutralizado. En un recipiente aparte, se puede disolver la oxibutinina en un disolvente apropiado. La oxibutinina disuelta se puede mezclar entonces con el gel para formar una formulación en gel definitiva. Los expertos en la técnica reconocerán otros métodos para producir un gel que contenga el fármaco.

25 A pesar de que los geles empleados en dispositivos de depósito pueden tener componentes similares, a la hora de diseñar un gel en forma libre puede resultar importante tener en cuenta otras consideraciones. Por ejemplo, los geles en forma libre pueden ofrecer diversas ventajas, tales como la facilidad de administración, un mayor cumplimiento del tratamiento por parte del paciente, un ajuste de la dosis sencillo, un menor coste de fabricación y una menor irritación de la piel. Por otra parte, en un gel en forma libre se pueden incluir determinados excipientes útiles para efectuar la administración de oxibutinina en cantidades mayores de las que se pueden incluir en un gel ocluido, como un parche LRS, debido a factores de resultados como la irritación de la piel, etc.

30 Según un aspecto más detallado de la presente invención, el gel en forma libre puede incluir diversos componentes adicionales, tales como, a título meramente enunciativo, otros agentes activos, excipientes, disolventes, emulsionantes, agentes quelantes, tensoactivos, emolientes, potenciadores de la penetración, conservantes, antioxidantes, lubricantes, reguladores del pH, adyuvantes, tintes y perfumes. Los componentes adicionales se pueden añadir a la oxibutinina disuelta antes o después de la combinación con el gel. Por otra parte, con el fin de preparar un gel uniforme, se pueden añadir agentes dispersantes como alcohol o glicerina, o el agente gelificante se puede dispersar mediante trituración, agitación o mezcla mecánica, o combinaciones de estas técnicas. Sin embargo, los expertos en la técnica reconocerán que se pueden emplear otros métodos y medios acordes con las enseñanzas de la presente invención para incorporar la oxibutinina y los demás componentes al gel.

35 De acuerdo con la presente invención, el gel en forma libre puede ser de base acuosa o no acuosa. En cualquier caso, la formulación debe estar diseñada para administrar la oxibutinina según las tasas de liberación y las concentraciones plasmáticas que se citan aquí. En un aspecto de la presente invención, los geles acuosos pueden comprender agua o agua/etanol y aproximadamente un 1-5% en peso de un agente gelificante. En otro aspecto de la presente invención, los geles no acuosos pueden estar compuestos de un fluido de silicona, como dióxido de silicio coloidal, o aceite mineral. La idoneidad de un determinado gel depende de la compatibilidad de sus componentes tanto con la oxibutinina como con el potenciador de la penetración, si se utiliza, y con cualquier otro componente de la formulación.

40 Según la presente invención, la oxibutinina utilizada en el gel en forma libre se puede proporcionar como base libre de oxibutinina, sus sales de adición de ácido, como oxibutinina HC1, sus compuestos análogos y relacionados, isómeros, polimorfos, profármacos, isómeros (R) o (S) ópticamente puros, su mezcla racémica y combinaciones de los mismos. La oxibutinina se puede proporcionar en una forma micronizada o en otra forma en polvo. En un aspecto de la presente invención, la oxibutinina se encuentra presente en un 0,1 a 10% aproximadamente (en peso) del gel en forma libre. De acuerdo con un aspecto de la presente invención, la oxibutinina puede encontrarse presente en una cantidad de entre 5 y 20 mg/g aproximadamente.

45 Según la presente invención, el agente gelificante puede ser un compuesto de alto peso molecular que actúa como agente espesante para producir una formulación semisólida o de tipo suspensión. Como se ha mencionado anteriormente, los agentes gelificantes pueden ser hidrófobos o hidrófilos y son generalmente polímeros. Los geles que incorporan polímeros hidrófilos se denominan hidrogeles, tal y como entienden los expertos en la técnica.

60

- Entre los ejemplos de agentes gelificantes adecuados para su uso en la presente invención se pueden incluir polímeros sintéticos, tales como, a título meramente enunciativo, ácidos poliacrílicos o poli(l-carboxietileno), carboxipolimetilenos preparados con ácido acrílico reticulado con éteres alílicos de (polialquil)sacarosa o pentaeritritol (p.ej., CARBOPOL 940/941/980/981/1342/1382 y polímeros de carbómero como carbómero 934P/974P), polímeros de acrilato de sodio (p.ej., AQUAKEEP J-550/J-400), otros ácidos policarboxílicos, polímeros de acrilato de alquilo (p.ej., PEMULEN) y mezclas o copolímeros de los mismos. En otro aspecto de la presente invención, el agente gelificante es CARBOPOL. En un aspecto más detallado de la presente invención, el agente gelificante es un polímero de acrilato de alquilo. En otro aspecto más de la presente invención, el agente gelificante es una mezcla de CARBOPOL y un polímero de acrilato de alquilo.
- En otro aspecto de la presente invención, los agentes gelificantes adecuados pueden incluir polímeros de vinilo, tales como, a título meramente enunciativo, polímeros de carboxivinilo, pirrolidona de polivinilo, alcohol de polivinilo, éter metílico de polivinilo, éter de polivinilo, sulfonatos de polivinilo y mezclas o copolímeros de los mismos.
- En un aspecto más de la presente invención, los agentes gelificantes adecuados pueden incluir polímeros tales como, a título meramente enunciativo, compuestos de polietileno (p.ej., glicol de polietileno, etc.), polisacáridos (p.ej., polisacarosa, poliglucosa, polilactosa, etc.) y sales de los mismos, ésteres de ácido acrílico, alcoxibutininopolímeros (p.ej., copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno, como la línea PLURONIC de BASF, Parsippany, N.J.), polímeros de óxido de polietileno, poliéteres, succinato de gelatina, silicato de aluminio de magnesio coloidal (que puede resultar útil como estabilizante del gel conjuntamente con otro agente gelificante), gelatina de petróleo y mezclas de copolímeros de los mismos.
- Entre los agentes gelificantes adecuados se incluyen también polímeros de celulosa, tales como celulosa de hidroxipropilo (p.ej., KLUCEL), celulosa de hidroxipropilmetilo (p.ej., KLUCEL HF, METHOCEL), celulosa de hidroxipropilmetilo, celulosa de hidroxipropilbutilo, celulosa de hidroxipropilpentilo, celulosa de hidroxietilo (NATROSOL), etilcelulosa, celulosa de carboximetilo, ftalato de celulosa de hidroxipropilmetilo y acetato de celulosa. En un aspecto más detallado de la presente invención, el agente gelificante es celulosa de hidroxipropilo. En un aspecto más detallado de la presente invención, el agente gelificante es celulosa de hidroxietilo. En un aspecto más de la presente invención, el agente gelificante es una mezcla de celulosa de hidroxietilo y un polímero de acrilato de alquilo. En un aspecto más de la presente invención, el agente gelificante es una mezcla de celulosa de hidroxipropilo y CARBOPOL.
- En otro aspecto más detallado de la presente invención, los agentes gelificantes adecuados pueden ser agentes gelificantes naturales, entre los que se incluyen dextrano, goma guar, tragacanto, goma de xantano, alginato de sodio, pectinato de sodio, goma de acacia, musgo irlandés, goma karaya, goma de guaiaco, goma garrofín, etc.; mientras que entre los compuestos naturales de alto peso molecular se incluyen, entre otros, diversas proteínas tales como caseína, gelatina, colágeno, albúmina (p.ej., albúmina de suero humano), globulina, fibrina, etc., y varios carbohidratos, tales como celulosa, dextrina, pectina, almidones, agar, manano y similares. Estas sustancias también pueden ser modificadas químicamente, por ejemplo formas esterificadas o eterificadas, formas hidrolizadas (p.ej., alginato de sodio, pectinato de sodio, etc.) o sales de las mismas.
- La cantidad de agente gelificante empleada en un gel de la presente divulgación puede variar en función del resultado específico que se desee conseguir. Sin embargo, en un aspecto de la invención, la cantidad de agente gelificante se puede encontrar entre un 0,05 y un 10% aproximadamente (en peso) de la formulación en gel. En un aspecto más detallado, la cantidad de agente gelificante se puede encontrar entre un 0,1 y un 5% aproximadamente (en peso) de la formulación en gel, antes de la introducción en la oxibutinina disuelta y en cualquier componente acompañante. En otro aspecto más detallado, el gel en forma libre puede contener entre un 0,1 y un 3% aproximadamente (en peso) de un agente gelificante de la formulación en gel.
- En otro aspecto de la presente invención, también se pueden utilizar disolventes o agentes solubilizantes en el gel en forma libre. Estos disolventes pueden resultar necesarios cuando el fármaco no es soluble en el agente gelificante seleccionado. Entre los disolventes adecuados para su uso en la presente invención se incluyen, a título meramente enunciativo, alcoholes inferiores, etanol, isopropanol, alcohol bencílico, propanol, metanol, otros monoalcoholes C₄-C₁₀ y mezclas de los mismos. En otro aspecto, los disolventes adecuados para su uso en la presente invención pueden incluir albúmina, gelatina, ácido cítrico, etilendiaminotetraacetato de sodio, dextrina, DMSO, dimetilformamida, 2-pirrolidona, N-(2-hidroxietil)-pirrolidona, N-metilpirrolidona, 1-dodecilazacicloheptan-2-ona y otras alquil-azacicloalquil-2-onas n-sustituidas (azonas), hidrosulfato de sodio y mezclas de los mismos.
- En un aspecto, el etanol puede estar presente en una cantidad de entre el 60 y el 85% aproximadamente (en peso) de la formulación. En otro aspecto, el etanol puede estar presente en una cantidad de entre el 65 y el 80% aproximadamente (en peso) de la formulación. En otro aspecto, el etanol puede estar presente en una cantidad de entre el 70 y el 85% aproximadamente (en peso) de la formulación. En otro aspecto, el etanol puede estar presente en una cantidad de entre el 70 y el 75% aproximadamente (en peso) de la formulación.
- En un aspecto, el agua puede estar presente en una cantidad de entre el 1 y el 30% aproximadamente (en peso) de la formulación. En otro aspecto, el agua puede estar presente en una cantidad de entre el 5 y el 30% aproximadamente (en peso) de la formulación. En otro aspecto, el agua puede estar presente en una cantidad de entre el 5 y el 20% aproximadamente (en peso) de la formulación. En otro aspecto más, el agua puede estar presente en una cantidad de entre el 10 y el 30% aproximadamente (en peso) de la formulación. En otro aspecto, el

agua puede estar presente en una cantidad de entre el 10 y el 25% aproximadamente (en peso) de la formulación. En otro aspecto más, el agua puede estar presente en una cantidad de entre el 10 y el 20% aproximadamente (en peso) de la formulación. En un aspecto más, el agua puede estar presente en una cantidad de entre el 15 y el 25% aproximadamente (en peso) de la formulación. En otro aspecto, el agua puede estar presente en una cantidad de entre el 20 y el 25% aproximadamente (en peso) de la formulación.

Los expertos en la técnica apreciarán que la cantidad específica y el tipo de disolvente seleccionado se puede seleccionar en función del resultado concreto que se pretende conseguir. Sin embargo, en un aspecto, la cantidad de disolvente puede ser de al menos un 25% aproximadamente (en peso) de la formulación. En otro aspecto, la cantidad de disolvente puede ser de al menos el 30% aproximadamente (en peso) de la formulación. En otro aspecto más, la cantidad de disolvente puede ser de al menos el 40% aproximadamente (en peso) de la formulación. En otro aspecto más, la cantidad de disolvente puede ser de al menos el 70% aproximadamente (en peso) de la formulación.

En un aspecto más detallado de la presente invención, también se pueden añadir excipientes tales como, a título meramente enunciativo, agua, aceites minerales o fluidos de silicio, que dependen en gran medida del agente gelificante seleccionado. El excipiente puede representar una parte importante de la formulación en gel, es decir superior al 50%. En un aspecto de la presente invención, el gel en forma libre contiene excipiente en una cantidad de entre el 0% y el 75% aproximadamente.

En otro aspecto más detallado de la presente invención, también se puede emplear un emulsionante, particularmente cuando se utiliza un disolvente. Entre los emulsionantes adecuados para su uso en la presente invención se incluyen, a título meramente enunciativo, polioles y ésteres de los mismos, tales como glicoles, glicol de propileno, glicol de polietileno, glicol de glicolhexileno, glicol de etileno, glicerol, butanediol, monolaurato de glicol de polietileno y éster de glicol de propileno de ácido algínico. La emulsificación se puede realizar mediante técnicas de dispersión convencionales. Por ejemplo, mediante agitación intermitente, mezclando con una mezcladora de hélice, una mezcladora de turbina o similares, utilizando un molino coloidal, mediante homogeneización mecánica, ultrasonidos u otros métodos conocidos. Los emulsionantes pueden formar una emulsión estable de aceite en agua, y estos emulsionantes están ejemplificados por los tensoactivos aniónicos (por ejemplo, oleato de sodio, estearato de sodio, laurilsulfato sódico, etc.), tensoactivos noniónicos (por ejemplo, ésteres de ácido graso de sorbitán polioxietileno (Tween 80 y Tween 60, Atlas Powder, EE. UU.), derivados de polioxietileno de aceite de ricino (HCO-60 y HCO-50, Nikko Chemicals, Japón], etc.), pirrolidona de polivinilo, alcohol de polivinilo, carboximetilcelulosa, lecitina, gelatina y combinaciones de los mismos. La concentración del emulsionante se puede seleccionar en un rango aproximado de entre 0,01% y 20%. Cabe señalar que muchos de estos emulsionantes también actúan como agentes gelificantes.

En otro aspecto de la presente invención, se puede emplear un agente quelante para evitar la precipitación o descomposición de la oxibutinina. Entre los agentes quelantes adecuados para su uso en la presente invención se pueden incluir, a título meramente enunciativo, sales de sodio y calcio de EDTA y edetato disódico.

En un aspecto más detallado de la presente invención, los tensoactivos pueden ser recomendables, dado que la inclusión de un tensoactivo puede ofrecer la doble ventaja de contribuir a mantener el ingrediente activo en una suspensión uniforme en la formulación en gel, mejorando al mismo tiempo la biodisponibilidad de la oxibutinina. Por otra parte, muchos tensoactivos también actúan como potenciadores de la penetración. Entre los tensoactivos adecuados para su uso en la presente invención se pueden incluir, a título meramente enunciativo, lecitina, monoésteres de sorbitán, como monooleato de sorbitán, monolaurato de sorbitán, monopalmitato de sorbitán, monoestearato de sorbitán; polisorbatos, como los preparados con ácidos láuricos, palmíticos, esteáricos y oleicos (polisorbato 20 y polisorbato 40); éteres de monofenilo de glicoles de polietileno, tales como monoxinoles (por ejemplo, octoxinol y nonoxinol); monoésteres de polioxietileno, tales como monoestearato de polioxietileno, monolaurato de polioxietileno, monooleato de polioxietileno, dioctil sulfosuccinato sódico; sulfato de laurilo de sodio, laurilato de sodio, laurato de sodio, monolaurato de polioxietileno-sorbitán; y polioxímeros que tienen un peso molecular entre 2000 y 8000, poloxámero (182, 184, 231, 407) y mezclas de los mismos.

En otro aspecto de la presente invención, otros disolventes adecuados para su uso en la presente invención pueden incluir, a título meramente enunciativo, etanol, glicerina, trietanolamina, ureas como urea diazolidinilo; tensoactivos aniónicos, catiónicos, anfotéricos y noniónicos, incluyendo dialquil sulfosuccinato de sodio, glicerol de polioxietileno, glicol de polietileno, estearato de glicerilo, éter de estearilo de polioxietileno, copolímero de propoxi-emoxibutinina, éster de alcohol graso de polioxietileno, éster de ácido graso de polioxietileno, silicilato de glicol, crotamitón, aceite de ricino hidrogenado etoxilado, aceite de ricino hidrogenado butoxilado, limoneno, aceite de menta, aceite de eucalipto, bromuro de cetiltrimetilamonio, cloruro de bezalconio y Tween (20, 40, 60, 80). En un aspecto de la presente invención, se puede utilizar un tensoactivo no iónico si la estabilidad de los ingredientes oxidables del gel en forma libre se ve afectada por la fuerza iónica de la formulación. En un aspecto de la presente invención, se utiliza etanol como disolvente. En otro aspecto de la presente invención, se utiliza glicerina como disolvente. En otro aspecto de la presente invención, el disolvente o tensoactivo se puede encontrar presente en una cantidad de entre un 30 y un 100% aproximadamente (en peso) del gel en forma libre. El tensoactivo o disolvente puede estar presente en una cantidad de hasta el 30% aproximadamente (en peso) del gel en forma libre.

5 En otro aspecto de la presente invención, el gel en forma libre puede contener hasta el 10% aproximadamente (en peso) de un agente lipófilo o hidrófobo, que puede servir como emoliente o anti-irritante, como ayuda adicional para aliviar la irritación, si procede, causada por la oxibutinina o por otros componentes de la formulación. Entre los emolientes adecuados para su uso en la presente invención se pueden incluir agentes lipófilos, tales como, a título

10 meramente enunciativo, materiales grasos, como alcoholes grasos de aproximadamente 12 a 20 átomos de carbono, ésteres de ácidos grasos que tienen aproximadamente de 12 a 20 átomos de carbono en la fracción del ácido graso, vaselina, aceites minerales y aceites vegetales, tales como aceite de soja, aceite de sésamo, aceite de almendra, gel de aloe vera, glicerol y alantoína. En otro aspecto de la presente invención, se utiliza glicerol como emoliente.

15 En otro aspecto detallado de la presente invención, se pueden utilizar otros aditivos para regular el pH del gel en forma libre y reducir así la irritación y/o contribuir a obtener una gelificación adecuada; pueden ser necesarios aditivos del pH tales como, a título meramente enunciativo, aminas orgánicas (por ejemplo, metilamina, etilamina, di/triálquilaminas, alcanolaminas, dialcanolaminas, trietanolaminas), ácido carbónico, ácido acético, ácido oxálico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido succínico o ácido fosfórico, sales de sodio o potasio de los mismos, ácido

20 hidroclicórico, hidróxido de sodio, hidróxido de amonio y mezclas de los mismos.

Sorprendentemente, se ha descubierto que en algunas realizaciones el pH específico de la formulación puede mejorar la penetración de la oxibutinina en la piel, en comparación con otros niveles del pH. Como resultado, en un aspecto de la presente invención, la formulación en gel de oxibutinina puede tener un pH que mejora la penetración de la oxibutinina en la piel en comparación con la penetración obtenida con un pH diferente. En algunos aspectos, el pH que contribuye a mejorar la penetración puede ser un pH superior a un pH que no contribuye a potenciarla. En algunos aspectos, el pH puede ser un pH básico. En otros aspectos, el pH puede ser un pH casi neutro. En un aspecto adicional, el pH puede ser un pH sustancialmente equivalente al pH inherente del tipo específico de oxibutinina utilizado. En otro aspecto, el pH específico puede proporcionar una mejora de la penetración que es al menos un 20% superior en comparación con la mejora obtenida con un pH diferente. A continuación se incluyen ejemplos de formulaciones específicas y del pH que potencia la penetración de la oxibutinina.

25

En otro aspecto detallado más de la presente invención, también se pueden añadir potenciadores de la penetración para aumentar la tasa de penetración del agente activo, como la oxibutinina a través de la capa epidérmica. Los potenciadores de la penetración útiles permiten alcanzar unos índices de administración del fármaco deseados sobre una superficie de la piel de un tamaño razonable, no son tóxicos, causan una irritación mínima y no son sensibilizantes. A pesar de que algunos de los disolventes anteriormente mencionados también actúan como potenciadores de la penetración, entre otros potenciadores adecuados para su uso en la presente invención se incluye, a título meramente enunciativo, triacetina, monoglicéridos, monooleato de glicerol, monolaurato de glicerol, monolineolato de glicerol, dioleato de glicerol, trioleato de glicerol, ésteres de ácido graso como miristato de isopropilo, adipato de isopropilo, metilpropionato y etiloleato; tioglicerol, tioglicolato de calcio, ácido láurico, ácido mirístico, ácido esteárico, ácido oleico, alcohol oleílico, ácido linoleico, ácido palmítico, ácido valérico, isopropanol, isobutanol y mezclas de los mismos. En un aspecto de la presente invención, el potenciador es un monoglicérido. En otro aspecto de la presente invención, el potenciador es triacetina.

30

35

Otros potenciadores adecuados para su uso en la presente invención pueden incluir, a título meramente enunciativo, N-metil pirrolidona, N-dodecil pirrolidona, hidroxipropil-beta-ciclodextrina, alcohol de laurilo, sulfóxidos como dimetilsulfoxido y decilmetilsulfóxido, éteres como éter monoetilico de dietilenglicol y éter monometílico de dietilenglicol, azacicloheptan-2-onas 1-sustituido, particularmente 1-n-dodecilciclazacicloheptan-2-ona (véanse, por ejemplo, las Patentes estadounidenses n.º 3 989 816, 4 316 893, 4 405 616 y 4 557 934, incorporadas todas ellas al presente por referencia); alcoholes como etanol, propanol, octanol, alcohol bencílico y similares; amidas y otros compuestos nitrogenados, como urea, dimetilacetamida, dimetilformamida, 2-pirrolidona, 1-metil-2-pirrolidona, etanolamina, dietanolamina y trietanolamina; terpenos; alcanoles; ácidos grasos, como ácido salicílico y salicilatos, ácido cítrico y ácido succínico; determinados péptidos, por ejemplo, péptidos que presentan Pro-Lue en el extremo N-terminal y seguidos por un grupo de protección (véase, por ejemplo, la Patente estadounidense n.º 5 534 496); y mezclas de los mismos.

40

45

En otro aspecto, los geles en forma libre de la presente invención pueden contener también entre un 0,05 y un 2% aproximadamente (en peso) de un conservante, un agente antimicrobiano o antibacteriano que impide el crecimiento de bacterias o microbios en la formulación en gel. Entre los conservantes adecuados para su uso en la presente invención se pueden incluir, a título meramente enunciativo, sorbitol, ésteres de ácido p-oxibenzoico (por ejemplo, parabeno de metilo, parabeno de etilo, parabeno de propilo, etc.), alcohol de bencilo, clorobutanol, betahidroxitolueno y timerosal. Sin embargo, los expertos en la técnica reconocerán fácilmente otros conservantes convencionales utilizados habitualmente en composiciones farmacéuticas. En un aspecto de la presente invención, el conservante es un parabeno.

50

55

En otro aspecto de la presente invención, los geles en forma libre pueden incluir un antioxidante. Entre los antioxidantes adecuados para su uso en la presente invención se pueden incluir, a título meramente enunciativo, dl-alfa-tocoferol, d-alfa-tocoferol, acetato de d-alfa-tocoferol, succinato ácido de d-alfa-tocoferol, succinato ácido de dl-alfa-tocoferol, palmitato de dl-alfa-tocoferol, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), hidroxiquinona butilada, galato de etilo, galato de propilo, galato de octilo, galato de laurilo, cefalm, ácido ascórbico, oleato de ascorbilo, palmitato de ascorbilo, ascorbato de sodio, ascorbato de calcio, hidroxicomarina,

60

propilhidroxibenzoato, trihidroxibutilrofenona, dimetilfenol, diterbutilfenol, vitamina E, lecitina y etanolamina, por ejemplo. En un aspecto de la presente invención, el antioxidante contiene un grupo tocoferol. Un experto en la técnica reconocerá fácilmente otros antioxidantes adecuados para la oxibutinina.

5 En otro aspecto más de la presente invención, se pueden añadir lubricantes a los geles en forma libre de la presente invención. Entre los lubricantes típicos se incluyen estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de zinc, oleato de magnesio, palmitato de magnesio, palmitato de calcio, suberato de sodio, laurato de potasio, almidón de maíz, almidón de patata, bentonita, pulpa de cítricos, ácido esteárico, ácido oleico y ácido palmítico.

10 En otro aspecto de la presente invención, las formulaciones tópicas descritas en el presente también se pueden preparar con liposomas, micelas o microesferas. Los liposomas son vesículas microscópicas que tienen una pared lípida que comprende una doble capa lípida. Las preparaciones con liposomas para su uso en la presente invención incluyen preparaciones catiónicas, aniónicas y neutras. Entre los liposomas catiónicos adecuados para su uso en la presente invención se puede incluir, a título meramente enunciativo, N[[-2,3-dioleiloxi]propil]-N,N,N-trietilamonio (LIPOFECTIN). De igual modo, se pueden utilizar liposomas aniónicos y neutros, tales como fosfatidilcolina, colesterol, fosfatidiletanolamina, dioleoilfosfatidilcolina, dioleoilfosfatidilglicerol y dioleoilfosfatidiletanolamina. Los métodos para producir liposomas utilizando estos y otros materiales son bien conocidos en la técnica.

20 En otro aspecto detallado de la presente invención, se pueden preparar micelas para administrar oxibutinina conforme al método de la presente invención. Las micelas adecuadas para su uso en la presente invención se componen de moléculas tensoactivas dispuestas de manera que los extremos polares forman una capa esférica exterior, mientras que los extremos de la cadena de hidrocarburo hidrófobo están orientados hacia el centro de la esfera, formando un núcleo. Los tensoactivos útiles para formar micelas para su uso en la presente invención incluyen, a título meramente enunciativo, laurato de potasio, octanosulfonato de sodio, decanosulfonato de sodio, dodecanosulfonato de sodio, lauril sulfato de sodio, docusato de sodio, bromuro de deciltrimetilamonio, bromuro de doceciltrimetilamonio, bromuro de tetradeciltrimetilamonio, cloruro de tetradeciltrimetilamonio, cloruro de dodecilamonio, polioxil 8 dodecil éter, polioxil 12 dodecil éter, nonoxinol 10 y nonoxinol 30. Los expertos en la técnica son conocedores de otros métodos para la preparación de micelas.

25 En otro aspecto más de la presente invención, también se pueden incorporar microesferas para encapsular la oxibutinina y/u otros componentes. Las microesferas se pueden formar con lípidos, como fosfolípidos. Por lo general, la preparación de microesferas es bien conocida en la técnica.

30 Por último, en otro aspecto de la presente invención, los vehículos y las formulaciones de la presente invención pueden contener opcionalmente cantidades menores de otros adyuvantes cosméticos de uso frecuente u otros aditivos, tales como tintes, perfumes, suavizantes, protectores solares, etc., tal y como reconocerán fácilmente los expertos en la técnica. Se contempla asimismo que los geles en forma libre de la presente invención pueden contener también otros componentes tales como vitaminas, lípidos, hormonas, agentes activos adicionales, o agentes antiinflamatorios, tales como corticosteroides.

35 Tal y como apreciarán los expertos en la técnica, cada tipo de formulación específico puede afectar al índice de administración y presentar otras variables por lo que respecta a la composición de dicha formulación. La adición de diversos componentes también puede afectar a las propiedades de administración de la formulación tópica final. Cada uno de los componentes del sistema de administración puede tener efectos independientes o efectos que se producen en combinación con otro componente y pueden variar en función de la formulación tópica concreta empleada.

40 Varios de los componentes enunciados pueden servir para más de un propósito. Por tanto, aunque aparezcan enunciados en una categoría, determinados compuestos pueden tener propiedades beneficiosas reconocidas características de otra categoría. La anterior clasificación en categorías se proporciona exclusivamente con fines organizativos y no tiene por objeto establecer una clasificación definitiva de los compuestos enunciados. Sin embargo, estos parámetros generales no son limitaciones sobre la manera en que se pueden conseguir los niveles plasmáticos deseados. Se pueden emplear diferentes métodos, índices y cantidades de administración para alcanzar los niveles plasmáticos deseados, empleando una formulación que produzca diferentes parámetros.

Ejemplos

50 Los siguientes ejemplos de formulaciones de administración no oral, con diversas composiciones que contienen oxibutinina, se proporcionan para promover un entendimiento más claro de las posibles combinaciones de la invención y no pretenden tener en ningún caso un carácter limitador. Cuando los materiales están disponibles en una variedad de fuentes comerciales, no se proporciona una fuente específica. La base libre de oxibutinina fue obtenida de Ceres Chemical Co. Inc., White Plains, NY (EE.UU.). Los enantiómeros de oxibutinina y concretamente los isómeros (R)- y (S)- fueron obtenidos de Sepracor. Sepracor, Marlborough, MA (EE.UU.).

Ejemplo 1: Preparación de parche matriz adhesivo de oxibutinina

55 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 preparar parches de matriz adhesivos transdérmicos se describe en las Patentes estadounidenses n.º 5 227 169 y 5 212 199, que se incorporan

por referencia al presente en su totalidad. Siguiendo este método general, los parches de oxibutinina de esta invención fueron preparados como sigue:

5 Se mezcló 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% en 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 39 cm².

Ejemplo 2: Preparación de una inyección intramuscular de liberación gradual (inyección depot) de microsferas biodegradables de oxibutinina

15 Se pueden utilizar microsferas biodegradables mediante una inyección depot para administrar la oxibutinina según el método de la presente invención. Las microsferas se prepararon con el siguiente método:

20 Se disolvió ácido poli-D,L láctico con un peso molecular de 12 000 ("PLA", Birmingham Polymers, Birmingham, Alabama) en cloruro de metileno a una concentración final del 20% en peso. La base libre de oxibutinina se disolvió en la solución PLA al 4% en peso en la solución final. Se cargó agua desionizada que contenía un 0,1% de Tween 80 en un recipiente de reacción con chaqueta de agua (temperatura controlada a 5 grados Celsius) equipada con un agitador Truebore con una turbina de Teflón.

25 La solución de oxibutinina/PLA/cloruro de metileno se añadió gota a gota al recipiente de la reacción y se agitó para dispensar la fase orgánica del polímero dentro de la solución acuosa en forma de pequeñas partículas. La suspensión resultante se filtró y se lavó una vez con agua desionizada y finalmente se secó en un evaporador rotatorio para eliminar el cloruro de metileno. Las microsferas resultantes se pueden inyectar por vía intramuscular o subcutánea para proporcionar una liberación sistémica prolongada de oxibutinina.

Ejemplo 3: Preparación de una formulación tópica de oxibutinina

30 Se puede emplear un gel que contiene oxibutinina de aplicación tópica para administrar oxibutinina según el método de la presente invención. El método general para preparar un gel de aplicación tópica es conocido en la técnica. Siguiendo este método general, se preparó un gel tópico que contenía oxibutinina como sigue:

35 Se diluyó etanol al 95% (USP) con agua (USP), glicerina (USP) y monooleato de glicerol (Eastman Chemical, Kingsport, NY) para obtener una solución final con unas proporciones porcentuales de etanol/agua/glicerina/monooleato de glicerol de 35/59/5/1, respectivamente. A continuación, la base libre de oxibutinina se disolvió en la solución anterior hasta una concentración de 10 mg/g. La solución resultante se gelificó con celulosa de hidropropilo al 1% (Aqualon, Wilmington, Delaware) para obtener un gel de oxibutinina final. Se aplican por vía tópica entre uno y dos gramos del gel anterior sobre aproximadamente 200 cm² de superficie del pecho, el torso y/o los brazos para proporcionar la administración tópica de oxibutinina.

Ejemplo 4: Estudio clínico para determinar la farmacocinética 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.

40 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.

45 Los voluntarios sanos fueron reclutados de la población local e incluyeron hombres y mujeres de edades comprendidas entre los 19 y 45 años. Tras un examen previo al estudio para confirmar el estado saludable en todos los voluntarios, cada sujeto participó en 2 periodos de estudio durante los cuales fueron administrados los fármacos de prueba, un sistema de oxibutinina transdérmica aplicado durante 4 días o una dosis de liberación inmediata oral de 5 mg de oxibutinina. Las muestras de sangre fueron recogidas periódicamente a lo largo de los periodos de estudio. El plasma fue recogido de las muestras a través de 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 la separación cromatográfica de líquidos de los constituyentes individuales. Se usó 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 en modo exploración MRM con ionización por electrospray. Se confirmó la 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.

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

La Figura 3 muestra los perfiles de concentración plasmática para la oxibutinina y N-desetiloxibutinina durante y tras la aplicación del sistema transdérmico. Como se puede observar, las concentraciones plasmáticas de N-desetiloxibutinina para la realización del parche de matriz adhesivo están comprendidas dentro de los parámetros previstos por la presente invención. La proporción AUC media de N-desetiloxibutinina a oxibutinina es de alrededor de 0,9:1 y las concentraciones plasmáticas medias de N-desetiloxibutinina son menores de alrededor de 2,5 ng/ml.

Las Figuras 6 y 7 muestran las concentraciones plasmáticas 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. 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.

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, acorde 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 tras la administración oral.

La cantidad total menor de oxibutinina administrada durante la administración transdérmica de oxibutinina se estimó 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 muestran 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.

Ejemplo 5: Análisis comparativo de la eficacia terapéutica e incidencia y severidad de los efectos secundarios anticolinérgicos, principalmente sequedad de boca, de la formulación del comprimido oral convencional y formulación transdérmica de la presente invención:

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 EE.UU. Aproximadamente a la mitad de los pacientes se les administró clorhidrato de oxibutinina en una formulación de dosificación oral de liberación 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 fármaco de oxibutinina activo. De esta forma, el grupo de tratamiento transdérmico activo recibió formulaciones orales emparejadas sin el constituyente de oxibutinina activo.

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 un historial 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 usó terapia médica para la incontinencia.

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 se muestran gráficamente en la Figura 4.

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 un comprimido de oxibutinina oral de 5 mg. La incidencia y/o severidad de la experiencia adversa con el fármaco fue también comparada entre la formulación de comprimido oral convencional de oxibutinina administrado

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 pidió a los participantes del estudio clínico que informaran de esta experiencia según un cuestionario estandarizado. Los datos derivados de este cuestionario se muestran gráficamente en la Figura 5. El porcentaje de participantes que notificó de sequedad de boca está indicado en el eje vertical, y la severidad de la sequedad de boca está indicada en el eje horizontal.

Como se puede observar, solo 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 del 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, al tiempo que se minimiza significativamente la incidencia y/o severidad de las experiencias adversas asociadas con la administración de oxibutinina.

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 plasmáticas reducidas de (R)-N-desetiloxibutinina parece que han contribuido a la minimización de la incidencia y severidad de las experiencias adversas al fármaco como la sequedad de boca, mientras que las concentraciones plasmáticas de (R)-oxibutinina mantienen la eficacia terapéutica del tratamiento, como se muestra en las Figuras 4 y 5.

Ejemplo 6: Preparación de un gel de oxibutinina en forma libre

Se puede utilizar un gel que contiene oxibutinina para aplicación tópica para administrar oxibutinina según el método de la presente invención. El gel de la presente invención, como los descritos en los Ejemplos 9 a 11, se realizó pesando la glicerina (u otros humectantes o emolientes) en una jarra de 180 ml. A continuación, se añadió el agua ya pesada, 2N hidróxido de sodio ya pesado (para gel de cloruro de oxibutinina) o 2N hidrocloreuro (para gel de base libre de oxibutinina). El hidróxido de sodio o hidrocloreuro de sodio puede estar presente aproximadamente a una proporción de entre el 0 y el 5% en peso del gel en forma libre total. Se añadió el etanol ya pesado a la jarra de 180 ml. El ingrediente activo (base libre de oxibutinina o cloruro de oxibutinina) se pesó en el plato de una balanza analítica y se añadió a la jarra de 180 ml. Después de taparla convenientemente, la jarra se agitó a mano hasta que tanto el ingrediente activo como la glicerina se hubieron disueltos por completo. A continuación, se transfirió el agente gelificante ya pesado a la jarra (la aglomeración del agente gelificante se puede evitar mediante dispersión lenta de las partículas del agente gelificante en la jarra). Los pesos reales de cada uno de los ingredientes se determinaron por la diferencia en el peso del recipiente de transferencia. La jarra se tapó, se envolvió con una película de recubrimiento y se puso en un agitador de muñeca hasta el día siguiente para disolver por completo el agente gelificante.

Ejemplo 7: Métodos experimentales y estudio de flujo in vitro para el gel de oxibutinina en forma libre

Los estudios del flujo en la piel in vitro de los Ejemplos 9 a 11 se realizaron utilizando muestras de piel de espesor total (aproximadamente 500 µm) obtenidas de bancos de piel. Las muestras de piel de espesor total se almacenaron a -5 °C hasta que se realizaron los experimentos. Se registró la información relativa al sexo, la edad y el lugar anatómico del donante, cuando estaba disponible.

El método utilizado para aplicar una película fina de gel sobre la superficie de la piel se adaptó de Chia-Ming Chiang et al., Bioavailability assessment of topical delivery systems: in vitro delivery of minoxidil from prototypical semi-solid formulations, ISP, 49:109-114, 1989, que se incorpora al presente por referencia. El lado del estrato córneo de una pieza de piel se sujetó a un lateral de un anillo metálico con revestimiento adhesivo que tenía un agujero circular de 0,64 cm² cortado en el centro. El ensamblaje de anillo-membrana se colocó sobre una superficie de vidrio plana y se dispensaron aproximadamente 15 µl de una formulación en la cavidad central. En el portaobjetos de un microscopio se extendió el gel sobre la superficie de la piel, cargando una dosis de aproximadamente de 7 µl sobre el área de la superficie de difusión de 0,64 cm². La dosis aplicada fue aproximadamente de 11 µl de gel por área de la superficie de difusión, que es típico para las aplicaciones tópicas.

El ensamblaje de anillo-membrana cargado con gel se colocó entre los compartimentos donante y receptor de una célula de difusión de Franz modificada con la cara de la piel mirando hacia la solución receptora. El compartimento receptor se llenó con 0,02% (en peso) de NaN₃ para mantener las condiciones de la piel del lado receptor durante todo el experimento. El compartimento donante no estaba ocluido y estaba abierto a la atmósfera. Las células se colocaron en un baño de agua calentado con agua corriente y calibrado para mantener la superficie de la piel a una temperatura de 32 ± 1 °C.

A intervalos temporales predeterminados, se recogió la totalidad del contenido del compartimento receptor para cuantificar la cantidad de fármaco y se rellenó el compartimento receptor con medio receptor nuevo, asegurándose

de eliminar cualquier burbuja de aire de la interfaz entre la piel y la solución. Cada una de las muestras se analizó utilizando cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC). La cantidad acumulativa de fármaco que penetró por área unitaria en un momento T ($Q_t/\mu\text{l}/\text{cm}^2$) se determinó durante un periodo de 24 horas como sigue:

5

$$Q_t = \sum_{n=0}^t \frac{C_n V}{A}$$

donde C_n es la concentración ($\mu\text{l}/\text{ml}$) del fármaco de la muestra del receptor en el tiempo de la muestra correspondiente, V es el volumen de fluido de la cámara del receptor y A es el área de difusión de la célula ($0,64 \text{ cm}^2$).

10 Para los estudios de los Ejemplos 8 a 10, típicamente se obtuvieron cuatro réplicas por piel y sistema. Una comparación de las medias de los valores obtenidos para un determinado sistema de cada piel indicó las diferencias de penetración provocadas por las diferencias en la piel.

Ejemplo 8: Gel de base libre de oxibutinina para aplicación tópica

Ejemplo 8.1

Tabla 1

Formulación ^a	Q_t (t= 24 horas)	J_{ss}
Et/E/G/D (% en peso)	($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{t}$) ^b	($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{t}$) ^b
84,5/10/1,5/4	29,20 ± 20,24	1,22 ± 0,84
80,5/10/1,5/8	44,92 ± 18,12	1,87 ± 0,76

^aEt = etanol; E = potenciador = triacetina; G = agente gelificante = KLUCEL;

15 D = fármaco = base libre de oxibutinina

^bPromedio ± SD (n=4 donantes de piel)

20 Estos resultados demuestran que se puede conseguir un aumento del índice de penetración incrementando la concentración de oxibutinina en la formulación. Por tanto, en un aspecto de la invención se proporciona un método para aumentar el flujo de oxibutinina incrementando la concentración de oxibutinina en la formulación.

Ejemplo 8.2

Tabla 2

Formulación ^a	Q_t (t= 24 horas)	J_{ss}
Et/W/G/D (% en peso)	($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{t}$) ^b	($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{t}$) ^b
94,5/0/1,5/4,0	14,04 ± 9,47	0,56 ± 0,39
74,5/20/1,5/4,0	19,11 ± 17,4	0,80 ± 0,73

^aEt = etanol; W = agua; G = agente gelificante = KLUCEL;

D = fármaco = base libre de oxibutinina

^bPromedio ± SD (n=4 donantes de piel)

25 Estos resultados muestran que se pueden conseguir unos índices de flujo aceptables utilizando tanto formulaciones en gel acuosas como no acuosas. Los resultados demuestran asimismo que los índices de flujo se pueden incrementar utilizando una formulación acuosa. Por tanto, se proporciona un método para incrementar el índice de flujo de la oxibutinina, aumentando la concentración de agua contenida en una formulación en gel de oxibutinina.

30 En un aspecto, la cantidad de agua se puede incrementar entre aproximadamente un 1% y un 30% (en peso). En otro aspecto, la cantidad de agua se puede incrementar entre aproximadamente un 5% y un 25% (en peso). En otro aspecto más, la cantidad de agua se puede incrementar entre aproximadamente un 10% y un 20% (en peso). En un aspecto detallado, la oxibutinina de la formulación puede ser una base libre de oxibutinina.

35 **Ejemplo 8.3**

Tabla 3

Potenciador	Formulación ^a Et/E/G/D (% en peso)	Q _t (t= 24 horas) (µg/cm ² /t) ^b	J _{ss} (µg/cm ² /t) ^b
Ninguno	94,5/0/1,5/4,0	10,02 ± 5,38	0,42 ± 0,22
Triacetina	84,5/10,0/1,5/4,0	14,73 ± 6,70	0,61 ± 0,28

^aEt = etanol; E = potenciador; W = agua; G = agente gelificante = KLUCEL;

D = fármaco = base libre de oxibutinina

^bPromedio ± SD (n=4 donantes de piel)

5

Ejemplo 8.4

Tabla 4

pH del gel	Formulación ^a Et/W/G/D (% en peso)	Q _t (t= 24 horas) (µg/cm ² /t) ^b	J _{ss} (µg/cm ² /t) ^b
6,0	74,5/20,0/1,5/4,0	15,90 ±4,16	0,66 ±0,17
9,8	74,5/20,0/1,5/4,0	20,71 ± 3,42	0,86 ±0,14

^aEt = etanol; W = agua; G = agente gelificante = KLUCEL;

D = fármaco = base libre de oxibutinina

10 ^bPromedio ± SD (n=4 donantes de piel)

Por tanto, se proporciona un método para incrementar el índice de flujo de oxibutinina aumentando el pH de la formulación. En un aspecto, la formulación es una formulación en gel y el pH se incrementa de 4 a 11 aproximadamente. En otro aspecto, el pH se incrementa de 5 a 11 aproximadamente. En otro aspecto más, el pH se incrementa de 6 a 11 aproximadamente. En un aspecto más, el pH se incrementa de 4 a 10 aproximadamente. En otro aspecto más, el pH se incrementa de 5 a 10 aproximadamente. En otro aspecto, el pH se incrementa de 6 a 10 aproximadamente. En otro aspecto más, el pH se incrementa de 6 a 9 aproximadamente. En un aspecto, el pH de la formulación en gel se sitúa en torno a 6. En otro aspecto más, el pH de la formulación en gel es aproximadamente de 9. Se entenderá que la oxibutinina está presente en forma de base libre o de su sal farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, HQ) o una mezcla de las mismas. En otro aspecto, la oxibutinina puede estar presente como su isómero R o S, o su sal farmacéuticamente aceptable, o una mezcla de las mismas. Por otra parte, se puede preparar la formulación con o sin un potenciador de la penetración. Por tanto, en un aspecto, se proporciona un método para incrementar el índice del flujo de oxibutinina de una formulación tópica de oxibutinina aumentando el pH de la formulación que está sustancialmente libre de un potenciador de la penetración. En otro aspecto, se proporciona un método para incrementar el índice del flujo de oxibutinina de una formulación tópica de oxibutinina aumentando el pH de la formulación que puede incluir un potenciador de la penetración. Cuando la formulación comprende un potenciador de la penetración, la formulación puede proporcionar un índice de flujo mayor en comparación con una formulación que presenta un pH aumentado pero que está sustancialmente libre de un potenciador. En algunos aspectos, el índice del flujo se puede multiplicar al menos por dos. En algunos otros aspectos, los índices del flujo se pueden multiplicar por dos o por tres, o incluso más. En otros aspectos más, el índice del flujo se puede multiplicar entre cinco y diez veces. Se entenderá también que los índices de flujo aumentando como consecuencia de un aumento del pH se podrían conseguir con otras formulaciones de aplicación tópica, tales como cremas, pomadas, lociones, espumas, pulverizadores y parches transdérmicos, sin limitarse necesariamente a las formulaciones en gel.

15 **Ejemplo 8.5**

35 Tabla 5

Formulación ^a Et/W/GI/G/D (% en peso)	Q _t (t= 24 horas) (µg/cm ² /t) ^b	J _{ss} (µg/cm ² /t) ^b
74,0/20,0/0/2,0/4,0	13,26 ± 10,89	0,55 ± 0,45
74,0/19,0/1,0/2,0/4,0	11,68 ± 10,63	0,49 ± 0,44

^aEt = etanol; W = agua; Gl = glicerina; G = agente gelificante = KLUCCEL;

D = fármaco = base libre de oxibutinina

^bPromedio ± SD (n=4 donantes de piel)

- 5 Estos resultados demuestran que la incorporación de glicerina al gel no tiene ningún efecto mensurable sobre la penetración de la oxibutinina en la piel. Por tanto, la glicerina se puede utilizar en una formulación de oxibutinina en gel para uso tópico, con el fin de reducir la irritación de la piel o por otras razones, tal y como reconocerá un experto en la técnica.

Ejemplo 9 Gel de cloruro de oxibutinina para uso tópico

Ejemplo 9.1

- 10 Tabla 6

Formulación ^a	Q _t (t= 24 horas)	J _{ss}
Et/W/G/D (% en peso)	(µg/cm ² /t) ^b	(µg/cm ² /t) ^b
74,5/20,0/1,5/4,0	11,37 ±3,94	0,47 ±0,16
69,5/25,0/1,5/4,0	10,99 ±4,30	0,45 ±0,14
64,5/30,0/1,5/4,0	10,02 ±4,49	0,42 ±0,19

^aEt = etanol; W = agua; G = agente gelificante = KLUCCEL;

D = fármaco = cloruro de oxibutinina

^bPromedio ± SD (n=4 donantes de piel)

- 15 Estos resultados demuestran que se puede utilizar una formulación que contiene entre un 65% y un 75% aproximadamente de etanol para la administración efectiva de oxibutinina en una formulación de uso tópico.

Ejemplo 9.2

Tabla 7

pH del gel	Formulación ^a	Q _t (t = 24 horas)	J _{ss}
	Et/W/G/D/N (% en peso)	(µg/cm ² /t) ^b	(µg/cm ² /t) ^b
6,0	74,5/18,7/1,5/4,0/1,3	18,94 ± 5,12	0,79 ± 0,21
4,6	74,5/20,0/1,5/4,0/0	13,18 ±4,96	0,55 ± 0,21

^aEt = etanol; W = agua; G = agente gelificante = klucel;

D = fármaco = cloruro de oxibutinina (n=4 donantes de piel) N=2N NaOH

- 20 ^bPromedio ± SD (n=4 donantes de piel)

Estos resultados demuestran que el gel de cloruro de oxibutinina con un pH 6.0 permite una mayor penetración de la oxibutinina en la piel que con un pH 4.6. Sin embargo, hay que reconocer que la formulación que tan solo tiene un pH 4.6 aproximadamente proporciona un flujo deseable, en determinados aspectos.

Ejemplo 9.3

- 25 Tabla 8

Formulación ^a	Q _t (t= 24 horas)	J _{ss}
Et/W/G1/G/D (% en peso)	(µg/cm ² /t) ^b	(µg/cm ² /t) ^b
73,2/20,4/0/2,0/4,4	10,66 ±6,17	0,44 ±0,26
73,2/19,4/1,0/2,0/4,4	10,86 ±8,62	0,45 ± 0,36

^aEt = etanol; W = agua; G1 = glicerina; G = agente gelificante = klucel;

D = fármaco = cloruro de oxibutinina

^bPromedio ± SD (n=4 donantes de piel)

Estos resultados demuestran que la presencia de glicerina en el gel de cloruro de oxibutinina no afecta a la penetración de la oxibutinina en la piel. Por tanto, la glicerina se puede incluir en una formulación de oxibutinina en gel como emoliente o como otro aditivo para reducir la irritación de la piel o con otros fines previstos que serán reconocidos por los expertos en la técnica.

5

Ejemplo 10: Gel de base libre y cloruro de oxibutinina de uso tópico

Tabla 9

Potenciador	Formulación ^a Et/W/E/G/D ₁ /D ₂ (% en peso)	Q _t (t= 24 horas) (µg/cm ² /t) ^b	J _{ss} (µg/cm ² /t) ^b
Ninguno	63,8/30,0/0/2,0/2,2/2,0	25,85 ± 15,35	1,08 ± 0,64
Triacetina	58,8/30,0/5,0/2,0/2,2/2,0	41,77 ± 27,99	1,74 ± 1,17

^aEt = etanol; E = potenciador; W = agua; G = agente gelificante = KLUCEL;

D₁ = fármaco = cloruro de oxibutinina; D₂ = fármaco = base libre de oxibutinina

10 ^bPromedio ± SD (n=4 donantes de piel)

Estos resultados demuestran que la triacetina incrementa notablemente el flujo de oxibutinina total en la piel en comparación con la formulación en gel sin triacetina.

Ejemplo 11: Gel de cloruro de oxibutinina de uso tópico y datos de flujo frente a tiempo

15 Se preparó una forma libre de gel de cloruro de oxibutinina que tenía una composición de un 73,3% en peso de etanol, un 18% en peso de agua, un 1% en peso de glicerina, un 2% en peso de KLUCEL HF, un 4,4% en peso de cloruro de oxibutinina y un 1,3% en peso de hidróxido de sodio. El gel resultante tenía un pH de 6. Se testaron nueve muestras de piel separadas para determinar el flujo durante un periodo de 48 horas, cuyos resultados se muestran en la Tabla 10. Tras 24 horas de muestreo, el gel que quedaba sobre la superficie de la piel se eliminó y se tomaron muestras a las 30 horas (seis horas después de retirar el gel).

Muestra	Promedio de penetración acumulativa			
Tiempo	6 horas	24 horas	30 horas	48 horas
1	1,42 ±2,01	4,57 ± 1,53	8,20 ± 0,40	11,95 ± 2,14
2	9,41 ± 0,58	19,61 ± 6,71	31,82 ±7,37	46,43 ± 8,72
3	4,59 ± 2,68	14,12 ±7,17	16,15 ±9,81	24,77 ± 11,83
4	3,90 ± 1,23	9,40 ± 4,27	14,84 ±6,70	26,47 ± 14,34
5	3,99 ± 3,28	16,17 ±6,05	26,43 ± 7,89	38,35 ± 9,74
6	1,44 ±0,43	3,70 ± 0,67	5,66 ± 1,06	8,75 ± 1,60
7	3,03 ± 0,45	7,39 ± 1,89	10,03 ±2,66	15,17 ±4,25
8	6,62±1,51	17,23 ± 3,24	27,27 ±8,93	42,98±18,02
9	4,20 ± 0,95	13,73 ±3,06	20,49 ±4,52	32,19 ±5,50
Promedio	4,29 ± 2,50	11,77 ±5,72	17,84 ±9,20	27,45 ±13,65

20

En un aspecto, se proporciona una formulación en gel de oxibutinina para aplicación tópica que administra oxibutinina a un índice de flujo medio de entre 1,5 y 7,0 ug/cm2/hora aproximadamente, a las seis horas de la aplicación. En otro aspecto, se proporciona una formulación en gel de oxibutinina para aplicación tópica que administra oxibutinina a un índice de flujo medio de entre 6 y 17 ug/cm2/hora aproximadamente, a las 24 horas de la aplicación. En otro aspecto más, se proporciona una formulación en gel de oxibutinina para aplicación tópica que administra oxibutinina a un índice de flujo medio de entre 8 y 27 ug/cm2/hora aproximadamente, a las 30 horas de la aplicación. En otro aspecto, se proporciona una formulación en gel de oxibutinina para aplicación tópica que administra oxibutinina a un índice de flujo medio de entre 14 y 40 ug/cm2/hora aproximadamente, a las 48 horas de la aplicación. En otro aspecto, se proporciona una formulación en gel de oxibutinina para aplicación tópica que administra oxibutinina a un índice de flujo medio aproximado de entre 1,5 y 7,0 ug/cm2/hora, a las seis horas de la

25

30

- 5 aplicación; de entre 6 y 17 ug/cm2/hora, a las 24 horas de la aplicación; de entre 8 y 27 ug/cm2/hora, a las 30 horas de la aplicación; y de entre 14 y 40 ug/cm2/hora, a las 48 horas de la aplicación. La oxibutinina puede estar presente como base libre o como una sal farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, como HC1) o una mezcla de las mismas. En otro aspecto más, la oxibutinina puede estar presente como un isómero R o S, o sus sales farmacéuticamente aceptables o mezclas de las mismas. Cuando la oxibutinina se encuentra presente en forma de su isómero correspondiente, en algunos aspectos, los índices del flujo medio aproximados de ese isómero pueden ser los siguientes: de entre 0,7 y 5, ug/cm2/hr a las seis horas de la aplicación; de entre 3 y 9 ug/cm2/hr a las 24 horas de la aplicación; de entre 4 y 14 ug/cm2/hr a las 30 horas de la aplicación; de entre 6 y 25 ug/cm2/hr a las 48 horas de la aplicación.
- 10 Los anteriores índices de flujos administran niveles terapéuticos de oxibutinina a un sujeto que lo necesita. Estos niveles plasmáticos terapéuticos pueden oscilar entre aproximadamente 1,4 ng/ml y 8 ng/ml, y en determinados aspectos la concentración plasmática puede oscilar entre aproximadamente 1,42 ng/ml y 4 ng/ml. En otro aspecto, la concentración plasmática puede oscilar aproximadamente entre 1,8 ng/ml y 4 ng/ml. En otro aspecto más, la concentración plasmática puede oscilar aproximadamente entre 1,8 ng/ml y 3 ng/ml.

15 **Ejemplo 12: Crema de oxibutinina para uso tópico**

Se puede producir una crema de oxibutinina en forma libre que contiene en cada fase las composiciones que se muestran en la Tabla 11. La oxibutinina se encuentra presente en la formulación a una concentración aproximada del 1-10% en peso.

Tabla 11

Fase	Componente	% en peso
Agua	Agua	20-60
	Propilenglicol	1-10
	Estearoil-lactato de sodio	0-5
	20% PLURONIC 270	0-50
	Parabeno de metilo	0-0,5
Aceite	Ácido oleico	0-20
	Alcohol cetílico	0-20
	Monooleato de glicerol	0-10
	Acetato de laurilo	0-10
	Parabeno de propilo	0-0,5

20

Ejemplo 13: Loción de oxibutinina para uso tópico

Se puede producir una forma libre de loción de oxibutinina que contiene en cada fase las composiciones que se muestran en la Tabla 12. La oxibutinina se encuentra presente en la formulación a una concentración aproximada del 1-10% en peso.

25

Tabla 12

Fase	Componente	% en peso
Agua	Agua	20-90
	Distearildimonio	1-5
	Cloruro	
	Cloruro sódico	0-5
	Parabeno de metilo	0-0,5

Aceite	Glicerina	0-20
	Vaselina	0-10
	Palmitato de isopropilo	0-5
	Alcohol cetílico	0-10
	Dimeticona	0-5
	Parabeno de propilo	0,0,5

Ejemplo 14: Gel emulsionado de oxibutinina para uso tópico

5 Se puede producir una forma libre de gel de oxibutinina que contiene en cada fase las composiciones que se muestran en la Tabla 13. La oxibutinina se encuentra presente en la formulación a una concentración aproximada del 1-10% en peso. Se puede producir un gel de oxibutinina en forma libre utilizando un portador de gel emulsionado. La oxibutinina se encuentra presente en la formulación a una concentración aproximada del 1-20% en peso. Basándose en lo anterior, se espera que los efectos del pH mostrados en los demás ejemplos aplicables se puedan observar en determinados aspectos de estas formulaciones. Por otra parte, se prevé que las bases de gel emulsionadas administrarán oxibutinina en forma de su base libre, en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, o en una combinación de las mismas, análogas a los ejemplos anteriormente mencionados, con unos índices de administración equivalentes. Por otra parte, se entenderá que la oxibutinina se puede encontrar presente en sus formas isoméricas R- o S-.

Tabla 13

Fase	Componente	% en peso
Agua	Agua	30-90
	Propilenglicol	1-10
	Estearoil-lactato de sodio	0-5
	20% PLURONIC 270	0-20
	Dióxido de silicón	0-1
	Parabeno de metilo	0-0,5
	CARBOPOL	0,1-5
Aceite	Ácido oleico	0-10
	Alcohol cetílico	0-10
	Monooleato de glicerol	0-10
	Acetato de laurilo	0-10
	Parabeno de propilo	0-0,5

15

Ejemplo 15: Pomada de oxibutinina para uso tópico

Se puede producir una forma libre de pomada de oxibutinina que contiene en cada fase las composiciones que se muestran en la Tabla 14.

20 Tabla 14

Componente	% en peso
------------	-----------

Colesterol	0-5
Alcohol estearílico	0-5
Cera blanca	0-10
Vaselina blanca	70-100
Oxibutinina	1-10

Ejemplo 16: Gel de oxibutinina en forma libre que contiene isómeros ópticos

5 La Tabla 15 muestra el flujo de la piel medido durante un periodo de 24 horas para cada uno de los isómeros R y S en las formas de cloruro y base libre. Tanto la base libre de oxibutinina como el cloruro de oxibutinina son moléculas quirales que existen en dos formas (R y S), que fueron testadas en sus formas ópticamente puras según la presente invención, tal y como se muestra en la Tabla 15.

Tabla 15

	Formulación ^a Et/W/GI/G/D ₁ /N (% en peso) 73,2/17,9/1,0/2,0/4,4/1,5	Formulación ^a Et/W/GI/G/D ₂ /H (% en peso) 73,2/18,3/1,0/2,0/4,0/1,5
	Q _t (t=24 horas) (µg/cm ² /t) ^b	
R-oxibutinina	6,98 ± 4,26	7,08 ± 5,43
S-oxibutinina	6,24 ± 3,77	6,87 ± 5,35

^aEt = etanol; W = agua; G = agente gelificante = KLUCCEL; GI = glicerina

D₁ = cloruro de oxibutinina; D₂ = base libre de oxibutinina

10 N=2N hidróxido de sodio (NaOH); H = 2H hidrocloreuro (HCl)

^bPromedio ± SD (n=3 donantes de piel)

15 Estos resultados muestran que los isómeros R y S tanto de un gel de base libre de oxibutinina como de un gel de cloruro de oxibutinina penetran a través de la piel en cantidades iguales. Por otra parte, estos resultados demuestran que el cloruro de oxibutinina se puede administrar aproximadamente en el mismo grado que la base libre de oxibutinina con un gel no ocluido aplicado por vía tópica.

20 Se entenderá que las composiciones y los modos de aplicación anteriormente descritos se ofrecen únicamente a título ilustrativo de las realizaciones preferibles de la presente invención. Los expertos en la técnica podrán concebir numerosas modificaciones y disposiciones alternativas sin desviarse del ámbito de aplicación de la presente invención, y las reivindicaciones adjuntas tienen por objeto cubrir dichas modificaciones y disposiciones.

25 Por tanto, a pesar de que la presente invención se ha descrito anteriormente de forma completa y detallada por lo que respecta a las realizaciones que actualmente se consideran las más prácticas y preferibles de la invención, para los expertos en la técnica resultará obvio que se pueden realizar numerosas modificaciones, incluyendo, a título meramente enunciativo, variaciones de tamaño, materiales, forma, función y forma de funcionamiento, montaje y uso, sin desviarse de los principios y conceptos que se establecen en el presente documento.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación de gel de oxibutinina no ocluido para aplicación tópica que comprende:
una cantidad terapéuticamente efectiva de oxibutinina y entre un 0,05 y un 10% en peso de un portador en gel seleccionado entre:
- 5 a) ácidos poliacrílicos de poli(1-carboxietileno), carboxipolimetilenos preparados con ácido acrílico reticulado con éteres alílicos de (polialquil)sacarosa o pentaeritritol, polímeros de carbómero, polímeros de acrilato de sodio, otros ácidos policarboxílicos, polímeros de acrilato de alquilo y mezclas o copolímeros de los mismos;
- b) polímeros de carboxivinilo, pirrolidona de polivinilo, alcohol de polivinilo, éter metílico de polivinilo, éter de polivinilo, sulfonatos de polivinilo y mezclas o copolímeros de los mismos;
- 10 c) compuestos de polietileno, polisacáridos y sales de los mismos, ésteres de ácido acrílico, polímeros de alcoxibutina, copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno, polímeros de óxido de polietileno, poliéteres, succinato de gelatina, silicato de aluminio de magnesio coloidal, gelatina de petróleo y mezclas o copolímeros de los mismos;
- d) celulosa de hidroxipropilo, celulosa de hidroxipropilmetilo, celulosa de hidroxipropiletilo, celulosa de hidroxipropilbutilo, celulosa de hidroxipropilpentilo, celulosa de hidroxietilo, etilcelulosa, celulosa de carboximetilo, ftalato de celulosa de hidroxipropilmetilo y acetato de celulosa; o
- 15 e) dextrano, goma guar, tragacanto, goma de xantano, alginato de sodio, pectinato de sodio, goma de acacia, musgo irlandés, goma karaya, goma de guaiaco, goma garrofin, caseína, gelatina, colágeno, albúmina, globulina, fibrina, celulosa, dextrina, pectina, almidones, agar y manano; y
- 20 al menos un 40% en peso de un disolvente seleccionado entre alcoholes inferiores, etanol, isopropanol, alcohol bencílico, propanol, metanol, otros monoalcoholes C₄-C₁₀ y mezclas de los mismos;
- donde:
- la formulación tiene un pH de entre 4 y 11;
- la oxibutinina se encuentra presente en forma de una sal de oxibutinina farmacéuticamente aceptable;
- la formulación se prepara para la aplicación tópica no ocluida sobre una superficie cutánea;
- 25 que tras la administración tópica presenta una concentración plasmática de oxibutinina de al menos 0,5 ng/ml durante al menos las tres horas siguientes a la administración e inferior a 8 ng/ml a las 24 horas de la administración; y
- que tras la administración tópica no ocluida reduce y/o minimiza las experiencias adversas con el fármaco asociadas a la terapia con oxibutinina.
- 30 2. Una formulación de gel no ocluido conforme a la reivindicación 1, para el tratamiento de trastornos de la vejiga de origen neurógeno, vejiga hiperactiva o incontinencia urinaria.
3. La formulación de gel no ocluido de oxibutinina de la reivindicación 1, que tras la aplicación tópica no ocluida presenta una concentración plasmática de oxibutinina inferior a 2,0 ng/ml a las seis horas de la administración.
- 35 4. La formulación de gel no ocluido de oxibutinina de la reivindicación 1, que tras la aplicación tópica no ocluida presenta una concentración de oxibutinina de entre 1,4 ng/ml y 8,0 ng/ml.
5. La formulación de gel no ocluido de oxibutinina de la reivindicación 1, que tras la aplicación tópica no ocluida presenta un promedio del pico de concentración plasmática de metabolito de oxibutinina inferior a 5,0 ng/ml.
6. La formulación de gel no ocluido de oxibutinina de la reivindicación 1, que tras la aplicación tópica no ocluida presenta un promedio del pico de concentración plasmática de metabolito de oxibutinina de 3,0 ng/ml.
- 40 7. La formulación de gel no ocluido de oxibutinina de la reivindicación 1, donde el ratio de área bajo la curva (AUC) de oxibutinina frente a metabolito de oxibutinina es de 0,5:1 a 5:1.
8. La formulación de gel no ocluido de oxibutinina de cualquiera de las reivindicaciones 5-7, donde el metabolito de oxibutinina es N-desetiloxibutinina.
- 45 9. La formulación de gel no ocluido de oxibutinina de la reivindicación 8, donde la N-desetiloxibutinina se selecciona del grupo compuesto por (R)-N-desetiloxibutinina, (S)-N-desetiloxibutinina y combinaciones de las mismas.
10. La formulación de gel no ocluido de oxibutinina de la reivindicación 1, que tras la aplicación tópica no ocluida presenta un pico de concentración plasmática de (R)-N-desetiloxibutinina de entre 0,25 ng/ml y 4 ng/ml.
11. La formulación de gel no ocluido de oxibutinina de la reivindicación 1, donde la oxibutinina se selecciona del grupo compuesto por (R)-oxibutinina, (S)-oxibutinina y combinaciones de las mismas.
- 50 12. La formulación de gel no ocluido de oxibutinina de la reivindicación 1, que tras la aplicación tópica no ocluida proporciona un promedio del ratio del AUC plasmático de (R)-oxibutinina frente a (S)-oxibutinina de 0,7:1.

13. La formulación de gel no ocluido de oxibutinina de la reivindicación 1, que tras la aplicación tópica no ocluida proporciona un ratio del AUC de (R)-N-desetiloxibutinina frente a (R)-oxibutinina de 0,4:1 a 1,6:1.
14. La formulación de gel no ocluido de oxibutinina de la reivindicación 1, que tras la aplicación tópica no ocluida proporciona un ratio del AUC de (R)-N-desetiloxibutinina frente a (S)-N-desetiloxibutinina de 0,5:1 a 1,3:1.
- 5 15. La formulación de gel no ocluido de oxibutinina de la reivindicación 1, que tras la aplicación tópica no ocluida proporciona un ratio del AUC de oxibutinina frente a metabolito de oxibutinina de 0,5:1 a 4:1.
16. La formulación de gel no ocluido de oxibutinina de la reivindicación 1, que tras la aplicación tópica no ocluida no supera un ratio de 2:1 para la AUC de N-desetiloxibutinina frente a la AUC de oxibutinina.
- 10 17. La formulación de gel no ocluido de oxibutinina de la reivindicación 1, que tras la aplicación tópica no ocluida proporciona una concentración plasmática máxima y una AUC para (R)-N-desetiloxibutinina que son iguales o inferiores a la concentración plasmática máxima y la AUC para (S)-N-desetiloxibutinina.
18. La formulación de gel no ocluido de oxibutinina de la reivindicación 1, que tras la aplicación tópica no ocluida proporciona una concentración plasmática máxima y una AUC para (R)-oxibutinina que son aproximadamente iguales a la concentración plasmática máxima y la AUC para (R)-N-desetiloxibutinina.
- 15 19. La formulación de gel no ocluido de oxibutinina de la reivindicación 1, que contiene además al menos uno de los componentes siguientes:
- a) un tensoactivo seleccionado del grupo compuesto por lecitina, monoésteres de sorbitán, polisorbatos, éteres de mononilfenilo de glicoles de polietileno, monoésteres de polioxietileno, dioctil sulfosuccinato de sodio, sulfato de laurilo de sodio, laurilato de sodio, laurato de sodio, polioxietileno-sorbitanmonolaurato, y polioxímeros que tienen un peso molecular entre 2000 y 8000, y mezclas de los mismos;
- 20 b) un aditivo de pH seleccionado entre el grupo compuesto por metilamina, etilamina, dialquilaminas, trialquilaminas, alcanolaminas, dialcanolaminas, trialcanolaminas, ácido carbónico, ácido acético, ácido oxálico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido succínico o ácido fosfórico, sales de sodio o potasio de los mismos, ácido hidroclicórico, hidróxido de sodio, hidróxido de amonio y mezclas de los mismos.
- 25 c) un emoliente seleccionado del grupo compuesto por alcoholes grasos de 12 a 20 átomos de carbono, ésteres de ácidos grasos que tienen de 12 a 20 átomos de carbono en la fracción del ácido graso, vaselina, aceites minerales y aceites vegetales, tales como aceite de soja, aceite de sésamo, aceite de almendra, gel de aloe vera, glicerol, alantoína y combinaciones de los mismos;
- 30 d) un potenciador de la penetración seleccionado entre el grupo compuesto por ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos, alcoholes grasos, ésteres de ácidos grasos de ácido láctico o ácido glicólico, triésteres, diésteres y monoésteres de glicerol, triacetina, urea, alcoholes de cadena corta y mezclas de los mismos; y e) otros agentes activos, excipientes, emulsionantes, agentes quelantes, conservantes, antioxidantes, lubricantes, adyuvantes, tintes, perfumes y combinaciones de los mismos.
- 35 20. La formulación de gel no ocluido de oxibutinina de la reivindicación 1, donde la oxibutinina representa entre un 0,1 y un 10% (en peso) de la formulación del gel de oxibutinina.
21. La formulación de gel no ocluido de oxibutinina de la reivindicación 1, donde la oxibutinina se encuentra presente en una cantidad de entre 5 mg y 20 mg por gramo de gel.
22. La formulación de gel no ocluido de oxibutinina de la reivindicación 1, donde el portador de gel se encuentra presente en una cantidad de entre el 0,1 y el 5% en peso.
- 40 23. La formulación de gel no ocluido de oxibutinina de la reivindicación 1, donde el disolvente es etanol.
24. La formulación de gel no ocluido de oxibutinina de la reivindicación 23, donde el disolvente etanol se encuentra presente en una cantidad de entre el 65 y el 80% en peso.
25. La formulación de gel no ocluido de oxibutinina de la reivindicación 1, que comprende además entre un 1 y un 30% en peso de agua.
- 45 26. La formulación de gel no ocluido de oxibutinina de la reivindicación 1, donde las experiencias adversas con fármacos se seleccionan del grupo compuesto por experiencias gastrointestinales/genitourinarias, del sistema nervioso, cardiovasculares, dermatológicas, efectos oftálmicos, experiencias anticolinérgicas, antimuscarínicas y combinaciones de las mismas.
- 50 27. El uso de oxibutinina y un portador de gel en la fabricación de una formulación en gel no ocluido conforme a cualquiera de las reivindicaciones precedentes para el tratamiento de trastornos de la vejiga de origen neurógeno, vejiga hiperactiva o incontinencia urinaria.
28. La formulación de gel no ocluido de oxibutinina de la reivindicación 1, donde el gel se puede aplicar a un sujeto para una duración de hasta 96 horas.

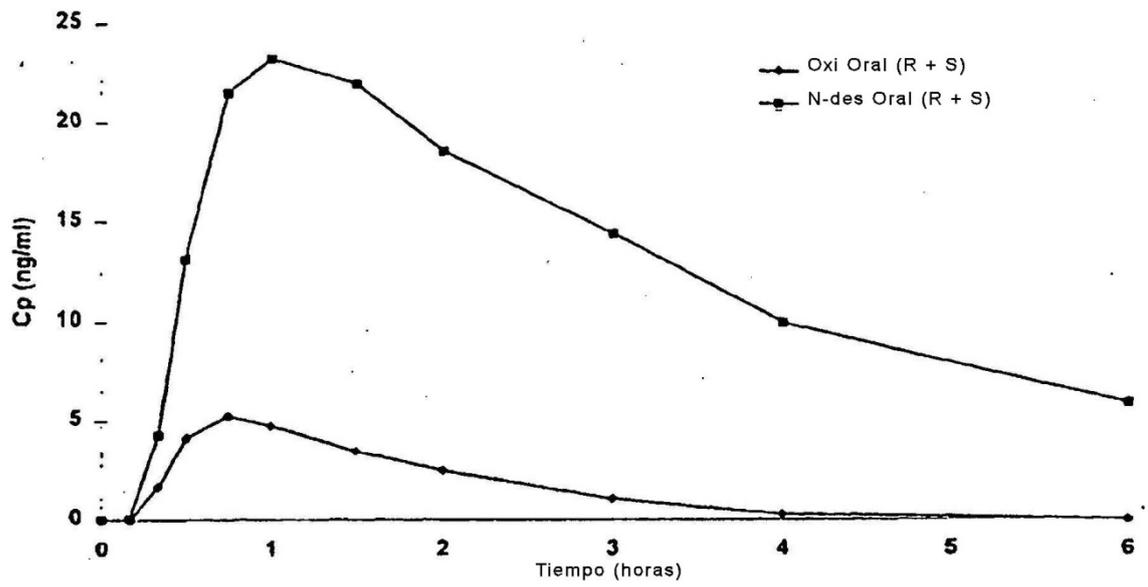


Figura 1

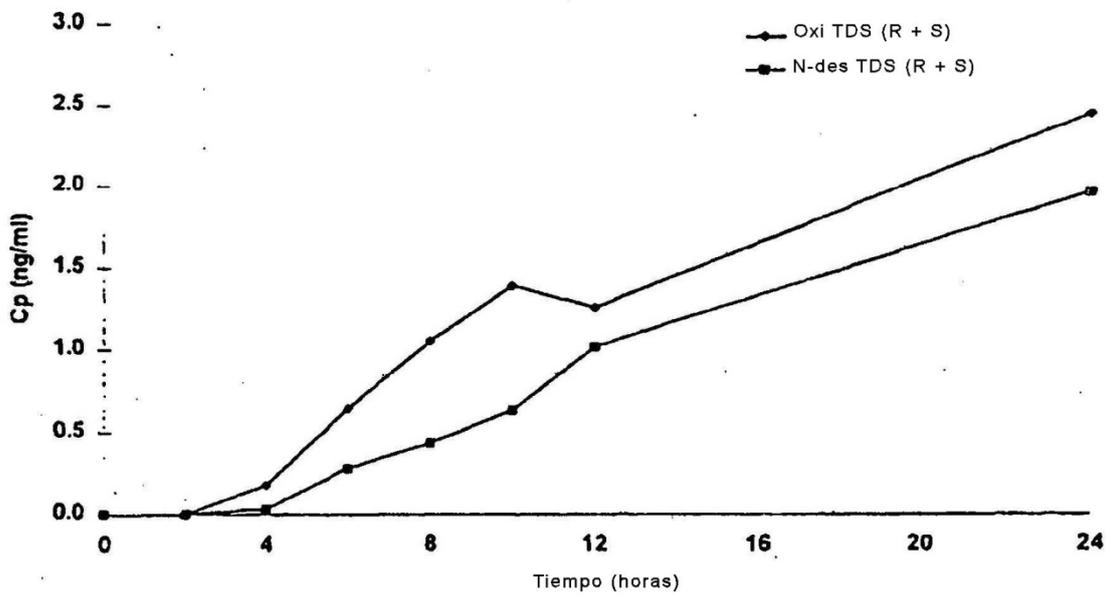


Figura 2

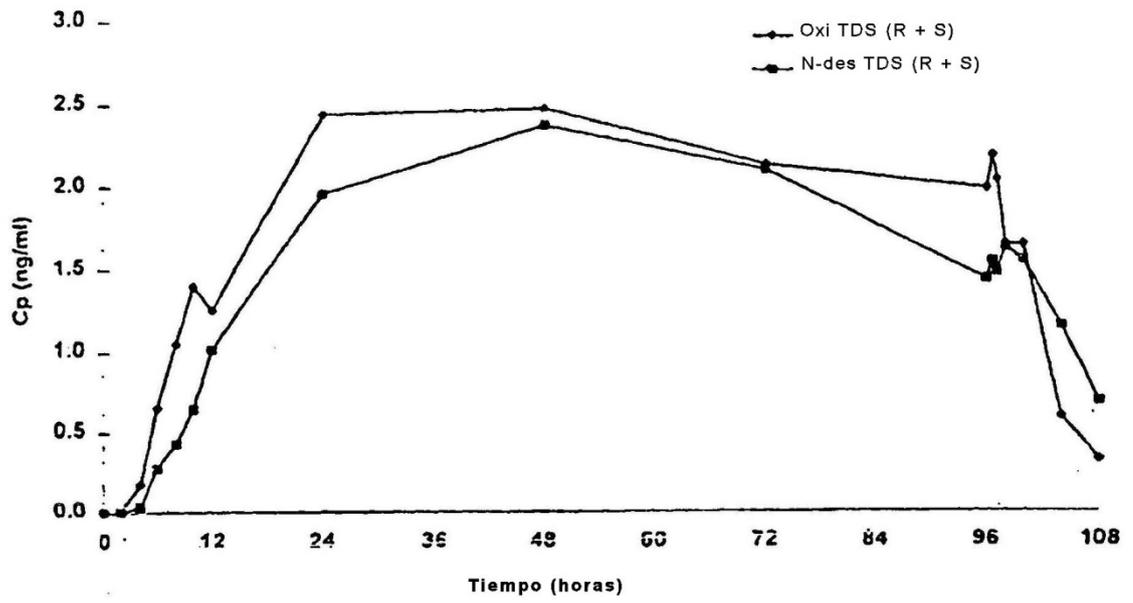


Figura 3

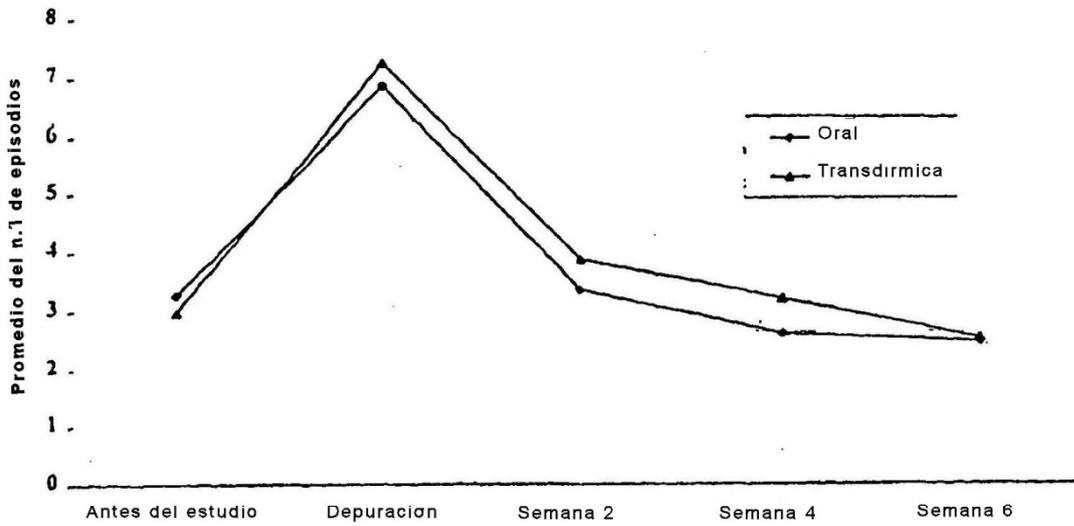


Figura 4

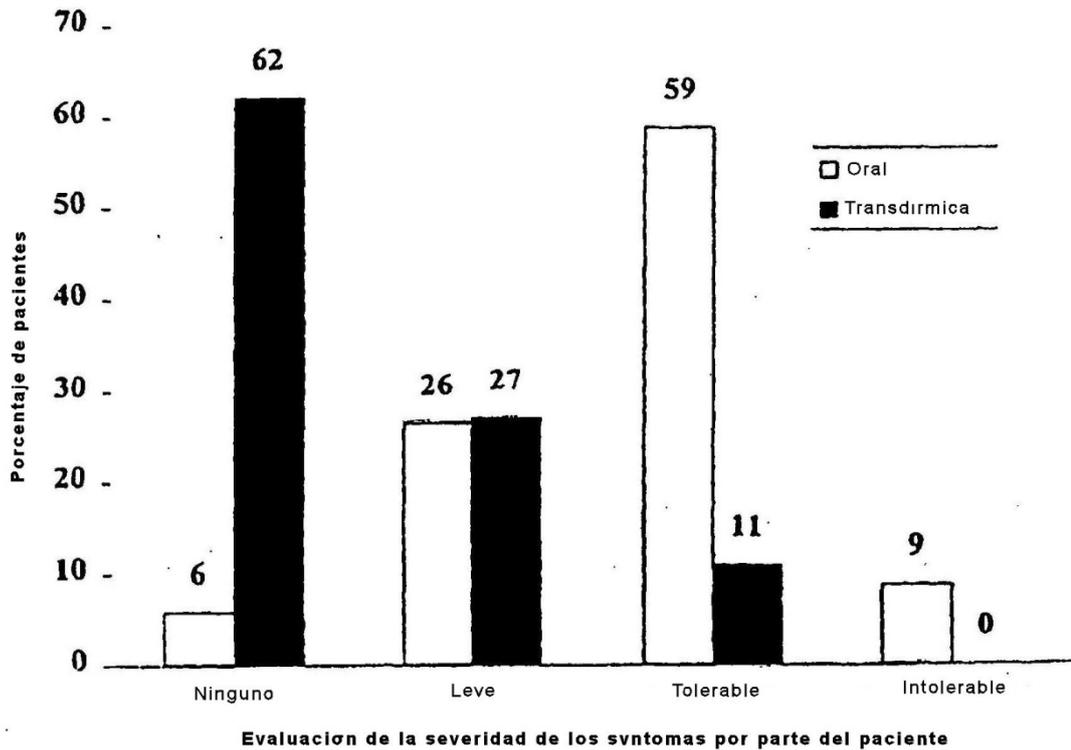


Figura 5

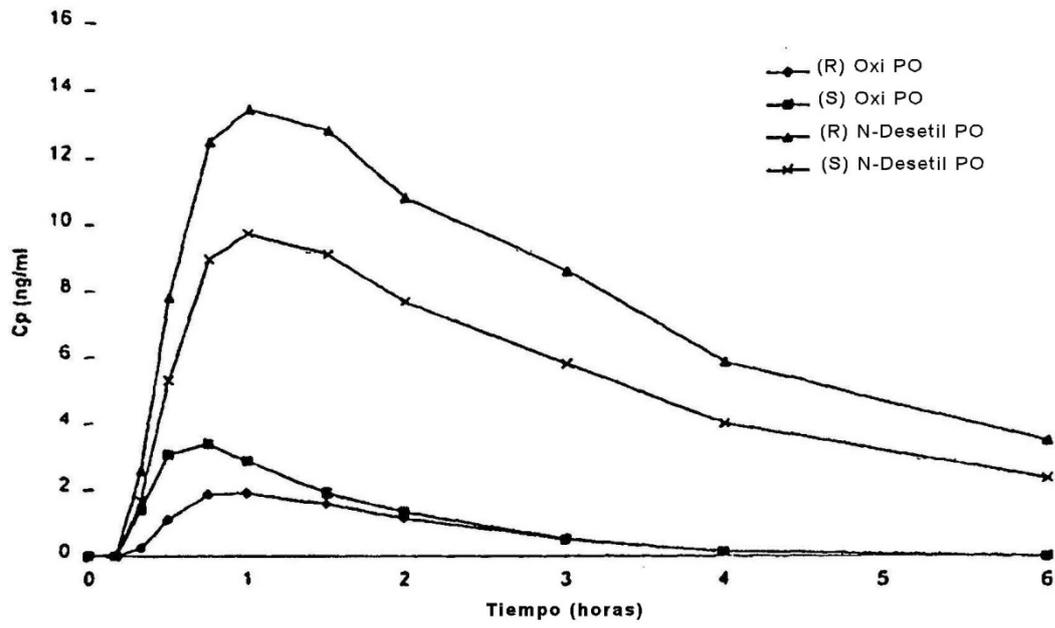


Figura 6

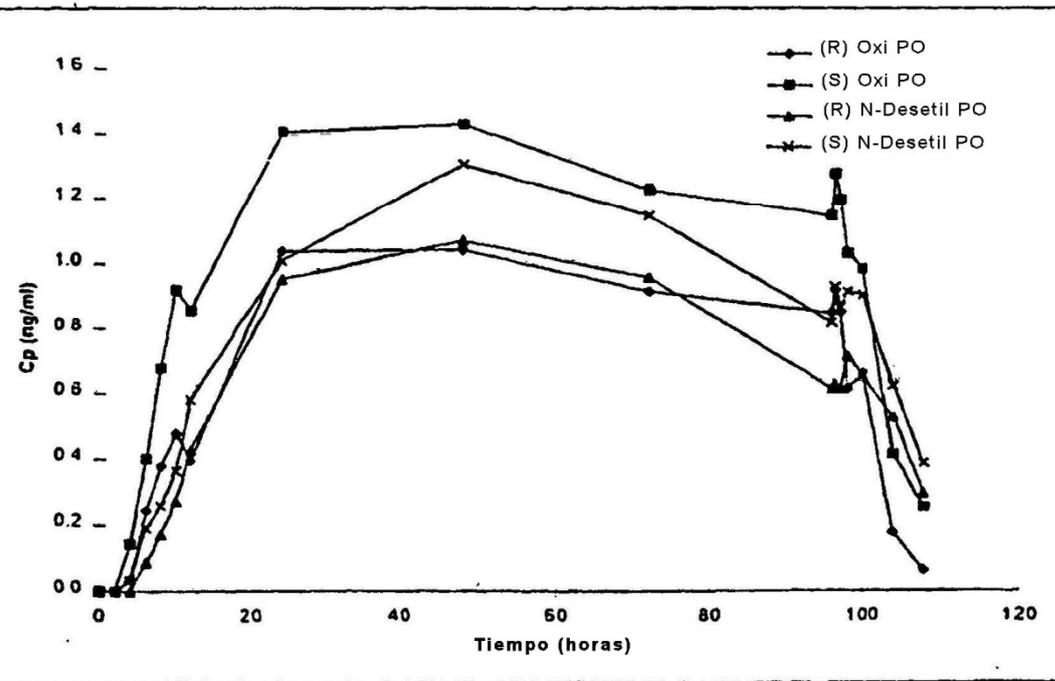


Figura 7