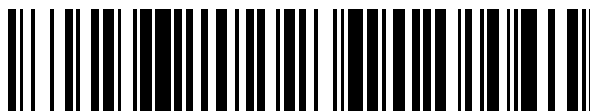


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 650 611**

51 Int. Cl.:

A61K 8/85 (2006.01)
A45D 40/00 (2006.01)
A45D 37/00 (2006.01)
A61K 9/06 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61K 31/216 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.05.2010 PCT/US2010/033468**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **11.11.2010 WO10129498**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.05.2010 E 10772664 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.11.2017 EP 2427172**

54 Título: **Un método para tratar las vejigas hiperactivas y un dispositivo para la conservación y administración de composiciones tópicas de oxibutinina**

30 Prioridad:

05.05.2009 US 435895

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.01.2018

73 Titular/es:

**ALLERGAN SALES, LLC (100.0%)
2525 Dupont Drive
Irvine, CA 92612, US**

72 Inventor/es:

**GOCHNOUR, SCOTT;
SUBRAMANYAN, VENKATESH y
KIMBALL, MICHAEL, W.**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 650 611 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

Un método para tratar las vejigas hiperactivas y un dispositivo para la conservación y administración de composiciones tópicas de oxibutinina

Campo técnico de la invención

5 La presente invención se refiere a un dispositivo para conservar y administrar composiciones de oxibutinina tópicas, y el uso de tal dispositivo en un método para el tratamiento de vejigas hiperactivas. Más específicamente, la presente invención se refiere a un dispositivo para conservar y administrar composiciones de oxibutinina no ocluidas, como geles, cremas y lociones. El dispositivo puede tener un tamaño adecuado para almacenar dosis únicas o múltiples de la composición de oxibutinina tópica, que
10 pueden ser utilizadas para tratar a pacientes con vejiga hiperactiva.

Antecedentes de la invención

15 La oxibutinina es un agente anticolinérgico antiespasmódico conocido desde la década de 1960, y ha sido utilizada en el tratamiento de la vejiga hiperactiva y la incontinencia urinaria. La oxibutinina tiene un centro molecular quiral y puede estar presente como mezcla racémica o en formas isómeras purificadas. La oxibutinina, así como las formas isómeras purificadas, pueden ser preparadas como una base libre, o como una sal farmacéuticamente aceptable, como es una sal de cloruro.

La oxibutinina es metabolizada a desetiloxibutinina, de la que se cree que presenta una actividad farmacológica similar a la de la oxibutinina.

20 La oxibutinina se ha comercializado en forma de jarabes orales, comprimidos de liberación inmediata, comprimidos osmóticos de liberación controlada y parches transdérmicos. Ejemplos de formulaciones de oxibutinina de liberación controlada orales se presentan en las Patentes USA N° 5.674.895, 5.912.268, 6.262.115 y 6.919.092. Es sabido que la administración oral de oxibutinina causa diversos efectos secundarios adversos. El principal efecto secundario adverso es la boca seca, pero se han comunicado efectos adversos tales como dolor abdominal, sequedad de las membranas mucosas nasales y sinusales,
25 estreñimiento, diarrea, náuseas, somnolencia, mareo, alteraciones de la micción, aumento del volumen residual post-vaciado y retención urinaria.

30 Se ha observado que la incidencia de acontecimientos adversos puede reducirse mediante la administración transdérmica de oxibutinina. Los parches de oxibutinina transdérmica se describen, por ejemplo, en las Patentes USA N° 5.164.190, 5.601.839, 6.743.441 y 7.081.249. Se describen ejemplos de composiciones tópicas no ocluidas de oxibutinina, por ejemplo, en las Patentes 7.029.694, 7.194.483 y 7.425.340. Se ha informado de que la administración transdérmica de oxibutinina produce una relación oxibutinina: desetiloxibutinina en plasma reducida, comparada con la administración oral de oxibutinina. Esta relación reducida oxibutinina: desetiloxibutinina vía administración transdérmica produce menos acontecimientos adversos.

35 Aunque los parches transdérmicos de oxibutinina y las composiciones tópicas no ocluidas son conocidas en la técnica, y proporcionan los beneficios de la oxibutinina sin el aumento de efectos adversos de la administración oral, el desarrollo de un dispositivo, recipiente y/o sistema de envasado adecuados para conservar y administrar composiciones tópicas no ocluidas de oxibutinina ha resultado problemático. Específicamente, el dispositivo de conservación y administración debe proporcionar una dosis exacta y
40 uniforme de oxibutinina para garantizar que el paciente reciba las cantidades terapéuticas necesarias del fármaco. El dispositivo debe proporcionar también un entorno estable y resistente para la composición tópica no ocluida de oxibutinina. Respecto a la estabilidad, el dispositivo debe evitar que la composición tópica no ocluida de oxibutinina se degrade a lo largo del tiempo, reaccionando con los materiales que forman el dispositivo y filtrándose o impregnando el mismo.

45 La estabilidad de las composiciones tópicas no ocluidas de oxibutinina presenta además muchos problemas especiales, porque las composiciones tópicas no ocluidas de oxibutinina muestran con frecuencia un elevado contenido de disolvente, es decir, agua o alcohol. El elevado contenido de disolvente puede provocar reacciones con los materiales que forman el dispositivo de conservación y administración. El disolvente puede también evaporarse, filtrarse y/o penetrar desde el dispositivo de
50 conservación y administración a lo largo del tiempo, con el resultado de un menor flujo en la piel cuando la composición tópica no ocluida de oxibutinina es administrada y aplicada a la piel de un paciente.

Pueden producirse otras complicaciones de estabilidad al utilizar cloruro de oxibutinina. El elevado volumen de disolvente en la composición tópica no ocluida de oxibutinina permitirá que la sal de cloruro de oxibutinina se disocie, creando iones cloruro libres que pueden causar más reacciones no deseadas con
55 los materiales que forman el dispositivo de conservación y administración.

Un dispositivo para la conservación y administración de composiciones tópicas no ocluidas de oxibutinina debe ser también resistente, duradero y utilizable. Específicamente, el dispositivo debe proteger la composición tópica de oxibutinina no ocluida de ser administrada o expelida accidental o prematuramente del dispositivo. Por ejemplo, el dispositivo puede ser exprimido, aplastado o comprimido por inadvertencia
60 durante el almacenamiento o el transporte hasta el paciente. El dispositivo debe resistir esas fuerzas

compresivas indeseadas sin reventar, pero permitir al paciente abrir y administrar fácilmente la composición de oxibutinina no ocluida.

5 En la técnica se describen envases para productos cosméticos y farmacéuticos tales como discos de alcohol, parches transdérmicos y perfumes. Por ejemplo, WO 90/05683 describe bolsas termoselladas que pueden utilizarse para conservar materiales cosméticos y farmacéuticos, en las que las capas de la bolsa pueden separarse para permitir el acceso al material que contiene sin tocar dicho material. Esta estructura no sería útil para una composición tópica de oxibutinina no ocluida, porque la resistencia del sellado es escasa y puede provocar que reviente de forma no deseada.

10 Otro envase se presenta en WO 85/03275, que describe un envase para un dispositivo para una preparación de alcohol, donde se emplea un disco que retiene el líquido colocado entre dos capas impermeables a los líquidos. Otros envases flexibles se presentan en GB 515.876 así como en las Patentes USA N° 4.998.621, 5.268.209, 5.400.808, 6.326.069, y 6.905.016. Estos sistemas de envasado utilizan estructuras de soporte para los materiales almacenados.

15 Ninguno de los envases antes mencionados sugiere su uso con una composición tópica de oxibutinina no ocluida, y lo que es más importante, una forma de resolver los problemas de estabilidad, resistencia y duración encontrados al preparar un dispositivo para contener y administrar una composición tópica de oxibutinina no ocluida.

20 Un objetivo de la presente invención es proporcionar un dispositivo para conservar y administrar una composición tópica de oxibutinina no ocluida que pueda proporcionar una dosis precisa y uniforme de oxibutinina a un paciente.

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar un dispositivo para conservar una composición tópica de oxibutinina no ocluida que proporcione un entorno estable para la composición tópica de oxibutinina no ocluida durante un mínimo de un año o más.

25 Otro objetivo de la presente invención es proporcionar un dispositivo para conservar y administrar una composición tópica de oxibutinina no ocluida, que sea fuerte, duradero y resistente para evitar roturas y salidas no deseadas y accidentales bajo presión de por lo menos 137,90 kPa (20 libras, 9,07 kg), de preferencia por lo menos 172,37 kPa (25 libras, 11,33 kg) y aún mejor por lo menos 206,84 kPa (30 libras, 13,60 kg) de presión o más.

30 Otro objetivo más de la presente invención es proporcionar un dispositivo para conservar y administrar una composición tópica de oxibutinina no ocluida que sea de fácil fabricación y carente de todo mecanismo de soporte estructural rígido.

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar un dispositivo para conservar y administrar una composición tópica de oxibutinina no ocluida que resulte fácil de abrir, y desde el que se administre fácilmente la composición tópica de oxibutinina no ocluida.

35 Otro objetivo más de la presente invención es proporcionar un dispositivo para tratar a pacientes humanos aquejados de vejiga hiperactiva, proporcionando al paciente una dosis única o diaria de una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición tópica de oxibutinina no ocluida, en un dispositivo de envasado flexible, extrayendo o administrando la dosis única o diaria de la composición de oxibutinina no ocluida del dispositivo de envasado flexible, y aplicando tópicamente la dosis única o diaria de la composición de oxibutinina no ocluida sobre la piel del paciente.

40 Estos y otros objetivos de la presente invención quedarán Patentes con la revisión de la especificación en anexo.

Resumen de la invención

45 La presente invención, como viene definida en las reivindicaciones, cumple los objetivos antes mencionados y otros, creando un dispositivo o un envase flexible, como una bolsa o sobrecito formado por un material laminado que comprende, de dentro a fuera, una primera capa de polímero, una capa adhesiva y una capa metálica, donde la capa adhesiva adhiere la primera capa de polímero a la capa de lámina metálica. El laminado puede comprender además capas adicionales. Las capas adicionales pueden ser capas poliméricas, de papel o adhesivas, y pueden estar entre la primera capa de polímero y la capa de lámina metálica, o sobre la superficie externa (lejos de la composición de oxibutinina) de la capa de lámina metálica. Una realización de la presente invención comprenderá además una capa externa impresa que permitirá que el dispositivo lleve impresa o grabada información descriptiva, decorativa y/o instructiva.

55 La primera capa de polímero estará en contacto directo con la composición de oxibutinina no ocluida, y debe comprender un polímero o copolímero que sea sustancialmente inerte a la composición de oxibutinina. Los ejemplos de materiales que pueden ser utilizados para componer la primera capa de polímero incluyen, entre otros, el polietileno y polímeros o copolímeros de base acrílica, como un metacrilato o un ácido acrílico.

La capa de lámina metálica proporcionará una barrera de vapor para el dispositivo y evitará la

evaporación de los disolventes de la composición de oxibutinina no ocluida contenida en el dispositivo. La lámina metálica debe prevenir también la penetración de materiales desde el entorno externo a la composición de oxibutinina no ocluida. Un ejemplo de lámina metálica útil es aluminio con un grosor de aproximadamente 0,0051 mm (0,20 mil.) a aproximadamente 0,0127mm (0,5 mil.).

- 5 El dispositivo reivindicado puede ser preparado juntando dos hojas del laminado, de forma que las primeras capas de polímero estén en contacto (opuestas), formando un depósito para la composición de oxibutinina no ocluida, colocando la composición de oxibutinina no ocluida en el depósito y sellando el dispositivo. En una realización de la presente invención, los pasos de formar el depósito y sellar el dispositivo se llevan a cabo por termosellado.
- 10 El dispositivo reivindicado puede ser también elaborado doblando el laminado, de modo que la primera capa de polímero entrará en contacto opuesta, sellando dos de los bordes abiertos de la estructura doblada, y creando así un depósito para la composición de oxibutinina no ocluida, colocando la composición de oxibutinina no ocluida en el depósito y sellando el borde final (de abrir o llenar) de la estructura doblada.
- 15 Una vez preparado el dispositivo, es decir, llenado con una composición de oxibutinina no ocluida y sellado, debe proporcionar un entorno seguro, duradero y estable para la composición de oxibutinina no ocluida durante por lo menos un año, de preferencia 18 meses, y mejor aún 24 meses o más. El dispositivo final preparado debe permitir también a un paciente que requiera terapia con oxibutinina abrir fácilmente el dispositivo y extraer una dosis exacta y uniforme de la composición de oxibutinina no ocluida para administración tópica. La apertura por parte del paciente del dispositivo preparado puede ser facilitada haciendo una muesca o marca en una sección de uno de los bordes sellados.
- 20

Descripción breve de las figuras

La FIGURA 1 es una vista plana superior de una realización de la presente invención.

- 25 La FIGURA 2 es una vista en sección transversal de la realización de la presente invención que se muestra en la Figura 1, tomada a lo largo de la línea 2-2 de la Figura 1.

Descripción detallada de la invención

- 30 Como se utilizan aquí, los términos “dispositivo” y “envase” son intercambiables, y se definen a grandes rasgos como refiriéndose a cualquier sistema de envasado flexible, como un sobrecito o bolsita, diseñados para contener, conservar y transportar una cantidad exacta y reproducible de una composición tópica de oxibutinina no ocluida. En la presente invención, el dispositivo o envase contiene una cantidad de una composición de oxibutinina tópica no ocluida que proporcionará una dosis terapéutica única diaria o una dosis terapéutica múltiple de oxibutinina. Por ejemplo, en una realización de la presente invención, el dispositivo o envase puede contener de 0,25 g a aproximadamente 5 gramos de un gel de oxibutinina tópico no ocluido, donde aproximadamente de un 3% a aproximadamente un 15% del peso total del gel es oxibutinina.
- 35

Como se utiliza aquí, el término “oxibutinina” se refiere a oxibutinina en su forma de base libre, así como a sales farmacéuticamente aceptables de la misma. Incluye también mezclas racémicas o formas isoméricas purificadas de la base libre y sales farmacéuticamente aceptables de la misma.

- 40 El término “tópica” significa una composición adecuada para su aplicación directa sobre la superficie de la piel, y de la que se libera una cantidad terapéuticamente aceptable de oxibutinina, para su administración transdérmica a un paciente que requiera terapia con oxibutinina. Los ejemplos de composiciones tópicas incluyen, entre otros, geles, lociones y cremas.

- 45 El término “no ocluida”, como se utiliza aquí, se refiere a una composición aplicada en la piel sin el uso de estructuras de soporte. En otras palabras, una composición tópica no ocluida se aplica directamente sobre la piel en forma libre, y basta para obtener la liberación transdérmica de la oxibutinina sin utilizar una estructura de soporte, como un elemento de soporte de los utilizados típicamente para los parches transdérmicos.

- 50 Respecto a las FIGURAS 1 y 2, el dispositivo 1, de acuerdo con la presente invención, comprende un laminado procesado para formar un depósito 3 para la composición de oxibutinina no ocluida 5. El depósito 3 puede prepararse uniendo o sellando dos hojas de material laminado opuestas a lo largo de todos sus bordes 4, o con una sola hoja del laminado que se haya plegado formando una estructura contrapuesta y sellada a lo largo de sus bordes 4. El dispositivo 1 puede ser de cualquier diseño, tamaño o forma, irregular o uniforme. Las estructuras uniformes, como cuadrados, rectángulos, círculos y formas ovaladas, se prefieren para facilitar los procesos de sellado y fabricación. Las dimensiones del dispositivo 1 se diseñarán de modo que el depósito 3 pueda contener fácilmente la cantidad deseada de la composición de oxibutinina no ocluida 5.
- 55

- 60 Como se muestra en la FIGURA 1, el depósito 3 puede estar conformado con una zona estrecha o cónica para permitir la dispensación de la composición de oxibutinina no ocluida 5 desde el dispositivo en un flujo uniforme, estrecho y consolidado. El dispositivo 1 puede presentar también una o más muescas 20 que permitan al usuario abrir el dispositivo 1 y dispensar la composición de oxibutinina no ocluida 5 del

dispositivo 1 para su aplicación sobre la piel de un paciente. La muesca 20 puede ser una hendidura horizontal o angular formada en uno o más de los bordes del dispositivo. La muesca 20 puede formarse también quitando una porción del laminado a lo largo de los bordes sellados.

5 El sellado de los bordes del dispositivo 1 puede llevarse a cabo por calor, ultrasonidos, láser o adhesivo y similares. En una realización de la presente invención se emplea un mecanismo de autosellado (es decir, capaz de formar una unión estable entre dos superficies opuestas del mismo material sin usar un adhesivo). Un ejemplo de un mecanismo de autosellado aceptable es el termosellado. El sellado puede ser un sellado destructivo, lo que significa que el sellado debe crear una unión cuya resistencia iguale o supere la resistencia de la unión que junta las capas del laminado.

10 La resistencia del sellado puede determinarse utilizando un banco de pruebas motorizado, que comprima lentamente el dispositivo acabado entre dos rodillos. Resultará evidente que el sellado es inadecuado si la composición de oxibutinina no ocluida 5 es exprimida fuera del dispositivo sellado o acabado 1 con una presión inferior a 137,90 kPa (20 libras, 9,07 kg). Un sellado aceptable debería soportar una presión de por lo menos 137,90 kPa (20 libras, 9,07 kg), preferiblemente como mínimo 206,84 kPa (30 libras, 13,60 kg) y mejor aún como mínimo de 344,74 kPa (50 libras, 22,67 kg) sin estallar. Una realización de la
15 presente invención puede resistir de 137,90 a 689,48 kPa (de 20 a 100 libras, de 9,07 a 45,35 kg) de presión sin estallar, de preferencia de 172,37 a 551,58 kPa (de 25 a 80 libras, de 11,33 a 36,28 kg) de presión sin estallar, y mejor aún de 206,84 a 517,11 kPa (de 30 a 75 libras, de 13,60 a 34,01 kg) de presión sin estallar. Estas presiones simulan el efecto de las presiones experimentadas durante la
20 manipulación y envasado rutinario y el uso del paciente.

El laminado utilizado para preparar la presente invención debe comprender una primera capa de polímero 14 que estará en contacto con la composición de oxibutinina no ocluida, y una capa de lámina metálica 10 pegada a la primera capa de polímero 14. La primera capa de polímero 14 puede ser un polímero termoplástico que sustancialmente no absorba, reaccione o afecte de otro modo negativamente la
25 oxibutinina u otros excipientes o componentes utilizados en la composición de oxibutinina no ocluida 5. Son ejemplos de material termoplástico que puede ser usado para la primera capa de polímero 14 copolímeros de acrilonitrilo metilacrilato modificados de caucho nitrilo. Tales materiales se divulgan, por ejemplo, en la Pat. USA N° 3.426.102, y se venden comercialmente bajo la marca comercial BAREX®. Otro polímero termoplástico que se puede usar como primera capa de polímero, es un polímero o
30 copolímero de polietileno. Los ejemplos de polímeros de polietileno adecuados incluyen entre otros, el polietileno de baja densidad (LDPE) y el polietileno de baja densidad lineal (LLDPE).

El grosor de la primera capa de polímero 14 puede ser de aproximadamente 0,0127 mm (0,5 mil.) a 0,0635 mm (2,5 mil.), de preferencia de aproximadamente 0,0191 mm (0,75 mil.) a 0,0381 mm (1,5 mil.), y aún más preferiblemente de aproximadamente 0,0254 mm (1,0 mil.) a 0,0381 mm (1,5 mil.). Aunque se
35 pueden emplear grosores mayores o menores, la primera capa de polímero 14 no debe ser tan fina que comprometa sus propiedades de permeabilidad y estabilidad, ni tan gruesa como para que afecte negativamente a sus propiedades de autosellado y envasado.

La primera capa de polímero 14 va adherida o sujeta a la capa de lámina metálica 10, que puede ser aluminio o papel metalizado, por cualquier técnica conocida. Se prefiere la unión por termofusión o una
40 capa adhesiva 12. El uso de una capa adhesiva 12 se prefiere para conseguir unas propiedades de mayor resistencia al desgarro, que son deseables para crear un envasado resistente/ a prueba de niños.

Los adhesivos adecuados que pueden utilizarse para pegar o unir la primera capa de polímero 14 a la capa de lámina metálica 10 incluyen, entre otros, los uretanos y los copolímeros de etileno/ ácido acrílico. Otros ejemplos de materiales adhesivos adecuados vienen descritos en las Patentes USA N° 4.359.506 y
45 5.268.209. El adhesivo 12 debe ser seleccionado de forma que cree una unión destructiva entre la capa de lámina metálica 10 y la primera capa de polímero 14. El adhesivo puede ser aplicado a la lámina metálica y secado con un grosor que de preferencia no debe superar los 0,0254 mm (1 mil.), y hallarse de preferencia en un rango de aproximadamente 0,0076 mm (0,3 mil.) a 0,0191 mm (0,75 mil.).

La capa de lámina de metal 10 puede tener un grosor de aproximadamente 0,0051 mm (0,20 mil.) a 0,0127 mm (0,50 mil.), de preferencia de aproximadamente 0,0064 mm (0,25 mil.) a 0,0102 mm (0,40 mil.).

El laminado empleado en la presente invención puede comprender capas adicionales entre la primera capa de polímero 14 y la capa de lámina metálica 10 y/o sobre la superficie exterior o externa de la capa de lámina metálica 10. Las capas adicionales pueden proporcionar resistencia y estabilidad
55 suplementarias al dispositivo 1. Una realización de la presente invención incluye una capa externa adicional, como una capa de papel o polimérica que permita la impresión o grabado de indicaciones en la superficie externa del dispositivo.

Ejemplos de composiciones de oxibutinina no ocluida 5 que pueden ser utilizadas en la presente invención se describen en la Patente USA N° 7.179.483 y en particular en los ejemplos 3-21. Ejemplos adicionales
60 de composiciones de oxibutinina no ocluidas que pueden utilizarse en la presente invención se describen en la Patente USA N° 7.425.340.

Una realización de la presente invención está diseñada para el uso con una composición de gel de oxibutinina no ocluida, de preferencia un gel de cloruro de oxibutinina. El gel comprende oxibutinina o una sal farmacéuticamente aceptable de ella, un disolvente y un agente espesante.

5 La oxibutinina está presente en el gel en una cantidad de aproximadamente un 2% a un 20% del peso total del gel, de preferencia aproximadamente del 4% al 15% del peso total del gel, y aún más preferiblemente de aproximadamente el 8% al 12% del peso total del gel.

10 El disolvente debe constituir por lo menos el 50% del peso total del gel, de preferencia por lo menos el 60% o más del peso total del gel, y aún más preferiblemente por lo menos el 70% o más del peso total del gel. El disolvente es un disolvente orgánico, o una mezcla de agua y un disolvente orgánico. El disolvente orgánico se debe ser inocuo al ser aplicado a la piel humana, y tener un punto de ebullición relativamente bajo, es decir, inferior a 100°C, para permitir una rápida evaporación cuando el gel es aplicado a la piel de un paciente. Los ejemplos de disolventes orgánicos útiles en la creación de geles para su uso con la presente invención incluyen los hidrocarburos C1 a C6, de preferencia alcoholes C1 a C6, tales como metanol, etanol, alcohol isopropílico, alcohol bencílico, propanol y mezclas de ellos. Si se usa una mezcla de agua: disolvente orgánico como disolvente para el gel de oxibutinina, la relación de agua a disolvente orgánico debe estar en el rango de aproximadamente 1:2 a 1:20, de preferencia de aproximadamente 1:3 a 1:12 y más preferiblemente de aproximadamente 1:5 a 1:10.

20 En la presente invención se emplea una composición de gel de oxibutinina no ocluida que constituye por lo menos el 50% del peso total del gel de un disolvente orgánico volátil, de preferencia por lo menos el 60% o más del peso total del gel de un disolvente orgánico volátil, y aún más preferible por lo menos un 65% o más del peso total del gel de un disolvente orgánico volátil.

25 El agente espesante puede ser un compuesto de elevado peso molecular que actúe produciendo una formulación de solución o tipo suspensión semisólida, viscosa. El agente espesante puede ser hidrófobo o hidrófilo, y en general es un polímero. Los ejemplos de agentes espesantes adecuados para su uso en la presente invención pueden incluir los polímeros sintéticos, los polímeros vinílicos, los polímeros celulósicos, los agentes gelificantes naturales y mezclas de ellos. En una realización de la presente invención, el agente espesante debe tener una viscosidad de aproximadamente de 1.000 cps a 500.000 cps, de preferencia de 5.000 cps a 250 cps y aún más preferiblemente aproximadamente de 10.000 cps a 100.000 cps cuando se prepara una solución acuosa al 2% del agente espesante.

30 Los ejemplos de polímeros sintéticos que pueden ser utilizados como agentes espesantes incluyen los ácidos poliacrílicos o poli(1-carboxietileno), carboxipolimetilenos preparados a partir de ácido acrílico reticulado con éteres alílicos de (polialquil) sacarosa o pentaeritriol (ej. CARBOPOL® 940/941/980/981/1342/1382 y polímeros carbomeros tales como carbomer 934P/974P), polímeros de acrilato de sodio (ej. AQUAKEEP™ J-550/J-400), otros ácidos policarboxílicos y polímeros de acrilato de alquilo (ej. PEMULEN®).

Los ejemplos de los polímeros vinílicos que pueden ser usados como agentes espesantes incluyen los polímeros carboxivinílicos, polivinil pirrolodona, el alcohol polivinílico, el éter metil polivinílico, el éter polivinílico y los polivinil sulfonatos.

40 Los ejemplos de polímeros celulósicos que pueden ser utilizados como agentes espesantes incluyen la hidroxipropil celulosa, la hidroxipropilmetil celulosa, la hidroxipropiletil celulosa, la hidroxipropilbutil celulosa, la hidroxipropilpentil celulosa, la hidroxietil celulosa, la etilcelulosa, la carboximetil celulosa y la celulosa acetato.

45 Los ejemplos de agentes gelificantes naturales que pueden ser usados como agentes espesantes incluyen el dextrano, la goma de guar, el tragacanto, la goma de xantano, el alginato sódico, el pectinato sódico, la goma de acacia, el musgo irlandés, la goma karaya, la goma de guayaco, la goma de algarrobo, etc., mientras que entre los compuestos naturales de elevado peso molecular se incluyen entre otros, diversas proteínas, como caseína, gelatina, colágeno, albúmina (ej. albúmina sérica humana), globulina, fibrina, etc. y diversos carbohidratos tales como celulosa, dextrina, pectina, almidones, agar, manano y mezclas de los anteriores.

50 Compuestos adicionales que pueden ser utilizados como agentes espesantes son compuestos de polietileno (ej. polietilenglicol, etc.), polisacáridos (ej., polisucrosa, poliglucosa, polilactosa, etc.) y sus sales, ésteres del ácido acrílico, polímero de alcoxibutinina (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 magnesio coloidal (que puede ser útil como estabilizador del gel conjuntamente con otro agente gelificante) y vaselina.

60 La cantidad de agente espesante empleado en un gel para su uso en la presente invención puede variar dependiendo del resultado específico que se deba conseguir. No obstante, en un aspecto, la cantidad de agente gelificante puede ser de aproximadamente un 05% a un 10 %, de preferencia aproximadamente 0,1% a 5 % en peso, y más preferiblemente de aproximadamente 0,1 % a 3 % del peso total de la composición de oxibutinina no ocluida.

ES 2 650 611 T3

La cantidad de agente espesante empleado en la composición de oxibutinina no ocluida debe conferir una viscosidad a la composición de oxibutinina no ocluida de aproximadamente 1.000 cps a 200.000 cps, de preferencia de aproximadamente 2.500 cps a 100.000 cps y aún más preferiblemente de aproximadamente 5.000 cps a 75.000 cps.

5 Una composición de gel de oxibutinina no ocluida útil en la presente invención puede comprender también opcionalmente hasta aproximadamente 10 % en peso de un agente lipofílico o hidrofóbico, que puede servir como emoliente o antiirritante. Los emolientes y antiirritantes adecuados para su uso en la presente invención pueden incluir entre otros agentes lipofílicos, como materiales grasos, tales como ácidos grasos de aproximadamente de 12 a 20 átomos de carbono, ésteres de ácidos grasos con aproximadamente 12 a 10 20 átomos de carbono en la molécula de ácido graso, vaselina, aceites minerales y aceites vegetales como el aceite de soja, el aceite de sésamo, el aceite de almendras, el gel de aloe vera, el glicerol y la alantoína.

Una composición de gel de oxibutinina no ocluida útil en la presente invención puede comprender también un agente regulador de pH. El agente regulador de pH puede ayudar a reducir la irritación y/o colaborar a 15 obtener una gelificación adecuada. Ejemplos de algunos agentes reguladores de pH que pueden usarse incluyen entre otros, aminas orgánicas (ej., metilamina, etilamina, di/ trialquilaminas, alcanolaminas, dialcanolaminas, trietanolamina), ácido carbónico, ácido acético, ácido oxálico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido succínico o ácido fosfórico, sus sales sódicas o potásicas, ácido clorhídrico, hidróxido sódico, hidróxido amónico, hidróxido potásico y mezclas de ellos. El pH de la composición de gel de 20 oxibutinina no ocluida debe ser de aproximadamente 4 a 11, de preferencia de aproximadamente 4,5 a 9, y más preferiblemente de aproximadamente 5 a 7.

La composición de gel de oxibutinina no ocluida que puede ser usada en la presente invención puede comprender además ayudas convencionales de procesado y estéticas, como agentes quelantes, 25 surfactantes, potenciadores de permeabilidad, conservantes, agentes antimicrobianos, agentes antibacterianos, antioxidantes, lubricantes y mezclas de cualquiera de los precedentes. Una explicación más detallada de esas ayudas convencionales de procesado y estéticas puede encontrarse en la Patente USA N° 7.179.483.

El dispositivo para conservar y administrar una composición tópica de oxibutinina no ocluida, preparada de acuerdo con la presente invención debe impedir que la composición tópica de oxibutinina no ocluida se 30 degrade al conservarse por lo menos un año, y de preferencia dos años o más. Por ejemplo, cuando se llena el dispositivo con la composición de oxibutinina no ocluida y se sella puede ser conservado durante 26 semanas, 52 semanas, 104 semanas o más sin mostrar ningún efecto adverso en la composición de oxibutinina no ocluida, como la pérdida sustancial de disolvente, el cambio sustancial en el pH o la degradación de la oxibutinina. Tras la conservación, el dispositivo debe también poder resistir una presión de por lo menos 137,90 kPa (20 libras, 9,07 kg), de preferencia de por lo menos 204,84 kPa (30 libras, 35 13,60 kg) y aún más preferiblemente de por lo menos 344,74 kPa (50 libras, 22,67 kg) sin estallar.

La presente invención permitirá que la composición tópica de oxibutinina no ocluida sea conservada a 25°C y 60% de humedad relativa durante veintiséis (26) semanas. Tras su conservación durante 26 40 semanas en el dispositivo sellado, la composición de oxibutinina no ocluida debe presentar los parámetros descritos en la TABLA 1.

TABLA 1

Parámetro	Preferido	Más preferido	Mayormente preferido
Contenido Oxibutinina	90-110% del etiquetado	90-110% del etiquetado	90-110% del etiquetado
PCGE	NMT 0,2%	NMT 0,15%	NMT 0,1%
PCGA	NMT 2,0%	NMT 1,0%	NMT 0,5%
Individual Desconocido	NMT 0,2%	NMT 0,175%	NMT 0,15%
Total Desconocido	NMT 1,0%	NMT 0,75%	NMT 0,5%
Disolvente	NMT 20% cambio	NMT 15% cambio	NMT 10% cambio
pH	NMT 1 cambio en pH	NMT 0,75 cambio en pH	NMT 0,5 cambio en pH

NMT es Not More Than (No Más De)

ES 2 650 611 T3

PCGE es éster etílico del ácido fenilciclohexil glicólico, conocido también como etilfenil ciclohexil glicolato, ácido ciclohexilfenil glicólico, y éster etílico del ácido ciclohexil mandélico.

PCGA es USP Oxybutynin Related Compound A (Compuesto A relacionado con oxibutinina en la USP), conocido también como ácido fenilciclohexil glicólico, ácido ciclohexil mandélico, oxibutacida, CHMA.

- 5 Respecto a los cambios en el disolvente, la anterior TABLA 1 indica que el cambio en el disolvente tras la conservación no debe ser una variación superior al 20%, 15% o 10% de la cantidad inicial de disolvente. Esto significa que si la cantidad inicial de disolvente era de 100 mg de etanol, tras la conservación en las condiciones y el tiempo adecuado, la cantidad de disolvente no debe ser inferior a 80 mg, 85 mg o 90 mg respectivamente. De forma similar, respecto al cambio en el pH, si el pH inicial de la composición tópica de oxibutinina no ocluida era de 6, tras la conservación el pH no debería ser inferior a 5 y no superior a 7
- 10 según el criterio NMT 1 pH, y no ser inferior a 5,5 o superior a 6,5 según el criterio NMT 0,5 pH.

- Otra realización de la presente invención permitirá que la composición tópica de oxibutinina no ocluida sea conservada a 25°C y 60% de humedad relativa durante cincuenta y dos (52) semanas. Tras su conservación durante 52 semanas en el dispositivo sellado, la composición de oxibutinina no ocluida debe
- 15 presentar los parámetros descritos en la TABLA 2

TABLA 2

Parámetro	Preferido	Más preferido	Mayormente preferido
Contenido Oxibutinina	90-110% del etiquetado	90-110% del etiquetado	90-110% del etiquetado
PCGE	NMT 0,2%	NMT 0,17%	NMT 0,15%
PCGA	NMT 2,0%	NMT 1,7%	NMT 1,0%
Individual Desconocido	NMT 0,2%	NMT 0,18%	NMT 0,16%
Total Desconocido	NMT 1,0%	NMT 0,80%	NMT 0,65%
Disolvente	NMT 20% cambio	NMT 15% cambio	NMT 10% cambio
pH	NMT 1 cambio en pH	NMT 0,75 cambio en pH	NMT 0,5 cambio en pH

- Otra realización de la presente invención permitirá que la composición tópica de oxibutinina no ocluida sea conservada a 25°C 60% de humedad relativa durante ciento cuatro (104) semanas. Tras su almacenamiento durante 104 semanas en el dispositivo sellado, la composición de oxibutinina no ocluida debe presentar los parámetros descritos en la TABLA 2.
- 20

- Otra realización de la presente invención permitirá que la composición tópica de oxibutinina no ocluida sea conservada a 40°C y 75% de humedad relativa durante trece (13) semanas. Tras la conservación durante 13 semanas en el dispositivo sellado, la composición de oxibutinina no ocluida debe presentar los parámetros descritos en la TABLA 3.
- 25

TABLA 3

Parámetro	Preferido	Más preferido	Mayormente preferido
Contenido Oxibutinina	90-110% del etiquetado	90-110% del etiquetado	90-110% del etiquetado
PCGE	NMT 0,2%	NMT 0,15%	NMT 0,1%

ES 2 650 611 T3

PCGA	NMT 2,0%	NMT 1,0%	NMT 0,5%
Individual Desconocido	NMT 0,2%	NMT 0,175%	NMT 0,15%
Total Desconocido	NMT 1,0%	NMT 0,75%	NMT 0,5%
Disolvente	NMT 20% cambio	NMT 15% cambio	NMT 10% cambio
PH	NMT 1 cambio en pH	NMT 0,75 cambio en pH	NMT 0,5 cambio en pH

5 Una realización adicional de la presente invención permitirá que la composición tópica de oxibutinina no ocluida sea conservada a 40°C y 75% de humedad relativa durante veintiséis (26 semanas). Tras la conservación durante 26 semanas en el dispositivo sellado, la composición de oxibutinina no ocluida debe presentar los parámetros descritos en la TABLA 4.

TABLA 4

Parámetro	Preferido	Más preferido	Mayormente preferido
Contenido Oxibutinina	90-110% del etiquetado	90-110% del etiquetado	90-110% del etiquetado
PCGE	NMT 0,2%	NMT 0,17%	NMT 0,15%
PCGA	NMT 2,0%	NMT 1,7%	NMT 1,0%
Individual Desconocido	NMT 0,2%	NMT 0,18%	NMT 0,16%
Total Desconocido	NMT 1,0%	NMT 0,80%	NMT 0,65%
Disolvente	NMT 20% cambio	NMT 15% cambio	NMT 10% cambio
pH	NMT 1 cambio en pH	NMT 0,75 cambio en pH	NMT 0,5 cambio en pH

10 Debido al elevado contenido de disolvente de las composiciones de oxibutinina no ocluidas utilizadas en la presente invención, hay una posibilidad de que material procedente del laminado que forma el dispositivo pueda desprenderse del laminado y pasar a la composición de oxibutinina no ocluida. Este efecto de lixiviación no es deseable y debe ser contenido al mínimo o eliminado completamente. Para evitar la lixiviación no deseada de compuestos del laminado a la composición de oxibutinina no ocluida, el laminado debe ser seleccionado de forma que con la conservación del dispositivo llenado y sellado, la cantidad total de materiales lixiviados no sea superior al 1 % del peso total de la composición de oxibutinina no ocluida. Y lo que es más importante, tras la conservación del dispositivo llenado y sellado, ningún material lixiviado individual debe superar los límites aceptables de ingesta diaria establecidos por la United States Food and Drug Administration.

20 Una realización de la presente invención, como un dispositivo LLDPE, hará que la concentración de lixiviado total en la composición de oxibutinina no ocluida, tras su conservación en un dispositivo llenado y sellado, durante 52 semanas a 25°C y 60% de humedad relativa no sea superior a 300 ppm, de preferencia no más de 200 ppm y más preferiblemente no más de 150 ppm.

Otra realización de la presente invención, como un dispositivo LLDPE, hará que la concentración de lixiviado total en la composición de oxibutinina no ocluida, tras su conservación en un dispositivo llenado y sellado durante 104 semanas a 25°C y 60% de humedad relativa no sea superior a 300 ppm, de

preferencia no más de 200 ppm y más preferiblemente no más de 150 ppm.

Otra realización de la presente invención, como un dispositivo BAREX®, hará que la concentración de lixiviado total en la composición de oxibutinina no ocluida, tras su conservación en un dispositivo llenado o sellado durante 52 semanas a 25°C y 60% de humedad relativa no sea superior a 100 ppm, de preferencia no más de 50 ppm y más preferiblemente no más de 25 ppm.

Otra realización más de la presente invención, como un dispositivo BAREX®, hará que la concentración de lixiviado total en la composición de oxibutinina no ocluida, tras su conservación en un dispositivo llenado y sellado durante 104 semanas a 25°C y 60% de humedad relativa, no sea superior a 100 ppm, de preferencia no más de 50 ppm y más preferiblemente no más de 25 ppm.

La determinación de los materiales "lixiviables" se realiza procediendo primero a un estudio de extracción sobre muestras del laminado, y muestras de la primera capa de polímero del laminado (14), para identificar potenciales componentes lixiviables. Una vez identificados los potenciales componentes lixiviables, el dispositivo de envasado y administración se llena con una dosis apropiada de la composición de oxibutinina no ocluida y se sella. El dispositivo llenado y sellado se conserva a 25 °C y 60% de humedad relativa durante el periodo de tiempo requerido. Tras la conservación, se abre el dispositivo y se analiza la composición de oxibutinina no ocluida aplicando una técnica analítica apropiada, como la cromatografía de líquidos de alto rendimiento (HPLC).

El estudio de extracción inicial para determinar los potenciales componentes lixiviables puede realizarse colocando una muestra del laminado y/o una muestra de la primera capa de polímeros en un aparato de extracción Soxhlet o una botella abierta, junto con un disolvente adecuado, como alcohol, agua o mezclas de alcohol y agua. El disolvente es analizado entonces por cromatografía de gases/espectroscopia de masas (GCMS); cromatografía de líquidos de alto rendimiento (HPLC) o cromatografía de líquidos/espectroscopia de masas (LCMS) para determinar la identidad de cualquier potencial compuesto lixiviable.

La presente invención está también relacionada con un dispositivo como se define en las reivindicaciones, para su uso en un método para tratar a pacientes humanos aquejados de vejiga hiperactiva, comprendiendo dicho método los pasos de: a) proporcionar el dispositivo de conservación y administración tal como se define en las reivindicaciones, comprendiendo una dosis única o diaria de una composición de oxibutinina no ocluida para un paciente humano; b) dispensar la dosis única o diaria de la composición de oxibutinina del dispositivo de conservación y administración; y c) aplicar la dosis única o diaria de la composición de oxibutinina en la piel del paciente humano, abdomen, muslos, brazos o una combinación de lo anterior.

El dispositivo de conservación y administración empleado en el método descrito más arriba puede ser un sobre o bolsita como se ha descrito previamente, y se prepara con un material laminado que comprende, de dentro afuera, una primera capa de polímero (14), un adhesivo (12) y una capa de lámina metálica (10); donde la capa de adhesivo (12) adhiere la primera capa de polímero (14) a la capa de lámina metálica (10).

La composición de oxibutinina no ocluida se dispensa del dispositivo de almacenamiento y administración abriendo o rompiendo el sellado de por lo menos una parte de uno de los bordes sellados del dispositivo, y aplicando presión a un extremo del dispositivo opuesto a la parte abierta o no sellada para forzar el contenido del depósito fuera del mismo. Una vez dispensada la composición de oxibutinina no ocluida del depósito del dispositivo reivindicado, éste debe ser desechado.

La composición de oxibutinina no ocluida 5 empleada en el método descrito más arriba puede ser un gel, una crema o una loción, como se ha descrito previamente. En una realización del método de la presente invención se emplea un gel de oxibutinina que comprende oxibutinina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, un disolvente y un agente espesante como se ha descrito antes. La cantidad de composición de oxibutinina no ocluida en el dispositivo para la dosis única o diaria debe comprender aproximadamente de 0,25 gramos a 5 gramos, de los cuales aproximadamente del 3% al 15 % del peso total de la composición es oxibutinina.

Descripción de las realizaciones preferentes

Lo siguiente se presenta solo como ejemplo, y en modo alguno pretende ser limitante.

Ejemplo 1 (Gel de oxibutinina al 10%)

Se preparó un gel de cloruro de oxibutinina no ocluido con la siguiente composición.

Componente	% en peso	Gramos por dosis
Cloruro de oxibutinina	10,0	0,100
Agua purificada, USP	10,5	0,105

ES 2 650 611 T3

Alcohol, USP	73,3	0,733
Glicerina, USP	1,0	0,010
Solución de hidróxido sódico, 2N	3,2	0,032
Hidroxipropilcelulosa, (KLUCEL® HF)	NF2,0	0,020
Total	100	1,0

5 La anterior composición fue preparada mezclando el alcohol, el cloruro de oxibutinina y la glicerina, en un mezclador revestido durante aproximadamente 5 minutos. KLUCEL® HF fue añadido lentamente mientras se seguía mezclando. El agua y la solución de hidróxido sódico se añaden para obtener un pH de aproximadamente 6. Después de añadir todos los ingredientes, el mezclado prosiguió durante de 1,5 a 3 horas. La temperatura del mezclador se mantuvo entre 15-35°C.

Ejemplo 2 (Gel de oxibutinina al 4,4%)

Se preparó un gel de cloruro de oxibutinina no ocluido de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, para obtener la siguiente composición:

Componente	% en peso	Gramos por dosis
Cloruro de oxibutinina	4,40	0,132
Agua purificada, USP	18,0	0,540
Alcohol, USP	73,3	2,199
Glicerina, USP	1,0	0,030
Solución de hidróxido sódico, 2N	1,3	0,039
Hidroxipropilcelulosa, (KLUCEL® HF)	NF2,0	0,060
Total	100	3,0

10

Ejemplo 3 (Gel de oxibutinina al 13,2%)

Se preparó un gel de hidrocloreuro de oxibutinina según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, para obtener la siguiente composición:

Componente	% en peso	Gramos por dosis
Cloruro de oxibutinina	13,2	0,132
Agua purificada, USP	5,90	0,059
Alcohol, USP	73,3	0,733
Glicerina, USP	1,0	0,010

ES 2 650 611 T3

Solución de hidróxido sódico, 2N	4,6	0,046
Hidroxipropilcelulosa, (KLUCEL® HF)	NF2,0	0,020
Total	100	1,0

Ejemplo 4

5 Se preparó un dispositivo de acuerdo con la presente invención utilizando un laminado BAREX® con la siguiente composición desde dentro (contacto con oxibutinina) hacia fuera del dispositivo 0,0381 mm (1,5 mil.)

BAREX®/adhesivo/0,0089 mm (0,35 mil.) lámina de aluminio /8lb LDPE/papel blanco 26lb CIS. La resina BAREX® es un copolímero de acrilonitrilo-metil acrilato. El laminado BAREX® estaba disponible comercialmente de Graphic Packaging International, Inc. de Shaumburg, IL, EE UU, con el nombre de LC FLEX N° 81920 (anteriormente S-6037).

10 Una máquina envasadora Klockner LA-160 fue dispuesta utilizando un solo rollo del laminado BAREX®. El laminado tenía 12 pulgadas (30,48 cm) de ancho y fue cortado en dos mitades. Las dos mitades fueron colocadas juntas de forma que los lados de resina BAREX® de las dos mitades quedaran uno frente a otro. Las dos partes de 6 pulgadas (15,24 cm) fueron entonces selladas juntas para formar tres tiras de bolsitas de 3 lados.

15 El gel del cloruro de oxibutinina del Ejemplo 1 fue introducido en cada bolsita utilizando bombas dosificadoras de precisión ajustables individualmente (una para cada tira). Las bombas fueron preparadas aplicando nitrógeno a presión al recipiente de presión/conservación. Tras la preparación, cada bomba introdujo aproximadamente 1 gramo del gel de cloruro de oxibutinina del Ejemplo 1 en cada depósito de las bolsas de 3 lados. El lado final de cada bolsita fue entonces termosellado. Las tres bolsitas fueron
20 entonces separadas y cortadas en bolsitas individuales.

La velocidad de ciclo o banda y las temperaturas de sellado dependerán de las máquinas y el equipo utilizados. En este Ejemplo, se aplicó una temperatura de sellado longitudinal de aproximadamente 150°C (145-155°C), una temperatura de sellado transversal de aproximadamente 150°C (145-155°C) y una velocidad de ciclo de 30-50 ciclos por minuto.

25 Las bolsitas de 1 g preparadas en este Ejemplo fueron comprobadas utilizando un banco de pruebas motorizado, que comprimió lentamente las bolsitas entre dos rodillos. Las bolsitas de 1 g soportaron 206,84 y 344,74 kPa (30 y 50 libras, 13,60 y 22,67 kg) de presión sin estallar.

30 Las bolsitas preparadas en este Ejemplo fueron sometidas también a tests de estabilidad a 25°C y 60% de humedad relativa durante por lo menos 26 y 52 semanas, y 40°C y 75% de humedad relativa durante por lo menos 13 y 26 semanas. Las muestras presentaron una estabilidad que cumplía los valores preferidos, más preferidos y mayormente preferidos contenidos en las anteriores TABLAS 1-4.

Ejemplo 5

35 Se preparó un dispositivo de acuerdo con la presente invención utilizando un laminado BAREX® que tenía la siguiente composición desde dentro (contacto de oxibutinina) hacia fuera: 0,031 mm (1,5 mil.) BAREX®/adhesivo/0,0089 mm (0,35 mil.) lámina de aluminio/8lb LDPE/papel blanco 26lb CIS. La resina BAREX® es un copolímero de acrilonitrilo metil acrilato. El laminado BAREX® fue obtenido comercialmente de Graphic Packaging International, Inc. de Shaumburg, IL, EE UU, bajo el nombre de LC FLEX N° 81920 (anteriormente S-6037).

40 Se prepararon bolsitas de 1 gramo utilizando la composición de cloruro de oxibutinina del Ejemplo 1 según el procedimiento descrito en el Ejemplo 4, aplicando una temperatura de termosellado longitudinal de 165-180°C, una temperatura de termosellado transversal de 165-180°C y una velocidad de ciclo de 50-60 ciclos por minuto.

45 Las bolsitas de 1 g preparadas en este Ejemplo fueron comprobadas utilizando un banco de pruebas motorizado que comprimió lentamente las bolsitas entre dos rodillos. Las bolsitas de 1 g soportaron 206,84 kPa (30 libras, 13,60 kg) de presión sin estallar.

Ejemplo 6

50 Se preparó un dispositivo de acuerdo con la presente invención, utilizando un laminado LLDPE que tenía la siguiente composición desde dentro del dispositivo (contacto con oxibutinina) hacia fuera: resina LLDPE/ EAA (copolímero etileno/ ácido acrílico) /lámina de aluminio de 0,0089 mm (0,35 mil.) /mezcla de resina primacor blanca/primer (iniciador) extrusión base-agua/proceso de tratamiento patentado/ poliéster. El laminado LLDPE se obtuvo comercialmente de Alcoa Flexible Packaging de Richmond, VA con el

ES 2 650 611 T3

nombre de PHARMA POUCH PP 1312.

Se prepararon bolsitas de 1 gramo utilizando la composición de cloruro de oxibutinina del Ejemplo 1, de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 4, con una temperatura de termosellado longitudinal de aproximadamente 130°C (125-135°C), una temperatura de termosellado transversal de aproximadamente 130°C (125-135°C) y una velocidad de ciclo de aproximadamente 23 (20-26) ciclos por minuto.

Las bolsitas de 1 g preparadas en este Ejemplo fueron comprobadas utilizando un banco de pruebas motorizado que comprimió lentamente las bolsitas entre dos rodillos. Las bolsitas de 1 g soportaron 344,74 kPa (50 libras, 22,67 kg) de presión sin estallar.

- 10 Las bolsitas preparadas en este Ejemplo fueron sometidas también a tests de estabilidad a 25°C y 60% de humedad relativa durante por lo menos 26 y 52 semanas, y 40°C y 75% de humedad relativa durante por lo menos 13 y 26 semanas. Las muestras presentaron una estabilidad que cumplía los valores preferidos, más preferidos y mayormente preferidos contenidos en las anteriores TABLAS 1-4.

Ejemplo 7

- 15 Se preparó un dispositivo de acuerdo con la presente invención utilizando un laminado LLDPE que tenía la siguiente composición desde dentro del dispositivo (contacto con oxibutinina) hacia fuera: resina LLDPE/EAA (copolímero etileno/ácido acrílico) /lámina de aluminio 0,0089 mm (0,35 mil.) /mezcla de resina primacor blanca/iniciador extrusión base agua/proceso de tratamiento patentado/ poliéster. El laminado LLDPE fue obtenido comercialmente de Alcoa Flexible Packaging de Richmond, VA con el nombre PHARMA POUCH PP 1312.

- 20 Se prepararon bolsitas de 3 gramos utilizando la composición de cloruro de oxibutinina del Ejemplo 2, según el procedimiento descrito en el Ejemplo 5, excepto empleando una temperatura de termosellado longitudinal de aproximadamente 185°C (180-190°C), una temperatura de termosellado transversal de aproximadamente 185°C (180-190°C) y una velocidad de ciclo de aproximadamente 50 (45-55) ciclos por minuto.

Las bolsitas de 3 g preparadas en este Ejemplo fueron comprobadas utilizando un banco de pruebas motorizado que comprimió lentamente las bolsitas entre dos rodillos. Las bolsitas de 3 g soportaron 689,48 kPa (100 libras, 45,35 kg) de presión sin estallar.

Ejemplo 8

- 30 Se preparó un dispositivo de acuerdo con la presente invención utilizando un laminado LLDPE que tenía la siguiente composición desde dentro del dispositivo (contacto con oxibutinina) hacia fuera: resina LLDPE/EAA (copolímero etileno/ácido acrílico) / lámina de aluminio 0,0089 mm (0,35 mil.) /mezcla de resina primacor blanca/ iniciador de extrusión base agua/ proceso de tratamiento patentado/poliéster. El laminado LLDPE fue obtenido comercialmente de Alcoa Flexible Packaging de Richmond, VA con el nombre PHARMA POUCH 1312.

- 35 Se prepararon bolsitas de 1 gramo utilizando la composición de cloruro de oxibutinina del Ejemplo 3 según el procedimiento descrito en el Ejemplo 5, exceptuando la aplicación de una temperatura de sellado longitudinal de aproximadamente 155°C (150-160°C), una temperatura de termosellado transversal de aproximadamente 190°C (185-195°C) y una velocidad de ciclo de aproximadamente 23 (20-26) ciclos por minuto.

Las bolsitas de 1 g preparadas en este Ejemplo fueron comprobadas utilizando un banco de pruebas motorizado que comprimió lentamente las bolsitas entre dos rodillos. Las bolsitas de 1 g soportaron 344,74 kPa (50 libras, 22,67 kg) de presión sin estallar.

Comparativa Ejemplo 1

- 45 Se preparó un dispositivo no de acuerdo con la presente invención utilizando un laminado LDPE de 0,0508 mm (2 mil.) obtenido de Tekni-Plex Inc. de Flemington, NJ. El laminado tenía la siguiente composición desde dentro del dispositivo (contacto con oxibutinina) hacia fuera: LDPE 2 mil/10,0# copolímero etileno – ácido acrílico/lámina de aluminio 0,0089 mm (0,35 mil.)/LDPE10,0# / papel CIS 26#. Todos los intentos de crear una bolsita de gel de cloruro de oxibutinina tópico dieron como resultado bolsitas con fugas.

Ejemplo 9

- 55 Se realizó con un producto un estudio de lixiviación como se describe en el Ejemplo 4. En la primera parte del estudio muestras del laminado BAREX® y muestras de copolímero de acrilonitrilo metil acrilato fueron expuestas a Soxhlet agresivo y extracciones de botella abierta utilizando cuatro sistemas de disolvente distintos: 1) etanol de 190 pruebas (grado HPLC); 2) 85% de etanol de 190 pruebas (grado HPLC) y 15% de agua desionizada nanopure; 3) isopropanol (grado HPLC) y 4) agua desionizada nanopure. Los extractos del laminado total y el copolímero de acrilonitrilo metil acrilato fueron analizados por GCMS, HPLC y LC/MS. En base al test de extracción fueron identificados los siguientes compuestos como

componentes potencialmente lixiviables:

Lauril alcohol;

Lauril acrilato;

Nonilfenol;

5 Dioctil maleato;

Dioctil fumarato;

Butil estearato; y

Tris nonil fenil fosfato

10 El estudio de extracción identificó también nonil fenil fosfato como potencial lixiviable, pero posteriormente se determinó que ese compuesto era generado como un artefacto de la oxidación hidrolítica del tris nonil fenil fosfato durante el análisis.

15 Las bolsitas de 1 gramo preparadas de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 4 fueron conservadas a 25°C y 60% de humedad relativa durante 122 semanas. Tras la conservación, el contenido de una bolsita fue transferido a un frasco de vidrio para escintilación y se añadieron aproximadamente 2 g de acetonitrilo al mezclador vórtex. Se prepararon muestras por triplicado y se analizaron mediante GCMS. Los resultados del test GCMS indicaron que el gel conservado contenía:

menos de 1 ppm de lauril alcohol;

menos de 1 ppm de lauril acrilato;

menos de 1 ppm de nonil fenol;

20 menos de 1 ppm de dioctil maleato;

menos de 1 ppm de dioctil fumarato; y

menos de 1 ppm de butil estearato.

Debido a la inestabilidad térmica del tris nonil fenil fosfato, la muestra agitada con vórtex fue analizada también por HPLC y se observó que contenía menos de 1 ppm de tris nonil fenil fosfato.

25 Las bolsitas de 1 gramo preparadas de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 4 fueron conservadas a 25°C y 60% de humedad relativa durante 63 y 65 semanas. Tras la conservación, el contenido de una bolsita fue transferido a un frasco de vidrio para escintilación y se añadieron aproximadamente 2 g de acetonitrilo al mezclador vórtex. Se prepararon nuevamente muestras por triplicado y se analizaron con GCMS. Los resultados del test GCMS indicaron que el gel conservado contenía:

30 menos de 1 ppm de lauril alcohol;

menos de 1 ppm de lauril acrilato;

menos de 1 ppm de dioctil maleato;

menos de 1 ppm de dioctil fumarato; y

35 menos de 1 ppm de butil estearato.

El análisis GCMS indicó también que el gel conservado durante 63 y 65 semanas contenía entre menos de 1 ppm y 6,46 ppm de nonil fenol. Específicamente, los tests de la muestra de 63 semanas dieron unos valores de 1,12 ppm, 1,32 ppm y menos de 1 ppm de nonil fenol, y los tests de la muestra de 65 semanas dieron unos valores de 6,46 ppm, 4,23 ppm y 4,68 ppm.

40 La muestra agitada con vórtex fue también analizada mediante HPLC y se observó que contenía menos de 1 ppm de tris nonil fenil fosfato.

Ejemplo 10

Se realizó un estudio de lixiviación en un producto como se describe en el Ejemplo 6. En la primera parte del estudio, muestras del laminado PHARMA POUCH PP1312 y muestras del polímero LLDPE fueron expuestas a Soxhlet agresivo y extracciones de botella abierta utilizando cuatro sistemas de disolvente distintos: 1) etanol de 190 pruebas (grado HPLC); 2) 85% de etanol de 190 pruebas (grado HPLC) y 15% de agua desionizada nanopure; 3) isopropanol (grado HPLC) y 4) agua desionizada nanopure. Los extractos del laminado completo y del polímero LLDPE fueron analizados mediante GCMS, HPLC y LC/MS. En base a los tests de extracción fueron identificados los siguientes compuestos como potenciales

50 componentes lixiviables:

-Erucamida (Z-docos-13-enamida) (CAS#112-84-5);

ES 2 650 611 T3

-*tris*-2,4-di-*terc*-butilfenil fosfato (CAS# 6683-19-8) (IRGAFOS 168 fosfato que es un producto de oxidación de Irgafos 168 del que se sabe que es usado por Alcoa como antioxidante);

-*tris*-2,4-di-*terc*-butilfenil fosfito (CAS# 31570-04-4) (IRGAFOS 168); y

-Octadecil 3-(3,5-di-*terc*-butil-4-hidroxifenil) propionato (CAS# 2082-79- 3) (IRGANOX1076 del que se sabe también que es usado por Alcoa como antioxidante).

5

Bolsitas de 1 gramo preparadas de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 6 fueron conservadas a 25°C y 60% de humedad relativa durante 121 semanas, 104 semanas y 99 semanas. Tras la conservación, el contenido de una bolsita fue transferido a un vial de centelleo de vidrio y se añadieron aproximadamente 2 g de acetonitrilo al mezclador vórtex. Se prepararon muestras por triplicado y se analizaron mediante HPLC y LCMS, y se observó que contenían los siguientes lixivados:

10

Muestra	Erucamida	IRGAFOS168 Fosfato	IRGANOX 1076
121 semanas	26,0 ppm	102,1 ppm	10,82 ppm
121 semanas	23,1 ppm	60,0 ppm	8,06 ppm
121 semanas	21,1 ppm	104,3 ppm	9,59 ppm
104 semanas	23,2 ppm	109,1 ppm	8,61 ppm
104 semanas	17,1 ppm	102,3 ppm	9,55 ppm
104 semanas	29,1 ppm	121,5 ppm	11,50 ppm
99 semanas	16,3 ppm	100,1 ppm	12,81 ppm
99 semanas	21,3 ppm	85,7 ppm	9,37 ppm
99 semanas	23,6 ppm	95,8 ppm	8,96 ppm
media	22,3 ppm	97,9 ppm	9,9 ppm

Aunque IRGAFOS 168 fue señalado en el estudio de extracción como un potencial lixiviable, solo fue medido su producto de oxidación IRGAFOS 168 fosfato debido a la baja estabilidad del IRGAFOS 168 en solución y su rápida conversión a IRGAFOS 168 fosfato.

15

El término "comprendiendo", como se utiliza en las siguientes reivindicaciones es un término transicional abierto que pretende incluir elementos adicionales no mencionados específicamente en la reivindicación. El término "compuesto esencialmente" como se usa en las siguientes reivindicaciones es una frase transicional parcialmente cerrada, y pretende incluir los elementos mencionados más todo elemento no especificado que no afecte materialmente a las características básicas y novedosas de la reivindicación.

20

Por ejemplo, una capa exterior sobre los laminados divulgados que está grabada o impresa con detalles sería incluida en el significado de "compuesto esencialmente", incluso si no es mencionado específicamente. El término "compuesto por", como se utiliza en las siguientes reivindicaciones, pretende indicar que la reivindicación queda restringida a los elementos mencionados.

25

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo para conservar y administrar una solución tópica de oxibutinina no ocluida comprendiendo:
- 5 a) Una composición tópica de oxibutinina no ocluida comprendiendo:
- (a) una cantidad de oxibutinina terapéuticamente activa;
- (b) un agente espesante seleccionado del grupo compuesto por polímeros sintéticos, polímeros vinílicos, polímeros celulósicos, agentes gelificantes naturales, compuestos de polietileno, polisacáridos, ésteres de ácido acrílico, polímeros de alcoxibutinina, polímeros de óxido de polietileno, poliéteres, succinato de
- 10 gelatina, silicato de aluminio magnesio coloidal, vaselina y mezclas de los anteriores; y
- (c) 50% o más del peso de la solución tópica de oxibutinina no ocluida de un disolvente seleccionado del grupo compuesto por hidrocarburos C1-C6, agua y mezclas de los anteriores;
- b) un depósito para la composición tópica de oxibutinina no ocluida;
- c) un laminado rodeando el depósito y la composición tópica de oxibutinina no ocluida, comprendiendo;
- 15 i) un primer polímero que está en contacto con la composición tópica de oxibutinina no ocluida; y
- ii) una lámina metálica pegada a la primera capa de polímero; y
- d) una muesca o marca parcial del laminado que rodea el depósito y la composición tópica de oxibutinina no ocluida, donde la muesca o marca parcial facilita la apertura del dispositivo para dispensar la composición tópica de oxibutinina no ocluida del dispositivo; y
- 20 donde el dispositivo puede soportar 206,84 kPa (30 libras, 13,60 kg) de presión sin estallar al ser comprimido entre dos rodillos de un banco de pruebas motorizado, y cuando el dispositivo es conservado a 25 °C y 60% de humedad relativa durante veintiséis semanas la composición tópica de oxibutinina no ocluida no contiene más de un 0,2% de éster etílico del ácido fenilciclohexil glicólico (PCGE); no más de un 2,0% de ácido fenilciclohexil glicólico (PCGA) y no hay más de un 20% de cambio en el contenido de
- 25 disolvente.
2. El dispositivo de la reivindicación 1 donde el laminado comprende además una capa adhesiva entre la primera capa de polímero y la lámina metálica para pegar la lámina metálica a la primera capa de polímero.
3. El dispositivo de la reivindicación 1 donde el laminado comprende además una capa adicional para grabar o imprimir información descriptiva.
- 30 4. El dispositivo de la reivindicación 1 donde la composición tópica de oxibutinina no ocluida es un gel, una crema o una loción.
5. El dispositivo de la reivindicación 4 donde la composición tópica de oxibutinina no ocluida es un gel.
- 35 6. El dispositivo de la reivindicación 1 donde la composición tópica de oxibutinina no ocluida comprende aproximadamente de un 2% a un 20% del peso total de la composición de oxibutinina.
7. El dispositivo como se define en la reivindicación 1 donde la oxibutinina es cloruro de oxibutinina.
8. El dispositivo de la reivindicación 1 donde el disolvente comprende por lo menos un 60% del peso total de la composición.
9. El dispositivo de la reivindicación 1 que puede soportar 344,74 kPa (50 libras, 22,67 kg) de presión sin estallar.
- 40 10. El dispositivo de la reivindicación 1 que puede soportar 689,48 kPa (100 libras, 45,35 kg) de presión sin estallar.
11. El dispositivo de la reivindicación 1 donde tras conservación a 25° C y 60% de humedad relativa durante cincuenta y dos semanas, la composición tópica de oxibutinina no ocluida no contiene más de un 0,17% de PCGE; no más de un 1,7% de PCGA y no hay más de un 15% de cambio en el contenido de
- 45 disolvente.
12. El dispositivo de la reivindicación 11 donde tras conservación a 25° C y 60% de humedad relativa durante cincuenta y dos semanas, la composición tópica de oxibutinina no ocluida no contiene más de un 0,15% de PCGE; no más de un 1,0% de PCGA y no hay más de un 10% de cambio en el contenido de
- 50 disolvente.
13. El dispositivo de la reivindicación 1 donde tras conservación a 40° C y 75% de humedad relativa durante trece semanas, la composición tópica de oxibutinina no ocluida no contiene más de un 0,15% de PCGE; no más de un 1,0% de PCGA y no hay más de un 15% de cambio en el contenido de disolvente.

14. El dispositivo de la reivindicación 13 donde tras conservación a 40° C y 75% de humedad relativa durante trece semanas, la composición tópica de oxibutinina no ocluida no contiene más de un 0,10% de PCGE; no más de un 0,50% de PCGA y no hay más de un 10% de cambio en el contenido de disolvente.
- 5 15. El dispositivo de la reivindicación 1 donde tras conservación a 40° C y 75% de humedad relativa durante veintiséis semanas, la composición tópica de oxibutinina no ocluida no contiene más de un 0,17% de PCGE; no más de un 1,7% de PCGA y no hay más de un 15% de cambio en el contenido de disolvente.
- 10 16. El dispositivo de la reivindicación 15 donde tras conservación a 40° C y 75% de humedad relativa durante veintiséis semanas, la composición tópica de oxibutinina no ocluida no contiene más de un 0,15% de PCGE; no más de un 1,0% de PCGA y no hay más de un 10% de cambio en el contenido de disolvente.
17. El dispositivo de la reivindicación 1 donde el depósito se forma sellando por lo menos un borde del laminado.
- 15 18. El dispositivo de la reivindicación 17 donde el depósito se forma sellando más de un borde del laminado.
19. El dispositivo de la reivindicación 17 donde el sellado es un sellado destructivo.
20. El dispositivo de la reivindicación 1 donde la composición tópica de oxibutinina no ocluida tiene un pH de aproximadamente de 4,5 a aproximadamente 9, y comprende:
- 20 i) de aproximadamente el 2% al 20% del peso de la composición tópica de oxibutinina no ocluida de oxibutinina;
- ii) de aproximadamente el 0,05% al 10% del peso de la composición tópica de oxibutinina no ocluida del agente espesante; y
- iii) 50% o más del peso de la composición tópica de oxibutinina no ocluida del disolvente;
- 25 donde el depósito se crea mediante por lo menos un sellado destructivo del laminado; y
- 30 donde el dispositivo puede soportar 344,74 kPa (50 libras, 22,67 kg) de presión sin estallar al ser comprimido entre dos rodillos de un banco de pruebas motorizado; donde cuando el dispositivo es conservado a 25 °C y 60% de humedad relativa durante veintiséis semanas, la composición tópica de oxibutinina no ocluida no contiene más de un 0,15% de éster etílico del ácido fenilciclohexil glicólico (PCGE), no más de un 1,00% de ácido fenilciclohexil glicólico (PCGA), no hay un cambio superior al 15% en el contenido de disolvente, y un cambio no superior al 0,75 en el pH; y donde cuando el dispositivo es conservado durante trece semanas a 40°C y 75% de humedad relativa, la composición tópica de oxibutinina no ocluida no contiene más de un 0,15% de PCGE, no más de un 1,00% de PCGA, no hay un cambio superior al 15% en el contenido de disolvente, ni un cambio superior al 0,75 en el pH.
- 35 21. El dispositivo según la reivindicación 1 o 20 para su uso en un método para tratar a pacientes humanos aquejados de vejiga hiperactiva, comprendiendo dicho método los pasos de
- a) proporcionar el dispositivo de conservación y administración tal como viene definido en la reivindicación 1 o 20 para un ser humano;
- b) dispensar una dosis única o diaria de la composición de oxibutinina del dispositivo; y
- 40 c) aplicar la dosis única o diaria de la composición de oxibutinina en la superficie de la piel del paciente humano.
22. El dispositivo de cualquiera de las reivindicaciones 1-20, donde la composición tópica de oxibutinina no ocluida no incluye un elemento de soporte.
- 45 23. El dispositivo de cualquiera de las reivindicaciones 1-22, donde el disolvente se selecciona del grupo compuesto por agua, metanol, etanol, alcohol isopropílico, alcohol bencílico, propanol y mezclas de los anteriores.
24. El dispositivo de cualquiera de las reivindicaciones 1-22, donde el agente espesante se selecciona del grupo compuesto por:
- 50 a) polímeros sintéticos seleccionados del grupo compuesto por ácidos poliacrílicos, poli(1-carboxietileno), carboxipolimetileno preparados a partir del ácido acrílico reticulado con éteres alílicos de (polialquil) sacarosa o pentaeritritol, polímeros carbómeros, polímeros de acrilato sódico, otros ácidos policarboxílicos, polímeros de alquil acrilato y mezclas de los anteriores;
- b) polímeros vinílicos seleccionados del grupo compuesto por polímeros de carboxivinilo, polivinil pirrolidona, alcohol polivinílico, polivinil metil éter, polivinil éter, polivinil sulfonatos y mezclas de los
- 55 anteriores;

ES 2 650 611 T3

- c) polímeros celulósicos seleccionados del grupo compuesto por hidroxipropil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa, hidroxipropiletil celulosa, hidroxipropilbutil celulosa, hidroxipropilpentil celulosa, hidroxietil celulosa, etil celulosa, carboximetil celulosa, celulosa acetato y mezclas de los anteriores;
- 5 d) agentes gelificantes naturales seleccionados del grupo compuesto por dextrano, goma guar, tragacanto, goma xantano, alginato sódico, pectinato sódico, goma acacia, musgo irlandés, goma karaya, goma de guayaco, goma de algarrobo, etc., mientras que los compuestos naturales de elevado peso molecular incluyen, entre otros, varias proteínas, como caseína, gelatina, colágeno, albúmina (ej. albúmina de suero humano), globulina, fibrina, etc. y varios carbohidratos como celulosa, dextrina, pectina, almidones, agar, manano y mezclas de los anteriores;
- 10 e) compuestos de polietileno seleccionados del grupo consistente en polietilenglicoles;
- f) polisacáridos seleccionados del grupo compuesto por polisucrosa, poliglucosa, polilactosa y mezclas de los anteriores;
- g) polímeros de alcoxibutinina seleccionados del grupo compuesto por copolímeros de polioxietileno / polioxipropileno;
- 15 h) polímeros de óxido de polietileno, poliéteres, gelatina succinato, silicato de aluminio magnesio coloidal, vaselina y mezclas de los anteriores; y
- e) mezclas de los anteriores
25. Una composición tópica de oxibutinina no ocluida administrada por un dispositivo tal como se define en la reivindicación 1 o 20 comprendiendo:
- 20 i) una cantidad de oxibutinina terapéuticamente efectiva;
- ii) un agente espesante seleccionado del grupo compuesto por polímeros sintéticos, polímeros vinílicos, polímeros celulósicos, agentes gelificantes naturales, compuestos de polietileno, polisacáridos, ésteres del ácido acrílico, polímeros de alcoxibutinina, polímeros de óxido de polietileno, poliéteres, succinato de gelatina, silicato de aluminio magnesio coloidal, vaselina y mezclas de los anteriores; y
- 25 iii) 50% o más del peso de la composición tópica de oxibutinina no ocluida de un disolvente seleccionado del grupo compuesto por hidrocarburos C₁-C₆, agua y mezclas de los mismos; para su uso en un método para tratar a pacientes humanos aquejados de vejiga hiperactiva, donde la composición tópica de oxibutinina no ocluida es administrada a un ser humano;
- comprendiendo el método los pasos de:
- 30 a) dispensar una dosis única o diaria de la composición de oxibutinina del dispositivo; y
- b) aplicar la dosis única o diaria de composición de oxibutinina en la superficie de la piel del paciente humano.

35

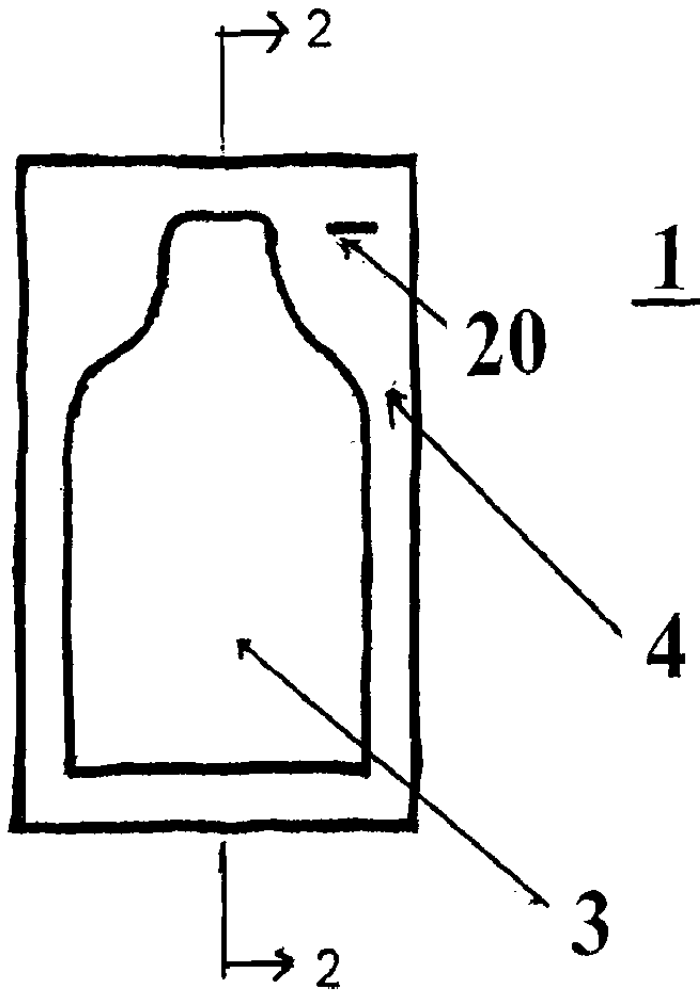


FIGURA 1

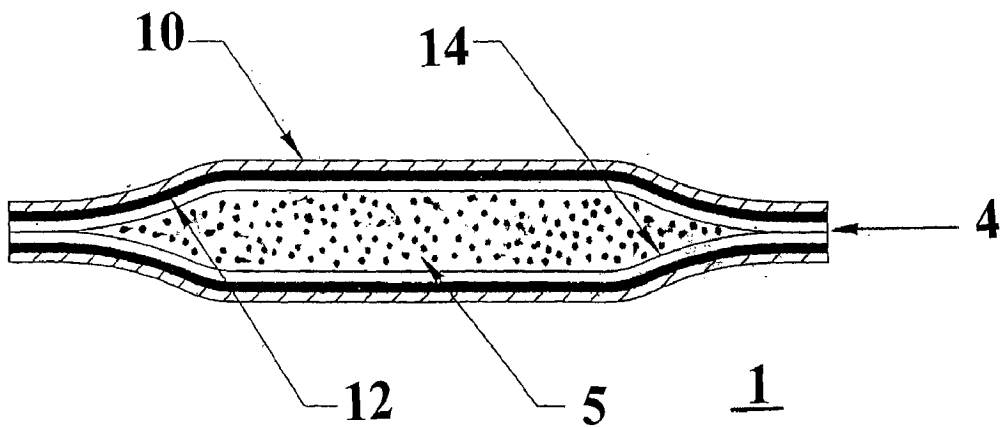


FIGURA 2