

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 764 081**

51 Int. Cl.:

A61F 13/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.10.2003** **E 13159680 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.12.2019** **EP 2612629**

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

30 Prioridad:

01.11.2002 US 286381

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

02.06.2020

73 Titular/es:

ALLERGAN SALES, LLC (100.0%)
5 Giralda Farms, Dodge Drive
Madison, NJ 07940, US

72 Inventor/es:

SANDERS, STEVEN W. y
EBERT, CHARLES D.

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 764 081 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composiciones para la terapia con oxibutinina transdérmica

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a composiciones y procedimientos para minimizar las experiencias adversas de fármacos asociadas con la terapia con oxibutinina. En consecuencia, esta invención cubre los campos de las ciencias farmacéuticas, la medicina y otras ciencias de la salud.

10

Antecedentes de la invención

La terapia oral con oxibutinina se usa actualmente para tratar diversas formas de vejiga hiperactiva e incontinencia urinaria. Particularmente, la oxibutinina trata efectivamente los trastornos de vejiga causados neurogénicamente. El alivio de tales trastornos se atribuye a la acción anticolinérgica y antiespasmódica que la oxibutinina imparte al sistema nervioso parasimpático y al músculo detrusor de la vejiga urinaria.

15

Generalmente se cree que, si bien esta actividad anticolinérgica contribuye a la utilidad clínica de la oxibutinina, contribuye, además, a ciertas experiencias adversas del fármaco incómodas tales como boca seca, mareos, visión borrosa, y estreñimiento. Más específicamente, estas experiencias se atribuyen generalmente a la presencia y cantidad de metabolitos activos de oxibutinina, por ejemplo, N-desetiloxibutinina. Las experiencias adversas del fármaco referenciadas anteriormente se observan en la mayoría de los pacientes que usan las formulaciones actuales de oxibutinina. En algunos casos, estas experiencias adversas son lo suficientemente graves como para persuadir al paciente de discontinuar el tratamiento.

20

25

En vista de lo anterior, son extremadamente deseables composiciones y procedimientos para administrar oxibutinina para ayudar a minimizar la incidencia y/o severidad de las experiencias adversas del fármaco descritas anteriormente.

Sumario de la invención

30

En consecuencia, la presente invención proporciona procedimientos para minimizar una experiencia adversa del fármaco asociada con la terapia con oxibutinina que comprende la etapa de administrar una composición farmacéutica que comprende oxibutinina a un sujeto de tal manera que la relación de área bajo la curva de concentración en plasma-tiempo (AUC) de oxibutinina respecto a un metabolito de oxibutinina es de aproximadamente 0,5:1 hasta aproximadamente 5:1. La experiencia adversa del fármaco puede ser cualquier experiencia adversa resultante de la administración de oxibutinina, por ejemplo, de naturaleza anticolinérgica, y/o antimuscarínica.

35

Los ejemplos específicos de experiencias adversas de oxibutinina conocidas incluyen, pero no se limitan a: experiencias gastrointestinales/genitourinarias, experiencias del sistema nervioso, experiencias cardiovasculares, experiencias dermatológicas, y experiencias oftálmicas, entre otras.

40

La oxibutinina tiene un centro molecular quiral, que conduce a la presencia de (R)- y (S)-isómeros. Cuando se metaboliza, la oxibutinina da lugar a metabolitos tales como la N-desetiloxibutinina, que pueden estar presentes, además, como (R)- y (S)- isómeros o una combinación de los mismos. El procedimiento de la presente invención abarca específicamente cada isómero tanto para la oxibutinina como para cualquiera de sus metabolitos correspondientes. Por ejemplo, en un aspecto, la relación media de AUC en plasma de (R)-oxibutinina respecto a (S)-oxibutinina es de aproximadamente 0,7:1. En otro aspecto, la relación media de AUC de (R)-N-desetiloxibutinina respecto a (R)-oxibutinina es de aproximadamente 0,4:1 hasta aproximadamente 1,6:1. En un aspecto, esta relación media de AUC puede ser de aproximadamente 1:1. En otro aspecto, la relación media de AUC de (R)-N-desetiloxibutinina respecto a (S)-N-desetiloxibutinina es de aproximadamente 0,5:1 hasta aproximadamente 1,3:1. Por ejemplo, esta relación media de AUC puede ser de aproximadamente 0,9:1. En otro aspecto, el metabolito puede tener una concentración en plasma máxima media de menos de aproximadamente 8 ng/ml.

45

50

Se proporciona, además, una composición farmacéutica para administrar oxibutinina a un sujeto, que comprende oxibutinina que proporciona una relación de AUC de oxibutinina respecto a un metabolito de oxibutinina de aproximadamente 0,5:1 hasta aproximadamente 5:1.

55

Las formulaciones de administración útiles junto con el procedimiento de la presente invención incluyen, pero no se limitan a: formulaciones orales, parenterales, transdérmicas, inhalantes, o por implantes. En un aspecto de la invención, la formulación de administración puede ser una formulación de administración transdérmica. En un aspecto más específico, la formulación de administración puede ser una formulación en gel que se administra tópicamente a la piel en una manera de forma libre, o no ocluida.

60

La composición de la presente invención puede incluir un vehículo farmacéuticamente aceptable, y otros ingredientes según las necesidades particulares de la formulación de dosificación específica. Tales ingredientes se conocen bien por los expertos en la técnica. Véase, por ejemplo, Gennaro, A. Remington: The Science and Practice of Pharmacy

65

19na ed. (1995), que se incorpora por referencia en su totalidad. Por ejemplo, una formulación transdérmica puede incluir, pero no está limitada a, potenciadores de permeación, antiirritantes, ajustadores de adhesión, y combinaciones de los mismos.

5 La formulación de la presente invención es una formulación en gel de oxibutinina para aplicación tópica, según se define en la reivindicación 1 adjunta. El gel incluye una cantidad terapéuticamente efectiva de oxibutinina y un vehículo de gel, en el que la formulación tiene un pH de aproximadamente 4 hasta aproximadamente 11 y en el que la oxibutinina está presente como una base libre de oxibutinina, una sal de oxibutinina farmacéuticamente aceptable, o una mezcla de las mismas, y en el que la formulación se prepara para la aplicación tópica no ocluida a una superficie de la piel. En un aspecto adicional, el pH de la formulación puede ser de aproximadamente 5 hasta aproximadamente 11. Aun en un aspecto adicional, el pH de la formulación puede ser de aproximadamente 6 hasta aproximadamente 11. En un aspecto adicional, el pH de la formulación puede ser de aproximadamente 4 hasta aproximadamente 10. En otro aspecto, el pH de la formulación puede ser de aproximadamente 5 hasta aproximadamente 10. En un aspecto adicional, el pH de la formulación puede ser de aproximadamente 6 hasta aproximadamente 10. En un aspecto más detallado, el pH de la formulación puede ser de aproximadamente 6. Aún en otro aspecto más detallado de la invención, el pH de la formulación es de aproximadamente 9.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se presenta una formulación en gel para aplicación tópica que incluye una cantidad terapéuticamente efectiva de oxibutinina en un vehículo de gel, que tras una administración tópica no ocluida, es suficiente para proporcionar una tasa de permeación en piel de oxibutinina de al menos aproximadamente 10 ug/cm² durante un período de al menos aproximadamente 24 horas.

En un aspecto adicional de la invención, se presenta una formulación en gel para aplicación tópica que incluye una cantidad terapéuticamente efectiva de oxibutinina en un vehículo de gel, que tras una administración tópica no ocluida, es suficiente para lograr una concentración en plasma de oxibutinina de al menos aproximadamente 0,5 ng/ml dentro de al menos aproximadamente 3 horas después del inicio de la administración.

En otro aspecto de la invención, se proporciona una formulación en gel para aplicación tópica que incluye una cantidad terapéuticamente efectiva de oxibutinina en un vehículo de gel, que tras una administración tópica no ocluida, es suficiente para lograr una concentración en plasma de oxibutinina que es de aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 5 veces una concentración en plasma de metabolito de oxibutinina.

En un aspecto adicional de la invención, se proporciona una formulación en gel para aplicación tópica que incluye una cantidad terapéuticamente efectiva de oxibutinina en un vehículo de gel, que tras una administración tópica no ocluida, es suficiente para lograr una concentración terapéuticamente efectiva de oxibutinina y una concentración en plasma de metabolito de oxibutinina máxima de menos de aproximadamente 8 ng/ml.

Se describe, además, un procedimiento para tratar los trastornos de vejiga neurogénica en un sujeto que incluye aplicar tópicamente una formulación en gel como se menciona en la presente memoria a una superficie de la piel del sujeto, así como un procedimiento para minimizar los efectos secundarios adversos asociados con la terapia de oxibutinina que incluye la aplicación de una formulación en gel de oxibutinina tal como se menciona en la presente memoria a una superficie de la piel de un sujeto. Realizaciones adicionales de la presente invención se definen en las reivindicaciones dependientes adjuntas.

45 De esta manera se delinearón, de manera bastante amplia, las características más importantes de la invención para que la descripción detallada de la misma que sigue pueda entenderse mejor, y para que pueda apreciarse mejor la presente contribución a la técnica. Otras características de la presente invención se aclararán a partir de la siguiente descripción detallada de la invención, tomada con las figuras y reivindicaciones que acompañan, o pueden aprenderse mediante la práctica de la invención.

50 **Breve descripción de las figuras**

La Figura 1 es una representación gráfica de las concentraciones en plasma totales de oxibutinina y N-desetiloxibutinina medidas después de una formulación de dosificación oral de liberación inmediata de 5 mg de oxibutinina.

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

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

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

La Figura 5 es una representación gráfica de las experiencias adversas anticolinérgicas informadas por sujetos que reciben tratamiento para vejiga hiperactiva con una administración transdérmica de oxibutinina de acuerdo con la presente invención, en comparación con el tratamiento con un comprimido oral de liberación inmediata de oxibutinina de 5 mg.

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

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

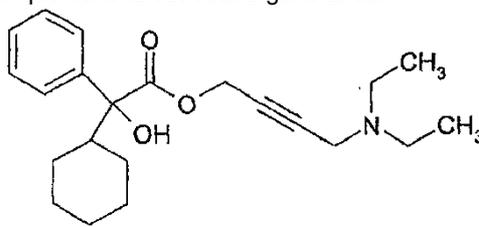
Descripción detallada

A. Definiciones

Al describir y reivindicar la presente invención, la siguiente terminología se usará de acuerdo con las definiciones establecidas a continuación.

Las formas singulares "un", "una" y "el/la" incluyen los referentes plurales a menos que el contexto lo indique claramente de otra manera. Así, por ejemplo, la referencia a "un adhesivo" incluye la referencia a uno o más de tales adhesivos, y la referencia a "un excipiente" incluye la referencia a uno o más de tales excipientes.

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



La sal de adición de oxibutinina, oxibutinina HCl, figura en el Merck Index, entrada núm. 7089, en la página 1193, 12.a ed., (1996, y se conoce por varios nombres de la IUPAC tales como hidrocloreto de 4-(dietilamino)-2-butilil éster del ácido α -ciclohexil-hidroxi-bencenacético; hidrocloreto de 4-(dietilamino)-2-butilil éster del ácido α -fenilciclohexanoglicólico; e hidrocloreto de 4-dietilamino-2-butililfenilciclohexilglicolato. "Oxibutinina" como se usa en la presente memoria, incluye una base libre de oxibutinina, sus sales de adición de ácido tales como oxibutinina HCl, sus análogos y compuestos relacionados, isómeros, polimorfos, y profármacos de los mismos. Es genéricamente conocido que la oxibutinina puede existir en una o ambas formas isoméricas, conocidas como los isómeros (R) y (S), o una mezcla de estos dos isómeros. Estas formas isoméricas y sus mezclas están dentro del ámbito de esta invención. Notablemente, en algunas partes de la presente solicitud, el contexto puede indicar claramente la forma específica de oxibutinina, tal como cloruro de oxibutinina, aunque solo se mencione "oxibutinina".

"Administración" y "mediante la administración" se refieren a la manera en que se presenta un fármaco a un sujeto. La administración puede llevarse a cabo por diversas rutas conocidas en la técnica tales como oral, parenteral, transdérmica, por inhalación, implantación, etc. Así, puede lograrse una administración oral al tragar, masticar, succionar una forma de dosificación oral que comprende el fármaco. La administración parenteral puede lograrse mediante la inyección de una composición de fármaco intravenosamente, intraarterialmente, intramuscularmente, intratecalmente o subcutáneamente, etc. La administración transdérmica puede lograrse mediante la aplicación, pegado, enrollado, unión, vertimiento, presión, frotación, etc., de un preparación transdérmica sobre una superficie de la piel. Estos y procedimientos adicionales de administración se conocen bien en la técnica.

El término "administración no oral" representa cualquier procedimiento de administración en el que no se proporciona una composición de fármaco en una forma de dosificación oral sólida o líquida, en el que tal forma de dosificación oral sólida o líquida se destina tradicionalmente a liberar y/o administrar sustancialmente el fármaco en el tracto gastrointestinal más allá de la boca y/o cavidad bucal. Tales formas de dosificación sólidas incluyen comprimidos, cápsulas, comprimidos recubiertos convencionales, etc., que no liberan sustancialmente el fármaco en la boca o en la cavidad oral.

Se apreciará que muchas formas de dosificación líquidas orales tales como soluciones, suspensiones, emulsiones, etc., y algunas formas de dosificación sólidas orales pueden liberar parte del fármaco en la boca o en la cavidad oral durante la deglución de estas formulaciones. Sin embargo, debido a su tiempo de tránsito muy corto a través de la boca y las cavidades orales, la liberación del fármaco de estas formulaciones en la boca o la cavidad oral se considera mínima o insustancial. Así, los parches bucales, las películas adhesivas, los comprimidos sublinguales, y las pastillas diseñadas para liberar el fármaco en la boca son composiciones no orales para los fines presentes.

- En adición, se entiende que el término "no oral" incluye formulaciones y administraciones parenterales, transdérmicas, por inhalación, implantes, y vaginales o rectales. Además, las formulaciones de implantes deben incluirse en el término "no oral", independientemente de la ubicación física de la implantación. Particularmente, se conocen formulaciones de implantación que se diseñan específicamente para la implantación y retención en el tracto gastrointestinal. Tales implantes se consideran, además, formulaciones de administración no oral, y por lo tanto se abarcan por el término "no oral".
- El término "sujeto" se refiere a un mamífero que puede beneficiarse de la administración de una composición de fármaco o procedimiento de esta invención. Los ejemplos de sujetos incluyen seres humanos, y animales tales como caballos, cerdos, ganado bovino, perros, gatos, conejos, y mamíferos acuáticos.
- Como se usa en la presente memoria, los términos "formulación" y "composición" se usan intercambiamente. Los términos "fármaco" y "farmacéutico" se usan, además, indistintamente para referirse a una composición o sustancia farmacológicamente activa. Estos términos de la técnica se conocen bien en las técnicas farmacéuticas y medicinales.
- El término "transdérmico" se refiere a la ruta de administración que facilita la transferencia de un fármaco a través de una superficie de la piel en la que se administra una composición transdérmica a la superficie de la piel.
- El término "piel" o "superficie de la piel" se entiende que incluye no solo la piel externa de un sujeto que comprende una o más capas epidérmicas, sino, además, incluir superficies mucosas a las que puede administrarse una composición de fármaco. Los ejemplos de superficies mucosas incluyen la mucosa de las cavidades respiratoria (que incluyen nasal y pulmonar), oral (boca y bucal), vaginal, y rectal. Por lo tanto los términos "transdérmico" pueden abarcar, además, "transmucoso".
- Los términos "potenciación", o "potenciación de la permeación," significan un aumento en la permeabilidad de la piel, a un fármaco, para aumentar la velocidad a la que el fármaco penetra a través de la piel. Así, "potenciador de permeación" o simplemente "potenciador" se refiere a un agente, o mezcla de agentes que logra tal potenciación de la permeación.
- Una "cantidad efectiva" de un potenciador significa una cantidad efectiva para aumentar la penetración de un fármaco a través de la piel, en un grado seleccionado. Los procedimientos para analizar las características de los potenciadores de permeación se conocen bien en la técnica. Véase, por ejemplo, Merritt y otros, Diffusion Apparatus for Skin Penetration, J. of Controlled Release 61 (1984), incorporado en su totalidad en la presente memoria por referencia. Por "cantidad efectiva" o "cantidad terapéuticamente efectiva", o términos similares se entiende una cantidad no tóxica pero suficiente de un fármaco, para lograr resultados terapéuticos en el tratamiento de una afección para la cual se sabe que el fármaco es efectivo. La determinación de una cantidad efectiva está dentro de la habilidad ordinaria en la técnica de las ciencias farmacéuticas y médicas. Véase, por ejemplo, Curtis L. Meinert y Susan Tonascia, Clinical Trials: Design, Conduct, and Analysis, Monographs in Epidemiology and Biostatistics, vol. 8 (1986).
- Por el término "media", "media matemática", "promedio", o términos similares cuando se usan junto con la mención de un número, o números, significa la suma de todas las observaciones individuales o elementos de una muestra dividida por el número de elementos en la muestra.
- Por el término "matriz", "sistema de matriz" o "parche de matriz" se entiende una composición que comprende una cantidad efectiva de un fármaco disuelto o disperso en una fase polimérica, que puede contener, además, otros ingredientes, tales como un potenciador de permeación y otros ingredientes opcionales. Esta definición se entiende que incluye realizaciones en las que tal fase polimérica se lamina a un adhesivo sensible a la presión o se usa dentro de un adhesivo de recubrimiento.
- Un sistema matricial puede comprender, además, una capa adhesiva que tiene un respaldo de película impermeable unido a la superficie distal de la misma y, antes de la aplicación transdérmica, un revestimiento de liberación en la superficie proximal del adhesivo. El respaldo de película protege la fase polimérica del parche de matriz y evita la liberación del fármaco y/o ingredientes opcionales al medio ambiente. El revestimiento de liberación funciona similarmente al respaldo impermeable, pero se retira del parche de matriz antes de la aplicación del parche a la piel como se definió anteriormente. Los parches de matriz con las características generales descritas anteriormente se conocen en la técnica de la administración transdérmica. Véase, por ejemplo, las patentes de los EE.UU. núm. 5,985,317, 5,783,208, 5,626,866, 5,227,169.
- "Formulación tópica" significa una composición en la cual el fármaco puede colocarse para aplicación directa a una superficie de la piel y desde el cual se libera una cantidad efectiva del fármaco. Tales formulaciones pueden incluir geles, lociones, cremas u otras formulaciones que se aplican a la piel. En algunos aspectos, tales formulaciones pueden aplicarse a la piel en una forma no ocluida sin respaldo, estructuras o dispositivos adicionales.
- Como se usa en la presente memoria, "sin ocluir" y "no ocluida" pueden usarse indistintamente, y se refieren a la aplicación de una formulación tópica a la piel sin el uso de una estructura de soporte o asociada de otra manera. En

otras palabras, la formulación tópica se aplica a la piel en forma libre, lo que es suficiente para efectuar la administración transdérmica de oxibutinina sin el uso de estructuras, tales como un miembro de respaldo, etc.

Como se usa en la presente memoria, "gel" se refiere a una composición que incluye un compuesto de alto peso molecular que actúa como un agente espesante para producir una formulación de tipo semisólido o en suspensión. Los agentes espesantes o gelificantes pueden ser hidrófobos o hidrófilos y generalmente son de naturaleza polimérica. Los geles que incorporan polímeros hidrófilos se conocen típicamente en la técnica como hidrogeles. Los geles pueden incluir una variedad de componentes adicionales tales como, pero sin limitarse a, agentes activos, excipientes, solventes, emulsionantes, agentes quelantes, tensioactivos, emolientes, potenciadores de permeación, conservantes, antioxidantes, lubricantes, ajustadores de pH, adyuvantes, colorantes, y perfumes.

"Experiencia adversa del fármaco" se refiere a cualquier evento adverso asociado con el uso de un fármaco en un sujeto, que incluye lo siguiente: un evento adverso que ocurre en el curso del uso de un fármaco en la práctica profesional; un evento adverso que ocurre por sobredosis del fármaco ya sea accidental o intencional; un evento adverso que ocurre por abuso del fármaco; un evento adverso que ocurre por abstinencia del fármaco; y cualquier falla de la acción farmacológica esperada. La experiencia adversa del fármaco puede conducir a una interrupción sustancial de la capacidad de una persona para llevar a cabo funciones normales de la vida. En algunos casos, la experiencia adversa del fármaco puede ser grave o potencialmente mortal.

Si bien pueden esperarse algunas de las experiencias adversas del fármaco, en algunos casos, tales experiencias pueden ser inesperadas. "Inesperada," se refiere a una experiencia adversa del fármaco que no se catalogó previamente por una agencia gubernamental responsable (tal como la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos) y que no se proporciona en el etiquetado actual del fármaco.

Las experiencias adversas inesperadas pueden incluir eventos que pueden relacionarse sintómicamente y fisiopatológicamente con un evento conocido, pero que difieren del evento debido a una mayor gravedad o especificidad. Por ejemplo, según esta definición, la necrosis hepática sería inesperada (en virtud de una mayor gravedad) si el evento conocido es un aumento de las enzimas hepáticas o hepatitis. Similarmente, el tromboembolismo cerebral y la vasculitis cerebral serían inesperados (en virtud de una mayor especificidad) si el evento conocido es un accidente vascular cerebral. Para una definición más completa y una descripción de la experiencia adversa del fármaco, véase 21 C.F.R. § 314.80.

La mayoría de las experiencias adversas asociadas con la terapia con oxibutinina pueden clasificarse como anticolinérgicas, y/o antimuscarínicas. Ciertas experiencias adversas asociadas con la oxibutinina se categorizaron en Physician's Desk Reference como experiencias cardiovasculares, experiencias gastrointestinales/genitourinarias, experiencias dermatológicas, experiencias del sistema nervioso, y experiencias oftálmicas, entre otras.

Los ejemplos de experiencias adversas cardiovasculares incluyen, pero no se limitan a: palpitaciones, taquicardia, vasodilatación, y combinaciones de los mismos. Los ejemplos de experiencias adversas dermatológicas incluyen pero no se limitan a: disminución de la sudoración, erupciones cutáneas, y combinaciones de los mismos. Los ejemplos de experiencias adversas gastrointestinales/genitourinarias incluyen, pero no se limitan a: estreñimiento, disminución de la motilidad gastrointestinal, boca seca, náuseas, vacilación y retención urinaria, y combinaciones de los mismos. Los ejemplos de experiencias adversas del sistema nervioso incluyen, pero no se limitan a: astenia, mareos, somnolencia, alucinaciones, insomnio, inquietud, y combinaciones de los mismos. Los ejemplos de experiencias adversas oftálmicas incluyen, pero no se limitan a: ambliopía, cicloplejia, disminución del lagrimeo, midriasis, y combinaciones de los mismos. Los ejemplos de otras experiencias adversas incluyen, pero no se limitan a: impotencia y supresión de la lactancia. Puede encontrarse una lista más completa de experiencias adversas en el etiquetado de las formulaciones de oxibutinina según lo dispuesto por las agencias reguladoras.

El término "minimizar" y sus equivalentes gramaticales se refieren a una reducción en la frecuencia y/o gravedad de una o más experiencias adversas del fármaco en un sujeto o población de sujetos. Se apreciará que la población en cuestión puede ser necesariamente mucho más pequeña que la población general que puede estar expuesta al fármaco y/o sus experiencias adversas.

Se apreciará, además, que los resultados obtenidos de los procedimientos para determinar la reducción en la frecuencia y/o severidad de las experiencias adversas del fármaco pueden estar sujetos a variables tales como factores intrasujetos e intersujetos, sin embargo, se apreciará, además, que ciertos procedimientos científicamente aceptados pueden usarse para conducir los estudios y que los resultados de tales estudios sean estadísticamente confiables. Tales procedimientos e interpretación de los resultados de tales procedimientos se conocen bien en la técnica. Véase, por ejemplo, Robert R. Sokal y F. James Rohlf, *Biometry: The Principles and Practice of Statistics in Biological Research*, 2.a ed. (1969).

La frase "área bajo la curva", "área bajo la curva de concentración en plasma-tiempo" o términos similares se conocen bien en las técnicas farmacéuticas. Estos valores se calculan mediante el trazado un gráfico con datos de concentración en plasma de un determinado fármaco o sus metabolitos en función del tiempo, con el eje X que representa generalmente el tiempo y el eje Y que representa generalmente la concentración en plasma. El área bajo

la línea formada al unir los diversos puntos de datos se integra después en un valor numérico. Véase, por ejemplo, Milo Gibaldi y Donald Perrier, *PharmacoKinetics*, 2da ed. (1982). El AUC multiplicado por el aclaramiento o el aclaramiento corporal total (CL), de la sustancia que se mide, proporciona así una estimación de la cantidad total, o dosis, de la sustancia que se mide (el fármaco o uno o más de sus metabolitos). Las concentraciones en plasma, AUC y CL pueden estar sujetas a variaciones inter e intrasujeto debido a factores fisiológicos y/o ambientales presentes en sujetos individuales durante la administración de agentes medicinales, tales como oxibutinina, en diversas formulaciones y/o composiciones. Por lo tanto, los valores individuales y medios pueden estar sujetos a variabilidad, sin embargo, las tendencias y relaciones generales son preservadas y reproducibles.

Las concentraciones, cantidades, solubilidades, y otros datos numéricos pueden presentarse en la presente memoria en un formato de intervalo. Debe entenderse que tal formato de intervalo se usa simplemente por conveniencia y brevedad y debe interpretarse de manera flexible para incluir no solo los valores numéricos mencionados explícitamente como los límites del intervalo, sino, además, para incluir todos los valores numéricos individuales o subintervalos incluidos dentro de ese intervalo como si cada valor numérico y subintervalo se mencionara explícitamente.

Por ejemplo, un intervalo de concentración de 0,1 a 5 ng/ml debe interpretarse para incluir no solo los límites de concentración explícitamente mencionados de 0,1 ng/ml y 5 ng/ml, sino, además, para incluir concentraciones individuales tales como 0,2 ng/ml, 0,7 ng/ml, 1,0 ng/ml, 2,2 ng/ml, 3,6 ng/ml, 4,2 ng/ml y subintervalos tales como 0,3-2,5 ng/ml, 1,8-3,2 ng/ml, 2,6-4,9 ng/ml, etc. Esta interpretación debe aplicarse independientemente de la amplitud del intervalo o la característica que se describe.

B. La invención

Como se describió anteriormente, la presente invención proporciona composiciones y procedimientos para administrar oxibutinina. Se muestra que estas composiciones y procedimientos minimizan la incidencia y/o gravedad de una experiencia adversa asociada con la administración de oxibutinina, al tiempo que proporcionan suficiente oxibutinina para impartir un beneficio terapéutico. Sin pretender limitarse a ninguna teoría específica, se cree que la minimización de las experiencias adversas se debe en parte a la reducción en la concentración en plasma de metabolitos de oxibutinina tal como la N-desetiloxibutinina por las presentes composiciones y procedimientos en comparación con la administración oral convencional. La frase "administración oral convencional" se entiende que incluye las formulaciones orales como se definió anteriormente, e incluye, por ejemplo, un comprimido oral de liberación inmediata o de liberación sostenida que comprende oxibutinina. Una de estas formulaciones orales convencionales está disponible como un comprimido oral de liberación inmediata de 5 mg.

1) Los aspectos farmacocinéticos asociados con las concentraciones totales en plasma de fármacos y metabolitos

Los atributos farmacocinéticos deseados tales como concentraciones en plasma reducidas de metabolitos de oxibutinina pueden lograrse por, entre otras cosas: 1) la reducción de la cantidad de oxibutinina administrada, 2) la reducción de la velocidad a la que el cuerpo dispone de oxibutinina para el metabolismo, y/o 3) la evitación o minimización de la primera etapa del metabolismo hepático y/o intestinal de la oxibutinina. El uso de una ruta de administración no oral es una forma de lograr uno o más de estos objetivos. Alternativamente, una forma de dosificación oral podría diseñarse para imitar una administración no oral para alcanzar las concentraciones en plasma y otros datos farmacocinéticos descritos en la presente memoria.

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

Las formas de dosificación oral convencionales de oxibutinina, tales como el comprimido de oxibutinina de 5 mg usado en el presente estudio producen concentraciones en plasma significativamente más altas de metabolitos de oxibutinina tales como la N-desetiloxibutinina en comparación con el fármaco original (véase la Figura 1). La relación media de AUC de la concentración de metabolito respecto a la oxibutinina es de aproximadamente 10:1 en la mayoría de los casos, y generalmente es mayor de aproximadamente 5:1.

Por el contrario, cuando la oxibutinina se administra en una composición no oral, de liberación lenta, tal como la realización de la composición transdérmica de la presente invención, la relación media de AUC del metabolito' (N-desetiloxibutinina) respecto a la oxibutinina es mucho más baja. Generalmente, la relación media de AUC del metabolito de oxibutinina (N-desetiloxibutinina) respecto a la oxibutinina es inferior a aproximadamente 2:1. Además, en la mayoría de los casos, la relación es inferior a aproximadamente 1,2:1 y, a menudo, la relación es de aproximadamente 0,9:1. (Véase la Figura 3).

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

2) Aspectos farmacocinéticos de los isómeros

Los presentes inventores investigaron más a fondo los aspectos descritos anteriormente y descubrieron que las formulaciones y procedimientos actuales proporcionan niveles significativamente reducidos de isómeros particulares de ciertos metabolitos de oxibutinina y que estos niveles reducidos de isómeros de metabolitos se correlacionan con las experiencias adversas del fármaco minimizadas descritas anteriormente.

Es genéricamente conocido que la oxibutinina existe como un (R)- o como un (S)- isómero o una combinación de los mismos. Particularmente, se pensó que la (R)-oxibutinina es el más activo de los dos isómeros, como lo indican los estudios farmacológicos en animales que usan tejidos aislados. Véase, por ejemplo, Kachur JF, Peterson JS, Carter JP, y otros J. Pharm Exper. Ther. 1988; 247:867-872; véase, además, Noronha-Blob L, Kachur JF. J. Pharm. Exper. Ther. 1990; 256:56-567. Como tal, la (R)-N-desetiloxibutinina, que es el componente más activo de la cantidad total de metabolito, puede contribuir de manera más significativa que la (S)-N-desetiloxibutinina menos activa a las experiencias adversas del fármaco tales como los efectos adversos anticolinérgicos. Véase, por ejemplo, la patente de los EE.UU. núm.: 5,677,346.

En consecuencia, las concentraciones en plasma se midieron tanto para la (R)- como para la (S)-oxibutinina y los isómeros correspondientes de uno de sus metabolitos, la N-desetiloxibutinina durante el estudio clínico mencionado anteriormente. Las pruebas realizadas revelaron que la presente invención da como resultado concentraciones en plasma de (R)-N-desetiloxibutinina significativamente más bajas en comparación con las formas de dosificación orales y los procedimientos de administración convencionales.

La Figura 6 muestra el perfil de concentración en plasma del comprimido oral de oxibutinina convencional de 5 mg de oxibutinina. Como puede verse, la (R)-N-desetiloxibutinina está presente en la mayor concentración, y es varias veces la concentración de tanto la (R)- como la (S)- oxibutinina. La relación media de AUC de la (R)-N-desetiloxibutinina respecto a la (R)-oxibutinina, los dos isómeros más activos, después de la administración oral es de aproximadamente 17:1. En adición, la relación media de AUC de (R)-N-desetiloxibutinina respecto a (S)-N-desetiloxibutinina es de aproximadamente 1,5:1, y la relación media de AUC de (R)-oxibutinina respecto a (S)-oxibutinina es de aproximadamente 0,6:1. Estas proporciones de AUC muestran consistentemente que la oxibutinina administrada oralmente da como resultado una cantidad relativamente baja de (R)-oxibutinina terapéuticamente activa dada la gran dosis total de oxibutinina racémica. Además, la dosis oral da como resultado una cantidad relativamente grande de (R)-N-desetiloxibutinina, la fracción más probable que sea responsable de causar algunas o muchas de las experiencias adversas del fármaco.

En contraste, la Figura 7 muestra los perfiles en plasma de los (R)- y (S)- isómeros de la presente invención que se lograron durante el estudio clínico mediante oxibutinina administrada no oralmente. La relación media de AUC de (R)-oxibutinina respecto a (S)-oxibutinina es de aproximadamente 0,7:1, y las concentraciones en plasma sostenidas de (R)-oxibutinina son similares a las concentraciones máximas obtenidas después de la administración oral. Esta exposición comparable a la fracción de (R)-oxibutinina terapéuticamente activa es consistente con la invención.

Así, con la administración transdérmica, se descubrió que: la relación media de AUC de (R)-N-desetiloxibutinina respecto a (R)-oxibutinina se reduce, lo que resulta en cantidades muy reducidas de los metabolitos activos de oxibutinina, mientras que proporciona una cantidad terapéuticamente efectiva de oxibutinina.

Al comparar las Figuras 4, 5 y 7, queda claro que las presentes composiciones y procedimientos proporcionan una relación óptima de concentraciones en plasma de metabolitos, tal como (R)-N-desetiloxibutinina, respecto a oxibutinina, de manera tal que estos procedimientos y composiciones minimizan las experiencias adversas asociadas con la administración de oxibutinina, en comparación con las formulaciones orales tradicionales, mientras se mantienen concentraciones terapéuticamente suficientes de (R)-oxibutinina para proporcionar los beneficios de la terapia con oxibutinina. Como se indicó anteriormente, estas composiciones y procedimientos ofrecen un avance significativo en la terapia con oxibutinina.

3) Aspectos terapéuticos

Se realizó un estudio clínico sobre la eficacia y la minimización de la incidencia y gravedad de las experiencias adversas del fármaco asociadas con la oxibutinina administrada no oralmente en 72 sujetos humanos (pacientes) con vejiga hiperactiva. Aproximadamente a la mitad de los pacientes se les administró hidrocloreuro de oxibutinina en una formulación de dosificación oral. A los pacientes restantes se les administró oxibutinina mediante el uso de una ruta de administración no oral tal como un parche de matriz adhesiva transdérmica durante un período de aproximadamente 6 semanas. Los resultados se muestran gráficamente en las Figuras 4 y 5.

La composición no oral, de liberación sostenida de esta invención se comparó en cuanto a su eficacia terapéutica con el comprimido oral de 5 mg convencional de oxibutinina. El número medio de episodios de incontinencia experimentados por día como resultado de un diario urinario de pacientes de varios días se usó como el indicador de eficacia terapéutica deseado. Los datos muestran que el número de episodios de incontinencia para aquellos individuos tratados por el procedimiento no oral de la presente invención es casi idéntico al número de aquellos tratados con la formulación oral. (Véase la Figura 4).

5 A continuación, la formulación de liberación sostenida no oral de la presente invención se comparó con el comprimido oral de liberación inmediata convencional para determinar la incidencia y gravedad de las experiencias adversas del fármaco. La experiencia adversa de boca seca se seleccionó como un indicador para este experimento. Como puede verse, solo el 6 % de los participantes que recibieron el comprimido de oxibutinina oral convencional no informaron efectos en la boca seca. Por el contrario, el 94 % de estos participantes informaron haber experimentado algo de boca seca.

10 En contraste, el 62 % de los participantes que se trataron con el parche de matriz adhesiva transdérmica de la presente invención no informaron efectos de boca seca. Por lo tanto, solo el 38 % de estos participantes informaron haber experimentado algo de boca seca, y ninguno calificó la boca seca como intolerable.

15 Estos datos muestran que las experiencias adversas asociadas con la administración de oxibutinina pueden minimizarse de manera significativa, al tiempo que se retiene por completo la eficacia terapéutica de la oxibutinina mediante la administración de oxibutinina de manera tal que se obtenga una relación óptima de AUC del metabolito de oxibutinina respecto a oxibutinina.

4) Sumario de los aspectos farmacocinéticos de la invención

20 A partir de los datos farmacocinéticos descritos anteriormente, pueden presentarse los siguientes aspectos de la invención. En un aspecto, la concentración en plasma máxima media de un metabolito de oxibutinina es inferior a aproximadamente 8 ng/ml. En otro aspecto, la concentración en plasma máxima media del metabolito es de aproximadamente 0,5 ng/ml hasta aproximadamente 8 ng/ml; aun en otro aspecto, la concentración es inferior a aproximadamente 5 ng/ml; aun en otro aspecto, la concentración es de aproximadamente 1,0 ng/ml hasta aproximadamente 3 ng/ml. En algunos aspectos, el metabolito de oxibutinina es la N-desetiloxibutinina.

25 En algunos aspectos, el AUC del metabolito de oxibutinina medio se reduce a una cantidad que no excede el AUC de oxibutinina en más de una relación de aproximadamente 2:1. En algunos aspectos, el AUC del metabolito de oxibutinina medio se reduce a menos de aproximadamente 0,9:1 ng/ml.

30 En algunos aspectos; la presente invención proporciona composiciones y procedimientos para administrar oxibutinina a un sujeto de manera que la relación media de AUC de oxibutinina respecto a un metabolito de oxibutinina es de aproximadamente 0,5:1 hasta aproximadamente 5:1. En algunos aspectos, la relación es de aproximadamente 0,5:1 hasta aproximadamente 4:1; en algunos otros aspectos, la relación es de aproximadamente 1:1 hasta 5:1; aun en otros aspectos, la relación es de aproximadamente 0,8:1 hasta aproximadamente 2,5:1; aun en otros aspectos, la relación es de aproximadamente 0,8:1 hasta aproximadamente 1,5:1. En todos los aspectos anteriores, el metabolito puede ser N-desetiloxibutinina.

35 Otra forma de caracterizar el procedimiento de la presente invención es mediante la especificación de concentraciones en plasma particulares para las concentraciones de oxibutinina y metabolito a ciertos intervalos de tiempo después del inicio del tratamiento. Por lo tanto, en un aspecto, las concentraciones en plasma de oxibutinina son inferiores a aproximadamente 2,0 ng/ml a aproximadamente 6 horas después del inicio del tratamiento con oxibutinina. En otro aspecto, las concentraciones en plasma de metabolitos están, además, por debajo de aproximadamente 2,0 ng/ml a aproximadamente 6 horas después del inicio del tratamiento.

40 Aun en otro aspecto, las concentraciones en plasma de oxibutinina y sus metabolitos están por debajo de aproximadamente 8 ng/ml a aproximadamente 24 horas después de la administración inicial de oxibutinina. Además, las concentraciones en plasma medias de oxibutinina en estado estable y sus metabolitos son inferiores a aproximadamente 8 ng/ml durante el tratamiento con oxibutinina.

45 En un aspecto, el máximo medio y el AUC medio para la (R)-N-desetiloxibutinina son aproximadamente iguales o menores que el máximo medio, y el AUC medio para la (S)-N-desetiloxibutinina. En otro aspecto, la relación media de AUC de (R)-N-desetiloxibutinina respecto a (S)-N-desetiloxibutinina es de aproximadamente 0,9:1. En otro aspecto más, el pico medio y el AUC medio para (R)-oxibutinina son aproximadamente iguales a los de la (R)-desetiloxibutinina. En otro aspecto, la relación de (R)-N-desetiloxibutinina respecto a (S)-N-desetiloxibutinina es de aproximadamente 1:1.

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

55 En un aspecto, la (R)-N-desetiloxibutinina tiene un AUC medio de aproximadamente 100 ng x h/ml. En otro aspecto, la (R)-N-desetiloxibutinina tiene un AUC medio de aproximadamente 30 ng x h/ml hasta aproximadamente 170 ng x h/ml.

60 Aun en otro aspecto, la concentración en plasma de (R)-N-desetiloxibutinina es inferior a aproximadamente 1 ng/ml a aproximadamente 6 horas después del inicio de la administración de oxibutinina. En un aspecto adicional, la

concentración en plasma de (R)-N-desetiloxibutinina es inferior a aproximadamente 2 ng/ml a aproximadamente 24 horas después del inicio de la administración de oxibutinina.

Las concentraciones en plasma terapéuticas de oxibutinina varían en base a la gravedad de la incontinencia. Generalmente, pueden obtenerse resultados terapéuticos a partir de concentraciones en plasma de oxibutinina tan bajas como 0,5 ng/ml. Los niveles terapéuticos en sangre pueden lograrse mediante el uso del procedimiento de la presente invención en tan solo 3 horas después del inicio del tratamiento, con concentraciones en plasma máximas de oxibutinina en aproximadamente 24 horas. Sin embargo, estos parámetros generales no son limitaciones en la forma en que pueden alcanzarse los niveles en plasma deseados. Pueden usarse diferentes procedimientos de administración, velocidades, y cantidades para alcanzar las concentraciones en plasma deseadas mediante el empleo de una formulación que produce diferentes parámetros.

5) Aspectos de la composición

Pueden usarse cualesquiera composiciones y procedimientos farmacéuticamente aceptables para administrar tales composiciones para lograr los aspectos deseados de esta invención. Por ejemplo, pueden usarse composiciones y procedimientos de administración orales y no orales. Las composiciones y procedimientos de administración no orales incluyen composiciones y procedimientos parenterales, de implantación, inhalación, y transdérmicos.

Las composiciones y administraciones orales pueden comprender composiciones de liberación lenta que se diseñan para imitar las composiciones y administraciones no orales que se divulgan específicamente en la presente memoria en términos de sus atributos farmacocinéticos descritos anteriormente. Un experto en la técnica entenderá fácilmente cómo formular y administrar tales formulaciones orales de liberación lenta. Estas formulaciones pueden tomar la forma de un comprimido, cápsula, comprimido recubierto, gránulos, gránulos encapsulados, etc., o una formulación líquida tal como una solución o suspensión. Véase, por ejemplo, la patente de los EE.UU. núm.: 5,840,754, y el documento núm. WO99/48494.

Las composiciones y administraciones parenterales pueden incluir intravenosa, intraarterial, intramuscular, intratecal, subcutánea, etc. Estas composiciones pueden prepararse y administrarse para proporcionar una liberación lenta de oxibutinina para lograr el perfil farmacocinético y los beneficios terapéuticos descritos anteriormente. Un ejemplo específico de preparación de una formulación de depósito para uso parenteral se proporciona en la presente memoria. Los procedimientos generales para preparar la administración sostenida de fármacos para uso parenteral que comprenden microesferas se conocen en la técnica. Véase, por ejemplo, la patente de los EE.UU. núm.: 5,575,987, 5,759,583, 5,028,430, 4,959,217, y 4,652,441.

La implantación es una técnica bien establecida para proporcionar una liberación controlada de fármacos durante un largo período de tiempo. Se han divulgado en la técnica varios dispositivos implantables subcutáneamente. Véase, por ejemplo, las patentes de los EE.UU. núm. 5,985,305, 5,972,369, y 5,922,342. Al emplear estas técnicas generales, un experto en la técnica puede preparar y administrar composiciones de oxibutinina implantables para lograr los beneficios farmacocinéticos y terapéuticos de esta invención.

Los ejemplos de formulaciones de administración transdérmica de oxibutinina incluyen, pero no se limitan a: 1) formulaciones tópicas tales como pomadas, lociones, geles, pastas, espumas, aerosoles, y cremas para la piel; 2) parches transdérmicos tales como parches de matriz adhesiva y sistemas de reservorio de líquido. Otros ejemplos no orales incluyen comprimidos transmucosos tales como comprimidos bucales, o comprimidos o pastillas sublinguales, y supositorios.

En adición a la cantidad deseada de oxibutinina, las formulaciones transdérmicas de oxibutinina pueden incluir, además, un potenciador de permeación o una mezcla de potenciadores de permeación con el fin de aumentar la permeabilidad de la piel a la oxibutinina. Un índice de potenciadores de permeación es divulgado por David W. Osborne y Jill J. Henke, en su publicación titulada Skin Penetration Enhancers Cited in the Technical Literature, publicada en "Pharmaceutical Technology" (junio de 1998), que puede encontrarse, además, en la dirección web mundial conocida como: pharmtech.com/technical/osborne/osborne.htm.

Más particularmente, los potenciadores de permeación que se sabe que mejoran la administración de oxibutinina incluyen pero no se limitan a: ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos, alcoholes grasos, ésteres de ácidos grasos o ácido láctico o ácido glicólico, tri, di y monoésteres de glicerol, triacetina, alcoholes de cadena corta, y mezclas de los mismos. Las especies específicas o combinaciones de especies pueden seleccionarse por un experto en la técnica de las clases de compuestos enumeradas anteriormente, con el fin de optimizar la mejora de la composición particular de oxibutinina empleada.

La formulación transdérmica de la presente invención puede tomar la forma de una formulación tópica no oclusiva, tal como un gel, pomada tal como una loción, crema o pasta, o un dispositivo oclusivo como un parche transdérmico. Un parche transdérmico de acuerdo con la presente invención puede ser un parche de matriz adhesiva, un parche de tipo de sistema de depósito de líquido, un comprimido bucal, o lo similar. Los ingredientes opcionales tales como adhesivos, excipientes, películas de soporte, etc., y la cantidad requerida de cada uno variará enormemente en dependencia del

tipo de parche deseado, y puede determinarse según lo necesite un experto en la técnica. Los procedimientos para preparar y administrar las formulaciones transdérmicas con las características descritas anteriormente se conocen en la técnica. Véase, por ejemplo, la patente de los EE.UU. núm.: 5,762,953, y 5,152,997.

5 En un aspecto de la presente invención, puede prepararse una pomada de oxibutinina en forma libre para administración tópica de acuerdo con la discusión en la presente memoria. Una pomada es una preparación farmacéutica semisólida basada en materiales bien conocidos tales como una base oleaginosas, lanolina, emulsiones, o bases solubles en agua. La preparación de pomadas se conoce bien en la técnica tal como se describe en Remington, supra, vol. 2, pág. 1585-1591. Tales preparaciones a menudo contienen vaselina u óxido de zinc junto con un agente activo. Las bases de pomadas oleaginosas adecuadas para usar en la presente invención incluyen generalmente, pero no se limitan a, aceites vegetales, grasas animales, e hidrocarburos semisólidos obtenidos del petróleo. Las bases de pomadas absorbentes de la presente invención pueden contener poca o ninguna agua y pueden incluir componentes tales como, pero sin limitarse a, sulfato de hidroxistearina, lanolina anhidra y vaselina hidrófila. Las bases de pomadas en emulsión de la presente invención son emulsiones de agua en aceite (W/O) o emulsiones de aceite en agua (O/W), y pueden incluir, pero no se limitan a, alcohol cetílico, monoestearato de glicerilo, lanolina, polialquilsiloxanos, y ácido esteárico. Las bases de pomadas solubles en agua adecuadas para usar en la presente invención pueden prepararse a partir de polietilenglicoles de peso molecular variable.

20 En un aspecto adicional, las pomadas de la presente invención pueden incluir componentes adicionales tales como, pero sin limitarse a, agentes activos adicionales, excipientes, solventes, emulsionantes, agentes quelantes, tensioactivos, emolientes, potenciadores de permeación, conservantes, antioxidantes, lubricantes, ajustadores de pH, adyuvantes, colorantes, y perfumes. Las composiciones y elección específicas de tales componentes adicionales pueden realizarse por los expertos en la técnica de acuerdo con los principios de la presente invención.

25 En otro aspecto de la presente invención, puede prepararse una crema de oxibutinina en forma libre de acuerdo con los principios de la presente invención. Las cremas son un tipo de pomada que son emulsiones semisólidas o líquidas viscosas, ya sea aceite en agua o agua en aceite, como se conoce bien en la técnica. Las bases de crema pueden ser solubles en agua, y contener una fase oleosa, un emulsionante, una fase acuosa, y el agente activo. En un aspecto detallado de la presente invención, la fase oleosa puede estar compuesta de vaselina y un alcohol graso tal como alcohol cetílico o estearílico. En otro aspecto detallado de la presente invención, la fase acuosa puede exceder el volumen de la fase oleosa, y puede contener un humectante. En otro aspecto detallado de la presente invención, el emulsionante en una formulación en crema puede ser un tensioactivo no iónico, aniónico, catiónico o anfotérico.

35 En una realización que no está dentro del ámbito de la presente invención, la crema de oxibutinina en forma libre es una emulsión de aceite en agua. La fase acuosa de la crema de oxibutinina puede contener entre aproximadamente 20 y aproximadamente 60 % p/p de agua, entre aproximadamente 1 y aproximadamente 15 % p/p de al menos un emulsionante, hasta aproximadamente 50 % p/p de una fase oleosa, y hasta aproximadamente 1 % p/p de un conservante tal como un parabeno. La fase oleosa de la crema de oxibutinina en forma libre puede contener hasta aproximadamente 40 % p/p de un solvente, hasta aproximadamente 15 % p/p de al menos un emulsionante, hasta aproximadamente 40 % p/p de una fase oleosa, y hasta aproximadamente 1 % p/p de un conservante tal como un parabeno.

45 Puede prepararse una loción de oxibutinina en forma libre. Una loción es una pomada que puede ser una preparación líquida o semilíquida en la que las partículas sólidas, que incluyen el agente activo, están presentes en una base de agua o alcohol. Las lociones pueden ser una suspensión de sólidos o pueden ser una emulsión de aceite en agua. Las lociones pueden contener, además, agentes de suspensión que mejoran las dispersiones u otros compuestos que mejoran el contacto del agente activo con la piel, por ejemplo, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, o compuestos similares.

50 En un aspecto adicional, las lociones de oxibutinina pueden incluir componentes adicionales tales como, pero sin limitarse a, agentes activos adicionales, excipientes, solventes, emulsionantes, agentes quelantes, tensioactivos, emolientes, potenciadores de permeación, conservantes, antioxidantes, lubricantes, ajustadores de pH, adyuvantes, tintes, y perfumes. Las composiciones y elección específicas de tales componentes adicionales pueden realizarse por los expertos en la técnica y pueden diferir de los componentes que se elegirían para otras formulaciones tópicas de la presente invención.

55 Las lociones de oxibutinina de forma libre pueden ser una emulsión de una fase de agua y aceite. La fase acuosa de la loción de oxibutinina puede contener entre aproximadamente 20 % p/p y aproximadamente 90 % p/p de un excipiente tal como agua, hasta aproximadamente 5 % p/p de un tensioactivo, hasta aproximadamente 5 % p/p de cloruro de sodio o lo similar, y hasta aproximadamente 1 % p/p de un conservante tal como un parabeno. La fase oleosa de la loción de oxibutinina puede contener hasta aproximadamente un 40 % p/p de al menos un solvente tal como glicerina y alcohol cetílico, hasta aproximadamente un 10 % p/p de una base absorbente tal como vaselina, hasta aproximadamente un 5 % p/p de un antioxidante tal como palmitato de isopropilo, hasta aproximadamente 5 % p/p de una fase oleosa tal como dimeticona, y hasta aproximadamente 1 % p/p de un conservante como un parabeno.

65

Además, puede prepararse una pasta de oxibutinina en forma libre. Las pastas son pomadas en los que hay cantidades significativas de sólidos que forman una formulación semisólida en la que el agente activo se suspende en una base adecuada. Las pastas pueden formarse por bases para producir pastas grasas o fabricarse de un gel acuoso de una fase. Las pastas grasas pueden formarse por una base tal como vaselina, vaselina hidrófila o lo similar. Las pastas fabricadas de geles acuosos de una fase adecuadas para su uso en la presente invención pueden incorporar polímeros basados en celulosa tales como carboximetilcelulosa o lo similar como base.

En un aspecto adicional, las pastas de oxibutinina de la presente invención pueden incluir componentes adicionales tales como, pero sin limitarse a, agentes activos adicionales, excipientes, solventes, emulsionantes, agentes quelantes, tensioactivos, emolientes, potenciadores de permeación, conservantes, antioxidantes, lubricantes, ajustadores de pH, adyuvantes, colorantes, y perfumes.

De acuerdo con la presente invención, se prepara un gel de oxibutinina en forma libre. Un gel de oxibutinina preparado de acuerdo con la presente invención puede ser una preparación de un coloide en el que una fase dispersa se combina con una fase continua para producir un producto viscoso. El agente gelificante puede formar grupos de partículas cristalinas submicroscópicas que retienen el solvente en los intersticios. Como apreciarán los que practican la técnica, los geles son sistemas semisólidos de tipo suspensión. Los geles de una fase contienen macromoléculas orgánicas distribuidas sustancialmente uniformemente en todo el líquido vehículo, que es típicamente acuoso o no acuoso y puede contener un alcohol o aceite.

En otro aspecto, la formulación transdérmica de la presente invención puede ser un gel tópico que contiene oxibutinina para la administración no ocluida en la piel. Los expertos en la técnica conocen una variedad de vehículos de gel específicos. Pueden encontrarse ejemplos de tipos de gel específicos, su fabricación y uso, por ejemplo, en las patentes de los EE. UU. núm. 2,909,462; 4,340,706; 4,652,441; 5,516,808; 5,643,584; 5,840,338; 5,912,009; y 6,258,830.

Sin embargo, en algunos aspectos, la formulación en gel puede prepararse mediante la relación de un agente gelificante, usualmente en forma de polvo, y la adición de un excipiente tal como agua en el caso de un agente gelificante hidrófilo o aceite mineral en el caso de un agente gelificante hidrófobo. El gel después se hincha y puede neutralizarse opcionalmente. En un recipiente separado, la oxibutinina puede disolverse en un solvente apropiado. La oxibutinina disuelta y el gel pueden mezclarse para formar la formulación final del gel. Los expertos en la técnica reconocerán otros procedimientos para producir un gel que contiene el fármaco.

Aunque los geles usados en dispositivos de depósito pueden tener componentes similares consideraciones adicionales pueden ser importantes al diseñar un gel en forma libre. Por ejemplo, los geles en forma libre pueden ofrecer una serie de ventajas, tal como facilidad de administración, mayor conformidad del paciente, ajuste simple de la dosis, disminución de los costos de fabricación, y reducción de la irritación de la piel. Además, ciertos excipientes útiles para efectuar la administración de oxibutinina pueden incluirse en un gel en forma libre en mayores cantidades de lo que es posible en un gel ocluido, tal como en un parche LRS, debido a factores de rendimiento tales como irritación de la piel, etc.

De acuerdo con un aspecto más detallado de la presente invención, el gel en forma libre puede incluir una variedad de componentes adicionales tales como, pero sin limitarse a, agentes activos adicionales, excipientes, solventes, emulsionantes, agentes quelantes, tensioactivos, emolientes, potenciadores de la permeación, conservantes, antioxidantes, lubricantes, ajustadores de pH, adyuvantes, colorantes, y perfumes. Los componentes adicionales pueden adicionarse a la oxibutinina disuelta antes o después de la combinación con el gel. Además, con el fin de preparar un gel uniforme, pueden adicionarse agentes dispersantes tales como alcohol o glicerina, o el agente gelificante puede dispersarse por trituración, mezcla mecánica o agitación, o combinaciones de las mismas. Sin embargo, los expertos en la técnica reconocerán que pueden emplearse otros procedimientos y medios para incorporar la oxibutinina y otros componentes en el gel de acuerdo con las enseñanzas de la presente invención.

De acuerdo con la presente invención, el gel en forma libre puede ser acuoso o no acuoso. En cualquier caso, la formulación debe diseñarse para administrar la oxibutinina de acuerdo con las velocidades de liberación y las concentraciones en plasma en la sangre que se mencionan en la presente memoria. En un aspecto de la presente invención, los geles acuosos pueden comprender agua o agua/etanol y aproximadamente 1-5 % en peso de un agente gelificante. En otro aspecto de la presente invención, los geles no acuosos pueden estar compuestos de fluido de silicona, tal como dióxido de silicio coloidal, o aceite mineral. La idoneidad de un gel particular depende de la compatibilidad de sus componentes con la oxibutinina y el potenciador de permeación, si se usa, y con cualquier otro componente de la formulación.

De acuerdo con la presente invención, la oxibutinina usada en el gel en forma libre puede proporcionarse como la base libre de oxibutinina, sus sales de adición de ácido tales como oxibutinina HCl, sus análogos y compuestos relacionados, isómeros, polimorfos, profármacos, ópticamente puro (R) o (S) isómeros, mezcla racémica y combinaciones de los mismos. La oxibutinina puede proporcionarse en forma micronizada u otra forma en polvo. En un aspecto de la presente invención, la oxibutinina está presente es de aproximadamente 0,1 % en peso hasta

aproximadamente 10 % en peso del gel en forma libre. De acuerdo con un aspecto de la presente invención, la oxibutinina puede estar presente entre aproximadamente 5 y aproximadamente 20 mg/gramo.

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

Los ejemplos de agentes gelificantes adecuados para usar en la presente invención pueden incluir polímeros sintéticos tales como, pero sin limitarse a, ácidos poliacrílicos o poli(1-carboxietileno), carboxipolimetilenos preparados a partir de ácido acrílico reticulado con alil éteres de (polialquil)sacarosa o pentaeritritol (por ejemplo, CARBOPOL 940/941/980/981/1342/1382 y polímeros de carbámero tales como el carbómero 934P/974P), polímeros de acrilato de sodio (por ejemplo, AQUAKEEP J-550/J-400), otros ácidos policarboxílicos, polímeros de acrilato de alquilo (por ejemplo, PEMULEN), y mezclas o copolímeros de los mismos. En otro aspecto de la presente invención, el agente gelificante es un CARBOPOL. En un aspecto más detallado de la presente invención, el agente gelificante es un polímero de acrilato de alquilo. Aun en otro aspecto de la presente invención, el agente gelificante es una mezcla de CARBOPOL y un polímero de acrilato de alquilo.

En otro aspecto de la presente invención, los agentes gelificantes adecuados pueden incluir polímeros de vinilo tales como pero sin limitarse a, polímeros de carboxivinilo, polivinilpirrolidona, polivinil alcohol, polivinil metil éter, polivinil éter, polivinil sulfonatos, y mezclas o copolímeros de los mismos.

En un aspecto adicional de la presente invención, los agentes gelificantes adecuados pueden incluir polímeros tales como pero sin limitarse a, compuestos de polietileno (por ejemplo, polietilenglicol, etc.), polisacáridos (por ejemplo, polisacarosa, poliglucosa, polilactosa, etc.) y sales de los mismos, ésteres de ácido acrílico, polímeros de alcoxibutinina (por ejemplo, copolímeros de polioxitileno-polioxiopropileno tales como la línea PLURONIC de BASF, Parsippany, NJ), polímeros de óxido de polietileno, poliéteres, succinato de gelatina, silicato de aluminio y magnesio coloidal (que puede ser útil como gel estabilizador junto con otro agente gelificante), jalea de petróleo y mezclas de copolímeros de los mismos.

Los agentes gelificantes adecuados incluyen, además, polímeros de celulosa tales como hidroxipropil celulosa (por ejemplo, KLUCEL), hidroxipropilmetilcelulosa (por ejemplo, KLUCEL HF, METHOCEL), hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilbutilcelulosa, hidroxipropilpentilcelulosa, hidroxietilcelulosa (NATROSOL), etilcelulosa, carboximetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, y acetato de celulosa. En un aspecto más detallado de la presente invención, el agente gelificante es hidroxipropilcelulosa. En un aspecto más detallado de la presente invención, el agente gelificante es hidroxietilcelulosa. Aun en otro aspecto de la presente invención, el agente gelificante es una mezcla de hidroxietilcelulosa y un polímero de acrilato de alquilo. En otro aspecto de la presente invención, el agente gelificante es una mezcla de hidroxipropilcelulosa y un CARBOPOL.

Aun en otro aspecto detallado de la presente invención, los agentes gelificantes adecuados pueden ser agentes gelificantes naturales que incluyen, dextrano, goma de guar, tragacanto, goma de xantano, alginato de sodio, pectinato de sodio, alginato de sodio, goma de acacia, musgo irlandés, goma de karaya, goma de guayaco, goma de algarrobo, etc., mientras que los compuestos naturales de alto peso molecular incluyen, entre otras, diversas proteínas tales como caseína, gelatina, colágeno, albúmina (por ejemplo, albúmina sérica humana), globulina, fibrina, etc. y varios carbohidratos como celulosa, dextrina, pectina, almidones, agar, manano, y lo similar. Estas sustancias pueden, además, modificarse químicamente, por ejemplo, formas esterificadas o eterificadas, formas hidrolizadas (por ejemplo, alginato de sodio, pectinato de sodio, etc.) o sales de las mismas.

La cantidad de agente gelificante empleado en un gel de la presente invención puede variar en dependencia del resultado específico a lograr. De acuerdo con la presente invención, la cantidad de agente gelificante es de aproximadamente 0,05 hasta aproximadamente 10 % en peso de la formulación en gel. En un aspecto más detallado, la cantidad de agente gelificante puede ser del 0,1 al 5 % en peso de la formulación en gel antes de la introducción de la oxibutinina disuelta y cualquier componente que la acompañe. Aun en un aspecto aún más detallado, el gel en forma libre puede contener de aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 3 % en peso de un agente gelificante en la formulación en gel.

En otro aspecto de la presente invención, los solventes o agentes solubilizantes también pueden usarse en el gel en forma libre. Tales solventes pueden ser necesarios cuando el fármaco no es soluble en el agente gelificante elegido. Los solventes adecuados para usar en la presente invención incluyen, pero no se limitan a alcoholes inferiores, etanol, isopropanol, alcohol bencílico, propanol, metanol, otros monoalcoholes C₄-C₁₀ y mezclas de los mismos. En otro aspecto, los solventes adecuados para usar en la presente invención pueden incluir albúmina, gelatina, ácido cítrico, etilendiamina, tetraacetato de sodio, dextrina, DMSO, dimetilformamida, 2-pirrolidona, N-(2-hidroxietil) pirrolidona, N-metil pirrolidona, 1-dodecilazacicloheptan-2-ona y otras alquil-azacicloalquil-2-onas n sustituidas (azonas), hidrosulfito de sodio y mezclas de los mismos.

En un aspecto, el etanol puede estar presente de aproximadamente 60 % hasta aproximadamente 85 % p/p de la formulación. En otro aspecto, el etanol puede estar presente de aproximadamente 65 % hasta aproximadamente 80 % p/p de la formulación. En otro aspecto, el etanol puede estar presente de aproximadamente 70 % hasta aproximadamente 85 % p/p de la formulación. En otro aspecto, el etanol puede estar presente de aproximadamente 70 % hasta aproximadamente 75 % p/p de la formulación.

El agua está presente de aproximadamente 1 % hasta aproximadamente 30 % p/p de la formulación. En otro aspecto, el agua puede estar presente de aproximadamente 5 % hasta aproximadamente 30 % p/p de la formulación. En otro aspecto, el agua puede estar presente de aproximadamente 5 % hasta aproximadamente 20 % p/p de la formulación. Aun en otro aspecto, el agua puede estar presente de aproximadamente 10 % hasta aproximadamente 30 % p/p de la formulación. En otro aspecto, el agua puede estar presente de aproximadamente 10 hasta aproximadamente 25 % p/p de la formulación. Aun en otro aspecto, el agua puede estar presente de aproximadamente 10 % hasta aproximadamente 20 % p/p de la formulación. Aun en otro aspecto, el agua puede estar presente de aproximadamente 15 % hasta aproximadamente 25 % p/p de la formulación. En otro aspecto, el agua puede estar presente de aproximadamente 20 % hasta aproximadamente 25 % p/p de la formulación.

La cantidad de solvente es al menos 60 % p/p de la formulación. En un aspecto adicional, la cantidad de solvente puede ser al menos aproximadamente 70 % p/p de la formulación.

Aun en un aspecto más detallado de la presente invención, pueden adicionarse, además, excipientes tales como, pero sin limitarse a, agua, aceites minerales, o fluidos de silicona y dependen en gran medida del agente gelificante elegido. El excipiente puede comprender una porción sustancial de la formulación en gel, es decir más de aproximadamente 50 %. En un aspecto de la presente invención, el gel en forma libre contiene excipiente en una cantidad de 0 % hasta aproximadamente 75 %

Aun en otro aspecto más detallado de la presente invención, puede usarse, además, un emulsionante particularmente cuando se usa solvente. Los emulsionantes adecuados para usar en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, polioles y ésteres de los mismos tales como glicoles, propilenglicol, polietilenglicol, glicolhexilenglicol, etilenglicol, glicerol, butanodiol, monolaurato de polietilenglicol, y éster de propilenglicol de ácido algínico. La emulsificación puede lograrse mediante técnicas de dispersión convencionales. Por ejemplo, pueden utilizarse sacudidas intermitentes, mezclas por medio de un mezclador de hélice, mezclador de turbina o lo similar, operación de molino coloidal, homogeneización mecánica, ultrasonidos, u otros procedimientos conocidos. Los emulsionantes pueden formar una emulsión estable de aceite en agua, y tales emulsionantes se ejemplifican por tensioactivos aniónicos (por ejemplo, oleato de sodio, estearato de sodio, laurilsulfato de sodio, etc.), tensioactivos no iónicos (por ejemplo, ésteres de ácidos grasos de polioxietilensorbitano (Tween 80 y Tween 60, Atlas Powder, EE. UU.), derivados del aceite de ricino de polioxietileno (HCO-60 y HCO-50, Nikko Chemicals, Japón], etc.), polivinilpirrolidona, polivinil alcohol, carboximetilcelulosa, lecitina, gelatina, y combinaciones de los mismos. La concentración del emulsionante puede seleccionarse del intervalo de aproximadamente 0,01 % hasta aproximadamente 20 %. Se apreciará que muchos de estos emulsionantes actúan, además, como agentes gelificantes.

En otro aspecto de la presente invención, puede usarse un agente quelante para prevenir la precipitación o descomposición de la oxibutinina. Los agentes quelantes adecuados para usar en la presente invención pueden incluir, pero no se limitan a, sales de sodio y calcio de EDTA, y edetato de disodio.

Aun en un aspecto más detallado de la presente invención, los tensioactivos pueden ser deseables ya que la inclusión de un tensioactivo puede tener el doble beneficio de ayudar a mantener el ingrediente activo en suspensión uniforme en la formulación en gel, mientras que mejora la biodisponibilidad de oxibutinina. Además, muchos tensioactivos también actúan como potenciadores de la permeación. Los tensioactivos adecuados para usar en la presente invención pueden incluir, pero no se limitan a, lecitina; monoésteres de sorbitán, tales como monooleato de sorbitán, monolaurato de sorbitán, monopalmitato de sorbitán, monoestearato de sorbitán; polisorbatos, tales como los preparados a partir de ácidos láurico, palmítico, esteárico y oleico (polisorbato 20 y polisorbato 40); mononilfenil éteres de polietilenglicoles, tales como los monoxinolos (por ejemplo, octoxinol y nonoxinol); monoésteres de polioxietileno, tales como monoestearato de polioxeetileno, monolaurato de polioxietileno, monooleato de polioxietileno; dioctil sulfosuccinato de sodio; laurilsulfato de sodio, laurilato de sodio, laurato de sodio, monolaurato de polioxietilensorbitán; y polioxímeros que tienen un peso molecular entre 2.000 y 8.000, poloxámero (182, 184, 231, 407); y mezclas de los mismos.

En otro aspecto de la presente invención, los solventes adecuados adicionales para usar en la presente invención pueden incluir, pero no se limitan a, etanol, glicerina, trietanolamina; ureas tales como diazolidinilurea; tensioactivos aniónicos, catiónicos, anfóteros y no iónicos, que incluyen dialquil sulfosuccinato de sodio, polioxietilenglicerol, estearato de polietilenglicol glicerilo, polioxietileno estearil éter, propoxietoxibutinincopolímero, éster de alcohol graso de polioxietileno, éster de ácido graso de polioxietileno, glicol salicilato, crotamiton, aceite de ricino hidrogenado etoxilado, aceite de ricino hidrogenado butoxilado, limoneno, aceite de menta, aceite de eucalipto, bromuro de cetiltrimetilamonio, cloruro de benzalconio, y Tween (20, 40, 60, 80). En un aspecto de la presente invención, puede usarse un tensioactivo no iónico si la estabilidad de los ingredientes oxidables en el gel en forma libre se afecta por la fuerza iónica de la formulación. En un aspecto de la presente invención, se usa etanol como solvente. En otro aspecto

de la presente invención, se usa glicerina como solvente. En otro aspecto de la presente invención, el solvente o tensioactivo puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 30 % en peso hasta aproximadamente 100 % del gel en forma libre. El tensioactivo o solvente puede estar presente en una cantidad de hasta aproximadamente 30 % en peso del gel en forma libre.

5 En otro aspecto de la presente invención, el gel en forma libre puede contener hasta aproximadamente 10 % en peso de un agente lipofílico o hidrófobo, que puede servir como un emoliente o antiirritante, como una ayuda adicional para aliviar la irritación, si la hay, causada por la oxibutinina u otros componentes de formulación. Los emolientes adecuados para usar en la presente invención pueden incluir agentes lipofílicos tales como, pero sin limitarse a, 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 ácido graso, vaselina, aceites minerales, y aceites vegetales tal como el aceite de soja, aceite de sésamo, aceite de almendras, gel de aloe vera, glicerol, y alantoína. En otro aspecto de la presente invención se usa glicerol como el emoliente.

15 Aun en otro aspecto más detallado de la presente invención, pueden usarse otros aditivos con el fin de ajustar el pH del gel en forma libre y así reducir la irritación y/o ayudar a obtener una gelificación adecuada, pueden requerirse aditivos de pH tales como, pero sin limitarse a, 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 y mezclas de los mismos.

25 Sorprendentemente, se descubrió que en algunas realizaciones, el pH específico de la formulación puede mejorar la penetración de oxibutinina a través de la piel en comparación con otro pH. Como resultado, en un aspecto de la presente invención, la formulación en gel de oxibutinina puede tener un pH que mejora la penetración de oxibutinina a través de la piel en comparación con la penetración obtenida a un pH diferente. En algunos aspectos, el pH que ayuda a mejorar la penetración puede ser un pH que es más alto que un pH que no ayuda a mejorar la penetración. En algunos aspectos, el pH puede ser un pH básico. En otros aspectos, el pH puede ser un pH casi neutro. En un aspecto adicional, el pH puede ser un pH sustancialmente equivalente al pH inherente del tipo específico de oxibutinina usada. En otro aspecto, el pH específico puede proporcionar una mejora de permeación que es al menos aproximadamente un 20 % mayor que la mejora obtenida a un pH diferente. A continuación se incluyen ejemplos de pH y formulaciones específicos que mejoran la penetración de oxibutinina.

35 Aun en otro aspecto más detallado de la presente invención, pueden adicionarse, además, potenciadores de permeación para aumentar la velocidad de permeación del agente activo, tal como oxibutinina, a través de la capa epidérmica. Los potenciadores de permeación útiles permiten alcanzar las velocidades de administración del fármaco deseadas en un área de la piel de tamaño razonable, no son tóxicos, causan irritación mínima, y no sensibilizan. Aunque algunos de los solventes mencionados anteriormente actúan, además, como potenciadores de permeación otros potenciadores adecuados para usar en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, triacetina, monoglicéridos, monooleato de glicerol, monolaurato de glicerol, monolinoleato de glicerol, dioleato de glicerol, 40 trioleato de glicerol; ésteres de ácidos grasos tales como miristato de isopropilo, adipato de isopropilo, metilpropionato y oleato de etilo; tioglicerol, tioglicolato cálcico, ácido láurico, ácido mirístico, ácido estreárico, ácido oleico, alcohol oleílico, ácido linoleico, ácido palmítico, ácido valérico, isopropanol, isobutanol, y mezclas de los mismos. En un aspecto de la presente invención, el potenciador es un monoglicérido. En otro aspecto de la presente invención el potenciador es triacetina.

45 Los potenciadores adicionales adecuados para usar en la presente invención pueden incluir, pero no se limitan a, N-metil pirrolidona, N-dodecylpirrolidona, hidroxipropil-beta-ciclodextrina, lauril alcohol, sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido y decilmethylsulfóxido; éteres tales como dietilenglicol monoetil éter y dietilenglicol monometil éter; azacicloheptan-2-onas 1-sustituidas, particularmente 1-n-dodecylciclazacicloheptan-2-ona (véase por ejemplo, las patentes de los EE. UU. núm. 3,989,816, 4,316,893, 4,405,616 y 4,557,934); tales como etanol, propanol, octanol, alcohol bencílico y lo similar; amidas y otros compuestos nitrogenados tales como urea, dimetilacetamida, dimetilformamida, 2-pirrolidona, 1-metil-2-pirrolidona, etanolamina, dietanolamina y trietanolamina; terpenos; alcanonas; ácidos orgánicos, tales como ácido salicílico y salicatos, ácido cítrico y ácido succínico; ciertos péptidos, por ejemplo, péptidos que tienen Pro-Leu en el N terminal y seguidos por un grupo protector (véase, por ejemplo, la 50 patente de los EE. UU. núm. 5,534,496); y mezclas de los mismos.

55 En otro aspecto, los geles en forma libre de la presente invención pueden contener, además, de aproximadamente 0,05 a 2 % en peso de un agente conservante, antimicrobiano o antibacteriano que previene el crecimiento bacteriano o microbiano en la formulación en gel. Los conservantes adecuados para usar en la presente invención pueden incluir, pero no se limitan a, sorbitol, ésteres de ácido p-oxibenzoico (por ejemplo, metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno, etc.), bencil alcohol, clorobutanol, betahidroxitolueno, y timerosal. Sin embargo, los expertos en la técnica reconocerán fácilmente otros conservantes convencionales comúnmente usados en composiciones farmacéuticas. En un aspecto de la presente invención, el conservante es un parabeno.

65 Aun en otro aspecto de la presente invención, los geles en forma libre pueden incluir un antioxidante. Los antioxidantes adecuados para usar en la presente invención pueden incluir, pero no se limitan a, dl-alfa-tocoferol, d-alfa-tocoferol,

acetato de d-alfa-tocoferol, succinato de ácido d-alfa-tocoferol, succinato de ácido dl-alfa-tocoferol, palmitato de dl-alfa-tocoferol, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), hidroxiquinona butilada, galato de etilo, galato de propilo, galato de octilo, galato de laurilo, cefalmo, ácido ascórbico, oleato de ascorbilo, palmitato de ascorbilo, ascorbato de sodio, ascorbato de calcio, hidroxicomarina, propilhidroxibenzoato, trihidroxibutilfenofenona, dimetilfenol, diterbulilfenol, vitamina E, lecitina y etanolamina, por ejemplo. En un aspecto de la presente invención, el antioxidante contiene un grupo tocoferol. Los expertos en la técnica reconocerán fácilmente otros antioxidantes adecuados para la oxibutinina.

Aun en otro aspecto de la presente invención, pueden adicionarse lubricantes a los geles en forma libre de la presente invención. Los lubricantes típicos incluyen estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de zinc, oleato de magnesio, palmitato de magnesio, palmitato de calcio, suberato de sodio, laurato de potasio, almidón de maíz, almidón de papa, bentonita, pulpa de cítricos, ácido esteárico, ácido oleico, y ácido palmítico.

En otro aspecto de la presente invención, las formulaciones tópicas descritas en la presente memoria pueden prepararse, además, con liposomas, micelas, o microesferas. Los liposomas son vesículas microscópicas que tienen una pared lipídica que comprende una bicapa lipídica. Las preparaciones liposomales para usar en la presente invención incluyen preparaciones catiónicas, aniónicas y neutras. Los liposomas catiónicos adecuados para usar en la presente invención pueden incluir, pero no se limitan a, N[1-2,3-dioleiloxi]propil]-N,N,N-trietilamonio (LIPOFECTIN). Similarmente, pueden usarse liposomas aniónicos y neutros tales como fosfatidilcolina, colesterol, fosfatidil etanolamina, dioleoilfosfatidilo. colina, dioleoilfosfatidil glicerol, y dioleoilfosfatidil etanolamina. Los procedimientos para fabricar liposomas mediante el uso de estos y otros materiales se conocen bien en la técnica.

En otro aspecto detallado de la presente invención, las micelas pueden prepararse para administrar oxibutinina de acuerdo con el procedimiento de la presente invención. Las micelas adecuadas para usar en la presente invención, están compuestas de moléculas de tensioactivos dispuestas de manera que los extremos polares formen una cubierta esférica externa, mientras que los extremos hidrófobos de la cadena de hidrocarburos se orientan hacia el centro de la esfera, y forman un núcleo. Los tensioactivos útiles para formar micelas para usar en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, laurato de potasio, octano sulfonato de sodio, decano sulfonato de sodio, dodecano sulfonato de sodio, laurilsulfato de sodio, docusato de sodio, bromuro de deciltrimetilamonio, bromuro de dodeciltrimetilamonio, bromuro de tetradeciltrimetilamonio, cloruro de tetradeciltrimetilamonio, cloruro de dodecilamonio, polioxil 8 dodecil éter, polioxil 12 dodecil éter, nonoxinol 10 y nonoxinol 30. Otros procedimientos para la preparación de micelas se conocen por los expertos en la técnica.

Aun en otro aspecto de la presente invención, pueden incorporarse, además, microesferas en la presente invención y encapsular la oxibutinina y/u otros componentes. Las microesferas pueden formarse a partir de lípidos, tales como fosfolípidos y la preparación de microesferas generalmente se conoce bien en la técnica.

Finalmente, en otro aspecto de la presente invención, los vehículos y formulaciones de la presente invención pueden contener opcionalmente cantidades menores de tales otros adyuvantes cosméticos u otros aditivos comúnmente usados, tales como colorantes, perfumes, pacificadores, protectores solares, etc., como será fácilmente reconocido por los expertos en la técnica. En adición, se contempla, además, que los geles en forma libre de la presente invención pueden contener, además, otros componentes tales como vitaminas, lípidos, hormonas, agentes activos adicionales, o agentes antiinflamatorios, tales como corticosteroides.

Como apreciarán los expertos en la técnica, cada tipo específico de formulación puede afectar la velocidad de administración y presentar variables adicionales al diseñar la composición de tal formulación. La adición de varios componentes puede afectar, además, las propiedades de administración de fármacos de la formulación tópica final. Cada componente del sistema de administración puede tener efectos independientes o efectos que se producen en combinación con otro componente y pueden variar en dependencia de la formulación tópica particular usada.

Varios de los diversos componentes enumerados pueden servir para más de un propósito. Así, aunque se enumeran en una categoría, ciertos compuestos pueden tener propiedades beneficiosas reconocidas características de otra categoría. La categorización anterior se proporciona simplemente para adicionar organización y no pretende ser una clasificación definitiva de los compuestos enumerados. Sin embargo, estos parámetros generales no son limitaciones en la forma en que pueden alcanzarse los niveles en plasma deseados. Pueden usarse diferentes procedimientos de administración, velocidades y cantidades para afectar los niveles en plasma deseados mediante el empleo de una formulación que produce diferentes parámetros.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos de formulaciones de administración no oral que tienen una variedad de composiciones que contienen oxibutinina se proporcionan para promover una comprensión más clara de las posibles combinaciones de la presente invención, y de ninguna manera se entienden como una limitación al respecto. Los materiales usados en la presente invención se obtuvieron de fuentes específicas que se proporcionan como sigue. Cuando los materiales están disponibles de una variedad de fuentes comerciales, no se proporciona una fuente específica. La base libre de oxibutinina se obtuvo de Ceres Chemical Co. Inc., White Plains, NY (EE. UU.). Los enantiómeros de oxibutinina y a saber, los (R)- y (S)-isómeros se obtuvieron de Sepracor. Sepracor, Marlborough, MA (EE. UU.).

Ejemplo 1: Preparación del parche de matriz adhesivo de oxibutinina

5 Los dispositivos de administración de oxibutinina no oral usados en el estudio clínico mencionado anteriormente fueron parches de matriz adhesiva transdérmicos de 13 y/o 39 cm². Un procedimiento general para preparar parches de matriz adhesiva transdérmicos se describe mediante las patentes de los EE. UU. núm. 5,227,169, y 5,212,199, que se incorporan por referencia en su totalidad. Mediante el seguimiento de este procedimiento general, los parches de oxibutinina de esta invención se prepararon como sigue:

10 La base libre de oxibutinina, triacetina (Eastman Chemical Co., Kingsport, NY) y los adhesivos de copolímero acrílico 87-2888 (National Starch and Chemical Co., Bridgewater, NJ) se mezclaron en una solución homogénea y se revistieron a 6 mg/cm² (peso seco) sobre un revestimiento de liberación de poliéster tratado con silicona (Rexham Release, Chicago, IL) mediante el uso de un horno de revestimiento/secado/laminado de dos zonas (Kraemer Coating, Lakewood, NJ) para proporcionar una matriz adhesiva final de oxibutinina que contiene 15,4 %, 9,0 % y 75,6 % en peso de oxibutinina, triacetina y adhesivo de copolímero acrílico, respectivamente. Posteriormente se laminó una película de respaldo de polietileno de cincuenta micras de espesor (3M, St. Paul, MN) sobre la superficie adhesiva seca de la matriz adhesiva que contiene oxibutinina y la estructura del laminado final se troqueló para proporcionar parches que varían en tamaño desde 13 cm² hasta 39 cm².

Ejemplo 2: Preparación de la inyección de depósito de microesfera biodegradable de oxibutinina

25 Las microesferas biodegradables para efectuar una inyección de depósito de liberación sostenida pueden usarse para administrar oxibutinina de acuerdo con el procedimiento de la presente invención. Las microesferas se prepararon mediante el siguiente procedimiento:

30 Se disolvió poli-d,1 ácido láctico de 12.000 de peso molecular ("PLA", Birmingham Polymers, Birmingham, Alabama) en cloruro de metileno a una concentración final de 20 % en peso. La base libre de oxibutinina se disolvió en la solución de PLA al 4 % en peso en la solución final. Un recipiente de reacción con camisa de agua (temperatura controlada a 5 grados Celsius) equipado con un agitador de verdadero calibre equipado con un impulsor de turbina de teflón se cargó con agua desionizada que contenía Tween 80 al 0,1 %.

35 La solución de oxibutinina/PLA/cloruro de metileno se adicionó gota a gota al recipiente de reacción y se agitó para dispensar la fase de polímero orgánico dentro de la solución acuosa como partículas finas. La suspensión resultante se filtró y se lavó una vez con agua desionizada y finalmente se secó en un evaporador rotatorio para eliminar el cloruro de metileno. Las microesferas resultantes pueden inyectarse intramuscularmente o subcutáneamente para proporcionar una liberación sistémica prolongada de oxibutinina.

Ejemplo 3: Preparación de la formulación tópica de oxibutinina

40 El gel que contiene oxibutinina aplicado tópicamente puede usarse para administrar oxibutinina de acuerdo con el procedimiento de la presente invención. En la técnica se conoce un procedimiento general para preparar un gel tópico. Mediante el seguimiento de este procedimiento general, se preparó un gel tópico que comprende oxibutinina como sigue:

45 Se diluyó etanol al 95 % (USP) con agua (USP), glicerina (USP), y monooleato de glicerol (Eastman Chemical, Kingsport NY) para proporcionar una solución final en relaciones de porcentaje de monooleato de etanol/agua/glicerina/glicerol de 35/59/5/1, respectivamente. La base libre de oxibutinina se disolvió después en la solución anterior hasta una concentración de 10 mg/gramo. La solución resultante se gelificó después con hidroxipropilcelulosa al 1 % (Aqualon, Wilmington, Delaware) para proporcionar un gel de oxibutinina final. Se aplican de uno a dos gramos del gel anterior tópicamente a un área de superficie de aproximadamente 200 cm² en el pecho, torso o brazos para proporcionar la administración tópica de oxibutinina.

Ejemplo 4: Estudio clínico para determinar la farmacocinética de oxibutinina, N-desetiloxibutinina, y sus respectivos isómeros (R) y (S) después de la administración oral de oxibutinina racémica en comparación con la oxibutinina racémica administrada transdérmicamente:

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

60 Se reclutaron voluntarios sanos de la población local e incluyeron hombres y mujeres con edades comprendidas entre los 19 y los 45 años. Después de un examen previo al estudio para confirmar una condición saludable en todos los voluntarios, cada sujeto participó en 2 períodos de estudio durante los cuales se administraron los medicamentos de prueba, ya sea un sistema transdérmico de oxibutinina aplicado por 4 días o una sola dosis oral de 5 mg de oxibutinina de liberación inmediata. Se recolectaron muestras de sangre periódicamente durante los períodos de estudio. Se recogió plasma de las muestras de acuerdo con un procedimiento estándar. Las cantidades de (R) y (S) oxibutinina y (R) y (S) N-desetiloxibutinina se midieron en las muestras de plasma mediante la aplicación de un procedimiento validado de espectrometría de masas junto con separación cromatográfica líquida de los componentes individuales.

Se usó una bomba cromatográfica líquida de alto rendimiento Perkin Elmer junto con una columna cromatográfica Chrom Tech AGP 150.2. El instrumento de espectrometría de masas era un API 300 operado en modo de exploración MRM con ionización por electropulverización. Se confirmó una respuesta lineal de la cuantificación de los analitos con soluciones estándar y se controló el rendimiento del ensayo mediante el uso de muestras de control de calidad analizadas junto con las muestras de estudio. El intervalo de linealidad fue de 0,5 a 75 ng/ml con coeficientes de correlación lineal superiores a 0,99 para todos los analitos.

Las Figuras 1, 2, 3, 6 y 7 muestran representaciones gráficas de estos datos. En la Figura 1, se muestran las concentraciones en plasma de oxibutinina y N-desetiloxibutinina después de la administración de los comprimidos de hidrocloreuro de oxibutinina de dosificación oral de liberación inmediata de 5 mg, Ditropan® Alza Corporation. Estos comprimidos se obtuvieron comercialmente y pueden obtenerse de varios fabricantes genéricos. La concentración en plasma se indica en el eje vertical, y el tiempo se indica en el eje horizontal. Como puede verse, las concentraciones en plasma de N-desetiloxibutinina son significativamente mayores que las concentraciones en plasma de oxibutinina. La relación media de AUC para N-desetiloxibutinina respecto a oxibutinina es de aproximadamente 10:1.

La Figura 3 ilustra los perfiles de concentración en plasma para oxibutinina y N-desetiloxibutinina durante y después de la aplicación del sistema transdérmico. Como puede verse, las concentraciones en plasma de N-desetiloxibutinina para la realización del parche de matriz adhesiva, caen dentro de los parámetros prescritos por la presente invención. La relación media de AUC para N-desetiloxibutinina respecto a oxibutinina es de aproximadamente 0,9:1 y las concentraciones en plasma medias para N-desetiloxibutinina son menores de aproximadamente 2,5 ng/ml.

Las Figuras 6 y 7 ilustran las concentraciones en plasma de los isómeros individuales de oxibutinina y N-desetiloxibutinina tal como se midieron durante el ensayo clínico descrito anteriormente. Como puede verse en la Figura 6, la administración oral de oxibutinina conduce a concentraciones relativamente altas de (R)-N-desetiloxibutinina. Este resto de metabolito activo está presente en la mayor concentración, y es varias veces la concentración de oxibutinina (R) y (S). La relación media de AUC de (R)-N-desetiloxibutinina respecto a (R)-oxibutinina es de aproximadamente 17:1 y la relación media de AUC de (R)-N-desetiloxibutinina respecto a (S)-N-desetiloxibutinina es de aproximadamente 1,5:1.

Después de la aplicación del sistema transdérmico de oxibutinina, la relación media de AUC de los restos activos, (R)-N-desetiloxibutinina respecto a (R)-oxibutinina, es aproximadamente 1:1, sustancialmente menor que después de la administración oral. Adicionalmente, la relación media de AUC de (R)-N-desetiloxibutinina respecto a (S)-N-desetiloxibutinina es aproximadamente 0,9:1, consistente con una conversión de primera etapa metabólica sustancialmente más baja de la (R)-oxibutinina activa respecto a (R)-N-desetiloxibutinina. La relación media de AUC de (R)- respecto a (S)-oxibutinina es de aproximadamente 0,7:1, similar a la presente después de la administración oral.

La menor cantidad total de oxibutinina administrada durante la administración transdérmica de oxibutinina se estimó en función de la cantidad residual de oxibutinina restante en el sistema transdérmico después del período de aplicación de 4 días restado de la cantidad determinada en los sistemas transdérmicos no usados. La cantidad media administrada durante 4 días fue de aproximadamente 12 mg o un promedio de aproximadamente 3 mg/día. La dosis oral de oxibutinina administrada en el estudio fue de 5 mg, una dosis que puede administrarse cada 12 horas, o dos veces diariamente, durante el uso terapéutico del producto. Esto permite una comparación de una dosis de aproximadamente 5 mg cada 12 horas para el tratamiento oral en comparación con aproximadamente 1,5 mg cada 12 horas para el tratamiento transdérmico.

En resumen, la farmacocinética de la administración transdérmica, no oral, de oxibutinina ilustra los aspectos de la invención con respecto a una velocidad de administración de oxibutinina más lenta, sostenida y una dosis o una cantidad total de oxibutinina más baja administrada.

Ejemplo 5: Análisis comparativo de la eficacia terapéutica y la incidencia y la gravedad de los efectos secundarios anticolinérgicos, principalmente boca seca, de la formulación de comprimidos orales convencionales y la formulación transdérmica de la presente invención:

Se realizó un estudio clínico de la eficacia y la incidencia de los efectos secundarios en 72 pacientes con vejiga hiperactiva. Estos pacientes se reclutaron por investigadores clínicos independientes ubicados en varias regiones de los EE. UU. Aproximadamente a la mitad de los pacientes se les administró hidrocloreuro de oxibutinina en una formulación de dosificación oral de liberación inmediata. Al resto de los pacientes se les administró oxibutinina mediante el uso de en cada caso uno o más parches de matriz adhesiva transdérmica de 13 cm² que contenían oxibutinina. En cada uno de estos grupos de tratamiento, los medicamentos se cegaron por la administración concomitante de formas de placebo coincidentes de los tratamientos. En el caso del tratamiento oral activo, los pacientes aplicaron sistemas transdérmicos de placebo que contenían todos los ingredientes del sistema transdérmico activo con la excepción del fármaco activo oxibutinina. De la misma manera, el grupo de tratamiento transdérmico activo recibió formulaciones orales coincidentes sin el componente de oxibutinina activo.

En este estudio, los pacientes incluyeron tanto hombres como mujeres, la mayoría fueron mujeres con una edad promedio de 63-64 años. Todos los pacientes tenían antecedentes de incontinencia urinaria asociada con vejiga

hiperactiva y demostraron una media de al menos 3 episodios de incontinencia por día durante un período de lavado durante el cual no se usó tratamiento médico para la incontinencia.

5 La eficacia terapéutica se basó en el número medio de episodios de incontinencia experimentados por día como resultado de un diario urinario de pacientes de varios días. Los datos se muestran gráficamente en la Figura 4.

10 Como puede verse, el número de episodios de incontinencia para aquellos individuos tratados por el procedimiento no oral de la presente invención es casi idéntico al número de aquellos tratados con la formulación oral. Esto indica claramente que los presentes procedimientos y composiciones proporcionan un tratamiento terapéuticamente efectivo para la incontinencia urinaria y la vejiga hiperactiva que es comparable a la formulación oral convencional, tal como un comprimido oral de oxibutinina de 5 mg. La incidencia y/o la gravedad de la experiencia adversa del fármaco se comparó, además, entre la formulación de oxibutinina en comprimido oral convencional administrada como anteriormente y la formulación transdérmica. La experiencia adversa anticolinérgica, tal como la incidencia y la gravedad de la boca seca, se usó como un indicador de la experiencia adversa que puede asociarse con la administración de cualquiera de las formulaciones y representa un efecto secundario anticolinérgico. Se pidió a los participantes del estudio clínico que informaran esta experiencia de acuerdo con un cuestionario estandarizado. Los datos derivados del cuestionario se muestran gráficamente en la Figura 5. El porcentaje de participantes que informaron boca seca se indica en el eje vertical, y la gravedad de la boca seca se indica en el eje horizontal.

20 Como puede verse, solo el 6 % de los participantes que recibieron la forma oral no informaron efectos de boca seca. Por el contrario, el 94 % de estos participantes informaron haber experimentado algo de boca seca. Por el contrario, el 62 % de los participantes que se trataron con los parches transdérmicos de matriz adhesiva de 13 cm² no informaron efectos de boca seca. Por lo tanto, solo el 38 % de estos participantes informaron que experimentaron algo de boca seca. Por lo tanto, los datos clínicos muestran que la realización del parche de matriz del procedimiento de la presente invención proporciona un tratamiento para la vejiga hiperactiva que logra una efectividad terapéutica casi idéntica a la de la forma oral, mientras minimiza significativamente la incidencia y la gravedad de las experiencias adversas asociadas con la administración de oxibutinina.

30 La Figura 7 muestra que las concentraciones de (R)-N-desetiloxibutinina son más bajas que las concentraciones de (S)-N-desetiloxibutinina y, además, las concentraciones de (R)-oxibutinina aumentan lentamente y se mantienen a un nivel aproximadamente constante durante el período de tiempo de aplicación del parche. Las concentraciones en plasma reducidas de (R)-N-desetiloxibutinina parecen contribuir a minimizar la incidencia y la gravedad de las experiencias adversas del fármaco, tales como boca seca, mientras que las concentraciones en plasma de (R)-oxibutinina conservan la efectividad terapéutica del tratamiento, como se muestra en las Figuras 4 y 5.

35 **Ejemplo 6: Preparación del gel de oxibutinina en forma libre**

Puede usarse un gel que contiene oxibutinina aplicado tópicamente para administrar oxibutinina de acuerdo con el procedimiento de la presente invención. El gel de la presente invención, y los descritos en los Ejemplos del 9 al 11, se prepararon mediante el pesado de glicerina (u otros humectantes y emolientes) en un frasco de 6 onzas, después se adició agua previamente pesada, seguido de hidróxido de sodio 2N previamente pesado (para gel de cloruro de oxibutinina) o hidrocloreuro 2N (para gel de base libre de oxibutinina). El hidróxido de sodio o el hidrocloreuro de sodio pueden estar presentes de 0 % en peso hasta aproximadamente 5 % en peso del gel en forma libre total. Se adició etanol previamente pesado a un frasco de 6 oz. El ingrediente activo (base libre de oxibutinina o cloruro de oxibutinina) se pesó en un plato de pesaje en una balanza analítica y después se transfirió al frasco de 6 oz. Después de taparse bien, el frasco se agitó a mano hasta que tanto el ingrediente activo como la glicerina se disolvieron por completo. A continuación, el agente gelificante previamente pesado se transfirió al recipiente (la aglomeración del agente gelificante puede evitarse mediante la dispersión lenta de las partículas del agente gelificante en el recipiente). Los pesos reales de cada ingrediente se determinaron por la diferencia en el peso del contenedor de transferencia. El frasco se tapó, se envolvió con una película de parafina y se colocó en un agitador de muñeca durante la noche para disolver completamente el agente gelificante.

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

55 Los estudios de flujo de piel in vitro de los Ejemplos del 9 al 11 se realizaron mediante el uso de muestras de piel de espesor completo (aproximadamente 500 µm) obtenidas de bancos de piel. Las muestras de piel de espesor completo se almacenaron a -5 °C hasta que se realizaron los experimentos. La información de género, edad, sexo y sitio anatómico para cada donante se registró cuando estuvo disponible.

60 El procedimiento usado para aplicar una película delgada de gel a la superficie de la piel se adaptó de Chia-Ming Chiang y otros, Bioavailability assessment of topical delivery systems: in vitro delivery of minoxidil from prototypical semi-solid formulations, IJP, 49:109-114, 1989, que se incorpora en la presente memoria por referencia. El lado del estrato córneo de un trozo de piel se unió a un lado de una cuña metálica recubierta de adhesivo que tenía un orificio circular de 0,64 cm² cortado en el centro. El conjunto de membrana y cuña se colocó encima de una superficie de vidrio plano, y se dispensaron aproximadamente 15 µL de una formulación en la cavidad central. Con un portaobjetos de microscopio, el gel se extendió por la superficie de la piel, y cargó una dosis de aproximadamente 7 µL sobre los

0,64 cm² de área de superficie de difusión. La dosis aplicada fue de aproximadamente 11 µL de gel por cm² de área de superficie de difusión, que es típica para aplicaciones tópicas.

El conjunto de membrana y cuña cargado con gel se sujetó entre los compartimientos donante y receptor de una celda de difusión de Franz modificada con el lado dérmico hacia la solución receptora. El compartimento receptor se llenó con 0,02 % (p/v) de NaN₃ para mantener las condiciones de sumersión en el lado receptor durante toda la duración del experimento. El compartimento donante estaba no ocluido y abierto a la atmósfera. Las células se colocaron en un baño de agua calentado con agua circulante y calibrado para mantener la temperatura de la superficie de la piel a (32±1) °C.

En puntos de tiempo predeterminados, se recolectó todo el contenido del compartimento receptor para cuantificar la cantidad de fármaco, y el compartimento receptor se rellenó con medio receptor nuevo, con el cuidado de eliminar cualquier burbuja de aire en la interfaz piel/solución. Cada una de las muestras se analizó mediante el uso de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). La cantidad acumulada de fármaco permeado por unidad de área en cualquier momento t (Q_t, µg/cm²) se determinó durante un período de 24 horas como sigue:

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

donde, C_n es la concentración (µg/mL) de fármaco en la muestra del receptor en el tiempo de muestra correspondiente, V es el volumen de líquido en la cámara receptora, y A es el área de difusión de la célula (0,64 cm²).

Para los estudios de los Ejemplos del 8 al 10, típicamente se obtuvieron cuatro réplicas por piel por sistema. Una comparación de las medias de los valores obtenidos para un sistema dado de cada piel indicó diferencias en la permeación debido a diferencias en la piel.

Ejemplo 8: Gel de base libre de oxibutinina tópico

Ejemplo 8.1

Tabla 1

Formulación ^a Et/E/G/D (% p/p)	Q _t (t= 24 horas) (µg/cm ² /t) ^b	J _{ss} (µg/cm ² /t) ^b
84,5/10/1,5/4	29,20 ± 20,24	1,22 ± 0,84
80,5/10/1,5/8	44,92 ± 18,12	1,87 ± 0,76

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

D = fármaco = base libre de oxibutinina

^bMedia ± SD (n=4 donantes de piel)

Estos resultados muestran que puede lograrse un aumento en la velocidad de permeación mediante el aumento de la concentración de oxibutinina en la formulación. Así, en un aspecto de la invención, se proporciona un procedimiento para aumentar la velocidad de flujo de oxibutinina mediante el aumento de la concentración de oxibutinina en la formulación.

Ejemplo 8.2

Tabla 2

Formulación ^a Et/W/G/D (% p/p)	Q _t (t= 24 horas) (µg/cm ² /t) ^b	J _{ss} (µg/cm ² /t) ^b
94,5/0/1,5/4,0	14,04 ± 9,47	0,56 ± 0,39
74,5/20/1,5/4,0	19,11 ± 17,40	0,80 ± 0,73

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

D = fármaco = base libre de oxibutinina

^bMedia ± SD (n=4 donantes de piel)

Estos resultados muestran que pueden lograrse velocidades de flujo aceptables mediante el uso de formulaciones de gel tanto acuosas como no acuosas. Los resultados muestran, además, que las velocidades de flujo pueden aumentarse mediante el uso de una formulación acuosa. Así, se proporciona un procedimiento para aumentar la velocidad de flujo de una oxibutinina mediante el aumento de la concentración de agua contenida en una formulación en gel de oxibutinina. En un aspecto, la cantidad de agua puede aumentarse de aproximadamente 1 % p/p hasta aproximadamente 30 % p/p. En otro aspecto, la cantidad de agua puede aumentarse de aproximadamente 5 % p/p hasta aproximadamente 25 % p/p. En otro aspecto más, la cantidad de agua puede aumentarse de aproximadamente

10 % p/p hasta aproximadamente 20 % p/p. En un aspecto detallado, la oxibutinina en la formulación puede ser una base libre de oxibutinina.

Ejemplo 8.3

5

Tabla 3

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

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

D = fármaco = base libre de oxibutinina

^bMedia ± SD (n=4 donantes de piel)

10

Ejemplo 8.4

Tabla 4

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

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

D = fármaco = base libre de oxibutinina

^bMedia ± SD (n=4 donantes de piel)

15 Así, se proporciona un procedimiento para aumentar la velocidad de flujo de oxibutinina mediante el aumento del pH de la formulación. En un aspecto, la formulación es una formulación en gel y el pH aumenta de aproximadamente 4 hasta aproximadamente 11. En otro aspecto, el pH se aumenta de aproximadamente 5 hasta aproximadamente 11. Aun en otro aspecto, el pH se aumenta de aproximadamente 6 hasta aproximadamente 11. En otro aspecto, el pH se aumenta de aproximadamente 4 hasta aproximadamente 10. Aun en otro aspecto, el pH se aumenta de aproximadamente 5 hasta aproximadamente 10. En otro aspecto, el pH se aumenta de aproximadamente 6 hasta aproximadamente 10. Aun en otro aspecto, el pH se aumenta de aproximadamente 6 hasta aproximadamente 9. En un aspecto, el pH de la formulación en gel es de aproximadamente 6. Aun en otro aspecto, el pH de la formulación en gel es de aproximadamente 9. Debe entenderse que la oxibutinina está presente ya sea como su forma de base libre, o su sal farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, HCl) o una mezcla de las mismas. En otro aspecto, la oxibutinina puede estar presente como su R- o S- isómero o su sal farmacéuticamente aceptable o una mezcla de los mismos. Además, la formulación puede prepararse con o sin un potenciador de permeación. Así, en un aspecto, un procedimiento para aumentar la velocidad de flujo de oxibutinina a partir de una formulación tópica de oxibutinina mediante el aumento de pH de la formulación que está sustancialmente libre de un potenciador de permeación. En otro aspecto, un procedimiento para aumentar la velocidad de flujo de oxibutinina a partir de una formulación tópica de oxibutinina mediante el aumento de pH de la formulación que puede incluir un potenciador de permeación. Cuando la formulación comprende un potenciador de permeación, la formulación puede proporcionar una velocidad de flujo aumentada en comparación con una formulación que comprende un pH aumentado pero sustancialmente libre de un potenciador. En algunos aspectos, la velocidad de flujo puede aumentarse al menos dos veces. En algunos otros aspectos, las velocidades de flujo pueden aumentarse en 2-3 veces, o incluso más. Aun en algunos otros aspectos, la velocidad de flujo puede aumentarse por 5-10 veces. Debe entenderse, además, que el aumento de las velocidades de flujo debido al aumento de pH podría lograrse con otras formulaciones tópicas, tales como cremas, pomadas, lociones, espumas, pulverizaciones, y parches transdérmicos, y no necesariamente se limita a las formulaciones de gel.

Ejemplo 8.5

Tabla 5

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

Formulación ^a Et/W/GI/G/D (% p/p)	Q _t (t= 24 horas) (µg/cm ² /t) ^b	J _{ss} (µg/cm ² /t) ^b
---	--	---

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

D = fármaco = base libre de oxibutinina

^bMedia ± SD (n=4 donantes de piel)

Estos resultados muestran que la incorporación de glicerina al gel no tiene un impacto medible en la permeación en piel de oxibutinina. Por lo tanto, la glicerina puede usarse en una formulación tópica de gel de oxibutinina con el fin de reducir la irritación de la piel, o por otras razones como reconocerá un experto en la técnica.

5

Ejemplo 9: Gel tópico de cloruro de oxibutinina

Ejemplo 9.1

Tabla 6

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

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

D = fármaco = cloruro de oxibutinina

^bMedia ± SD (n=4 donantes de piel)

10

Estos resultados muestran que una formulación que comprende de aproximadamente 65 % hasta aproximadamente 75 % de etanol puede usarse efectivamente para administrar oxibutinina en una formulación tópica.

Ejemplo 9.2

15

Tabla 7

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

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

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

^bMedia ± SD (n=4 donantes de piel)

20

Estos resultados muestran que el gel de cloruro de oxibutinina con pH 6,0 produce una mayor permeación en piel de oxibutinina que con un pH 4,6. Sin embargo, debe reconocerse que la formulación que tiene un pH tan bajo como aproximadamente 4,6 proporciona una velocidad de flujo deseable, en ciertos aspectos.

Ejemplo 9.3

Tabla 9

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

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

D = fármaco = cloruro de oxibutinina

^bMedia ± SD (n=4 donantes de piel)

25

Estos resultados muestran que la presencia de glicerina en el gel de cloruro de oxibutinina no afecta la permeación en piel de oxibutinina a través de la piel. Por lo tanto, la glicerina puede incluirse en una formulación en gel de oxibutinina como un emoliente u otro aditivo para reducir la irritación de la piel o para otros fines previstos que se reconocerán por los expertos en la técnica.

30

Ejemplo 10: Cloruro de oxibutinina tópico y gel base libre

Tabla 9

Potenciador	Formulación ^a Et/W/E/G/D ₁ /D ₂ (% p/p)	Q _t (t= 24 horas) ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{t}$) ^b	J _{ss} ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{t}$) ^b
Ninguna	63,8/30,0/0/2,0/2,2/2,0	25,85 \pm 15,35	1,08 \pm 0,64
Triacetina	58,8/30,0/5,0/2,0/2,2/2,0	41,77 \pm 27,99	1,74 \pm 1,17

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

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

^bMedia \pm SD (n=4 donantes de piel)

Estos resultados muestran que la triacetina aumenta significativamente el flujo en la piel de la oxibutinina total en comparación con la formulación en gel sin triacetina.

5 **Ejemplo 11: Gel de cloruro de oxibutinina tópico y datos del flujo a lo largo del tiempo**

Se preparó un gel de cloruro de oxibutinina en forma libre que tenía una composición de 73,3 % en peso de etanol, 18,0 % en peso de agua, 1,0 % en peso de glicerina, 2,0 % en peso de KLUCEL HF, 4,4 % en peso de cloruro de oxibutinina, y 1,3 % en peso de hidróxido de sodio. El gel resultante tenía un pH de 6. Se analizaron nueve muestras de piel separadas para determinar el flujo durante un periodo de 48 horas y los resultados se muestran en la Tabla 10. Después de 24 horas de muestreo, se retiró el gel restante en la parte superior de la piel y después se tomaron las muestras de 30 horas (6 horas después de la eliminación del gel) y las muestras de 48 horas (24 horas después de la eliminación del gel).

Tabla 10

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

En un aspecto, se proporciona una formulación en gel de oxibutinina para aplicación tópica que administra oxibutinina a una velocidad de flujo media de aproximadamente 1,5 hasta aproximadamente 7,0 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ a aproximadamente 6 horas después de la aplicación. En otro aspecto, se proporciona una formulación en gel de oxibutinina para aplicación tópica que administra oxibutinina a una velocidad de flujo media de aproximadamente 6 hasta aproximadamente 17 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ a aproximadamente 24 horas después de la aplicación. Aun en otro aspecto, se proporciona una formulación en gel de oxibutinina para aplicación tópica que administra oxibutinina a una velocidad de flujo media de aproximadamente 8 hasta aproximadamente 27 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ a aproximadamente 30 horas después de la aplicación. Aun en otro aspecto, se proporciona una formulación en gel de oxibutinina para aplicación tópica que administra oxibutinina a una velocidad de flujo media de aproximadamente 14 hasta aproximadamente 40 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ a aproximadamente 48 horas después de la aplicación. En otro aspecto, se proporciona una formulación en gel de oxibutinina para aplicación tópica que administra oxibutinina a una velocidad de flujo media de aproximadamente 1,5 hasta aproximadamente 7,0 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ a aproximadamente 6 horas después de la aplicación; de aproximadamente 6 hasta aproximadamente 17 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ a aproximadamente 24 horas después de la aplicación; de aproximadamente 8 hasta aproximadamente 27 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ a aproximadamente 30 horas después de la aplicación; y de aproximadamente 14 hasta aproximadamente 40 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ a aproximadamente 48 horas después de la aplicación. La oxibutinina puede estar presente como una base libre o como una sal farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, tal como HCl) o una mezcla de las mismas. Aun en otro aspecto, la oxibutinina puede estar presente como su R isómero o S isómero, o sus sales farmacéuticamente aceptables o mezclas de los mismos. Cuando la oxibutinina está presente como su isómero correspondiente, en algunos aspectos, las velocidades de flujo promedio para ese isómero pueden ser las siguientes: de aproximadamente 0,7 hasta aproximadamente 5,0 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ aproximadamente 6 horas después de la aplicación; de aproximadamente 3 hasta aproximadamente 9 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ a aproximadamente 24 horas después de la aplicación; de aproximadamente 4 hasta aproximadamente 14 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ a aproximadamente 30 horas después de la aplicación; de aproximadamente 6 hasta aproximadamente 25 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ a aproximadamente 48 horas después de la aplicación.

Las velocidades de flujo anteriores proporcionan niveles terapéuticos de administración de oxibutinina a un sujeto que necesita los mismos. Tales niveles terapéuticos en plasma pueden variar de aproximadamente 1,4 ng/ml hasta aproximadamente 8 ng/ml, y en ciertos aspectos, la concentración en plasma puede variar de aproximadamente 1,42 ng/ml hasta aproximadamente 4 ng/ml. En otro aspecto, la concentración en plasma puede variar de aproximadamente 1,8 ng/ml hasta aproximadamente 4 ng/ml. En otro aspecto más, la concentración en plasma puede variar de aproximadamente 1,8 ng/ml hasta aproximadamente 3 ng/ml.

Ejemplo 12: Crema de oxibutinina tópica

Puede producirse una crema de oxibutinina en forma libre que contenga las composiciones en cada fase como se muestra en la Tabla 11. La oxibutinina está presente en la formulación de aproximadamente 1 hasta aproximadamente 10 % p/p.

Tabla 11			
Fase	Componente	% p/p	
Agua	Agua	20-60	
	Propilenglicol	1-10	
	Lactato de estearoilo de sodio	0-5	
	20 % PLURONIC 270	0-50	
	Metilparabén	0-0,5	
	Aceite	Ácido oleico	0-20
		Alcohol cetílico	0-20
Monooleato de glicerol		0-10	
Lauril acetato		0-10	
	Propilparabén	0-0,5	

Ejemplo 13: Loción tópica de oxibutinina

Puede producirse una loción de oxibutinina en forma libre que contiene las composiciones en cada fase como se muestra en la Tabla 12. La oxibutinina está presente en la formulación de aproximadamente 1 hasta aproximadamente 10 % p/p.

Tabla 12		
Fase	Componente	% p/p
Agua	Agua	20-90
	Cloruro de distearil dimonio	1-5
	Cloruro de sodio	0-5
	Metilparabén	0-0,5
	Aceite	Glicerina
Vaselina		0-10
Palmitato de isopropilo		0-5
Alcohol cetílico		0-10
Dimeticona		0-5
Propilparabén		0,0,5

Ejemplo 14: Gel tópico de oxibutinina emulsionada

Puede producirse un gel de oxibutinina en forma libre que contiene las composiciones en cada fase como se muestra en la Tabla 13. La oxibutinina está presente en la formulación de aproximadamente 1 hasta aproximadamente 10 % p/p. Puede producirse un gel de oxibutinina en forma libre mediante el uso de un vehículo de gel emulsionado. La oxibutinina está presente en la formulación de aproximadamente 1 hasta aproximadamente 20 % p/p. En base a lo anterior, se espera que los efectos de pH mostrados en los otros ejemplos aplicables puedan observarse en ciertos aspectos de estas formulaciones. Además, se espera que las bases de gel emulsionadas administren oxibutinina ya sea en su forma de base libre, en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, o en una mezcla de las mismas, análoga a los ejemplos mencionados anteriormente, con velocidades de administración equivalentes a los mismos. En adición, debe entenderse que la oxibutinina puede estar presente en sus formas isoméricas R o S.

Tabla 13

Fase	Componente	% p/p
Agua	Agua	30-90
	Propilenglicol	1-10
	Lactato de estearoilo de sodio	0-5
	20 % PLURONIC 270	0-20
	Dióxido de silicona	0-1
	Metilparabén	0-0,5
	CARBOPOL	0,1-5
Aceite	Ácido oleico	0-10
	Alcohol cetílico	0-10
	Monooleato de glicerol	0-10
	Lauril acetato	0-10
	Propilparabén	0-0,5

Ejemplo 15: Pomada de oxibutinina tópica

5 Puede producirse una pomada de oxibutinina en forma libre que contiene las composiciones en cada fase como se muestra en la Tabla 14.

Tabla 14

Componente	% p/p
Colesterol	0-5
Alcohol estearílico	0-5
Cera blanca	0-10
Petrolato blanco	70-100
Oxibutinina	1-10

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

15 La Tabla 15 muestra el flujo de la piel medido durante un período de 24 horas para cada uno de los R y S isómeros en las formas de cloruro y base libre. Tanto la base libre de oxibutinina como el cloruro de oxibutinina son moléculas quirales que existen en dos formas, R y S y cada una se probó en sus formas ópticamente puras de acuerdo con la presente invención como se muestra en la Tabla 15.

Tabla 15

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

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

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

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

^bMedia ± SD (n=3 donantes de piel)

20 Estos resultados muestran que los R y S isómeros tanto del gel de base libre de oxibutinina como del gel de cloruro de oxibutinina permean a través de la piel en cantidades iguales. Además, estos resultados muestran que el cloruro de oxibutinina puede administrarse aproximadamente a la misma velocidad que la base libre de oxibutinina a partir de un gel no ocluido aplicado tópicamente.

25

Debe entenderse que las composiciones y los modos de aplicación descritos anteriormente son solo ilustrativos de las realizaciones preferidas de la presente invención. Los expertos en la técnica pueden idear numerosas modificaciones y disposiciones alternativas sin apartarse del espíritu y el alcance de la presente invención y las reivindicaciones adjuntas pretenden cubrir tales modificaciones y disposiciones.

5 Así, aunque la presente invención se describió anteriormente con particularidad y detalle en relación con lo que actualmente se considera las realizaciones más prácticas y preferidas de la invención, será evidente para los expertos en la técnica que numerosas modificaciones, que incluyen, pero no se limitan a, variaciones en tamaño, materiales, aspecto, forma, función y forma de operación, montaje y uso pueden hacerse sin apartarse de los principios y
10 conceptos establecidos en la presente memoria.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación en gel de oxibutinina tópica no ocluida que comprende:
- 5 a. una cantidad terapéuticamente efectiva de oxibutinina;
- b. de 0,05 % en peso a 10 % en peso de un vehículo de gel seleccionado de:
- 10 i. ácidos poliacrílicos o poli(1-carboxileno), carboxipolimetilenos preparados a partir de ácido acrílico reticulado con alil éteres de (polialquil) sacarosa o pentaeritritol, polímeros de carbámero, polímeros de acrilato de sodio, otros ácidos policarboxílicos, polímeros de acrilato de alquilo y mezclas o copolímeros de los mismos,
- 15 ii) polímeros de carboxivinilo, polivinilpirrolidona, polivinil alcohol, polivinil metil éter, polivinil éter, polivinil sulfonatos, y mezclas o copolímeros de los mismos,
- iii) compuestos de polietileno, polisacáridos y sales de los mismos, ésteres de ácido acrílico, polímeros de alcoxibutinina, copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno, polímeros de óxido de polietileno, poliéteres, succinato de gelatina, silicato de aluminio y magnesio coloidal, jalea de petróleo y mezclas o copolímeros de los mismos,
- 20 iv. hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropiletilcelulosa, hidroxipropilbutilcelulosa, hidroxipropilpentilcelulosa, hidroxietilcelulosa, etilcelulosa, carboximetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa y acetato de celulosa, o
- v. dextrano, goma guar, tragacanto, goma xantana, alginato de sodio, pectinato de sodio, laginato de sodio, goma de acacia, musgo irlandés, goma karaya, goma de guayaco, goma de algarrobo, caseína, gelatina, colágeno, albúmina, globulina, fibrina, celulosa, dextrina, pectina, almidones, agar y manano;
- c. de 60 % en peso a 85 % en peso de etanol o al menos 70 % en peso de un solvente seleccionado entre etanol, isopropanol, propanol, metanol, y mezclas de los mismos; y
- 25 d. 1 % en peso a 30 % en peso de agua,
- en la que:
- a. la formulación tiene un pH de 4 a 11; y
- b. la oxibutinina está presente como una base libre de oxibutinina, una sal de oxibutinina farmacéuticamente aceptable, o una mezcla de las mismas.
- 30 2. La formulación en gel de oxibutinina tópica no ocluida de la reivindicación 1, en la que el pH de la formulación es de 5 a 11; preferentemente, en la que el pH de la formulación es de 6 a 11.
3. La formulación en gel de oxibutinina tópica no ocluida de la reivindicación 1, en la que el pH de la formulación es de 4 a 10; preferentemente, en la que el pH de la formulación es de 5 a 10; con mayor preferencia, en la que el pH de la formulación es de 6 a 10.
- 35 4. La formulación en gel de oxibutinina tópica no ocluida de cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 3, en la que el pH de la formulación es 6; o, en la que el pH de la formulación es 9; o, en la que el pH de la formulación es 4,6.
- 40 5. La formulación en gel de oxibutinina tópica no ocluida de cualquier reivindicación precedente, en la que la oxibutinina es una base libre de oxibutinina; o, en la que la oxibutinina es cloruro de oxibutinina; o en la que la oxibutinina es una combinación de base libre de oxibutinina y cloruro de oxibutinina.
- 45 6. La formulación en gel de oxibutinina tópica no ocluida de cualquier reivindicación precedente, en la que la formulación incluye un potenciador de permeación.
7. La formulación en gel de oxibutinina tópica no ocluida de cualquier reivindicación precedente, en la que la oxibutinina se selecciona del grupo que consiste en (R)-oxibutinina, (S)-oxibutinina y combinaciones de las mismas.
- 50 8. La formulación en gel de oxibutinina tópica no ocluida de cualquier reivindicación precedente, que comprende, además, al menos uno seleccionado de los siguientes:
- a. un tensioactivo seleccionado del grupo que consiste en monoésteres de sorbitán, polisorbatos, mononilfenil éteres de polietilenglicoles, monoésteres de polioxietileno, dioctil sulfosuccinato de sodio, laurilsulfato de sodio, laurilato de sodio, laurato de sodio, polioxietilén-sorbitanmonolaurato de sodio, y polioximómetros que tienen un peso molecular entre 2.000 y 8.000, y mezclas de los mismos;
- 55 b. un aditivo de pH seleccionado del grupo que consiste en metilamina, etilamina, dialquilaminas, 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 y mezclas de los mismos;
- 60 c. un emoliente seleccionado del grupo que consiste en alcoholes grasos de 12 a 20 átomos de carbono, ésteres de ácidos grasos que tienen 12 a 20 átomos de carbono en el resto de ácido graso, vaselina, aceites minerales, y aceites vegetales tales como el aceite de soja, aceite de sésamo, aceite de almendras, gel de aloe vera, glicerol, alantoína y combinaciones de los mismos;

- d. un potenciador de permeación seleccionado del grupo que consiste en ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos, alcoholes grasos, ésteres de ácidos grasos de ácido láctico o ácido glicólico, tri, di y monoésteres de glicerol, triacetina, urea, alcoholes de cadena corta, y mezclas de los mismos; y/o
- 5 e. emulsionantes, agentes quelantes, conservantes, antioxidantes, lubricantes, colorantes, perfumes y combinaciones de los mismos.
9. La formulación en gel de oxibutinina tópica no ocluida de la reivindicación 1, en la que la oxibutinina comprende de 0,1 % en peso a 10 % en peso de la formulación en gel de oxibutinina.
- 10 10. La formulación en gel de oxibutinina tópica no ocluida de la reivindicación 1, en la que la oxibutinina está presente en una cantidad de 5 mg a 20 mg por gramo de gel.
11. La formulación en gel de oxibutinina tópica no ocluida de cualquier reivindicación precedente, en la que el vehículo de gel está presente en una cantidad de 0,1 % en peso a 5 % en peso.
- 15 12. La formulación en gel de oxibutinina tópica no ocluida de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en la que el vehículo de gel se selecciona adicionalmente del grupo que consiste en hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropiletilcelulosa, hidroxipropilbutilcelulosa, hidroxipropilpentilcelulosa, hidroxietilcelulosa, etilcelulosa, carboximetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa y acetato de celulosa.
- 20 13. La formulación de gel de oxibutinina tópica no ocluida de cualquier reivindicación precedente, en la que el solvente está presente en una cantidad de al menos 70 % en peso.
14. La formulación en gel de oxibutinina tópica no ocluida de cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 12, en la que el solvente es etanol.
- 25 15. La formulación en gel de oxibutinina tópica no ocluida de la reivindicación 14, en la que el etanol está presente en una cantidad de 65 % en peso a 80 % en peso.
- 30 16. La formulación en gel de oxibutinina tópica no ocluida de la reivindicación 1 para usar en terapia donde la formulación proporciona una velocidad de permeación en piel de oxibutinina de al menos 10 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ durante un período de al menos 24 horas.

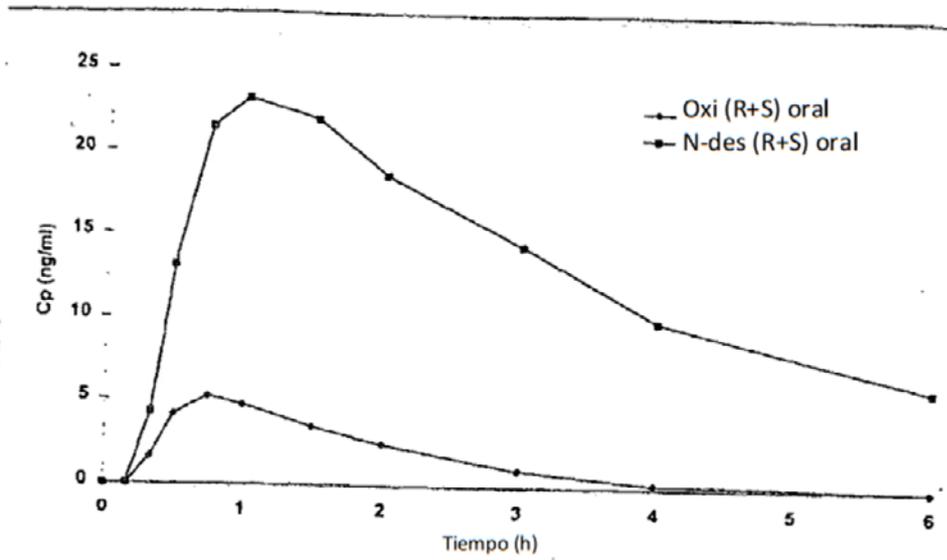


Figura 1

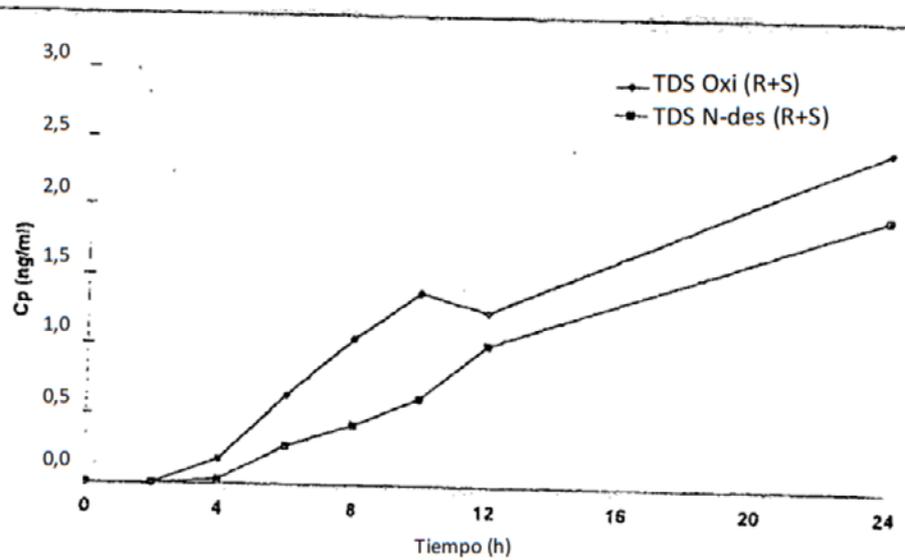


Figura 2

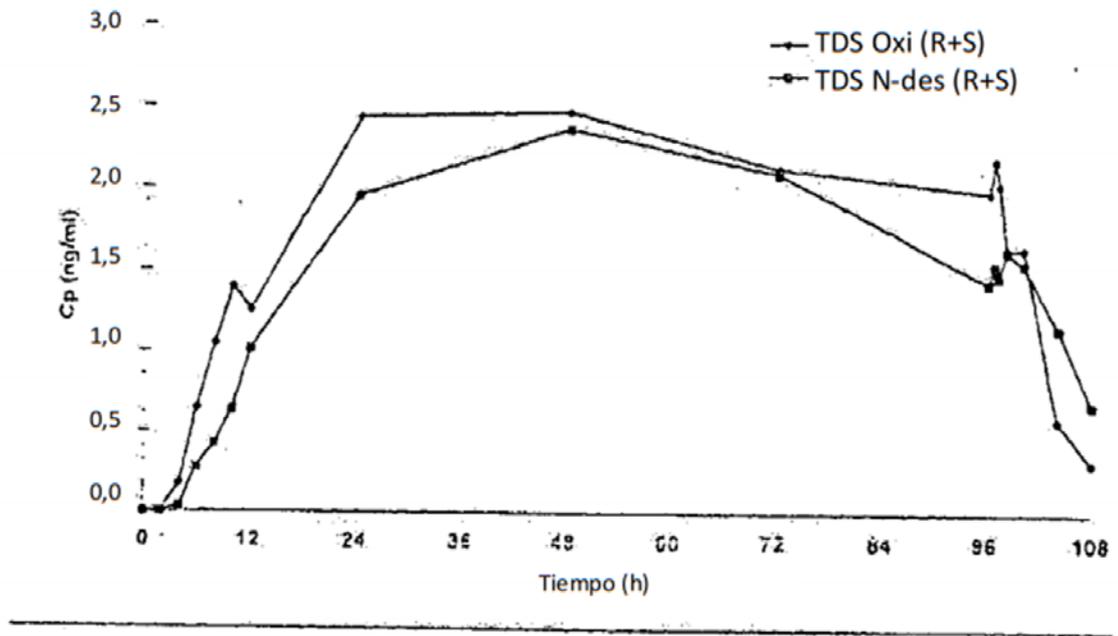


Figura 3

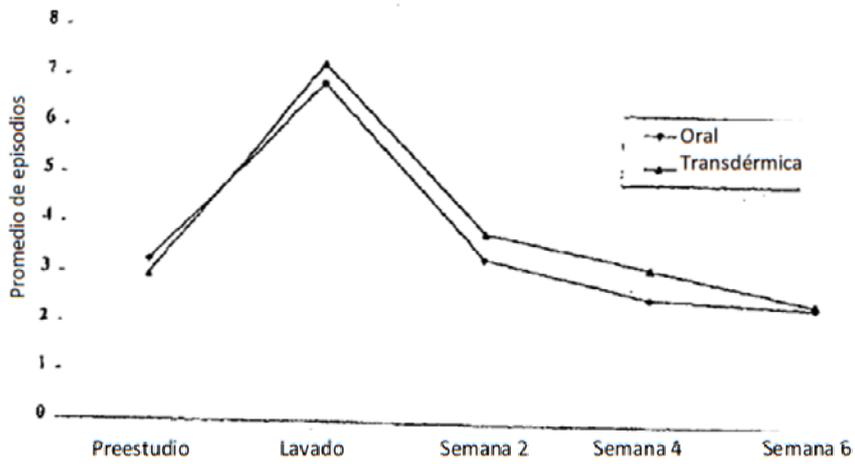
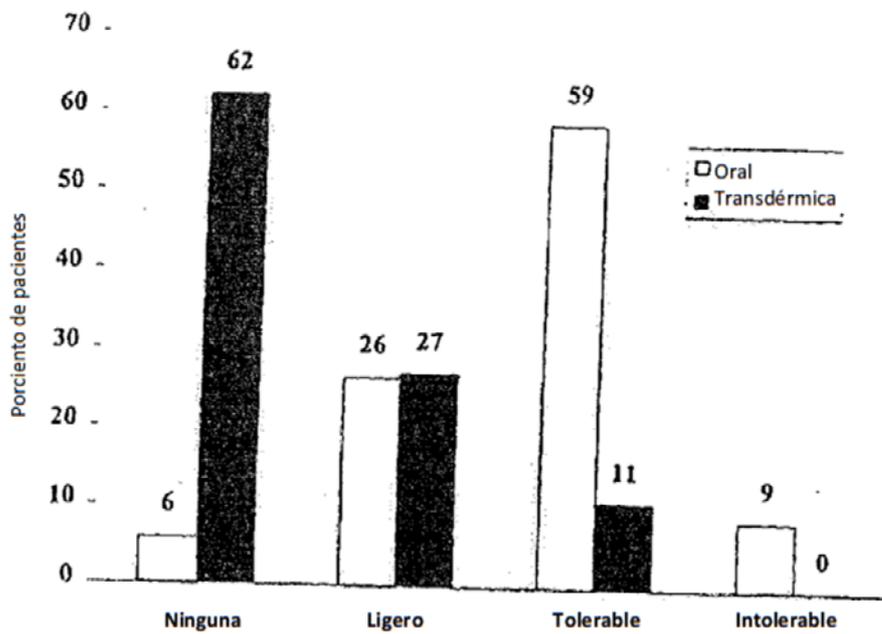


Figura 4



Evaluación del paciente de la gravedad de los síntomas

Figura 5

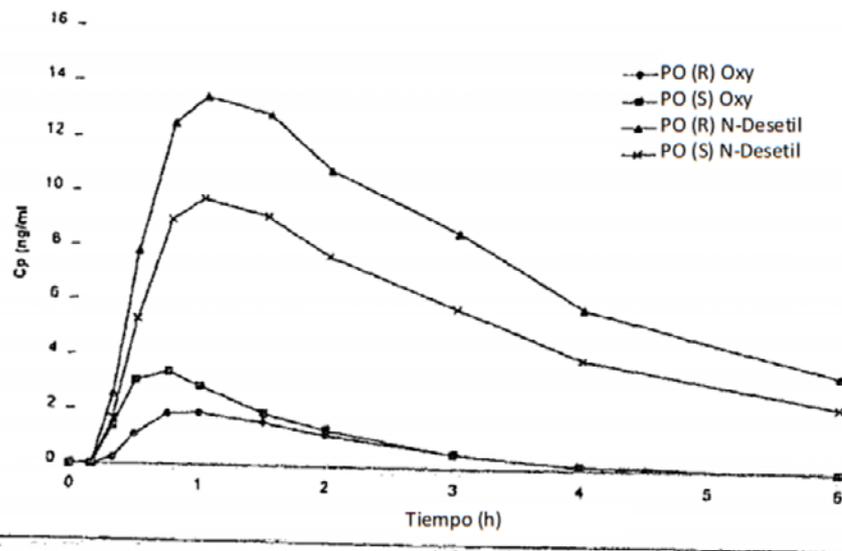


Figura 6

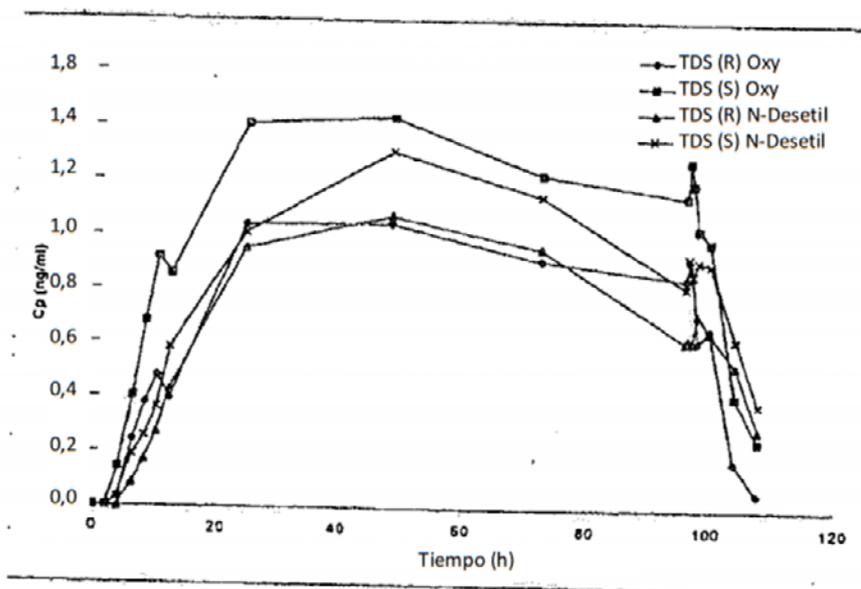


Figura 7