

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 815 849**

51 Int. Cl.:

A61K 9/08 (2006.01)
A61K 31/216 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)
A61K 47/14 (2007.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61K 45/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.10.2016 PCT/JP2016/081771**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **31.08.2017 WO17145441**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.10.2016 E 16891597 (3)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.07.2020 EP 3421049**

54 Título: **Preparación externa líquida**

30 Prioridad:

25.02.2016 JP 2016034620

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

30.03.2021

73 Titular/es:

HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC.
(100.0%)
408, Tashirodaikan-machi
Tosu-shi, Saga 841-0017, JP

72 Inventor/es:

IMAMURA KANA;
FUJITA NAOKO y
MICHINAKA YASUNARI

74 Agente/Representante:

MILTENYI, Peter

ES 2 815 849 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

Preparación externa líquida

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a una preparación tópica líquida.

Técnica anterior

10

Se han propuesto métodos que implican la administración de una composición tópica que comprende un fármaco anticolinérgico como la oxibutinina como métodos para tratar la hiperhidrosis (bibliografía de patentes 1 y bibliografía de patentes 2).

15 Listado de citas

Bibliografía de patentes

Bibliografía de patentes 1: publicación de patente de los Estados Unidos N.º 2014/0037713

20 Bibliografía de patentes 2: publicación internacional N.º WO 2007/046102

Sumario de la invención**Problema técnico**

25

Los presentes inventores han encontrado el siguiente problema nuevo: el mayor contenido de un fármaco anticolinérgico en una preparación tópica líquida da como resultado una "pegajosidad" derivada del fármaco anticolinérgico, y tiende a disminuir la comodidad de la preparación tópica líquida. Por lo tanto, un objeto de la presente invención es proporcionar una preparación tópica líquida que tenga una baja "pegajosidad" incluso si contiene una alta concentración de un fármaco anticolinérgico.

30

Solución al problema

Los presentes inventores han descubierto que cuando un éster de ácido dicarboxílico está contenido en una preparación tópica líquida que contiene una alta concentración de un fármaco anticolinérgico, se suprime la "pegajosidad" derivada del fármaco anticolinérgico, y de este modo han completado la presente invención. Específicamente, la presente invención proporciona una preparación tópica líquida que comprende agua, un fármaco anticolinérgico y un éster de ácido dicarboxílico, en donde el contenido del fármaco anticolinérgico varía del 10 % en masa al 20 % en masa basado en la masa total de la preparación tópica líquida. El fármaco anticolinérgico es oxibutinina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. El contenido del fármaco anticolinérgico puede variar del 15 % en masa al 20 % en masa basado en la masa total de la preparación tópica líquida. El éster de ácido dicarboxílico es uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en adipato de diisopropilo, sebacato de dietilo, sebacato de diisopropilo, adipato de diisobutilo, succinato de dimetilo y ftalato de dibutilo. La relación de masa del fármaco anticolinérgico al éster de ácido dicarboxílico puede variar de 1:0,25 a 1:0,75. El contenido del éster de ácido dicarboxílico puede variar del 2,5 % en masa al 15 % en masa basado en la masa total de la preparación tópica líquida. La preparación tópica líquida puede comprender además una o más sales seleccionadas del grupo que consiste en lactato, tartrato, acetato y fosfato. La sal puede ser lactato de sodio. La preparación tópica líquida puede estar en forma de loción. La preparación tópica líquida puede ser para tratar la hiperhidrosis.

40

45

50 Efectos ventajosos de la invención

La preparación tópica líquida de la presente invención comprende un éster de ácido dicarboxílico, para suprimir la "pegajosidad" derivada de un fármaco anticolinérgico.

55 Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es un gráfico que muestra los resultados de un ensayo para examinar la influencia de las sales en lociones sobre la acumulación de oxibutinina en los folículos pilosos porcinos.

60

La Figura 2 es un gráfico que muestra los resultados de un ensayo para examinar la influencia de las concentraciones de oxibutinina en lociones sobre el efecto de suprimir la sudoración.

La Figura 3 es un gráfico que muestra los resultados de un ensayo para examinar la influencia de las concentraciones de oxibutinina en lociones sobre el efecto de suprimir la sudoración.

65

La Figura 4 es un gráfico que muestra los resultados de un ensayo para examinar la influencia de las

concentraciones de oxibutinina en lociones sobre la acumulación de oxibutinina en los folículos pilosos porcinos.

Descripción de las realizaciones

5 En lo sucesivo en el presente documento, la presente invención se describirá más específicamente con referencia a una realización.

10 Una realización de la presente invención es una preparación tópica líquida que comprende agua, oxibutinina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y un éster de ácido dicarboxílico siendo uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en adipato de diisopropilo, sebacato de dietilo, sebacato de diisopropilo, adipato de diisobutilo, succinato de dimetilo y ftalato de dibutilo, en donde el contenido de oxibutinina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma varía del 10 % en masa al 20 % en masa basado en la masa total de la preparación tópica líquida. La preparación tópica líquida se puede usar para tratar la hiperhidrosis.

15 Los ejemplos de fármacos anticolinérgicos incluyen oxibutinina, imidafenacina, trospio, tolterodina, glicopirrolato, propantelina, benztropina, atropina, homatropina, tropicamida, benacticina, biperideno, escopolamina, bromuro de butil escopolamina, ciclopentolato, darifenacina, dexetimida, diciclomina, emepronio, hexahidrosiladifenidol, octilonio, orfenadrina, oxifenonio, pirenzepina, prociclidina, darotropio, ipratropio, tiotropio, oxitropio, quinidina, trihexifenidilo, mivacurio, atracurio, doxacurio, cisatracurio, vecuronio, rocuronio, pancuronio, tubocurarina, galamina, pipecuronio, trimetafano, succinilcolina, suxametonio, decametonio y hexametonio. Según la invención, el fármaco anticolinérgico es oxibutinina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. Un ejemplo de una sal farmacéuticamente aceptable de oxibutinina es el clorhidrato de oxibutinina.

25 El contenido del fármaco anticolinérgico varía del 10 % en masa al 20 % en masa basado en la masa total de la preparación tópica líquida. El contenido del fármaco anticolinérgico puede variar del 15 % en masa al 20 % en masa basado en la masa total de la preparación tópica líquida. El límite inferior del contenido del fármaco anticolinérgico puede ser 10, 12, 15 o 18 % en masa basado en la masa total de la preparación tópica líquida.

30 El éster de ácido dicarboxílico disminuye la viscosidad de la preparación tópica líquida, suprimiendo así la "pegajosidad". Los ejemplos específicos del éster de ácido dicarboxílico incluyen adipato de diisopropilo, sebacato de dietilo, sebacato de diisopropilo, succinato de dimetilo, adipato de dibutilo, adipato de diisobutilo, adipato de dioctilo, sebacato de dioctilo, ftalato de dietilo y ftalato de dibutilo. El contenido del éster de ácido dicarboxílico puede variar del 2,5 % en masa al 15 % en masa o del 5 % en masa al 15 % en masa basado en la masa total de la preparación tópica líquida. El límite inferior del contenido del éster de ácido dicarboxílico puede ser 1, 2,5, 3, 3,75, 5 u 8 % en masa basado en la masa total de la preparación tópica líquida. El límite superior del contenido del éster de ácido dicarboxílico puede ser 10, 11,25, 12 o 15 % en masa basado en la masa total de la preparación tópica líquida. Con una combinación arbitraria del límite inferior y el límite superior del contenido del éster de ácido dicarboxílico, la "pegajosidad" derivada del fármaco anticolinérgico puede reducirse aún más.

40 La relación de masa del fármaco anticolinérgico al éster de ácido dicarboxílico puede variar de 1:0,25 a 1:0,75. El límite inferior de la relación de masa del fármaco anticolinérgico al éster de ácido dicarboxílico; es decir, el límite inferior de la masa del fármaco anticolinérgico por unidad de masa del éster de ácido dicarboxílico puede ser 1:0,75, 1:0,70, 1:0,65, 1:0,6, 1:0,55 o 1:0,5. El límite superior de la relación de masa del fármaco anticolinérgico al éster de ácido dicarboxílico; es decir, el límite superior de la masa del fármaco anticolinérgico por unidad de masa del éster de ácido dicarboxílico puede ser 1:0,05, 1:0,15, 1:0,25, 1:0,3, 1:0,33, 1:0,35 o 1:0,4. Con una combinación arbitraria del límite inferior y el límite superior de la relación de masa del fármaco anticolinérgico al éster de ácido dicarboxílico, la "pegajosidad" derivada del fármaco anticolinérgico puede reducirse aún más.

50 El agua en la preparación tópica líquida funciona como medio para disolver o dispersar el fármaco anticolinérgico y el éster de ácido dicarboxílico, así como otros componentes. El contenido de agua puede variar del 10 % en masa al 99 % en masa, por ejemplo, basado en la masa total de la preparación tópica líquida.

55 La preparación tópica líquida puede comprender además una o más sales seleccionadas del grupo que consiste en lactato, tartrato, acetato y fosfato, para mejorar la acumulación del fármaco anticolinérgico en los apéndices de la piel. A través de la mejora de la acumulación, la hiperhidrosis puede tratarse mientras se suprimen los efectos secundarios debido a la administración del fármaco anticolinérgico como la xerostomía. La sal puede ser anhidra o hidratada. El ácido láctico puede ser ácido L o D-láctico, o puede ser una mezcla arbitraria de los mismos. El ácido tartárico puede ser cualquiera de ácido L-, D- y meso-tartárico, o puede ser una mezcla arbitraria de los mismos. Los ejemplos de la sal incluyen una sal con un metal monovalente como el sodio, potasio y litio, una sal con un metal divalente como el calcio y el magnesio, una sal con un metal trivalente como el aluminio y una sal con un compuesto de amina como el amoníaco, etilenodiamina, trietilamina, dietanolamina, trietanolamina y meglumina. Desde el punto de vista de mejorar la acumulación de un fármaco anticolinérgico en los apéndices de la piel, la sal es preferiblemente lactato y más preferiblemente lactato de sodio.

65 El contenido de la sal anterior puede variar de, por ejemplo, 0,1 % en masa al 10 % en masa basado en la masa total de la preparación tópica líquida. La relación molar del fármaco anticolinérgico a la sal anterior en la preparación

tópica líquida puede estar, por ejemplo, dentro del intervalo de 1:0,5 a 1:2.

La preparación tópica líquida puede comprender, además de los componentes anteriores, un alcohol bajo, un tensioactivo, un estabilizador de preservación, una grasa y un aceite, un solubilizante, una carga, una crema hidratante, un agente regulador del pH, un regulador de presión osmótica, un espesante, un agente refrescante, un astringente y un vasoconstrictor, por ejemplo.

El alcohol inferior aumenta la solubilidad y dispersabilidad del fármaco anticolinérgico, y aumenta la distributividad del fármaco anticolinérgico en la piel. Ejemplos específicos del alcohol inferior incluyen metanol, etanol e isopropanol. El contenido del alcohol más bajo puede variar de, por ejemplo, 0 % en masa al 90 % en masa basado en la masa total de la preparación tópica líquida.

El tensioactivo es útil para emulsionar el fármaco anticolinérgico en un medio como el agua. Los ejemplos específicos del tensioactivo incluyen un tensioactivo no iónico (por ejemplo, polisorbato 20, polisorbato 80, polisorbato 60, aceite de ricino hidrogenado polioxietileno 20, aceite de ricino hidrogenado polioxietileno 40 y aceite de ricino hidrogenado polioxietileno 60), un tensioactivo iónico y un tensioactivo anfótero. El contenido del tensioactivo puede variar de, por ejemplo, 0 % en masa al 10 % en masa basado en la masa total de la preparación tópica líquida.

Los ejemplos específicos del estabilizador de conservación incluyen parabeno, isopropilmetilfenol, fenoxietanol y timol.

Ejemplos específicos de la grasa y el aceite y el solubilizante incluyen un ácido graso y un alcohol graso.

Los ejemplos específicos de la carga incluyen un polvo inorgánico (por ejemplo, talco, montmorillonita, esmectita y caolín) y un polvo orgánico.

Los ejemplos específicos de la crema hidratante incluyen un alcohol polihídrico, sacáridos, urea, una vaselina y una parafina.

La preparación tópica líquida puede tener un pH dentro del intervalo de 4,5 a 7,5. La determinación del pH se realiza utilizando un electrodo de vidrio compuesto de acuerdo con "2.54 pH Determination" en General Tests, Processes and Apparatus, Farmacopea Japonesa, Decimosexta edición.

La preparación tópica líquida puede estar en forma de loción o linimento, por ejemplo, o en forma de embrocación o pulverización, por ejemplo, contenida en un recipiente apropiado (por ejemplo, un recipiente de pulverización para pulverizar la preparación líquida, un recipiente para aplicar la preparación líquida y un recipiente de aerosol).

La preparación tópica líquida se puede fabricar mezclando completamente los componentes anteriores.

Después de agitar el recipiente según sea necesario para mezclar bien los componentes de manera homogénea, la preparación tópica líquida se aplica a, espolvorea o pulveriza en las áreas de la piel donde se debe suprimir la sudoración, y se extiende según sea necesario.

Ejemplos

Ejemplo de ensayo 1 - ejemplo de referencia

Las lociones se prepararon de acuerdo con las composiciones en la Tabla 1, y luego se aplicaron 500 µl de cada loción a las palmas de los sujetos (4 sujetos). Cada sujeto extendió la loción uniformemente sobre ambas palmas frotando las palmas entre sí, y luego 3 minutos más tarde, dio puntuaciones de acuerdo con el grado de "pegajosidad" basado en las siguientes 3 etapas. 0: No se sintió pegajosidad

1: Se sintió pegajosidad

2: Se sintió fuerte pegajosidad

Basado en el valor medio de las puntuaciones, se evaluó el grado de pegajosidad con base en las siguientes 3 etapas.

O: El valor medio fue inferior a 0,5

Δ: El valor medio fue 0,5 o más e inferior a 1,0

X: El valor medio fue 1,0 o más

[Tabla 1]

ES 2 815 849 T3

Ejemplo de referencia	1	2	3	4
Clorhidrato de oxibutinina	8	10	15	20
Lactato de sodio	2,3	2,8	4,3	5,7
Etanol	40	40	40	40
Agua purificada	49,7	47,2	40,7	34,3
Total	100	100	100	100

Los resultados se muestran en la Tabla 2. Cuando el contenido de clorhidrato de oxibutinina fue del 10 % en masa o más, los sujetos sintieron pegajosidad, y cuando el mismo era del 15 % en masa o más, los sujetos sintieron una fuerte pegajosidad.

5 [Tabla 2]

Ejemplo de referencia	1	2	3	4
Valor medio	0,25	0,75	1,75	2
Evaluación	O	Δ	X	X

Ejemplo de ensayo 2

10 Las lociones se prepararon de acuerdo con las composiciones en la Tabla 3, y luego el valor de impulso de cada loción se midió por el siguiente método. Se indica que cuanto menor es el valor de impulso, menor es la viscosidad.

15 1) Se colocaron 50 µl de una loción en una placa de 96 pocillos, se dejó reposar durante la noche a 32 °C y luego se secó.

2) Una sonda hecha de SUS (diámetro: 5 mm) de un analizador de textura se puso en contacto con la loción seca.

3) La sonda ascendió a la velocidad de 2 mm/segundo, se midió la fuerza aplicada a la misma cuando la sonda se alejó de la loción, y luego se calculó el área bajo la curva como un valor de impulso (g·segundo).

20 [Tabla 3]

	Ejemplo comparativo										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Clorhidrato de oxibutinina	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
Lactato de sodio	5,7	5,7	5,7	5,7	5,7	5,7	5,7	5,7	5,7	5,7	5,7
Aceite de eucalipto		5									
Dimeticona 350			5								
Alcohol laurílico				5							
Alcohol oleílico					5						
PEG200						5					
PEG400							5				
PEG monolaurato								5			
Lauromacrogol									5		
POE oleil éter										5	
POE cetil éter											5
Etanol	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
Agua purificada	34,3	29,3	29,3	29,3	29,3	29,3	29,3	29,3	29,3	29,3	29,3
Total	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

	Ejemplo					
	1	2	3	16	17	18
Clorhidrato de oxibutinina	20	20	20	20	20	20
Lactato de sodio	5,7	5,7	5,7	5,7	5,7	5,7
Adipato de diisopropilo	5					
Sebacato de dietilo		5				
Sebacato de diisopropilo			5			
Adipato de diisobutilo				5		
Succinato de dimetilo					5	
Ftalato de dibutilo						5
Etanol	40	40	40	40	40	40
Agua purificada	29,3	29,3	29,3	29,3	29,3	29,3
Total	100	100	100	100	100	100

Los resultados se muestran en la Tabla 4. El valor de impulso de cada loción es el valor medio de tres mediciones.

La loción suplementada con alcohol laurílico, alcohol oleílico, lauromacrogol, adipato de diisopropilo, sebacato de dietilo, sebacato de diisopropilo, adipato de diisobutilo, succinato de dimetilo o ftalato de dibutilo, cuando se seca, tuvo un bajo valor de impulso en comparación con otras lociones, lo que confirmó la disminución de la viscosidad.

5 [Tabla 4]

	Ejemplo comparativo										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Valor de impulso	6,4	4,8	8,4	1,4	1,2	4,9	5,0	5,3	1,2	3,6	3,5
	Ejemplo										
	1	2	3	16	17	18					
Valor de impulso	0,5	1,5	1,3	0,91	0,39	1,3					

Ejemplo de ensayo 3

10 Las lociones se prepararon de acuerdo con las composiciones en la Tabla 5, y luego se aplicaron 300 µl de cada loción a las palmas de los sujetos (3 sujetos). En los ejemplos comparativos 1, 4, 5 y 9, así como en los ejemplos 1 a 3, se usaron las mismas lociones que en el ejemplo de ensayo 2. Cada sujeto extendió la loción uniformemente sobre ambas palmas frotando las palmas entre sí, y luego 3 minutos más tarde, dio puntuaciones de acuerdo con el grado de "pegajosidad" basado en las siguientes 4 etapas.

15

- 0: No se sintió pegajosidad
- 1: Se sintió leve pegajosidad
- 2: Se sintió pegajosidad
- 3: Se sintió fuerte pegajosidad

20

Basado en el valor medio de las puntuaciones, se evaluó el grado de pegajosidad con base en las siguientes 5 etapas.

- ⊙: El valor medio fue inferior a 0,1
- O: El valor medio fue 0,1 o más e inferior a 1,0
- Δ: El valor medio fue 1,0 o más e inferior a 2,0
- X: El valor medio fue 2,0 o más e inferior a 3,0
- X X: El valor medio fue 3,0 o más

30 [Tabla 5]

	Ejemplo comparativo									
	1	4	5	9						
Clorhidrato de oxibutinina	20	20	20	20						
Lactato de sodio	5,7	5,7	5,7	5,7						
Alcohol laurílico		5								
Alcohol oleílico			5							
Lauromacrogol				5						
Etanol	40	40	40	40						
Agua purificada	34,3	34,3	34,3	34,3						
Total	100	100	100	100						
Clorhidrato de oxibutinina: éster de ácido dicarboxílico	1:0	1:0	1:0	1:0						
	Ejemplo									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
Clorhidrato de oxibutinina	20	20	20	20	20	20	20	20	20	
Lactato de sodio	5,7	5,7	5,7	5,7	5,7	5,7	5,7	5,7	5,7	
Adipato de diisopropilo	5			8		10		15		
Sebacato de dietilo		5			8		10		15	
Sebacato de diisopropilo			5							
Etanol	40	40	40	40	40	40	40	40	40	

(continuación)

Agua purificada	29,3	29,3	29,3	26,3	26,3	24,3	24,3	19,3	19,3
Total	100	100	100	100	100	100	100	100	100
Clorhidrato de oxibutinina: éster de ácido dicarboxílico	1:0,25	1:0,25	1:0,25	1:0,4	1:0,4	1:0,5	1:0,5	1:0,75	1:0,75
	Ejemplo comparativo	Ejemplo			Ejemplo comparativo	Ejemplo			
	12	10	11	12	13	13	14	15	
Clorhidrato de oxibutinina	15	15	15	15	10	10	10	10	
Lactato de sodio	4,28	4,28	4,28	4,28	2,85	2,85	2,85	2,85	
Adipato de diisopropilo		3,75	5	11,25		2,5	5	7,5	
Etanol	40	40	40	40	40	40	40	40	
Agua purificada	40,72	36,97	35,72	29,47	47,15	44,65	42,15	39,65	
Total	100	100	100	100	100	100	100	100	
Clorhidrato de oxibutinina: éster de ácido dicarboxílico	1:0	1:0,25	1:0,33	1:0,75	1:0	1:0,5	1:0,5	1:0,75	

Los resultados se muestran en la Tabla 6. Se confirmó que la loción suplementada con adipato de diisopropilo, sebacato de dietilo o sebacato de diisopropilo tenían una pegajosidad reducida en comparación con las lociones que no contienen éster de ácido dicarboxílico.

[Tabla 6]

	Ejemplo comparativo				Ejemplo								
	1	4	5	9	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Valor medio	3	2	2	2	1	0,67	0,33	0	0	0	0	0	0,33
Evaluación	X X	X	X	X	Δ	○	○	◎◎	◎◎	◎◎	◎◎	◎◎	○
	Ejemplo comparativo	Ejemplo			Ejemplo comparativo	Ejemplo							
	12	10	11	12	13	13	14	15					
Valor medio	2,33	0,67	0,67	0	1,33	0,67	0,33	0					
Evaluación	X	○	○	◎	Δ	○	○	◎					

10 Ejemplo de ensayo 4

Usando las lociones de los ejemplos 1 a 9 y el ejemplo comparativo 1 en los ejemplos de ensayo 2 y 3, la estabilidad de la preservación de la oxibutinina se evaluó mediante el siguiente método.

- 15 1) Se midieron y pesaron 100 µl de cada loción.
 2) Se añadieron 50 ml de fase móvil y se mezclaron con ellos, y luego se midió la concentración de oxibutinina de cada loción mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). Las condiciones de HPLC son las siguientes.

20 Fase móvil: solución acuosa de ácido fosfórico al 0,1 % p/p (conteniendo 0,5 % p/v de dodecil sulfato de sodio):
 acetonitrilo = 45:55 (v/v)
 Caudal: 1,5 ml/minuto
 Columna: TSK gel ODS-80Ts (Tosoh Corporation)
 Tiempo de retención: 10 minutos

- 25 3) Después de dejar la loción en reposo a 60 °C durante 2 semanas, el contenido de oxibutinina (%) por peso de la solución, relativo al valor teórico, se comparó con el contenido inicial de oxibutinina (%) en relación con el valor teórico. Cuando el contenido de oxibutinina (%) después de que la loción se dejara reposar a 60 °C durante 2 semanas fue del 97,5 % o más del contenido inicial de oxibutinina (%), la estabilidad de la conservación de la oxibutinina se evaluó como buena.

Los resultados se muestran en la Tabla 7. Se conservó bien la loción suplementada con adipato de diisopropilo, sebacato de dietilo o sebacato de diisopropilo, clorhidrato de oxibutinina incluso después de dejar la loción en reposo en un ambiente a 60 °C durante 2 semanas. Además, en el ejemplo comparativo 1 en el que no se añadió éster de ácido dicarboxílico, se conservó bien el clorhidrato de oxibutinina.

[Tabla 7]

		Valor inicial	Después de dejar reposar	Después de dejar reposar/valor inicial (%)
Ejemplo	1	101,1	101,3	100,2
	2	102,2	100,6	98,4
	3	101,2	100,4	99,1
	4	100,3	100,2	99,9
	5	100,3	99,8	99,5
	6	100,4	100,0	99,6
	7	101,3	100,9	99,6
	8	102,1	100,9	98,8
	9	101,7	100,7	99,0
Ejemplo comparativo	1	100,8	99,7	98,9

10 Ejemplo de ensayo 5

Usando las lociones del ejemplo comparativo 1 y el ejemplo 4 en el ejemplo de ensayo 3, la permeabilidad cutánea de la oxibutinina se determinó mediante el siguiente método.

- 15 1) Se aplicaron 5 µl de cada loción a un área de 3 cm² en la superficie de la piel humana con dermatomas.
 2) Después de varios segundos de secado, la piel se colocó en Franz Cell para que el lado de la dermis de la piel fuera el lado de la capa receptora. Como la capa receptora, se utilizó solución salina fisiológica. En los puntos temporales, 4, 8, 12, 16, 20 y 24 horas después de la preparación de la piel, se tomó una muestra de la solución receptora. A 0,5 ml de la solución muestreada, se añadieron 0,5 ml de acetonitrilo, la mezcla se agitó, y luego se realizó la centrifugación para la desproteinización, preparando así una solución de ensayo.
 20 3) La concentración de oxibutinina en la solución de ensayo se midió por HPLC en las mismas condiciones que las del ejemplo de ensayo 4.
 4) La tasa de permeación cutánea de oxibutinina por hora se calculó a partir de la medición obtenida de este modo, y el valor máximo se designó como J_{máx} (µg/cm²/h). Además, la cantidad acumulativa (µg/cm²) se permeó en 24 horas.

25 Los resultados se muestran en la Tabla 8. La loción suplementada con adipato de diisopropilo ejerció el mismo grado de permeabilidad cutánea que las lociones que no contienen éster de ácido dicarboxílico.

[Tabla 8]

30

	J _{máx} (ug/cm ² /h)	Cantidad acumulativa_24h (ug/cm ²)	Disponibilidad (%)
Ejemplo comparativo 1	0,58	9,4	2,8
Ejemplo 4	0,50	8,4	2,5

Ejemplo de ensayo 6

35 Las lociones se prepararon de acuerdo con las composiciones en la Tabla 9, y se confirmó visualmente para el estado de disolución. Además, las lociones se aplicaron a la piel porcina, y luego las cantidades de oxibutinina acumuladas en los folículos capilares se midieron por el siguiente método.

- 1) Se aplicaron 20 µl de una loción a 5 cm² de piel porcina ligeramente afeitada. Número de cerdos: n = 3.
 2) Después de 6 horas, se limpió la superficie de la piel con etanol para desinfección y se lavó con una corriente de tampón fosfato, eliminando así la oxibutinina que se había adherido a la superficie de la piel.
 40 3) Se recogió una porción del folículo piloso de 20 pelos de la piel.
 4) Se extrajo la oxibutinina de los folículos pilosos usando 1 ml de un líquido de extracción. Como el líquido de extracción, se usó la fase móvil del ejemplo de ensayo 4.
 5) La concentración de oxibutinina se midió por HPLC. Las condiciones de HPLC son las mismas que en el ejemplo de ensayo 4.
 45

[Tabla 9]

Composición	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Oxibutinina	4,54	-								
Clorhidrato de oxibutinina	-	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Hidróxido de sodio			0,51							
Hidrogenofosfato disódico				0,9						
Lactato de sodio					1,42					
Acetato de sodio						1,04				
Fumarato de disodio							1,02			
Citrato trisódico								1,05		
Benzoato sódico									1,83	
Disodio tartrato dihidrato										2,92
Etanol	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
Otros	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Agua purificada	55,26	54,8	52,49	53,9	53,38	58,76	53,78	53,71	52,97	51,88
Total	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

Los resultados se muestran en la Tabla 10 y la Figura 1. Con la loción que comprende fosfato, lactato, acetato o tartrato, la acumulación de oxibutinina en los folículos capilares fue alta en comparación con las lociones que no contienen ninguna de estas sales.

5

[Tabla 10]

Composición	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Estado de disolución	X	X	X	O	O	O	O	O	O	O

Ejemplo de prueba 7 - ejemplo de referencia

10

Las lociones se prepararon de acuerdo con las composiciones en la Tabla 11. Las lociones se determinaron por el efecto de suprimir la sudoración mediante un ensayo de sudor inducida por pilocarpina. Además, de manera similar a la del ejemplo de ensayo 6, las lociones se aplicaron a la piel porcina y luego se midieron las concentraciones de oxibutinina.

15

El ensayo de sudor inducido por pilocarpina se realizó mediante el siguiente método.

1) Una loción se diluyó 12 veces con una solución acuosa de etanol al 40 % en masa.

20

2) Se aplicaron 10 µl o 15 µl de la loción a aproximadamente 0,5 cm² de una almohadilla plantar de ratón. Numero de ratones: n = 5 a 6.

3) Después de 4 horas, se aplicaron yodo y una solución de almidón a la almohadilla plantar bajo anestesia.

4) La pilocarpina se administró por vía intradérmica a 5 µg/pie.

5) Después de 5 minutos, se contó el número de puntos negros resultantes de la reacción de yodo-almidón.

25

[Tabla 11]

Composición	11	12	13	14	15
Clorhidrato de oxibutinina	0	1	2,5	5	10
Ácido láctico	2,29				
Cloruro sódico	1,48				
Lactato de sodio		0,28	0,71	1,42	2,84
Etanol	40	40	40	40	40
Otros	2	2	2	2	2
Agua purificada	54,23	56,72	54,79	51,58	45,16
Total	100	100	100	100	100

30

Los resultados se muestran en la Figura 2 a la Figura 4. La Figura 2 muestra los resultados del ensayo de sudor inducido por pilocarpina cuando la cantidad de cada loción aplicada fue de 10 µl, y la Figura 3 muestra los resultados del ensayo de sudor inducido por pilocarpina cuando la cantidad de cada loción aplicada fue de 15 µl. Se confirmó que el efecto de las lociones de suprimir la sudoración dependía de la concentración de oxibutinina. También se confirmó que las cantidades de oxibutinina acumuladas en los folículos capilares dependían de la concentración de oxibutinina.

REIVINDICACIONES

1. Una preparación tópica líquida, que comprende:
agua;
- 5 oxibutinina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; y
un éster de ácido dicarboxílico,
en donde el éster de ácido dicarboxílico es uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en adipato
de diisopropilo, sebacato de dietilo, sebacato de diisopropilo, adipato de diisobutilo, succinato de dimetilo y ftalato de
dibutilo, y
- 10 en donde un contenido de oxibutinina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma varía del 10 % en masa al
20 % en masa basado en una masa total de la preparación tópica líquida.
2. La preparación tópica líquida según la reivindicación 1, en donde el contenido de oxibutinina o una sal
farmacéuticamente aceptable de la misma varía del 15 % en masa al 20 % en masa basado en la masa total de la
15 preparación tópica líquida.
3. La preparación tópica líquida según la reivindicación 1 o 2, en donde una relación de masa de oxibutinina o una
sal farmacéuticamente aceptable de la misma al éster de ácido dicarboxílico varía de 1:0,25 a 1:0,75.
- 20 4. La preparación tópica líquida según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde un contenido del éster de
ácido dicarboxílico varía del 2,5 % en masa al 15 % en masa basado en la masa total de la preparación tópica
líquida.
5. La preparación tópica líquida según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende además una o más
25 sales seleccionadas del grupo que consiste en lactato, tartrato, acetato y fosfato.
6. La preparación tópica líquida según la reivindicación 5, en donde la sal es lactato de sodio.
7. La preparación tópica líquida según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en forma de loción.
- 30 8. La preparación tópica líquida según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su uso en el tratamiento de la
hiperhidrosis.

Fig.1

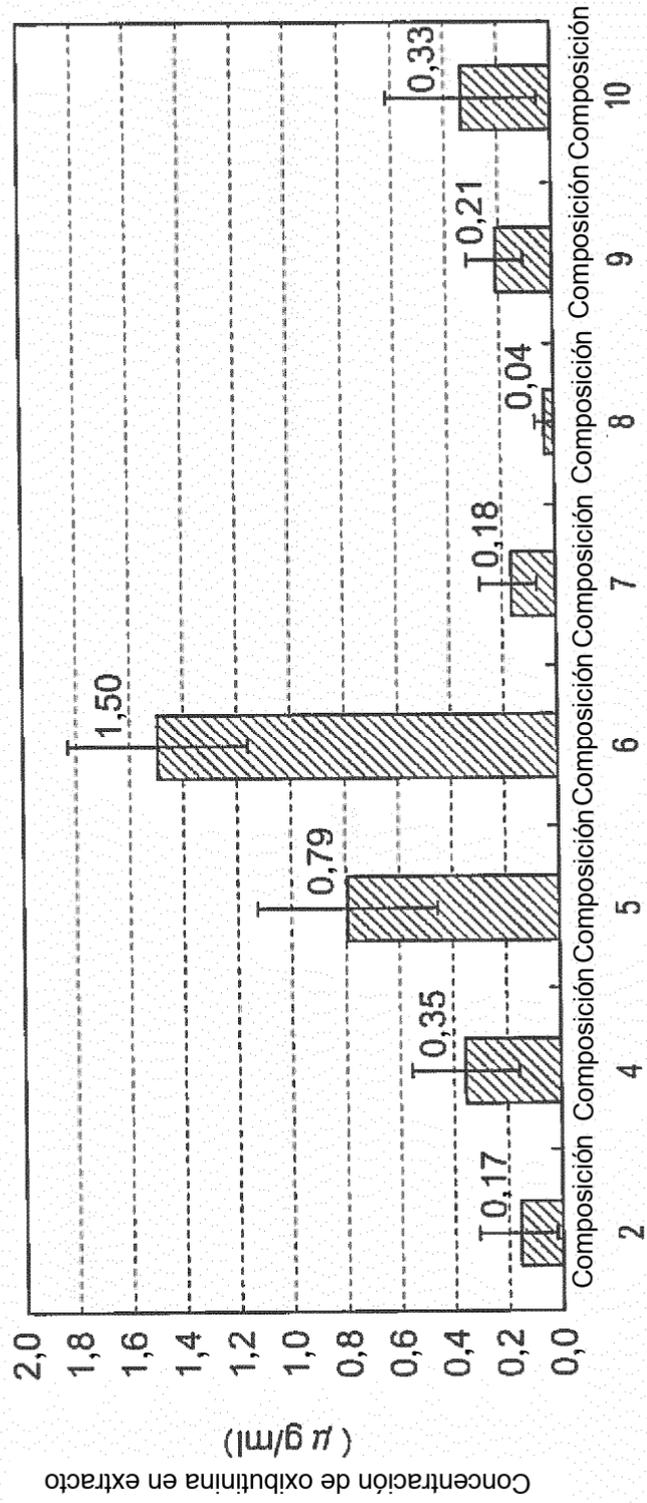


Fig.2

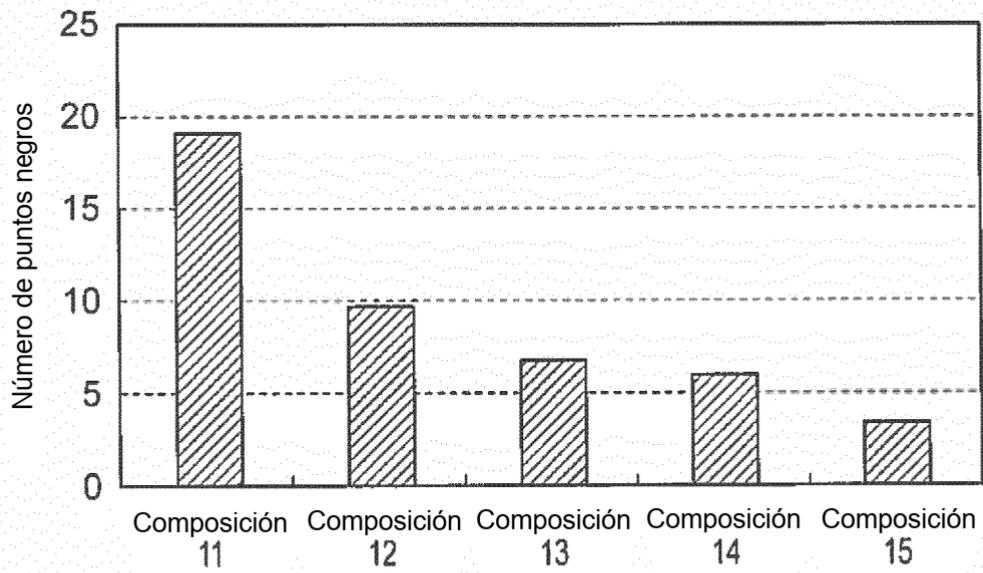


Fig.3

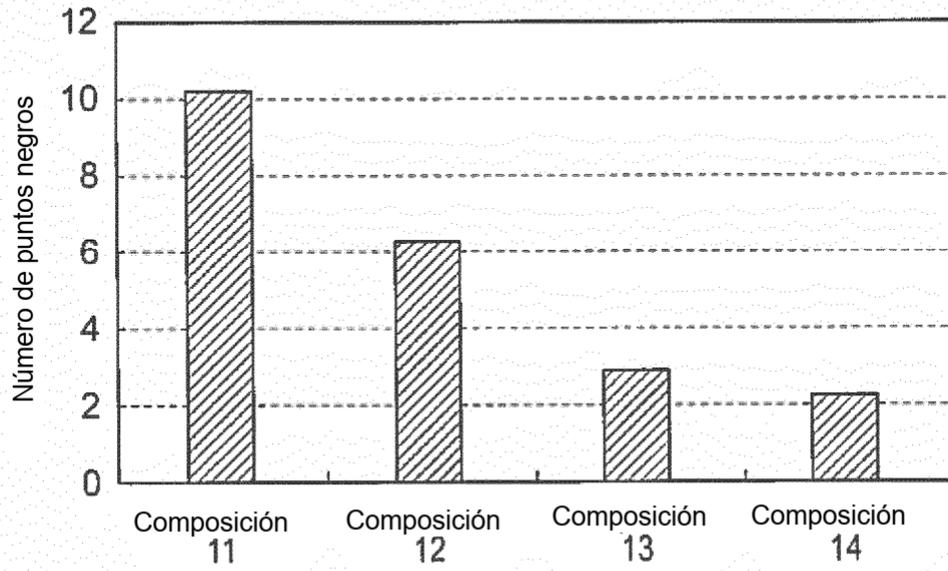


Fig.4