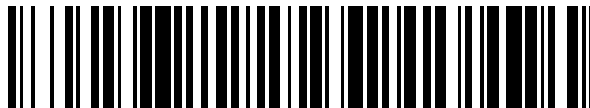


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 721 513**

51 Int. Cl.:

A61K 9/06 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

A61K 31/216 (2006.01)

A61K 8/85 (2006.01)

A45D 40/00 (2006.01)

A45D 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.05.2010** E 17195548 (7)

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.04.2019** EP 3287122

54 Título: **Método para tratar vejigas hiperactivas y un dispositivo para el almacenamiento y la 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:

01.08.2019

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 2 721 513 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

Método para tratar vejigas hiperactivas y un dispositivo para el almacenamiento y la administración de composiciones tópicas de oxibutinina

5

CAMPO TÉCNICO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a un sistema de envasado para almacenar y administrar composiciones tópicas de oxibutinina. Más específicamente, la presente invención se refiere a un dispositivo para almacenar y administrar una composición de oxibutinina no ocluida, tal como geles, cremas y lociones. El dispositivo puede dimensionarse para almacenar dosis únicas o múltiples de la composición tópica de oxibutinina, que pueden usarse para tratar pacientes con vejiga hiperactiva.

10

Cabe señalar que el alcance de la invención se define por las reivindicaciones. Cualquier referencia en la descripción a los métodos de tratamiento se refiere a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para su uso en el tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia (o diagnóstico).

15

Además, un centipoise es la centésima parte de un poise, o un milipascal de segundo (mPa·s) en unidades del SI (1 cP = 10⁻³ Pa·s = 1 mPa·s).

20

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

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 prepararse como una base libre, o como una sal farmacéuticamente aceptable, tal la sal de cloruro. La oxibutinina se metaboliza en desetiloxibutinina, que se cree que tiene una actividad farmacológica similar a la de la oxibutinina.

25

30

La oxibutinina se ha comercializado en forma de jarabes orales, comprimidos de liberación inmediata, comprimidos osmóticos de liberación controlada y parches transdérmicos. Se divulgan ejemplos de formulaciones de oxibutinina de liberación controlada orales en las patentes de Estados Unidos número 5.674.895; 5.912.268; 6.262.115 y 6.919.092. Se sabe que la administración oral de oxibutinina causa diversos efectos secundarios adversos. El principal efecto secundario adverso es la boca seca, sin embargo, se han comunicado efectos adversos tales como dolor abdominal, sequedad de las membranas mucosas nasales y sinusales, estreñimiento, diarrea, náuseas, somnolencia, mareo, alteraciones de la micción, aumento del volumen residual post-vaaciado y retención urinaria.

35

Se ha descubierto que la incidencia de eventos adversos puede reducirse mediante la administración transdérmica de oxibutinina. Los parches de oxibutinina transdérmica se describen, por ejemplo, en las patentes de Estados Unidos número 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 de Estados Unidos número 7.029.694; 7.194.483 y 7.425.340. Se ha informado de que la administración transdérmica de oxibutinina da como resultado una relación oxibutinina:desetiloxibutinina en plasma reducida, en comparación con la administración oral de oxibutinina. Esta relación reducida de oxibutinina:desetiloxibutinina a través de la administración transdérmica da como resultado menos eventos adversos.

40

45

Aunque los parches transdérmicos de oxibutinina y las composiciones tópicas no ocluidas se conocen 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 almacenar y administrar composiciones tópicas no ocluidas de oxibutinina ha resultado problemático. Específicamente, el dispositivo de almacenamiento y administración ha de proporcionar una dosis precisa y 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. Con respecto a la estabilidad, el dispositivo debe evitar que la composición tópica de oxibutinina no ocluida se degrade con el tiempo, reaccione con los materiales que forman el dispositivo y se filtre o penetre a través del dispositivo.

50

55

La estabilidad de las composiciones tópicas no ocluidas de oxibutinina presenta además muchos problemas especiales, porque las composiciones tópicas no ocluidas de oxibutinina a menudo contienen un elevado contenido

de disolvente, es decir, agua o alcohol. El elevado contenido de disolvente puede promover reacciones con los materiales que forman el dispositivo de almacenamiento y administración. El disolvente puede también evaporarse, filtrarse y/o penetrar desde el dispositivo de almacenamiento y administración en el tiempo, dando como resultado de este modo un menor flujo en la piel cuando la composición tópica no ocluida de oxibutinina se administra y se aplica a la piel de un paciente.

Pueden producirse complicaciones adicionales de estabilidad cuando se emplea 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 reacciones adicionales no deseadas con los materiales que forman el dispositivo de almacenamiento y administración.

Un dispositivo para el almacenamiento 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 expulsada accidental o prematuramente del dispositivo. Por ejemplo, el dispositivo puede ser exprimido, aplastado o comprimido de forma involuntaria durante el almacenamiento o el transporte hasta el paciente. El dispositivo debe resistir esas fuerzas compresivas accidentales sin reventar, pero permitir al paciente abrir y dispensar fácilmente la composición de oxibutinina no ocluida.

En la técnica se describen recipiente para productos cosméticos y farmacéuticos tales como almohadillas de alcohol, parches transdérmicos y perfumes. Por ejemplo, el documento WO 90/05683 describe una bolsa termosellada que puede utilizarse para almacenar materiales cosméticos y farmacéuticos, en la que las capas de la bolsa pueden separarse para permitir el acceso al material almacenado sin tocar el material almacenado. 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.

Otro recipiente se divulga en el documento WO 85/03275, que describe un recipiente para un dispositivo para una preparación de alcohol, que emplea una almohadilla de retención de líquido intercalada entre dos capas impermeables a los líquidos. Se indican otros recipientes flexibles en el documento GB 515.876, así como en las patentes de Estados Unidos número 4.998.621, 5.268.209, 5.400.808, 6.326.069, y 6.905.016. Estos sistemas de recipiente anteriores emplean estructuras de soporte para los materiales almacenados.

Ninguno de estos recipientes anteriores sugiere su uso con una composición tópica de oxibutinina no ocluida, y lo que es más importante, una forma de superar los problemas de estabilidad, resistencia y duración encontrados cuando se prepara un dispositivo para almacenar y administrar una composición tópica de oxibutinina no ocluida.

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

Un objeto adicional de la presente invención es proporcionar un dispositivo para almacenar 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.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar un dispositivo para almacenar y administrar una composición tópica de oxibutinina no ocluida, que sea fuerte, duradero y resistente para evitar roturas y salidas no deseadas y accidentales a una presión de al menos 137,90 kPa (20 libras), preferiblemente al menos 172,37 kPa (25 libras) y mucho más preferiblemente al menos 206,84 kPa (30 libras) de presión o más.

Aún un objeto adicional de la presente invención es proporcionar un dispositivo para almacenar y administrar una composición tópica de oxibutinina no ocluida que sea de fácil fabricación y carente de todo mecanismo de soporte estructural rígido.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar un dispositivo para almacenar 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.

Aún otro objeto de la presente invención es proporcionar un dispositivo para tratar pacientes humanos que padecen vejiga hiperactiva, proporcionando a un paciente una dosis única o diaria de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición tópica de oxibutinina no ocluida, en un dispositivo de almacenamiento flexible, extrayendo o dispensando la dosis única o diaria de la composición de oxibutinina no ocluida del dispositivo de almacenamiento

flexible, y aplicando por vía tópica la dosis única o diaria de la composición de oxibutinina no ocluida a la piel del paciente.

Estos y otros objetivos de la presente invención se harán evidentes a partir de una revisión de la memoria
5 descriptiva adjunta.

El documento US 2003/147926 divulga composiciones y métodos para administrar oxibutinina minimizando al mismo tiempo la incidencia y/o la gravedad de las experiencias adversas de fármacos asociadas con la terapia con oxibutinina.

10

El documento US 7.425.340 divulga una composición tópica transdérmica que incluye agentes anticolinérgicos, tales como oxibutinina, un compuesto que contiene urea y un sistema portador.

El documento US 2003/091620 divulga un sistema de administración transdérmica de fármacos, que incluye un
15 polímero, un fármaco y una cantidad de una sal de amonio cuaternario que es suficiente para actuar como un potenciador de la penetración.

RESUMEN DE LA INVENCION

20 La presente invención, como se define en las reivindicaciones, cumple los objetos anteriores y otros, creando un dispositivo o un envase flexible, tal como una bolsa o sobre que está formado por un material laminado que comprende, de dentro a fuera, una primera capa de polímero, una capa adhesiva y una capa de lámina metálica, en 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,

25 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 forma de realización de la presente invención comprenderá además una capa de impresión externa que permitirá que el dispositivo se imprima o se le grave información descriptiva, decorativa y/o instructiva.

30 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 polietileno y polímeros o copolímeros de base acrílica, tal como un acrilato de metilo o ácido acrílico.

35 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 almacenada en el dispositivo. La lámina metálica debe prevenir también la permeación de materiales del entorno externo a la composición de oxibutinina no ocluida. Un ejemplo de lámina metálica útil es aluminio con un espesor de aproximadamente 0,0051 mm (0,20 mil) a aproximadamente 0,0127 mm (0,5 mil).

40

El sistema de envasado reivindicado se prepara 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 un aspecto de la presente invención, las etapas de formar el depósito y sellar el dispositivo se realizan por termosellado.

45

El sistema de envasado reivindicado puede prepararse también plegando el laminado, por lo que la primera capa de polímero entrará en contacto opuesto, sellando dos de los bordes abiertos de la estructura doblada, creando de este modo 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.

50

Después de preparar el sistema de envasado reivindicado, es decir, lleno 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 al menos un año, preferiblemente 18 meses, mucho más preferiblemente 24 meses o más. El sistema de envasado preparado final preparado debe permitir también a un paciente que requiera terapia con oxibutinina abrir fácilmente el dispositivo y dispensar una dosis precisa y uniforme de la composición de oxibutinina
55 oxibutinina para administración tópica. La apertura del sistema de envasado preparado por parte del paciente puede facilitarse haciendo una muesca o ranurando parcialmente en una sección de uno de los bordes sellados.

BREVE DESCRIPCION DE LOS DIBUJOS

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

La Figura 2 es una vista en sección transversal de la forma de 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 INVENCION

La invención se define en las reivindicaciones. Como se usa en el presente documento, los términos "dispositivo" y "recipiente" son intercambiables, y se definen ampliamente en referencia a cualquier sistema de envasado flexible, tal como un sobre o bolsa, diseñados para contener, almacenar y transportar una cantidad precisa y reproducible de una composición tópica de oxibutinina no ocluida. En la presente invención, el dispositivo o recipiente 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 un aspecto de la presente divulgación, el dispositivo o recipiente puede contener de 0,25 g a 5 gramos de un gel de oxibutinina tópico no ocluido, en donde del 3% al 15% del peso total del gel es oxibutinina.

Como se usa en el presente documento, el término "oxibutinina" se refiere a oxibutinina en su forma de base libre, así como a sales farmacéuticamente aceptables de la misma. También incluye mezclas racémicas o formas isoméricas purificadas de la base libre y sales farmacéuticamente aceptables de la misma.

El término "tópico" 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 necesita terapia con oxibutinina. Los ejemplos de composiciones tópicas incluyen, pero sin limitación, geles, lociones y cremas.

El término "no ocluido", como se usa en el presente documento, se refiere a una composición aplicada en la piel sin el uso de una estructura de soporte. En otras palabras, una composición tópica no ocluida se aplica directamente sobre la piel en forma libre, que es suficiente para realizar una administración transdérmica de la oxibutinina sin utilizar una estructura de soporte, tal como un elemento de refuerzo utilizado típicamente para los parches transdérmicos.

Con referencia 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. Se prefieren formas uniformes, tales como cuadrados, rectángulos, círculos y formas ovaladas, 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.

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 contener 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.

El sellado de los bordes del dispositivo 1 puede realizarse por calor, ultrasonidos, láser o adhesivo y similares. En un aspecto de la presente divulgación se emplea un mecanismo de autosellado (es decir, capaz de formar una unión estable entre dos superficies opuestas del mismo material sin el uso de un adhesivo). Un ejemplo de un mecanismo de autosellado aceptable es el termosellado. El sello puede ser un sello destructivo, lo que significa que el sello debe formar un enlace cuya fuerza es igual o superior a la fuerza de enlace del enlace que une las capas del laminado.

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 se saca del dispositivo sellado o acabado 1 con una presión inferior a 137,89 kPa (20 libras). Un sellado aceptable debería soportar una presión de al menos 206,84 kPa (30 libras) y mucho más preferiblemente

al menos 344,70 kPa (50 libras) sin estallar. Una forma de realización de la presente invención puede resistir de 137,89 a 689,45 kPa (de 20 a 100 libras) de presión sin estallar, preferiblemente 172,37 a 551,57 kPa (de 25 a 80 libras) de presión sin estallar, y mucho más preferiblemente de 206,84 a 517,1 kPa (de 30 a 75 libras) de presión sin estallar. Estas presiones simulan el efecto de las presiones experimentadas durante la manipulación y envasado
5 rutinario y el uso del paciente.

El laminado utilizado en la preparación de la presente invención comprende 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
10 sustancialmente no absorba, reaccione o afecte de otro modo negativamente la oxibutinina u otros excipientes o componentes utilizados en la composición de oxibutinina no ocluida 5. Son ejemplos de material termoplástico que puede usarse para la primera capa de polímero 14 copolímeros de acrilonitrilo metilacrilato modificados de caucho nitrilo. Dichos materiales se divulgan, por ejemplo, en la patente de Estados Unidos número 3.426.102, y se venden comercialmente bajo la marca comercial BAREX®. Otro polímero termoplástico que se puede usar como la primera
15 capa de polímero, es un polímero o copolímero de polietileno. Los ejemplos de polímeros de polietileno adecuados incluyen, pero sin limitación, polietileno de baja densidad (LDPE) y polietileno de baja densidad lineal (LLDPE).

El espesor de la primera capa de polímero 14 puede ser de aproximadamente 0,0127 mm a aproximadamente 0,0635 mm (de aproximadamente 0,5 mil a aproximadamente 2,5 mil), más preferiblemente de aproximadamente
20 0,0191 mm a aproximadamente 0,0381 mm (de aproximadamente 0,75 mil a aproximadamente 1,5 mil), e incluso más preferiblemente de aproximadamente 0,0254 mm a aproximadamente 0,0381 mm (de aproximadamente 1,0 mil a aproximadamente 1,5 mil). Aunque se pueden emplear espesores 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 se adhiere o se fija a la capa de lámina metálica 10, tal como papel de aluminio, por cualquier técnica conocida. Se prefiere la unión por termofusión o una capa adhesiva 12. Se prefiere el uso de una capa adhesiva 12 para conseguir unas propiedades de mayor resistencia al desgarro, que son deseables para crear un envasado resistente/a prueba de niños.
25

Los adhesivos adecuados que pueden utilizarse para adherir o unir la primera capa de polímero 14 a la capa de lámina metálica 10 incluyen, pero sin limitación, uretanos y los copolímeros de etileno/ácido acrílico. Otros ejemplos de materiales adhesivos adecuados se describen en las patentes de Estados Unidos número 4.359.506 y 5.268.209. El adhesivo 12 debe seleccionarse de forma que cree una unión destructiva entre la capa de lámina metálica 10 y la
30 primera capa de polímero 14. El adhesivo puede aplicarse a la lámina metálica y secarse con un espesor que, preferiblemente, no debe exceder de aproximadamente 0,0254 mm (1 mil), y preferiblemente, está en un intervalo de aproximadamente 0,0076 mm (0,3 mil) a 0,0191 mm (0,75 mil).
35

La capa de lámina de metal 10 puede tener un espesor de aproximadamente 0,0051 mm (0,20 mil) a 0,0127 mm (0,50 mil), preferiblemente de aproximadamente 0,0635 mm (0,25 mil) a aproximadamente 0,0102 mm (0,40 mil).
40

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 adicionales al dispositivo 1. Una forma de
45 realización de la presente invención incluye una capa externa adicional, tal como una capa de papel o polimérica que permita la impresión o grabado de indicaciones en la superficie externa del dispositivo.

Los ejemplos de una composición de oxibutinina no ocluida 5 que pueden usarse en la presente invención se describen en la patente de Estados Unidos número 7.179.483 y en particular en los ejemplos 3-21. Ejemplos
50 adicionales de composiciones de oxibutinina no ocluidas que pueden usarse en la presente invención se describen en la patente de Estados Unidos número 7.425.340.

Una forma de realización de la presente invención está diseñada para su uso con una composición de gel de oxibutinina no ocluida, preferiblemente un gel de cloruro de oxibutinina. El gel comprende oxibutinina o una sal
55 farmacéuticamente aceptable de la misma, un disolvente y un agente espesante.

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

El disolvente debe comprender al menos el 50% del peso total del gel, preferiblemente al menos el 60% o más del peso total del gel, y mucho más preferiblemente al menos el 70% o más del peso total del gel. El disolvente es un hidrocarburo C₁-C₆, o una mezcla de agua y un disolvente orgánico. El disolvente orgánico debe ser seguro cuando se 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 disolventes de hidrocarburo C₁-C₆ son preferiblemente alcoholes C₁-C₆, tales como metanol, etanol, alcohol isopropílico, alcohol bencílico, propanol y mezclas de los mismos. Si se emplea una mezcla de agua:disolvente orgánico como disolvente para el gel de oxibutinina, la relación de agua con respecto al disolvente orgánico debe variar de aproximadamente 1:2 a 1:20, preferiblemente de aproximadamente 1:3 a 1:12 y mucho más preferiblemente de aproximadamente 1:5 a 1:10.

La presente invención emplea una composición de gel de oxibutinina no ocluida que comprende al menos el 50% del peso total del gel de un disolvente orgánico volátil, preferiblemente al menos el 60% o más del peso total del gel de un disolvente orgánico volátil, y mucho más preferiblemente al menos el 65% o más basado en el peso total del gel de un disolvente orgánico volátil.

El agente espesante puede ser un compuesto de elevado peso molecular que actúe produciendo una solución viscosa semisólida o formulación de tipo suspensión. 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 polímeros sintéticos, polímeros vinílicos, polímeros celulósicos, agentes gelificantes de origen natural y mezclas de los anteriores. En una forma de realización de la presente invención, el agente espesante debe tener una viscosidad de aproximadamente de 1.000 cps a 500.000 cps, preferiblemente 5.000 cps a 250 cps y mucho más preferiblemente de aproximadamente 10.000 cps a 100.000 cps cuando se prepara una solución acuosa al 2% del agente espesante.

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

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

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

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

Los compuestos adicionales que pueden usarse como agentes espesantes son compuestos de polietileno (por ejemplo, polietilenglicol, etc.), polisacáridos (por ejemplo, polisacarosa, poliglucosa, polilactosa, etc.) y sales de los mismos, ésteres del ácido acrílico, polímero de alcoxibutinina (por ejemplo, copolímeros de polioxi-etileno/polioxi-propileno tal 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 junto con otro agente gelificante) y vaselina.

La cantidad de agente espesante empleada en un gel para su uso con la presente invención puede variar dependiendo del resultado específico a conseguir. Sin embargo, la cantidad de agente gelificante es del 0,05% al 10%, preferiblemente de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 5% en peso y mucho más preferiblemente de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 3% en peso basado en el peso total de la composición de oxibutinina no ocluida.

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

5

Una composición de gel de oxibutinina no ocluida útil en la presente invención también puede comprender opcionalmente hasta aproximadamente el 10% en peso de un agente lipófilo o hidrófobo, que puede servir como emoliente o antiirritante. Los emolientes y antiirritantes adecuados para su uso en la presente invención pueden incluir agentes lipófilos tales como, pero sin limitación, materiales grasos tales como alcoholes grasos de aproximadamente 12 a 20 átomos de carbono, ésteres de ácidos grasos que tienen aproximadamente 12 a 20 átomos de carbono en el resto de ácidos grasos, vaselina, aceites minerales y aceites vegetales tales como aceite de soja, aceite de sésamo, aceite de almendra, gel de aloe vera, glicerol y alantoína.

10

Una composición de gel de oxibutinina no ocluida útil en la presente invención también puede comprender un agente de ajuste de pH. El agente de ajuste del pH puede ayudar a reducir la irritación y/o ayudar a obtener una gelificación adecuada. Los ejemplos de algunos agentes de ajuste del pH que se pueden usar incluyen, pero sin limitación, aminas orgánicas (por ejemplo, metilamina, etilamina, di/trialquilaminas, alcanolaminas, dialcanolaminas, trietanolamina), ácido carbónico, ácido acético, ácido oxálico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido succínico o ácido fosfórico, sales de sodio o potasio de los mismos, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio, hidróxido de amonio, hidróxido de potasio y mezclas de los mismos. El pH de la composición de gel de oxibutinina no ocluida debe ser de aproximadamente 4 a aproximadamente 11, preferiblemente de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 9 y mucho más preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 7.

15

20

La composición de gel de oxibutinina no ocluida que se puede usar en la presente invención puede comprender además ayudas estéticas y de procesamiento convencionales tales como agentes quelantes, tensioactivos, potenciadores de la permeación, conservantes, agentes antimicrobianos, agentes antibacterianos, antioxidantes, lubricantes y mezclas de cualquier de los anteriores. Un análisis más detallado de estos auxiliares estéticos y de procesamiento convencionales se puede encontrar en la patente de Estados Unidos número 7.179.483.

25

30

El dispositivo para almacenar y administrar una composición tópica de oxibutinina no ocluida preparada de acuerdo con la presente invención debe evitar que la composición tópica de oxibutinina no ocluida se degrade cuando se almacena durante al menos un año, preferiblemente dos años o más. Por ejemplo, el dispositivo cuando se llena con la composición de oxibutinina no ocluida y se sella, puede almacenarse durante 26 semanas, 52 semanas, 104 semanas o más sin mostrar ningún efecto adverso sobre la composición de oxibutinina no ocluida, tal como una pérdida substancial de disolvente, cambio substancial en el pH o degradación de la oxibutinina. Después del almacenamiento, el dispositivo también debe poder soportar una presión de al menos 206,84 kPa (30 libras) y mucho más preferiblemente de al menos 344,7 kPa (50 libras) sin estallar.

35

La presente invención permitirá que la composición tópica de oxibutinina no ocluida se almacene a 25°C y al 60% de humedad relativa durante veintiséis (26) semanas. Después del almacenamiento durante 26 semanas en el sistema de envasado reindicado sellado, la composición de oxibutinina no ocluida debe mostrar los parámetros descritos en la TABLA 1.

40

TABLA 1

Parámetro	Preferido	Más preferido	Mucho más preferido
Contenido de 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% de cambio	NMT 15% de cambio	NMT 10% de cambio
pH	NMT 1 pH de cambio	NMT 0,75 pH de cambio	NMT 0,5 pH de cambio

45

NMT no más de

PCGE es el éster etílico del ácido fenilciclohexilglicólico, también conocido como glicolato de etilfenilciclohexilo, ácido ciclohexilfenilglicólico y éster etílico del ácido ciclohexilmandélico.

50

PCGA es el compuesto A relacionado con oxibutinina USP, también conocido como ácido fenilciclohexilglicólico, ácido ciclohexilmélico, oxibutacida, CHMA.

Con respecto al cambio en el disolvente, la TABLA 1 anterior indica que el cambio en el disolvente después del almacenamiento no debe variar en más del 20%, 15% o el 10% de la cantidad inicial de disolvente. Esto significa que, si la cantidad inicial de disolvente fue de 100 mg de etanol, después del almacenamiento en el tiempo y las condiciones apropiadas, la cantidad de disolvente no debe ser inferior a 80 mg, 85 mg o 90 mg, respectivamente. De manera similar, con respecto al cambio en el pH, si el pH inicial de la composición tópica de oxibutinina no ocluida es 6, después del almacenamiento, el pH no debe ser inferior a 5 ni superior a 7 para los criterios de NMT pH 1 y no debe ser inferior a 5,5 o superior a 6,5 para los criterios de NMT pH 0,5.

Otro aspecto de la presente divulgación permitirá que la composición tópica de oxibutinina no ocluida se almacene a 25°C y al 60% de humedad relativa durante cincuenta y dos (52) semanas. Después del almacenamiento durante 52 semanas en el dispositivo sellado, la composición de oxibutinina no ocluida debe presentar los parámetros descritos en la TABLA 2.

TABLA 2

Parámetro	Preferido	Más preferido	Mucho más preferido
Contenido de 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% de cambio	NMT 15% de cambio	NMT 10 % de cambio
pH	NMT 1 pH de cambio	NMT 0,75 pH de cambio	NMT 0,5 pH de cambio

Un aspecto adicional de la presente divulgación permitirá que la composición tópica de oxibutinina no ocluida se almacene a 25°C y al 60% de humedad relativa durante ciento cuatro (104) semanas. Después del almacenamiento durante 104 semanas en el dispositivo sellado, la composición de oxibutinina no ocluida debe presentar los parámetros descritos en la TABLA 2.

Aún una forma de realización adicional de la presente invención permitirá que la composición tópica de oxibutinina no ocluida se almacene a 40°C y el 75% de humedad relativa durante trece (13) semanas. Después del almacenamiento durante 13 semanas en el dispositivo sellado, la composición de oxibutinina no ocluida debe presentar los parámetros descritos en la TABLA 3.

TABLA 3

Parámetro	Preferido	Más preferido	Mucho más preferido
Contenido de 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% de cambio	NMT 15% de cambio	NMT 10 % de cambio
pH	NMT 1 pH de cambio	NMT 0,75 pH de cambio	NMT 0,5 pH de cambio

Una forma de realización adicional de la presente invención permitirá que la composición tópica de oxibutinina no ocluida se almacene a 40°C y el 75% de humedad relativa durante veintiséis (26) semanas. Después del almacenamiento 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	Mucho más preferido
Contenido de 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% de cambio	NMT 15% de cambio	NMT 10 % de cambio
pH	NMT 1 pH de cambio	NMT 0,75 pH de cambio	NMT 0,5 pH de cambio

Debido al alto contenido de disolvente de las composiciones de oxibutinina no ocluidas usadas en la presente invención, existe la posibilidad de que el material del laminado que forma el dispositivo pueda lixivarse del laminado en la composición de oxibutinina no ocluida. Este efecto de lixiviación es indeseable y debe mantenerse al mínimo o eliminarse por completo. Con el fin de evitar la lixiviación no deseada de compuestos laminados en la composición de oxibutinina no ocluida, el laminado debe seleccionarse de manera que, tras almacenar el dispositivo lleno y sellado, la cantidad total de materiales lixivables no sea de más del 1% del peso total de la composición de oxibutinina no ocluida. Más importante aún, después del almacenamiento del dispositivo lleno y sellado, ningún material lixiviable individual debe exceder los límites de ingesta diaria aceptables establecidos por la United States Food and Drug Administration.

Una forma de realización de la presente invención, tal como un dispositivo LLDPE, permitirá que la concentración lixiviable total en la composición de oxibutinina no ocluida, después del almacenamiento en un dispositivo lleno y sellado durante 52 semanas a 25°C y una humedad relativa del 60%, no sea de más de 300 ppm, preferiblemente no más de 200 ppm y mucho más preferiblemente no más de 150 ppm.

Otra forma de realización de la presente invención, tal como un dispositivo LLDPE, permitirá que la concentración lixiviable total en la composición de oxibutinina no ocluida, después del almacenamiento en un dispositivo lleno y sellado durante 104 semanas a 25°C y una humedad relativa del 60%, no sea de más de 300 ppm, preferiblemente no más de 200 ppm y mucho más preferiblemente no más de 150 ppm.

Una forma de realización adicional de la presente invención, tal como un dispositivo BAREX®, permitirá que la concentración lixiviable total en la composición de oxibutinina no ocluida, después del almacenamiento en un dispositivo lleno y sellado durante 52 semanas a 25°C y una humedad relativa del 60%, no sea de más de 100 ppm, preferiblemente no más de 50 ppm y mucho más preferiblemente no más de 25 ppm.

Aún una forma de realización adicional de la presente invención, tal como un dispositivo BAREX®, permitirá que la concentración lixiviable total en la composición de oxibutinina no ocluida, después del almacenamiento en un dispositivo lleno y sellado durante 104 semanas a 25°C y una humedad relativa del 60%, no sea de más de 100 ppm, preferiblemente no más de 50 ppm y mucho más preferiblemente no más de 25 ppm.

Los materiales "lixiviables" se determinan realizando primero un estudio de extracción en muestras del laminado y muestras de la primera capa de polímero del laminado (14) para identificar posibles componentes lixiviables. Una vez que se identifican los posibles componentes lixiviables, el dispositivo de almacenamiento y administración se llena con una dosis adecuada de la composición de oxibutinina no ocluida y se sella. El dispositivo lleno y sellado se almacena a 25°C y al 60% de humedad relativa durante el periodo de tiempo requerido. Después del almacenamiento, el dispositivo se abre y la composición de oxibutinina no ocluida se analiza utilizando una técnica analítica apropiada, tal como cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC).

El estudio de extracción inicial para determinar los posibles componentes lixiviables puede realizarse colocando una muestra del laminado y/o una muestra de la primera capa de polímero en un aparato de extracción Soxhlet o una botella abierta junto con un disolvente adecuado tal como alcohol, agua o mezclas de alcohol y agua. Después, se analiza el disolvente por cromatografía de gases/espectroscopía de masas (GCMS); cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) o cromatografía líquida/espectroscopía de masas (LCMS) para determinar la identidad de cualquier posible compuesto lixiviable.

La presente divulgación también se refiere a un método para tratar pacientes humanos que padecen vejiga hiperactiva que comprende las etapas de: a) proporcionar un dispositivo de almacenamiento y administración que comprende una dosis única o diaria de una composición de oxibutinina no ocluida a un humano; b) dispensar la dosis única o diaria de la composición de oxibutinina desde el dispositivo de almacenamiento y administración; y c) aplicar la dosis única o diaria de la composición de oxibutinina a la piel del paciente humano, tal como el abdomen, los muslos, los brazos o una combinación de los anteriores.

El sistema de envasado de almacenamiento y administración empleado en el método descrito anteriormente puede ser una bolsa o sobre como se ha descrito previamente, y se prepara a partir de un material laminado que comprende, desde dentro hacia fuera, una primera capa de polímero (14), un adhesivo (12) y una capa de lámina metálica (10) en la que la capa adhesiva (12) adhiere la primera capa de polímero (14) a la capa de lámina metálica (10).

La composición de oxibutinina no ocluida se dispensa desde el dispositivo de almacenamiento y administración abriendo o desprecintando al menos una porción de uno de los bordes sellados del dispositivo y aplicando presión a un extremo del dispositivo del sistema de envasado reivindicado que es opuesto a la parte porción abierta o no sellada para forzar el contenido del depósito del dispositivo. Una vez que la composición de oxibutinina no ocluida se dispensa desde el depósito del dispositivo, se debe desechar el dispositivo.

La composición de oxibutinina no ocluida 5 empleada en el método descrito anteriormente puede ser un gel, crema o loción como se ha descrito previamente.

10 La presente invención 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 previamente. La cantidad de composición de oxibutinina no ocluida en el dispositivo para la dosis única o diaria comprende de 0,25 gramos a 5 gramos, de los cuales aproximadamente del 3% a aproximadamente el 15% basado en el peso total de la composición es oxibutinina.

15

DESCRIPCIÓN DE LAS FORMAS DE REALIZACIÓN PREFERIDAS

Lo siguiente se proporciona solo a modo de ejemplo y de ninguna manera pretende ser limitante.

20 EJEMPLO 1 (Gel de oxibutinina al 10%)

Se preparó un gel de cloruro de oxibutinina no ocluida con la siguiente composición:

Componente	% en peso	Gramos por dosis
Cloruro de oxibutinina	10,0	0,100
Agua purificada, USP	10,5	0,105
Alcohol, USP	73,3	0,733
Glicerina, USP	1,0	0,010
Solución de hidróxido sódico, 2 N	3,2	0,032
Hidroxipropilcelulosa, NF (KLUCEL® HF)	2,0	0,020
Total	100	1,0

25 La composición anterior se preparó mezclando el alcohol, cloruro de oxibutinina y la glicerina en un mezclador con camisa durante aproximadamente 5 minutos. KLUCEL® HF se añadió lentamente mientras se continuaba mezclando. El agua y la solución de hidróxido de sodio se añaden para obtener un pH de aproximadamente 6. Después de añadir todos los ingredientes, la mezcla continuó durante 1,5 a 3 horas. La temperatura del mezclador se mantuvo entre 15-35°C.

30

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 producir la siguiente composición:

35

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, 2 N	1,3	0,039
Hidroxipropilcelulosa, NF (KLUCEL® HF)	2,0	0,060
Total	100	3,0

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

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

40

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

EJEMPLO 4

5 Se preparó un dispositivo de acuerdo con la presente invención usando un laminado BAREX® que tenía la siguiente composición desde el interior (contacto con oxibutinina) del dispositivo al exterior: BAREX® de 0,0381 mm (1,5 mil)/adhesivo/papel de aluminio de 0,0089 mm (0,35 mil)/LDPE 81b/papel CIS 261b blanco. La resina BAREX® es un copolímero de acrilonitrilo-acrilato de metilo. El laminado BAREX® estaba disponible comercialmente en Graphic Packaging International, Inc. de Shaumburg, IL, Estados Unidos bajo la designación LC FLEX número 81920 (anteriormente S-6037).

10 Se configuró una máquina Klockner LA-160 Packager utilizando un solo rollo del laminado BAREX®. El laminado tenía 12 pulgadas de ancho y se cortó en dos mitades. Las dos mitades se guiaron juntas de manera que los lados de resina BAREX® de las dos mitades se opusieran entre sí. Las dos bandas de 6 pulgadas se sellaron térmicamente para formar tres carriles de sobres de 3 lados.

15 El gel de cloruro de oxibutinina del Ejemplo 1 se entregó en cada sobre usando bombas de medición de precisión ajustables individualmente (una para cada carril). Las bombas se cebaron aplicando presión de nitrógeno al recipiente a presión/de almacenamiento. Después del cebado, cada bomba suministró aproximadamente 1 gramo del gel de cloruro de oxibutinina del Ejemplo 1 a cada depósito de los sobres de 3 lados. El lado final de cada sobre se selló entonces por calor. Después, los tres sobres se separaron y se cortaron en sobres individuales.

20 El ciclo o la velocidad de la banda y las temperaturas de sellado dependerán de las máquinas y equipos empleados. En este Ejemplo, se empleó una temperatura de sellado térmico longitudinal de aproximadamente 150°C (145-155°C), una temperatura de sellado térmico transversal de aproximadamente 150°C (145-155°C) y una velocidad de ciclo de 30-50 ciclos por minuto.

Los sobres de 1 g preparados en este Ejemplo se probaron utilizando un banco de pruebas motorizado que apretó lentamente los sobres entre dos rodillos. Los sobres de 1 g recibieron 206,84 kPa y 344,74 kPa (30 y 50 libras) de presión sin estallar.

30 Los sobres preparados en este Ejemplo también se sometieron a pruebas de estabilidad a 25°C y el 60% de humedad relativa durante al menos 26 y 52 semanas y a 40°C y el 75% de humedad relativa durante al menos 13 y 26 semanas. Las muestras presentaron una estabilidad que cumplía con los valores preferidos, más preferidos y mucho más preferidos contenidos en las TABLAS 1-4 anteriores.

EJEMPLO 5

40 Se preparó un dispositivo de acuerdo con la presente invención usando un laminado BAREX® que tenía la siguiente composición desde el interior (contacto con oxibutinina) del dispositivo al exterior: BAREX® de 0,039 mm (1,5 mil)/adhesivo/papel de aluminio de 0,0089 mm (0,35 mil)/LDPE 81b/papel CIS 261b blanco. La resina BAREX® es un copolímero de acrilonitrilo-acrilato de metilo. El laminado BAREX® estaba disponible comercialmente en Graphic Packaging International, Inc. de Shaumburg, IL, Estados Unidos bajo la designación LC FLEX Número 81920 (anteriormente S-6037).

45 Se prepararon sobres de 1 gramo usando la composición de cloruro de oxibutinina del Ejemplo 1 de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 4 con una temperatura de sellado térmico longitudinal de 165-180°C, una temperatura de sellado térmico cruzado de 165-180°C y una velocidad de ciclo de 50-60 ciclos por minuto.

50 Los sobres de 1 g preparados en este Ejemplo se probaron utilizando un banco de pruebas motorizado que apretó lentamente los sobres entre dos rodillos. Los sobres de 1 g recibieron 30 libras de presión sin estallar.

EJEMPLO 6

5 Se preparó un dispositivo de acuerdo con la presente invención usando un laminado de LLDPE que tenía la siguiente composición desde el interior (contacto con oxibutinina) del dispositivo al exterior: Resina de LLDPE/EAA (copolímero de etileno/ácido acrílico)/lámina de aluminio de 0,0089 mm (0,35 mil)/mezcla de resina de primacor de color blanco/imprimación de extrusión a base de agua/proceso de tratamiento patentado/poliéster. El laminado de LLDPE estaba disponible comercialmente en Alcoa Flexible Packaging de Richmond, VA, bajo el nombre de PHARMA POUCH PP 1312.

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

15 Los sobres de 1 g preparados en este Ejemplo se probaron utilizando un banco de pruebas motorizado que apretó lentamente los sobres entre dos rodillos. Los sobres de 1 g recibieron 344,74 kPa (50 libras) de presión sin estallar.

20 Los sobres preparados en este Ejemplo también se sometieron a pruebas de estabilidad a 25°C y el 60% de humedad relativa durante al menos 26 y 52 semanas y a 40°C y el 75% de humedad relativa durante al menos 13 y 26 semanas. Las muestras presentaron una estabilidad que cumplía con los valores preferidos, más preferidos y mucho más preferidos contenidos en las TABLAS 1-4 anteriores.

EJEMPLO 7

25 Se preparó un dispositivo de acuerdo con la presente invención usando un laminado de LLDPE que tenía la siguiente composición desde el interior (contacto con oxibutinina) del dispositivo al exterior: Resina de LLDPE/EAA (copolímero de etileno/ácido acrílico)/lámina de aluminio de 0,0089 mm (0,35 mil)/mezcla de resina de primacor de color blanco/imprimación de extrusión a base de agua/proceso de tratamiento patentado/poliéster. El laminado de LLDPE estaba disponible comercialmente en Alcoa Flexible Packaging de Richmond, VA, bajo el nombre de PHARMA POUCH PP 1312.

30 Se prepararon sobres de 3 gramo usando la composición de cloruro de oxibutinina del Ejemplo 2 de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 5 excepto que se empleó una temperatura de sellado térmico longitudinal de aproximadamente 185°C (180-190°C), una temperatura de sellado térmico cruzado de aproximadamente 185°C (180-190°C) y una velocidad de ciclo de aproximadamente 50 (45-55) ciclos por minuto.

40 Los sobres de 3 g preparados en este Ejemplo se probaron utilizando un banco de pruebas motorizado que apretó lentamente los sobres entre dos rodillos. Los sobres de 3 g recibieron 689,48 kPa (100 libras) de presión sin estallar.

EJEMPLO 8

45 Se preparó un dispositivo de acuerdo con la presente invención usando un laminado de LLDPE que tenía la siguiente composición desde el interior (contacto con oxibutinina) del dispositivo al exterior: Resina LLDPE/EAA (copolímero de etileno/ácido acrílico)/lámina de aluminio de 0,0089 mm (0,35 mil)/mezcla de resina de primacor de color blanco/imprimación de extrusión a base de agua/proceso de tratamiento patentado/poliéster. El laminado de LLDPE estaba disponible comercialmente en Alcoa Flexible Packaging de Richmond, VA, bajo el nombre de PHARMA POUCH 1312.

50 Se prepararon sobres de 1 gramo usando la composición de cloruro de oxibutinina del Ejemplo 3 de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 5 excepto que se empleó una temperatura de sellado térmico longitudinal de aproximadamente 155°C (150-160°C), una temperatura de sellado térmico cruzado de aproximadamente 190°C (185-195°C) y una velocidad de ciclo de aproximadamente 23 (20-26) ciclos por minuto.

55 Los sobres de 1 g preparados en este Ejemplo se probaron utilizando un banco de pruebas motorizado que apretó lentamente los sobres entre dos rodillos. Los sobres de 1 g recibieron 377,74 kPa (50 libras) de presión sin estallar.

Ejemplo comparativo 1

Se preparó un dispositivo que no de acuerdo con la presente invención usando un laminado de LDPE de 0,051 mm (2 mil) obtenido de Tekni-Plex Inc. en Flemington, NJ. El laminado tenía la siguiente composición desde el interior (contacto con oxibutinina) del dispositivo hacia el exterior: 2 mil de LDPE/10,0# copolímero de ácido etilen-acrílico/lámina de aluminio 0,0089 mm (0,35 mil)/10,0# LDPE/26# Papel CIS. Todos los intentos de crear un sobre de gel tópico de cloruro de oxibutinina dieron como resultado bolsas con fugas.

EJEMPLO 9

Se realizó un estudio lixiviable sobre un producto como se describe en el Ejemplo 4. En la primera parte del estudio, las muestras del laminado BAREX® y las muestras de copolímero de acrilonitrilo-acrilato de metilo se expusieron a extracciones agresivas Soxhlet y de botella abierta utilizando cuatro sistemas de disolventes diferentes: 1) etanol de 190 grados (grado HPLC); 2) 85% de etanol a 190 grados (grado HPLC) y 15% de agua desionizada nanopure; 3) isopropanol (grado HPLC) y 4) agua desionizada nanopure. Los extractos del laminado completo y del copolímero de acrilonitrilo-acrilato de metilo se analizaron por GCMS, HPLC y LC/MS. Basándose en las pruebas de extracción, los siguientes compuestos se identificaron como posibles componentes lixiviables:

Alcohol laurílico;
 Acrilato de laurilo;
 Nonilfenol;
 Maleato de dioctilo;
 Fumarato de dioctilo;
 Estearato de butilo; y
 Fosfato de tris-nonilfenilo

El estudio de extracción también identificó el fosfato de nonilfenilo como un potencial lixiviable, sin embargo, luego se determinó que el compuesto se generó como un artefacto de la oxidación hidrolítica del fosfato de tris-nonilfenilo durante el análisis.

Los sobres de 1 gramo preparados de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 4 se almacenaron a 25°C y el 60% de humedad relativa durante 122 semanas. Después del almacenamiento, el contenido de un sobre se transfirió a un vial de centelleo de vidrio y se añadieron aproximadamente 2 g de acetonitrilo a la mezcla de vórtice. Las muestras se prepararon por triplicado y se analizaron por GCMS. Los resultados de la prueba GCMS indicaron que el gel almacenado contenía:

menos de 1 ppm de alcohol laurílico;
 menos de 1 ppm de acrilato de laurilo;
 menos de 1 ppm de nonilfenol;
 menos de 1 ppm de maleato de dioctilo;
 menos de 1 ppm de fumarato de dioctilo; y
 menos de 1 ppm de estearato de butilo.

Debido a la inestabilidad térmica del fosfato de tris-nonilfenilo, la muestra en agitación vorticial también se analizó por HPLC y se encontró que contenía menos de 1 ppm de fosfato de tris-nonilfenilo.

Los sobres de 1 gramo preparados de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 4 se almacenaron a 25°C y el 60% de humedad relativa durante 63 y 65 semanas. Después del almacenamiento, el contenido de un sobre se transfirió a un vial de centelleo de vidrio y se añadieron aproximadamente 2 g de acetonitrilo a la mezcla de vórtice. Las muestras se prepararon de nuevo por triplicado y se analizaron por GCMS. Los resultados de la prueba GCMS indicaron que el gel almacenado contenía:

menos de 1 ppm de alcohol laurílico;
 menos de 1 ppm de acrilato de laurilo;
 menos de 1 ppm de maleato de dioctilo;
 menos de 1 ppm de fumarato de dioctilo; y
 menos de 1 ppm de estearato de butilo.

El análisis de GCMS también indicó que el gel almacenado durante 63 y 65 semanas contenía entre menos de 1 ppm y 6,46 ppm de nonilfenol. Específicamente, las pruebas en la muestra de 63 semanas dieron valores de 1,12 ppm, 1,32 ppm y menos de 1 ppm para el nonilfenol y las pruebas en la muestra de 65 semanas dieron valores de

6,46 ppm, 4,23 ppm y 4,68 ppm.

La muestra en agitación vorticial también se analizó por HPLC y se encontró que contenía menos de 1 ppm de fosfato de tris-nonilfenilo.

5

EJEMPLO 10

Se realizó un estudio lixiviable sobre un producto como se describe en el Ejemplo 6. En la primera parte del estudio, las muestras del laminado PHARMA POUCH PP1312 y las muestras del polímero de LLDPE se expusieron a extracciones agresivas Soxhlet y de botella abierta utilizando cuatro sistemas de disolventes diferentes: 1) etanol de 190 grados (grado HPLC); 2) 85% de etanol a 190 grados (grado HPLC) y 15% de agua desionizada nanopure; 3) isopropanol (grado HPLC) y 4) agua desionizada nanopure. Los extractos del laminado completo y polímero de LLDPE se analizaron por GCMS, HPLC y LC/MS. Basándose en las pruebas de extracción, los siguientes compuestos se identificaron como posibles componentes lixiviables:

15

- Erucamide (Z-docos-13-enamida) (CAS N.º 112-84-5);
- fosfato de *tris*-2,4-di-*terc*-butilfenilo (CAS N.º 6683-19-8) (IRGAFOS 168 fosfato que es un producto de oxidación de Igrafos 168 que se sabe que se usa por Alcoa como antioxidante);
- fosfito de *tris*-2,4-di-*terc*-butilfenilo (CAS N.º 31570-04-4) (IRGAFOS 168); y
- 3-(3,5-di-*terc*-butil-4-hidroxifenil)propionato de octadecilo (CAS N.º 2082-79-3) (IRGANOX 1076 que también se sabe que se usa por Alcoa como antioxidante).

20

Los sobres de 1 gramo preparados de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 6 se almacenaron a 25°C y el 60% de humedad relativa durante 121 semanas, 104 semanas y 99 semanas. Después del almacenamiento, el contenido de un sobre se transfirió a un vial de centelleo de vidrio y se añadieron aproximadamente 2 g de acetonitrilo a la mezcla de vórtice. Las muestras se prepararon por triplicado y se analizaron por HPLC y LCMS y se encontró que contenían los siguientes productos lixiviables:

25

Muestra	Erucamide	IRGAFOS 168 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
promedio	22,3 ppm	97,9 ppm	9,9 ppm

30 Aunque IRGAFOS 168 se informó en el estudio de extracción como un lixiviable potencial, solamente se midió su producto de oxidación IRGAFOS 168 fosfato debido a la escasa estabilidad de IRGAFOS 168 en solución y su rápida conversión en IRGAFOS 168 fosfato.

El término "que comprende" como se usa en las siguientes reivindicaciones es un término de transición abierto que pretende incluir elementos adicionales que no se mencionan específicamente en la reivindicación. El término "que consiste esencialmente en" como se usa en las siguientes reivindicaciones es una frase de transición parcialmente cerrada y se pretende que incluya los elementos citados más cualquier elemento no especificado que no afecte materialmente a las características básicas y novedosas de la reivindicación. Por ejemplo, una capa más externa en los laminados divulgados que están grabados o impresos con marcas se incluiría en el significado de "que consiste esencialmente en", incluso si no se menciona específicamente. El término "consiste en" como se usa en las siguientes reivindicaciones, pretende indicar que la reivindicación está restringida a los elementos citados.

40

REIVINDICACIONES

1. Un sistema de embalaje que comprende:
 - 5 a) de 0,25 a 5 g de una composición tópica de oxibutinina no ocluida que comprende:
 - i) del 2% en peso al 20% en peso de la composición tópica de oxibutinina;
 - 10 ii) del 0,05% en peso al 10% en peso de la composición tópica de un agente espesante seleccionado del grupo que consiste en polímeros sintéticos, polímeros de vinilo, polímeros de celulosa, agentes gelificantes de origen natural, compuestos de polietileno, polisacáridos, ésteres de ácido acrílico, polímeros de alcoxibutinina, polímeros de óxido de polietileno, poliéteres, succinato de gelatina, silicato de aluminio y magnesio coloidal, vaselina y mezclas de los mismos; y
 - 15 iii) 50% en peso o más de la composición tópica de un disolvente seleccionado del grupo que consiste en hidrocarburos C₁-C₆, agua y mezclas de los mismos;
 - b) un depósito para la composición tópica de oxibutinina no ocluida; y
 - c) un laminado que rodea el depósito y la composición tópica de oxibutinina no ocluida que comprende:
 - 20 i) una primera capa de polímero que está en contacto con la composición tópica de oxibutinina no ocluida, en la que la primera capa de polímero es un polímero o copolímero a base de polietileno o acrílico; y
 - ii) una lámina metálica unida a la primera capa de polímero; y
- 25 en donde el sistema de envasado puede soportar 206,84 kPa (30 libras) de presión sin estallar cuando se aprieta entre dos rodillos de un banco de pruebas motorizado, y cuando el sistema de envasado se almacena a 25°C y el 60% de humedad relativa durante veintiséis semanas, la composición tópica de oxibutinina ocluida no contiene más del 0,2% de éster etílico del ácido fenilciclohexilglicólico (PCGE); no más del 2,0% de ácido fenilciclohexilglicólico (PCGA) y no hay más de un 20% de cambio en el contenido de disolvente.
- 30 2. El sistema de envasado de la reivindicación 1, que comprende además d) una muesca o ranurado parcial del laminado que rodea el depósito y la composición tópica de oxibutinina no ocluida, en la que la muesca o el ranurado parcial facilita la apertura del sistema de envasado para dispensar la composición tópica de oxibutinina no ocluida del sistema de envasado.
- 35 3. El sistema de envasado de las reivindicaciones 1 o 2, en el que el laminado comprende además una capa adhesiva entre la primera capa de polímero y la lámina metálica para unir la lámina metálica a la primera capa de polímero.
- 40 4. El sistema de envasado de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el laminado comprende además una capa adicional para estampar o imprimir información descriptiva.
5. El sistema de envasado de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la lámina metálica es una lámina de aluminio con un espesor de 0,0051 mm (0,2 mil) a 0,0127 mm (0,5 mil).
- 45 6. El sistema de envasado de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la primera capa de polímero es un polímero de polietileno seleccionado del grupo que consiste en polietileno de baja densidad y polietileno lineal de baja densidad, con un espesor de 0,0127 mm (0,5 mil) a 0,0635 mm (2,5 mil).
- 50 7. El sistema de envasado de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la primera capa de polímero es un copolímero de acrilonitrilo-acrilato de metilo con un espesor de 0,0127 mm (0,5 mil) a 0,0635 mm (2,5 mil).
8. El sistema de envasado de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la primera capa de polímero es un copolímero lineal de baja densidad de ácido polietileno-etileno acrílico, con un espesor de 0,0127 mm (0,5 mil) a 55 0,0635 mm (2,5 mil).
9. El sistema de envasado de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el adhesivo es un copolímero de uretano o etileno/ácido acrílico con un espesor de 0,0076 mm (0,3 mil) a 0,0191 mm (0,75 mil).

10. El sistema de envasado de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que la composición tópica de oxibutinina no ocluida es un gel, crema o loción.
11. El sistema de envasado de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que la composición tópica de oxibutinina no ocluida es un gel.
12. El sistema de envasado de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que el disolvente es una mezcla del hidrocarburo C₁-C₆ y agua; preferiblemente, en el que el hidrocarburo C₁-C₆ es un alcohol C₁-C₆; preferiblemente, en el que el alcohol C₁-C₆ se selecciona del grupo que consiste en metanol, etanol, alcohol isopropílico, alcohol bencílico, propanol y mezclas de los mismos.
13. El sistema de envasado de cualquiera de las reivindicaciones 1-12 que puede soportar 344,7 kPa (50 libras) de presión sin estallar.
- 15 14. El sistema de envasado de cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en el que:
- (a) después del almacenamiento a 40°C y el 75% de humedad relativa durante trece semanas, la composición tópica de oxibutinina no ocluida no contiene más del 0,15% de PCGE; no más del 1,0% de PCGA y no hay más del 15% de cambio en el contenido de disolvente; preferiblemente, en el que, después del almacenamiento a 40°C y el 75% de humedad relativa durante trece semanas, la composición tópica de oxibutinina no ocluida no contiene más del 0,10% de PCGE; no más del 0,50% de PCGA y no hay más de un 10% de cambio en el contenido de disolvente; o
- (b) en el que, después del almacenamiento a 40°C y el 75% de humedad relativa durante veintiséis semanas, la composición tópica de oxibutinina no ocluida no contiene más del 0,17% de PCGE; no más del 1,7% de PCGA y no hay más del 15% de cambio en el contenido de disolvente; preferiblemente, en el que, después del almacenamiento a 40°C y el 75% de humedad relativa durante veintiséis semanas, la composición tópica de oxibutinina no ocluida no contiene más del 0,15% de PCGE; no más del 1,0% de PCGA y no hay más de un 10% de cambio en el contenido de disolvente.
- 30 15. El sistema de envasado de cualquiera de las reivindicaciones 1-14, donde la composición tópica de oxibutinina no ocluida tiene un pH de 4,5 a 9.

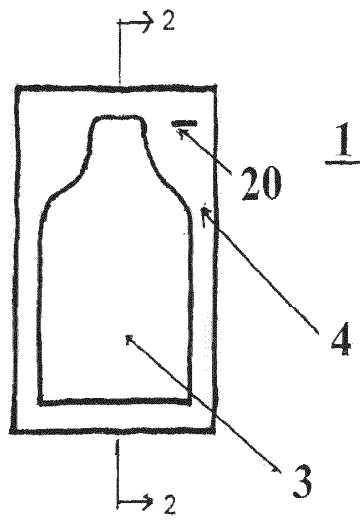


FIGURA 1

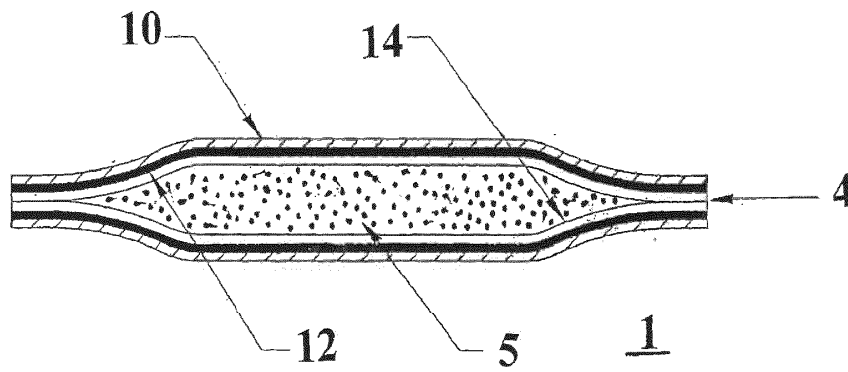


FIGURA 2