

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 005 682**

51 Int. Cl.:

A61K 9/08 (2006.01)

A61M 5/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.02.2022** **PCT/EP2022/054205**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.10.2022** **WO22223174**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.02.2022** **E 22708881 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.10.2024** **EP 4297725**

54 Título: **Método de esterilización con jeringa**

30 Prioridad:

24.04.2021 DE 102021002145
07.05.2021 DE 102021112033

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
17.03.2025

73 Titular/es:

FARCO-PHARMA GMBH (100.00%)
Gereonsmühlengasse 1-11
50670 Köln, DE

72 Inventor/es:

KÜHBACHER, ANDREAS;
ZEPPEK, CATHRIN y
THIELICKE, WOLFRAM

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 3 005 682 T3

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

DESCRIPCIÓN

Método de esterilización con jeringa

La presente invención se refiere al campo médico-técnico de la esterilización o reducción de gérmenes de una composición especial que tiene como ingrediente activo oxibutinina o clorhidrato de oxibutinina y que se introduce o está presente en una jeringa de émbolo especialmente lista para su uso.

En particular, la presente invención se refiere a un método para producir una composición estéril que contiene oxibutinina en una jeringa de émbolo preferiblemente lista para usar o para producir una jeringa de émbolo estéril, preferiblemente lista para usar, llena con una composición que contiene oxibutinina.

Aquí se describe, pero no se reivindica, también una composición estéril que contiene oxibutinina como tal, tal y como se usa en particular para su uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico de la disfunción neurogénica de la vejiga, en particular mediante instilación en la vejiga urinaria.

Además, aquí también se describe, pero no se reivindica, una jeringa de émbolo llena con la composición estéril que contiene oxibutinina como tal, habiéndose esterilizado por vapor la composición que contiene oxibutinina contenida en la jeringa de émbolo, incluida la jeringa de émbolo, usando el método según la invención.

También se describe, pero no se reivindica, una unidad de embalaje que tiene al menos una jeringa de émbolo según la invención, en la que la jeringa de émbolo está colocada en un paquete o está presente en un paquete.

También se describen, pero no se reivindican, kits correspondientes basados en la jeringa de émbolo según la invención o la composición que contiene oxibutinina según la invención.

También se describe, pero no se reivindica, el uso de una jeringa de émbolo en un proceso para producir una composición estéril que contiene oxibutinina y también el uso de esterilización por calor en un proceso para producir una composición estéril que contiene oxibutinina en una jeringa de émbolo preferiblemente lista para usar.

El ingrediente activo oxibutinina (también conocido como sinónimo de 4-dietilaminobut-2-inil-2-ciclohexil-2-hidroxi-2-feniletanoato) o clorhidrato de oxibutinina es un anticolinérgico que se usa para tratar la disfunción de la vejiga o la disfunción de la vejiga urinaria, en particular de aquellas disfunciones de la vejiga que están asociadas con o son causadas por hiperactividad del detrusor y/o disinergia detrusor-esfínter.

Las disfunciones neurogénicas de la vejiga (nBFS) o los trastornos neurogénicos del vaciado de la vejiga representan una situación patológica de la vejiga urinaria y las estructuras anatómicas implicadas en el almacenamiento y la excreción de la orina que a menudo requieren terapia. Las disfunciones neurogénicas de la vejiga son, en particular, aquellas disfunciones de la vejiga urinaria o de las estructuras anatómicas relevantes que resultan de: un mal funcionamiento o lesión del sistema nervioso, por ejemplo, como resultado de lesiones de la médula espinal, espina bífida ("columna abierta"), diabetes, esclerosis múltiple, accidente cerebrovascular o enfermedad de Parkinson. El sufrimiento de los pacientes asociado con la disfunción de la vejiga urinaria es a veces muy grande, especialmente porque la calidad de vida, a menudo ya limitada, se ve agravada por los síntomas asociados con la disfunción.

En general, la disfunción neurogénica de la vejiga (nBFS) se refiere a un trastorno del almacenamiento de orina o de la micción, que es causado en particular por cambios neurológicos o lesiones en el área de la médula espinal en el área del cerebro relevante para el funcionamiento de la vejiga o en el área de la periferia, viéndose a menudo afectada u obstaculizada la transmisión normal de señales nerviosas para controlar la vejiga urinaria. Como consecuencia del daño neurológico subyacente, se altera la función natural de la vejiga urinaria en cuanto a sus estados funcionales, es decir, una fase de llenado (urinario) por un lado y una fase de vaciado (urinario) o de micción por otro. El proceso fisiológico de llenado y vaciado de la vejiga puede incluso verse afectado o impedido en varios niveles.

Como resultado de la disfunción neurológica, la disfunción neurogénica de la vejiga (nBFS) a menudo implica hiperactividad del detrusor y/o disinergia detrusor-esfínter. Esto suele ir acompañado de una alteración en la interacción o coordinación de las estructuras anatómicas relevantes para el funcionamiento natural de la vejiga.

El detrusor (músculo detrusor vesical o "expeledor de la vejiga urinaria") representa un poderoso sistema muscular que rodea la vejiga urinaria o forma parte de la vejiga urinaria, siendo el detrusor un músculo liso que desempeña un papel importante en una situación fisiológica durante la micción o vaciado de la vejiga urinaria y, por lo tanto, en la incontinencia. Las señales del sistema nervioso parasimpático hacen que el sistema muscular se tense, lo que ejerce presión sobre el contenido de la vejiga. Además, el detrusor está influenciado por un plexo nervioso intrínseco, que se encuentra en la pared de la vejiga y adapta el tono al estado de llenado de la vejiga urinaria.

En la situación patológica, la disfunción neurogénica de la vejiga a menudo implica hiperactividad del detrusor, que en este contexto también se denomina hiperactividad neurogénica del detrusor (NDO por sus siglas en inglés). La hiperactividad del detrusor, que se asocia con una enfermedad neurológica subyacente relevante, se asocia en particular con polaquiuria, nicturia y síntomas de urgencia excesiva.

En la disinergia detrusor-esfínter (DSD), la interacción de las estructuras anatómicas implicadas en el vaciado de la

vejiga también se altera, contrarrestándose la hiperactividad del detrusor por una disfunción espástica de los músculos del suelo pélvico o del esfínter vesical externo, lo que conduce a la obstrucción de la salida de la vejiga con esfuerzo miccional simultáneo. Lo habitual de la disinergia detrusor-esfínter es la interrupción frecuente del flujo urinario y las dificultades para iniciar la micción. Además, a menudo se presentan polaquisuria y formación de orina residual.

5 Además de los síntomas antes mencionados, la disfunción neurogénica de la vejiga a menudo se asocia con presiones intravesicales elevadas, es decir, debido a la hiperactividad del detrusor o a la disinergia detrusor-esfínter, se acumula una presión excesiva en la vejiga urinaria. Por último, pero no menos importante, esto también supone un peligro para el tracto urinario superior; y es que las presiones intravesicales demasiado altas a menudo se asocian con o provocan daños en los riñones.

10 A la luz de las afirmaciones anteriores, existe por tanto una gran necesidad en el estado de la técnica de proporcionar conceptos terapéuticos que, en presencia de una disfunción neurogénica de la vejiga, conduzcan a una normalización o mejora de la función de la vejiga o a una reducción de los síntomas, ambos en cuanto a los problemas para orinar, así como a las altas presiones presentes en la vejiga urinaria. Además de mejorar la micción, un objetivo importante es reducir la presión intrínseca para evitar daños renales o similares.

15 En este contexto, la terapia de la disfunción neurogénica de la vejiga persigue varios objetivos, en particular la protección del tracto urinario superior y la función renal, la mejora de la situación de continencia, el restablecimiento o mejora de la función del tracto urinario inferior y, por último, no menos importante, el aumento de la calidad de vida.

Además de medidas conservadoras como ejercicio regular, entrenamiento específico de la vejiga o similares, también se utilizan medidas farmacoterapéuticas para tratar la disfunción neurogénica de la vejiga. Por ejemplo, basándose en métodos mínimamente invasivos, se puede realizar una inyección de toxina botulínica en la pared de la vejiga urinaria para reducir la actividad del detrusor. Sin embargo, la administración es relativamente compleja y solo puede ser realizada por un médico, ya que la inyección del principio activo en la pared de la vejiga es relativamente complicada. También se utilizan métodos mínimamente invasivos en forma de neuromodulación sacra, en los que se implanta un marcapasos en la zona superior de los glúteos, que envía débiles impulsos eléctricos a los nervios sacros a través de un electrodo. Sin embargo, el campo de aplicación en este sentido es limitado en lo que respecta a las enfermedades subyacentes. Además, se trata de una intervención quirúrgica nada desdeñable, que conlleva riesgos adicionales.

Además, en el estado de la técnica se conocen terapias farmacológicas en las que se utilizan anticolinérgicos. En este contexto se presta especial atención a la administración de oxibutinina o clorhidrato de oxibutinina, cloruro de trospio, propiverina, tolterodina o similares. El estado de la técnica se centra en la aplicación o administración sistémica u oral de estas sustancias activas. Sin embargo, la administración sistémica puede ir acompañada en mayor medida de efectos secundarios sistémicos, como formación de orina residual, estreñimiento, trastornos de la acomodación, sequedad de boca, taquicardia, arritmias cardíacas y similares. Además, a veces no se puede ajustar de forma óptima la concentración del principio activo en el lugar de acción, es decir, la vejiga urinaria.

Además, la administración sistémica del principio activo en forma de anticolinérgicos tiene la desventaja de que una parte del principio activo administrado se metaboliza durante su primer paso en el área gastrointestinal o en el hígado (el denominado metabolismo de primer paso), por lo que a veces se forman metabolitos ineficaces, de modo que la biodisponibilidad en el lugar de acción es menor o la cantidad de efecto en el lugar de acción es difícil de ajustar o especificar. Como resultado, a veces los pacientes con formas de dosificación sistémicas no pueden controlarse adecuadamente.

40 El documento EP 1 088 565 A1 se refiere a un paquete sellado con un conjunto para instilación intravesical, que comprende una jeringa desechable esterilizada con un cilindro opaco y un anillo de sellado sin látex en el extremo frontal del émbolo, lleno con una solución isotónica de cloruro de sodio de una sustancia farmacológica activa, un adaptador esterilizado y un tapón de cierre esterilizado.

45 El documento DE 10 2017 104 931 A1 se refiere a un método para, en particular, la esterilización térmica de una jeringa, en el que la jeringa es adecuada para recibir o dispensar al menos un material de relleno médico. El cuerpo de la jeringa presenta un espacio de alojamiento para recibir el material de relleno, pudiendo cerrarse el espacio de alojamiento de forma hermética a través de una apertura con al menos un dispositivo de sellado liberable o desplazable. El dispositivo de sellado tiene una primera lámina de sellado que está en contacto con la pared de la jeringa y está orientada hacia el espacio de alojamiento o alejada de la apertura y al menos una segunda lámina de sellado que está en contacto con la pared y está alejada del espacio de alojamiento u orientada hacia la apertura, delimitando la primera lámina de sellado y la segunda lámina de sellado un espacio. La segunda lámina de sellado debería estar provista de al menos una escotadura, en particular de tal manera que una atmósfera de esterilización pueda penetrar a través de la escotadura en el espacio delimitado por las dos láminas de sellado.

55 El documento EP 3 888 630 A1 se refiere a un método para producir una composición estéril que contiene oxibutinina en una jeringa de émbolo preferiblemente lista para usar. El cuerpo de la jeringa debe estar hecho de un (co)polímero de cicloolefina (COP o COC).

El documento WO 2012/154779 A1 o aquellos pertenecientes a la misma familia de patentes de EE. UU. núm. 2012/0289564 A1 se refiere al uso de una combinación de oxibutinina y una sustancia estimulante de la saliva

para el tratamiento de la vejiga hiperactiva, centrándose A este respecto, en la aplicación oral.

Además, los anticolinérgicos se pueden aplicar tópicamente, por ejemplo, usando un parche transdérmico o similar. Con esta aplicación sistémica también pueden producirse efectos secundarios sistémicos en mayor medida. En este caso también se da el problema del metabolismo prematuro.

- 5 Además, se pueden aplicar o instilar tópicamente anticolinérgicos, como oxibutinina o clorhidrato de oxibutinina, en la zona urogenital, en particular en la vejiga urinaria, por ejemplo, mediante un catéter o similar. Mediante la aplicación tópica o la instilación prevista a tal efecto se administra el principio activo directamente en su lugar de acción, con lo que se aumenta el efecto deseado o la biodisponibilidad y se reducen los efectos secundarios sistémicos. Además, con este tipo de administración el principio activo no es metabolizado prematuramente por otros órganos. Además, en caso necesario, una administración en este sentido también puede ser realizada por el propio paciente.

- 10 La oxibutinina o el clorhidrato de oxibutinina actúan especialmente como antagonistas competitivos de la acetilcolina sobre los receptores muscarínicos posganglionares, lo que conduce a un efecto relajante o antiespasmódico de la musculatura lisa de la vejiga y, por tanto, también a una disminución de la hiperactividad del detrusor. En particular, se inhibe la contracción de la vejiga, con lo que también se relajan los espasmos. Además, la administración de oxibutinina o clorhidrato de oxibutinina provoca un aumento del volumen de la vejiga y una reducción de las contracciones, mientras que en la disfunción neurogénica de la vejiga también se reduce o retrasa la necesidad de orinar. Además, el uso de oxibutinina o clorhidrato de oxibutinina también puede reducir la presión intravesical (vejiga), lo que también conduce a un alivio del tracto urinario superior. Además, la oxibutinina o el clorhidrato de oxibutinina tienen propiedades de anestésico local. La oxibutinina o el clorhidrato de oxibutinina pertenecen particular al grupo de los parasimpáticos.

Como parte de la instilación o aplicación tópica en la vejiga urinaria proporcionada en el estado de la técnica, la oxibutinina o el clorhidrato de oxibutinina se usan generalmente en forma de una composición acuosa (formulaciones acuosas) o solución acuosa, aplicándose o administrándose la composición o solución que contiene el ingrediente activo con dispositivos de aplicación apropiados en la vejiga urinaria.

- 25 La esterilidad de una composición utilizada para instilación o administración tópica en la vejiga urinaria es de gran importancia, en particular con vistas a evitar posibles infecciones de la vejiga urinaria, que es particularmente susceptible a ellas y a veces ya está dañada por el cuadro clínico.

- Para evitar la contaminación por gérmenes, las composiciones que contienen principios activos pueden prepararse, por ejemplo, inmediatamente antes de su uso o administración, pero esto es complejo y también implica un cierto riesgo de contaminación de la composición durante su producción. Además, las composiciones que contienen ingrediente activo se pueden esterilizar como tales, por ejemplo, mediante procesos de microfiltración o similares, y luego llenar en un dispositivo de almacenamiento o administración. Sin embargo, en este caso también pueden producirse contaminaciones no deseadas, especialmente en lo que respecta a posibles gérmenes o similares que se hayan adherido al dispositivo de almacenamiento o de administración. En este caso también puede estar prevista una esterilización separada del dispositivo de almacenamiento o de aplicación, pero esto también conduce en ocasiones a resultados de esterilización insatisfactorios, en particular debido al llenado posterior de la composición en el dispositivo de almacenamiento o de administración. En este contexto, el trabajo también se puede realizar en condiciones estériles, por ejemplo, en condiciones de sala limpia, pero esto implica un cierto esfuerzo y además es costoso.

- 40 Otro problema de la esterilización es que a veces no se puede mantener el contenido de sustancia activa en la composición acuosa o formulación acuosa subyacente, habiéndose partido además de la base de que puede producirse una degradación de la sustancia activa en forma de oxibutinina o clorhidrato de oxibutinina, acompañada de la formación de productos de degradación indeseables, por ejemplo, como resultado de una interacción indeseable de la sustancia activa con materiales que están en contacto directo con la composición acuosa subyacente, como materiales de los correspondientes dispositivos de almacenamiento o administración o similares. Sin embargo, la reducción de la cantidad de ingrediente activo en una composición subyacente o la formación de productos de degradación indeseables puede influir negativamente en la eficacia y seguridad del uso de una composición correspondiente, de modo que a veces ya no se puede utilizar después de la esterilización, lo que también conlleva una correspondiente pérdida económica.

- 50 En este contexto, hasta ahora se ha supuesto en particular que existe una incompatibilidad o inestabilidad para la oxibutinina o el clorhidrato de oxibutinina en composiciones acuosas, especialmente durante la esterilización térmica, en particular en el caso de que las composiciones acuosas con la oxibutinina o el clorhidrato de oxibutinina se presenten en jeringas (desechables) a base de polipropileno (PP) como material para la jeringa, suponiéndose además que la incompatibilidad o inestabilidad en ocasiones aumenta aún más tanto en cuanto se utilizan en general tapones de émbolo o tapones de goma y capuchones de cierre de materiales de goma de uso habitual para la jeringa.

- 55 En tales sistemas se ha descubierto hasta ahora una reducción a veces significativa de la cantidad de ingrediente activo en forma de oxibutinina o clorhidrato de oxibutinina, especialmente en la esterilización (por vapor), al realizar la esterilización, en particular la esterilización por vapor, de modo que hasta ahora se ha supuesto que tales jeringas (desechables) a base de polipropileno, especialmente en combinación con el uso de tapones de émbolo o tapones de

goma, así como capuchones de cierre de materiales de goma de uso común, no son aptas para las correspondientes composiciones acuosas que contienen oxibutinina o clorhidrato de oxibutinina como ingrediente activo. En lo que respecta al uso de jeringas (desechables) con el correspondiente cilindro de jeringa y vástago de émbolo de polipropileno como embalaje primario para las correspondientes composiciones acuosas, hasta ahora se partía del supuesto de que una composición acuosa aquí presentada que utiliza como ingrediente activo oxibutinina o clorhidrato de oxibutinina no es estable, particularmente en la esterilización, partiendo del supuesto principal de que el ingrediente activo en forma de oxibutinina o clorhidrato de oxibutinina se descompondrá, en particular en su producto de hidrólisis, acompañado de una correspondiente reducción en la cantidad o concentración del ingrediente activo en la composición.

En este contexto, el estado de la técnica, por ejemplo, persigue un concepto según el cual jeringas (desechables) basadas en diferentes tipos de materiales se utilizan como embalaje primario o para el almacenamiento y esterilización de composiciones acuosas que contienen oxibutinina o clorhidrato de oxibutinina, como, por ejemplo, jeringas hechas de (co-)polímero de cicloolefina (COP o COC). Mediante el uso de jeringas apropiadas (desechables) a base de COP o COC, que también están diseñadas especialmente como jeringas de émbolo, la composición debería estabilizarse respecto al ingrediente activo en forma de oxibutinina o clorhidrato de oxibutinina, especialmente durante la esterilización, de tal manera que se reduzca la pérdida de ingrediente activo en la composición para proporcionar composiciones estériles y listas para usar con un contenido de ingrediente activo constante o, si es posible, sin cambios y con propiedades mejoradas del producto o de almacenamiento. Sin embargo, las jeringas correspondientes (desechables) de COP o COC tienen a veces una sensibilidad relativamente alta a los arañazos y también son algo frágiles y más sensibles a influencias mecánicas y fuertes fluctuaciones de temperatura, especialmente debido a la rigidez relativamente alta del material, lo que afecta a la facilidad de manejo, incluso en caso de una esterilización (por calor). Además, las jeringas (desechables) de COP o COC son relativamente costosas y, por tanto, menos económicas.

En general, las jeringas (desechables) hechas de COP o COC son materiales de envasado primario para una composición acuosa con oxibutinina o clorhidrato de oxibutinina como ingrediente activo, lo que generalmente garantiza una alta estabilidad (de almacenamiento) de las composiciones contenidas y esterilizadas en ellas. Sin embargo, en general es costoso y en ocasiones va acompañado de mayores requisitos en cuanto a la realización de la esterilización (por calor).

En general, existe por lo tanto una gran necesidad en el estado de la técnica de conceptos correspondientes que permitan una esterilización eficaz de composiciones acuosas presentes en dispositivos de almacenamiento o administración correspondientes con oxibutinina o clorhidrato de oxibutinina como sustancia activa que, al mismo tiempo, mantengan la estabilidad de las composiciones para así poder obtener productos listos para usar que sean seguros de usar con respecto a la instilación en la vejiga y con alta efectividad (es decir, si hay un alto contenido de ingrediente activo o una pequeña cantidad de productos de degradación, no provocan infecciones ni uso incorrecto durante su uso). Las composiciones también deberían tener una alta estabilidad (al almacenamiento) y también debería tenerse en cuenta el aspecto específico del coste.

En este contexto, un objetivo de la presente invención es proporcionar un método eficaz para producir una composición estéril que tenga oxibutinina o clorhidrato de oxibutinina como ingrediente activo y que esté presente en un dispositivo de almacenamiento o administración preferiblemente listo para usar, concretamente una jeringa de émbolo, debiéndose al menos evitarse en gran medida o por lo menos mitigarse las desventajas del estado de la técnica descritas anteriormente.

En este contexto, un objetivo de la presente invención es, en particular, proporcionar un método relevante que dé lugar a un dispositivo de almacenamiento o administración listo para usar que contenga una composición acuosa con oxibutinina o clorhidrato de oxibutinina como sustancia activa en condiciones estériles, presentando la composición también después de la esterilización, además de un alto nivel de esterilidad, también un contenido de ingrediente activo alto o inalterado o, como máximo, un contenido bajo de los correspondientes productos de degradación. En particular, en el marco de la presente invención, se debe minimizar o reducir a un nivel farmacéuticamente aceptable una posible pérdida de ingrediente activo en la composición o la posible formación de productos de degradación del ingrediente activo.

En este sentido, en particular en el marco de la presente invención, se debe prever un método que presente igualmente una alta rentabilidad, también en lo que respecta a los materiales o componentes utilizados en el marco del método previsto. Además, también se debe asegurar una buena manipulación de los materiales o componentes utilizados en el proceso, especialmente en lo que respecta a los tratamientos de esterilización a realizar. Además, el método previsto según la invención también debería ser aplicable o escalable a escala industrial o a gran escala.

En el marco de la presente invención se pretende especialmente prever un método de este tipo, mediante el cual se proporcione una composición correspondientemente libre de gérmenes con oxibutinina o clorhidrato de oxibutinina como principio activo, que también tenga una alta eficacia y tolerabilidad con un alto nivel de ausencia de gérmenes o esterilidad. Esto también debería garantizar una mayor seguridad en la aplicación y una mayor estabilidad (durante el almacenamiento) o durabilidad. En particular, sobre esta base, debería proporcionarse un producto listo para usar, en el que la composición correspondiente se introduce en un dispositivo de almacenamiento o administración, concretamente en una jeringa (desechable) o una jeringa de émbolo correspondiente.

Además, según otro objetivo de la presente invención, también se debe proporcionar una composición que contiene ingrediente activo como tal o un dispositivo de almacenamiento o administración lleno con la composición que contiene ingrediente activo, en forma de jeringa (desechable) o jeringa de émbolo. En este contexto, la jeringa (desechable) o la jeringa de émbolo deberían ser accesibles de forma mejorada para un proceso de esterilización, debiendo garantizarse una esterilización eficaz manteniendo al mismo tiempo la estabilidad del material de relleno en forma de la composición que contiene principio activo.

Para resolver el problema descrito anteriormente, la presente invención propone así, según el aspecto de la presente invención, un método para producir una composición estéril que contiene oxibutinina en una jeringa de émbolo preferiblemente lista para usar según la reivindicación 1; las variantes y configuraciones ventajosas de este aspecto de la invención son el objeto de las reivindicaciones subordinadas relativas al método.

También se describe, según un aspecto aquí descrito, una composición estéril que contiene oxibutinina, destinada en particular a su uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico de la disfunción neurogénica de la vejiga.

También se describe de nuevo, según un aspecto aquí descrito, la jeringa de émbolo, que presenta la composición estéril que contiene oxibutinina aquí descrita.

También se describe, según un aspecto de la presente invención aquí descrito, la unidad de embalaje que contiene la jeringa de émbolo aquí descrita con la composición.

Además, según un aspecto aquí descrito, se describen kits (kit de piezas).

También se describe nuevamente, según un aspecto aquí descrito, el uso de una jeringa de émbolo especial en un proceso para producir una composición estéril que contiene oxibutinina.

Finalmente, según un aspecto descrito aquí, se describe el uso de esterilización por calor, en particular esterilización por vapor, para proporcionar una composición estéril que contiene oxibutinina.

Huelga destacar que las configuraciones, formas de realización, ventajas y similares, que se enumeran a continuación con el fin de evitar la repetición de un aspecto de la invención, por supuesto también se aplican en consecuencia con respecto a los otros aspectos de la invención, sin que sea necesario mencionarlo por separado.

Además, con respecto a la siguiente descripción de la presente invención, las características de la presente invención citadas en relación con las configuraciones, formas de realización, ventajas, ejemplos o características similares específicos también se consideran divulgadas en su combinación. Por lo tanto, también se consideran divulgadas aquí combinaciones de nivel superior de características individuales o múltiples, que se enumeran para las respectivas configuraciones, formas de realización, ejemplos de aplicación o similares.

Para toda la información relativa o porcentual relacionada con el peso que se menciona a continuación, en particular la información sobre cantidades o concentraciones, también debe tenerse en cuenta que, en el marco de la presente invención, estas deben ser seleccionadas por el experto en la materia de tal manera que en total, incluidos todos los componentes o ingredientes, en particular como se define a continuación, sumen o agreguen el 100 % o el 100 % en peso; aunque esto es evidente para el experto en la materia.

Además, el experto en la materia puede desviarse de la información sobre concentración, peso, cantidad e intervalo que se proporciona a continuación, dependiendo de la aplicación o caso por caso, sin salirse del alcance de la presente invención.

Además, todos los valores o información de parámetros o similares mencionados a continuación pueden determinarse generalmente usando métodos de determinación normalizados, estandarizados o establecidos explícitamente y, en caso contrario, usando métodos de determinación o medición en sí habituales acordados o especificados por un experto en la materia en este campo. A menos que se indique lo contrario, los valores o parámetros subyacentes se determinan en condiciones estándar (es decir, en particular a una temperatura de 20 °C y/o a una presión de 1013,25 hPa o 1,01325 bar) o presión atmosférica.

Dicho esto, la presente invención se explica en detalle a continuación:

En el contexto de la presente invención y como se indica en detalle a continuación, la solicitante ha descubierto que al usar jeringas especiales (desechables) o jeringas de émbolo a base de polipropileno (PP) como material de jeringa, en particular en el contexto de la esterilización por calor, en particular de la esterilización por vapor, para obtener composiciones estériles que contienen oxibutinina también hay migración o incorporación de oxibutinina en el cuerpo de la jeringa, controlándose o compensando dicha migración o incorporación según la invención, como también es el caso de una posible degradación de oxibutinina en la composición en los correspondientes productos de degradación. Además, la presente invención también tiene como objetivo controlar el valor de pH o cambios relacionados en la composición. En el marco de la presente invención, se pueden proporcionar productos listos para usar basados en composiciones estériles que contienen oxibutinina usando jeringas de émbolo basadas en polipropileno.

El objetivo de la presente invención, según el aspecto según la invención, es por lo tanto un método para producir una

composición estéril que contiene oxibutinina en una jeringa de émbolo preferiblemente lista para usar, en particular una jeringa de émbolo desechable, y/o para producir una jeringa de émbolo estéril, preferiblemente lista para usar, llena de una composición que contiene oxibutinina, en particular una jeringa de émbolo desechable,

5 presentando la jeringa de émbolo, por un lado, un cuerpo de jeringa, en particular un cilindro de jeringa y, por otro lado, un émbolo de jeringa con un tapón de émbolo, estando formado el cuerpo de jeringa, en particular un cilindro de jeringa, de polipropileno (PP), y

estando la composición final que contiene oxibutinina obtenida después de completar el proceso, en particular después de la etapa b) del proceso, diseñada como una composición acuosa estéril, en particular una composición esterilizada terminalmente, y presentando los siguientes requisitos de especificación (i) y (ii) y/o (iii), preferiblemente (i), (ii) y (iii):

10 i) concentración de especificación de oxibutinina, preferiblemente en forma de clorhidrato (clorhidrato de oxibutinina, HCl de oxibutinina), con una desviación especificada de como máximo $\pm 5\%$, basada en la concentración de oxibutinina,

(ii) valor de pH de especificación con una desviación especificada de un máximo de $\pm 0,5$ unidades de valor de pH,

15 (iii) cantidad máxima de especificación predeterminada de producto(s) de degradación de oxibutinina, en particular producto(s) de degradación de oxibutinina causados reactivamente, preferiblemente producto(s) de degradación de oxibutinina causados hidrolítica y/u oxidativamente, preferiblemente ácido fenilciclohexilhidroxiacético (impureza D);

comprendiendo el método las siguientes etapas:

20 a) provisión de una composición de partida que contiene oxibutinina en la jeringa de émbolo y/o llenado de la jeringa de émbolo con una composición de partida que contiene oxibutinina

y posteriormente

25 b) esterilización por calor, en particular la esterilización por vapor, preferiblemente la esterilización por vapor de agua, preferiblemente esterilización terminal (calor, vapor, vapor de agua), de la composición de partida que contiene oxibutinina en la jeringa de émbolo y/o la jeringa de émbolo llena con la composición de partida que contiene composición de oxibutinina para obtener la composición final estéril que contiene oxibutinina en la jeringa de émbolo preferiblemente lista para usar y/o para obtener la jeringa de émbolo estéril, preferiblemente lista para usar, llena con la composición que contiene oxibutinina,

30 controlándose y/o compensándose la migración y/o incorporación de la oxibutinina al cuerpo de la jeringa, en particular al cilindro de la jeringa, y/o al tapón del émbolo, que se produce en el proceso, en particular en la etapa b) del proceso, y/o la degradación de la oxibutinina que se produce en el proceso, en particular en la etapa b) del proceso, en particular la degradación reactiva de la oxibutinina, preferiblemente la degradación hidrolítica y/u oxidativa, preferiblemente la degradación a ácido fenilciclohexilhidroxiacético (impureza D), de tal manera y con la condición de

35 que la composición final estéril que contiene oxibutinina obtenida después de llevar a cabo la etapa b) del proceso cumple con los requisitos de especificación previamente establecidos (i) y (ii) y/o (iii), preferiblemente (i), (ii) y (iii), y la composición final que contiene oxibutinina estéril se obtiene en la jeringa de émbolo preferiblemente lista para usar o en la jeringa de émbolo estéril, preferiblemente lista para usar, llena con la composición final que contiene oxibutinina,

40 produciéndose la migración y/o incorporación de la oxibutinina al cuerpo de la jeringa y/o al tapón del émbolo que se produce en el proceso, en particular en la etapa b) del proceso, y/o controlándose y/o dirigiéndose, en particular evitándose y/o minimizándose y/o compensándose la degradación que se produce en el proceso, en particular en la etapa b) del proceso), en particular la degradación reactiva de la oxibutinina, preferiblemente la degradación hidrolítica y/u oxidativa de la oxibutinina, preferiblemente la degradación a ácido fenilciclohexilhidroxiacético, con al menos una de las siguientes medidas y/o etapas (1), (2), (3) y/o (4):

45 (1) determinación y/o uso de una concentración y/o cantidad aumentada de oxibutinina, preferiblemente en forma de clorhidrato, en la composición de partida en comparación con la concentración de especificación y/o la cantidad de especificación de oxibutinina, preferiblemente en forma de clorhidrato;

(2) ajuste de un valor de pH en la composición de partida diferente, en particular aumentado, en comparación con el valor de pH de especificación;

50 (3) ajuste y/o selección de las condiciones de esterilización, en particular seleccionadas de entre el grupo de tipo de esterilización, duración de la esterilización, temperatura de esterilización, presión de esterilización, atmósfera de esterilización y combinaciones de estas, preferiblemente ajuste y/o selección del valor de F0 de la esterilización;

(4) equipo y/o tratamiento, en particular revestimiento, del cuerpo de la jeringa, preferiblemente de la pared interior del cuerpo de la jeringa y/o del tapón del émbolo con al menos un agente reductor de la migración y/o la degradación.

Además de comprender los requisitos de especificación (i) y (ii) mencionados anteriormente o para comprender la reivindicación 1 de la patente, se debe mencionar lo siguiente: Los requisitos de especificación (i) y (ii) son cada uno un valor individual (es decir, un valor (individual) puntual), que está limitado por la desviación especificada para la especificación respectiva. Por ejemplo, si la concentración de especificación de oxibutinina según (i) se da como 1 mg/ml, esto da como resultado un régimen de concentración especificado dado de 1 mg/ml $\pm$ 5 % o de (1 $\pm$ 0,05) mg/ml o de 0,95 a 1,05 mg/ml. Lo mismo se aplica al valor de pH de especificación según (ii): por ejemplo, si se especifica un valor de pH de especificación según (ii) de 4,0, esto da como resultado un régimen de valores de pH especificado de 4,0 $\pm$ 0,5 o de 3,5 a 4,5.

Según el presente aspecto, la invención también se refiere a un método previamente definido para producir una composición estéril que contiene oxibutinina en una jeringa de émbolo preferiblemente lista para usar, en particular una jeringa de émbolo desechable, y/o para producir una jeringa de émbolo preferiblemente lista para usar estéril llena de una composición que contiene oxibutinina, en particular una jeringa de émbolo desechable,

presentando la jeringa de émbolo por un lado un cuerpo de jeringa, en particular un cilindro de jeringa, y por otro lado un émbolo de jeringa con un tapón de émbolo, estando formado el cuerpo de jeringa, en particular un cilindro de jeringa, de polipropileno (PP), y

estando la composición final que contiene oxibutinina obtenida después de completar el proceso, en particular después de la etapa b) del proceso, diseñada como una composición acuosa estéril, en particular una composición esterilizada terminalmente, y presentando los requisitos de especificación (i) y (ii) y/o (iii), preferiblemente (i), (ii) y (iii) lo siguiente:

(i) concentración de especificación predeterminada de oxibutinina, preferiblemente en forma de clorhidrato (clorhidrato de oxibutinina, HCl de oxibutinina):

0,5 mg/ml a 2 mg/ml con una desviación máxima de $\pm$ 5 %, con respecto a la concentración de oxibutinina, preferiblemente 1 mg/ml con una desviación máxima de $\pm$ 0,05 mg/ml (es decir, debiéndose seleccionar o especificar la concentración de especificación predeterminada de oxibutinina como valor individual o como valor (individual) puntual del intervalo antes mencionado de 0,5 mg/ml a 2 mg/ml, refiriéndose la desviación máxima de $\pm$ 5 % al valor individual o al valor (individual) puntual a seleccionar o especificar),

(ii) valor de pH de especificación predeterminado:

2,8 a 5,2, en particular de 3 a 5, preferiblemente de 3,2 a 4,8, preferiblemente de 3,5 a 4,5, de manera especialmente preferida de 3,5 a 4,2, de manera muy especialmente preferida de 3,8 a 4,2 (es decir, debiéndose seleccionar o especificar el valor de pH de especificación predeterminado como valor individual o como valor (individual) puntual de los rangos antes mencionados de 2,8 a 5,2, en particular de 3 a 5, preferiblemente de 3,2 a 4,8, preferiblemente de 3,5 a 4,5, de manera particularmente preferida de 3,5 a 4,2, de manera muy particularmente preferida de 3,8 a 4,2, refiriéndose la desviación máxima de $\pm$ 0,5 al valor individual o al valor (individual) puntual a seleccionar o especificar),

(iii) cantidad de especificación predeterminada de producto(s) de degradación de oxibutinina, en particular producto(s) de degradación de oxibutinina causados reactivamente, preferiblemente producto(s) de degradación de oxibutinina causados hidrolítica y/u oxidativamente, preferiblemente ácido fenilciclohexilhidroxiaacético (impureza D):

como máximo un 0,5 % en peso, en particular como máximo un 0,2 % en peso, con respecto a la cantidad total de oxibutinina utilizada, preferiblemente clorhidrato de oxibutinina;

comprendiendo el método las siguientes etapas:

a) provisión de una composición de partida que contiene oxibutinina en la jeringa de émbolo y/o llenar la jeringa de émbolo con una composición de partida que contiene oxibutinina

y posteriormente

b) esterilización por calor, en particular la esterilización por vapor, preferiblemente la esterilización por vapor de agua, preferiblemente esterilización terminal (calor, vapor, vapor de agua), de la composición de partida que contiene oxibutinina en la jeringa de émbolo y/o la jeringa de émbolo llena con la composición de partida que contiene oxibutinina para obtener la composición final estéril que contiene oxibutinina en la jeringa de émbolo preferiblemente lista para usar y/o para obtener la jeringa de émbolo estéril, preferiblemente lista para usar, llena con la composición que contiene oxibutinina,

controlándose y/o compensándose la migración y/o incorporación de la oxibutinina al cuerpo de la jeringa, en particular al cilindro de la jeringa, y/o al tapón del émbolo, que se produce en el proceso, en particular

en la etapa b) del proceso, y/o la degradación de la oxibutinina que se produce en el proceso, en particular en la etapa b) del proceso, en particular la degradación reactiva de la oxibutinina, preferiblemente la degradación hidrolítica y/u oxidativa, preferiblemente la degradación a ácido fenilciclohexilhidroxiacético (impureza D) de tal manera y con la condición de que

5 la composición final estéril que contiene oxibutinina obtenida después de llevar a cabo la etapa b) del proceso cumple con los requisitos de especificación previamente establecidos (i) y (ii) y/o (iii), preferiblemente (i), (ii) y (iii), y se obtiene la composición final que contiene oxibutinina estéril en la jeringa de émbolo preferiblemente lista para usar o la jeringa de émbolo estéril, preferiblemente lista para usar, llena con la composición final que contiene oxibutinina.

10 Además, para facilitar la comprensión de los requisitos de especificación antes mencionados (i) y (ii) o la comprensión de la reivindicación 2 de la patente, cabe mencionar lo siguiente: Como ya se indicó anteriormente para la comprensión de la reivindicación de patente 1, los requisitos de la especificación (i) y (ii) son cada uno un valor individual (es decir, alrededor de un valor (individual) puntual), que está limitado por la desviación especificada para la especificación respectiva. Por ejemplo, si la concentración de especificación de oxibutinina según (i) se especifica como 1 mg/ml, esto da como resultado un régimen de concentración especificado de 1 mg/ml $\pm$ 5 % o (1 $\pm$ 0,05) mg/ml o 0,95 a 1,05 mg/ml. Lo mismo se aplica al valor de pH de especificación según (ii): por ejemplo, si se especifica un valor de pH de especificación según (ii) de 4,0, esto da como resultado un régimen de valores de pH especificado de 4,0 $\pm$ 0,5 o de 3,5 a 4,5. Lo mismo se aplica al parámetro de especificación (iv) que se describe a continuación.

20 Respecto a la información anterior sobre la concentración de especificación de oxibutinina, la indicación de la desviación máxima de $\pm$ 5 % o $\pm$ 0,05 mg/ml debe entenderse como una desviación máxima (de modo que también se incluyen todos los valores intermedios en relación con las desviaciones enumeradas; es decir, la declaración $\pm$ 5 % cubre el intervalo de + 5 % a - 5 % o la declaración $\pm$ 0,05 mg/ml cubre el intervalo de + 0,05 mg/ml a - 0,05 mg/ml, de modo que, por ejemplo, para una concentración de especificación determinada de oxibutinina o clorhidrato de oxibutinina de 1 mg/ml, existe un intervalo de valores de concentración especificados correspondiente de 0,95 mg/ml a 1,05 mg/ml, incluyéndose también los valores intermedios correspondientes). Lo mismo se aplica al valor de pH de especificación según (ii) y los parámetros de especificación (iv) descritos a continuación.

30 El método especial según la invención, incluida la esterilización por calor prevista según la invención, en particular la esterilización por vapor conduce a una esterilización eficaz de una composición (final) que contiene oxibutinina en la jeringa de émbolo subyacente, en particular una jeringa de émbolo desechable, pudiendo establecerse la composición (final) estéril resultante que contiene oxibutinina de manera selectiva en base a especificaciones concretas, en particular en forma de la concentración de oxibutinina, el valor de pH y la cantidad de productos de degradación de oxibutinina, como se indicó anteriormente. Mediante el método según la invención se pueden proporcionar composiciones estériles que contienen oxibutinina con propiedades definidas, en particular con respecto a una concentración de principio activo predeterminada, así como un valor de pH predeterminado, y esto con un contenido al mismo tiempo bajo en productos de degradación, que, por consiguiente, son seguros de usar debido a su esterilidad y a la pequeña cantidad de productos de degradación con un alto nivel de eficacia en relación con la indicación subyacente.

40 En el marco de la presente invención resulta completamente sorprendente que se pueda contener una composición estéril que contiene oxibutinina con unas propiedades definidas con respecto a las especificaciones subyacentes en una jeringa de émbolo con un cuerpo de jeringa, en particular un cilindro de jeringa, fabricado o basado en un polipropileno (PP), ya que a este respecto, según el estado de la técnica hasta ahora se suponía que las jeringas de émbolo a base de polipropileno tienen una alta incompatibilidad con el ingrediente activo oxibutinina o clorhidrato de oxibutinina, especialmente en lo que respecta a la degradación o formación de productos de degradación de oxibutinina, particularmente durante la esterilización. Además, la solicitante ha descubierto, de forma totalmente sorprendente, en el marco de la presente invención que, en lo que respecta al principio activo oxibutinina o clorhidrato de oxibutinina, se produce una migración o incorporación de la oxibutinina especialmente inducida térmicamente o especialmente producida durante la esterilización por calor, preferiblemente esterilización por vapor, en particular en forma de base de amina libre, en particular en el cuerpo de la jeringa de polipropileno (PP) y también en el tapón del émbolo, pudiéndose controlar o compensar esta migración o incorporación de la oxibutinina en el marco de la presente invención mediante las medidas técnicas específicas como se indica en el contexto del método según la invención, de modo que sobre esta base se pueden alcanzar o cumplir los requisitos de especificación anteriormente indicados con respecto a la composición (final) estéril que contiene oxibutinina y, en particular, durante la esterilización solo se produce una pequeña pérdida de sustancia activa.

55 La solicitante también pudo demostrar de manera sorprendente que en el marco de la presente invención, en base a la gestión muy específica del proceso según la invención con la secuencia específica y el diseño de las etapas del proceso subyacentes, por un lado, se puede reducir o evitar una degradación especialmente inducida térmicamente de la oxibutinina a los correspondientes productos de degradación de la oxibutinina, en particular en forma de impureza D, o, como tal, solo se produce en una medida pequeña o farmacéuticamente aceptable.

60 En este contexto, la solicitante también pudo demostrar que al menos esencialmente no se produce ninguna degradación de la oxibutinina o que la degradación relacionada se previene o se reduce a un mínimo farmacéuticamente aceptable cuando se utiliza el método según la invención, como se explica a continuación.

Además, la solicitante pudo demostrar por primera vez que en el uso de jeringas de émbolo a base de polipropileno se produce una migración o incorporación de oxibutinina y que esto se puede controlar, compensar o igualar de forma sorprendente, de modo que, en general, se pueden proporcionar una composición que contiene oxibutinina que es estéril y estable al almacenamiento o jeringas de émbolo llenas con la misma según las especificaciones.

5 Mediante el método según la invención se pueden utilizar por primera vez las correspondientes jeringas (desechables) o jeringas de émbolo a base de polipropileno o con los correspondientes cuerpos de jeringa de polipropileno como dispositivo de almacenamiento o administración para composiciones que contienen oxibutinina, también con respecto a la provisión de composiciones correspondientemente estériles utilizando métodos de esterilización por calor y en particular de esterilización por vapor.

10 De este modo, en el marco del método según la invención se pueden superar las desventajas asociadas con las jeringas (desechables) a base de polipropileno, en particular las jeringas de émbolo, pudiéndose según la invención controlar o compensar de manera oportuna tanto la degradación de la sustancia activa en los correspondientes productos de degradación, en particular a la impureza D, así como la migración o la acumulación de la oxibutinina detectadas por la solicitante en la jeringa de émbolo o en el cuerpo de la jeringa. Como se indica en detalle a
15 continuación, el control o compensación se puede lograr, por ejemplo, especificando o ajustando la concentración o cantidad de oxibutinina o clorhidrato de oxibutinina, ajustando o especificando el valor de pH en la composición de partida subyacente o ajustando o seleccionando las condiciones de esterilización, así como mediante equipos específicos o tratamiento de la jeringa de émbolo o del cuerpo de la jeringa.

Por lo tanto, en el marco de la presente invención ha sido posible en conjunto proporcionar una composición estéril
20 que contiene oxibutinina (composición final), que se introduce en una jeringa de émbolo a base de polipropileno, que presenta una concentración definida o predeterminada de oxibutinina o clorhidrato de oxibutinina con un valor de pH igualmente ajustado o predeterminado y una cantidad definida de impurezas incluso tras la esterilización por calor, en particular esterilización por vapor. Según la invención se centra la atención en particular en controlar o compensar la pérdida de oxibutinina que se produce durante la esterilización por calor, en particular la esterilización por vapor, que se
25 produce en particular por migración o incorporación al material de la jeringa y por degradación o formación del correspondiente producto de hidrólisis, especialmente en forma de contaminación D, mediante medidas específicas con respecto a la composición de partida subyacente o la esterilización térmica utilizada o el material de la jeringa subyacente a fin de minimizar la pérdida de ingrediente activo en la composición y mantener un determinado valor de pH.

Como se indica más adelante, la solicitante también ha constatado en este contexto que las pérdidas de sustancia
30 activa que se producen durante la esterilización dependen y también se pueden controlar en función del valor de pH y de la cantidad o concentración de la sustancia activa en forma de oxibutinina o clorhidrato de oxibutinina en la composición de partida.

En particular, el método según la invención permite también proporcionar una composición que contiene oxibutinina conforme a las especificaciones en forma estéril.

35 En el marco del método según la invención también se puede controlar o compensar la migración o la incorporación de la oxibutinina en el tapón de émbolo utilizado para la jeringa de émbolo, pudiéndose reducir aún más la interacción A este respecto, mediante la selección de materiales especiales para el tapón del émbolo, como se explica a continuación. Al mismo tiempo, también se puede reducir aún más la degradación de la oxibutinina asociada con el tapón del émbolo.

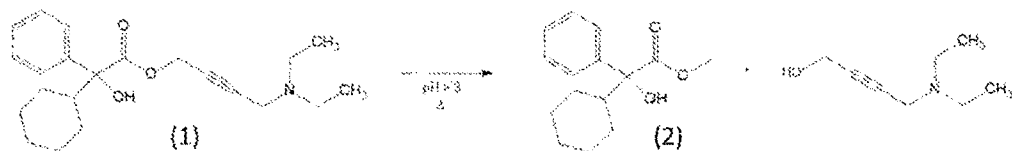
40 Lo mismo se aplica al elemento de cierre que se describe a continuación. En consecuencia, según la invención, la migración o la incorporación de oxibutinina en el elemento de cierre también se puede controlar o compensar y/o la degradación de oxibutinina asociada con el elemento de cierre se puede reducir aún más, como también se indica a continuación.

Otra ventaja del método según la invención se puede observar en el hecho de que con el uso de jeringas de émbolo
45 a base de polipropileno se puede utilizar como embalaje primario un dispositivo de almacenamiento o de aplicación globalmente económico, lo que también conduce a una optimización de los costes del método subyacente en su conjunto y, por tanto, también de los productos resultantes. Además, las jeringas de émbolo utilizadas según la invención a base de polipropileno también presentan ventajas específicas de la aplicación y el uso con respecto a una alta resistencia al rayado y a las altas temperaturas, así como una alta resistencia mecánica y una rigidez reducida
50 del material. No solo por este motivo, el método según la invención también se puede implementar de forma eficaz en el uso industrial o a gran escala.

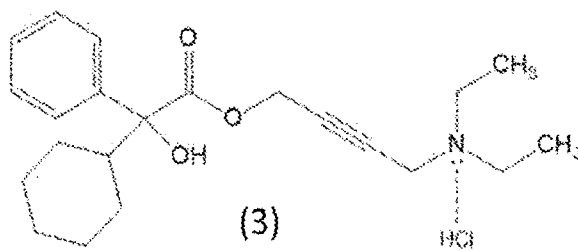
Sin querer limitarse a o basarse en esta teoría, la migración o incorporación específicamente controladas o compensadas de oxibutinina que se encontraron en el contexto de la presente invención, particularmente en el cuerpo de la jeringa o
55 en el tapón del émbolo, o la degradación de la oxibutinina que se produce en particular durante la esterilización por calor, también están relacionadas con las propiedades químico-estructurales y fisicoquímicas de la oxibutinina.

En soluciones acuosas a base de hidrólisis tanto ácida como básica, la oxibutinina puede reaccionar o degradarse en ácidos libres correspondientes, a saber, ácido fenilciclohexilhidroxiacético (véase la fórmula estructural (2) a continuación), denominándose esta impureza impureza D ("imp. D"). En general, la oxibutinina (véase la fórmula

estructural (1) a continuación) se usa en soluciones acuosas como clorhidrato debido a su solubilidad mejorada en medios acuosos. En este caso, el HCl se coordina con la base de amina libre, estando presente en soluciones ácidas la sustancia activa especialmente en forma complejada según la fórmula estructural (3) (lo mismo se aplica al sólido). Se puede establecer en la composición un equilibrio del ingrediente activo según (1) y (3), dependiendo también del valor de pH.



La Fig. anterior muestra la hidrólisis de oxibutinina (fórmula estructural 1) a la impureza D en forma de ácido fenilciclohexilhidroxiacético (fórmula estructural 2).



La fórmula estructural (3) anterior muestra la forma soluble en agua de oxibutinina, concretamente en forma de clorhidrato de oxibutinina.

La oxibutinina según la fórmula estructural (1) y el clorhidrato de oxibutinina según la fórmula estructural (3) también se diferencian, sin querer limitarse a ni basarse en esta teoría, también en su polaridad, solubilidad y afinidad por las superficies apolares. En este contexto, la solicitante ha descubierto de manera igualmente sorprendente que, en particular durante la esterilización por calor, en particular la oxibutinina en forma de la fórmula estructural (1) se refuerza o migra significativamente al material de jeringa a base de polipropileno o se almacena en el mismo, en particular debido a la polaridad más baja en comparación con la sustancia (3), por lo que este efecto generalmente también puede ser dominante sobre la degradación, como también constató la solicitante.

En este contexto, la solicitante también pudo observar una disminución del valor de pH de la composición que contiene oxibutinina durante la migración o la incorporación o una pérdida de oxibutinina, que, sin querer limitarse a o basarse en esta teoría, puede ocurrir debido a que de la composición se elimina en particular oxibutinina en forma de base de amina libre.

Además, la solicitante pudo demostrar que, a valores de pH iniciales más bajos de la composición a esterilizar, se produce una pérdida menor de oxibutinina o una reducción reducida del valor de pH durante la esterilización por calor.

En el marco de la presente invención, en lo que respecta a la esterilización de la composición que contiene oxibutinina realizada según el método, también se utiliza de forma selectiva y específica la esterilización por calor, preferiblemente la esterilización por vapor, mediante la cual, según la invención, se pueden conseguir excelentes resultados de esterilización con una alta estabilidad del producto al mismo tiempo. El proceso de esterilización por calor, en particular la esterilización por vapor, es uno de los procesos de esterilización térmica en los que se garantiza una esterilización eficaz mediante el uso de energía térmica. En lo que respecta a la esterilización por vapor preferida según la invención, también es de gran importancia el uso asociado de vapor (de agua), ya que de este modo se garantiza una buena transferencia de energía o calor a los componentes a esterilizar o al producto a esterilizar. En particular, cuando el vapor se condensa sobre los artículos más fríos que se van a esterilizar, la energía o cantidad de calor se transfiere a la jeringa de émbolo que se va a esterilizar o a la composición que contiene oxibutinina que se va a esterilizar, por lo que los microorganismos o similares mueren o se inactivan irreversiblemente. En el marco de la esterilización por calor utilizada según la invención, en particular la esterilización por vapor, se garantiza una esterilización por así decir completa o conjunta y simultánea de la jeringa de émbolo utilizada con la composición que contiene oxibutinina contenida en ella, lo que constituye una ventaja adicional, por ejemplo, en comparación con el llenado estéril o similares, ya que la esterilización terminal prevista preferiblemente según la invención aumenta aún más la seguridad de la esterilización.

En general, el término esterilización (por calor) o esterilización (por vapor), como se usa en el contexto de la presente invención, se refiere en particular a la destrucción o inactivación irreversible de microorganismos, gérmenes, virus o similares, que están en un objeto que se va a esterilizar, incluyendo sus etapas de reposo o formas de supervivencia, como endosporas o similares. Dado que no se puede garantizar con total certeza estadística la eliminación o inactivación completa de todos los patógenos sobre o dentro de un elemento u objeto, un elemento o un objeto de un artículo esterilizado generalmente se considera estéril si una probabilidad de contaminación con patógenos

reproducibles no excede un determinado valor. En este sentido se hace referencia, en particular, a un valor de como máximo $1:10^6$ o 10^{-6} . Esto significa que, de 1 millón de unidades de un artículo esterilizado, como máximo una unidad no es estéril (por ejemplo, si esta unidad está contaminada con una unidad formadora de colonias (UFC) de un microorganismo o patógeno o el contenido de patógeno residual por unidad de un artículo esterilizado es de un máximo de 10^{-6} UFC, lo que resulta en que la probabilidad de una unidad no esterilizada sea de $1:10^6$). Por lo tanto, un objeto puede considerarse estéril, en particular, si el valor teórico es de no más de un microorganismo vivo por cada 10^6 (1 millón) de unidades esterilizadas del producto final. En lo que a esto concierne, también se hace referencia al nivel de seguridad de esterilidad (SAL por sus siglas en inglés). A este respecto, también se puede hacer referencia a las siguientes realizaciones.

10 En el contexto de la presente invención, se procede en particular de manera que se utiliza una jeringa prellenada con la composición que contiene oxibutinina a base de polipropileno o con un cuerpo de jeringa, en particular un cilindro de jeringa, hecho de un polipropileno, donde está o se encuentra la composición que contiene oxibutinina, preferiblemente esterilizada terminalmente por calor, en particular esterilizada por vapor. Esto conduce a una alta seguridad y eficiencia de la esterilización.

15 En el marco de la presente invención, como se ha indicado anteriormente, se utiliza el uso de jeringas (desechables) o jeringas de émbolo a base de polipropileno. Como se ha indicado anteriormente, según la invención está previsto que la jeringa de émbolo presente, por un lado, un cuerpo de jeringa, en particular un cilindro de jeringa, y, por otro lado, un émbolo de jeringa con un tapón de émbolo, estando hecho o consistiendo el cuerpo de jeringa, en particular el cilindro de la jeringa, de un polipropileno (PP). Para ello se pueden utilizar las correspondientes jeringas de émbolo o cuerpos de
20 jeringa o cilindros de jeringa a base de polipropileno con el nombre de producto ExxonMobil® PP 1013 H1.

Según la invención, la formulación según la cual el cuerpo de la jeringa, en particular el cilindro de la jeringa está formado por un polipropileno (PP), debe entenderse en particular de tal manera que el cuerpo de la jeringa, en particular el cilindro de la jeringa contiene el polipropileno en una cantidad de al menos el 90 % en peso, en particular al menos el 95 % en peso, preferiblemente al menos el 99 % en peso, preferiblemente al menos el 99,5 % en peso,
25 con respecto al cuerpo de la jeringa, en particular al cilindro de la jeringa, y preferiblemente se compone al menos esencialmente de este o se compone enteramente de este. A este respecto, según la invención básicamente puede estar previsto que el cuerpo de la jeringa, en particular el cilindro de la jeringa contenga pequeñas cantidades de otros ingredientes, como, por ejemplo, estabilizadores, coadyuvantes de procesamiento, colorantes, aditivos para plásticos o similares. Según la invención puede estar previsto en particular que el cuerpo de la jeringa, en particular el cilindro de la jeringa, presente o esté compuesto de polipropileno en una cantidad de al menos sustancialmente el 100 % en peso, con respecto al cuerpo de la jeringa, en particular el cilindro de la jeringa. Por lo tanto, es especialmente preferible que el cuerpo de la jeringa, en particular el cilindro de la jeringa esté compuesto al menos esencialmente,
30 preferiblemente en su totalidad, de polipropileno.

En lo que respecta al método según la invención, la migración y/o incorporación de la oxibutinina al cuerpo de la jeringa, en particular al cilindro de la jeringa, y/o al tapón del émbolo, que se produce en el método, en particular en la etapa del método b), y/o la degradación, en particular la degradación reactiva de la oxibutinina, preferiblemente la degradación de la oxibutinina causada hidrolítica y/u oxidativamente, preferiblemente la degradación a ácido fenilciclohexilhidroxiacético (impureza D), que se produce en el método, en particular en la etapa b) del método, se dirige y/o controla, en particular se evita y/o se minimiza o compensa, mediante al menos una de las siguientes
40 medidas y/o etapas (1), (2), (3) y/o (4):

(1) determinación y/o uso de una concentración y/o cantidad (exceso de peso) aumentada de oxibutinina, preferiblemente en forma de clorhidrato, en la composición de partida en comparación con la concentración de especificación y/o la cantidad de especificación de oxibutinina, preferiblemente en forma de clorhidrato;

45 (2) ajuste de un valor de pH particularmente aumentado en la composición de partida que se desvía del valor de pH de especificación,

(3) ajuste y/o selección de las condiciones de esterilización, en particular seleccionadas de entre el grupo de tipo de esterilización, duración de la esterilización, temperatura de esterilización, presión de esterilización, atmósfera de esterilización y combinaciones de estas, preferiblemente ajuste y/o selección del valor de F0 de la esterilización (valor de letalidad);

50 (4) equipo y/o tratamiento, en particular revestimiento, del cuerpo de la jeringa, en particular del cilindro de la jeringa, preferiblemente la pared interior del cuerpo de la jeringa, en particular del cilindro de la jeringa, y/o el tapón del émbolo con al menos un agente que reduce la migración y/o la degradación.

Según la invención se prefiere especialmente que se lleve a cabo al menos la medida o etapa (1). Por lo tanto, según la invención puede estar previsto en particular que se lleve a cabo al menos la medida o etapa (1) y la medida o etapa
55 (2), si es necesario en combinación con la medida o etapa (3) y/o (4).

Según la invención, es igualmente ventajoso que se lleve a cabo al menos la medida o etapa (1) y la medida o etapa (2).

Por lo tanto, según la invención se prefiere además que se lleve a cabo al menos la medida o etapa (1) y la medida o

etapa (2) y la medida o etapa (3), si es necesario en combinación con la medida o etapa (4).

En lo que respecta a la medida o etapa (1), se puede proceder en particular de la siguiente manera dentro del marco de la presente invención:

- 5 • Según la invención, en particular para el caso de la medida y/o la etapa (1), la concentración y/o la cantidad de oxibutinina en la composición de partida, preferiblemente en forma de clorhidrato, se puede seleccionar o ajustar entre un 1 % y un 20 %, en particular del 2 % al 15 %, preferiblemente del 2 % al 15 %, preferiblemente del 3 % al 10 %, de manera particularmente preferida del 4 % al 8 %, de manera muy particularmente preferida del 4 % al 6 %, por encima de la concentración de especificación y/o la cantidad de especificación de oxibutinina, preferiblemente en forma de clorhidrato, de la composición final.
- 10 • Además, especialmente en el caso de la medida y/o de la etapa (1), en la composición de partida la concentración y/o la cantidad de oxibutinina, preferiblemente en forma de clorhidrato, se puede ajustar a un valor en el intervalo del 101 % hasta el 120 %, en particular en el intervalo del 102 % hasta el 115 %, preferiblemente en el intervalo del 102 % hasta el 115 %, preferiblemente en el intervalo del 103 % hasta el 110 %, de manera especialmente preferida en el intervalo del 104 % hasta el 108 %, de manera muy especialmente preferida, en el intervalo del 104 % hasta el 106 %, de la concentración de especificación y/o la cantidad de especificación de oxibutinina, preferiblemente en forma de clorhidrato, de la composición final.
- 15 • Además, particularmente en el caso de la medida y/o de la etapa (1), la concentración y/o cantidad de oxibutinina en la composición de partida, preferiblemente en forma de clorhidrato, se puede ajustar a un valor en el intervalo de 0,51 mg/ml a 3,5 mg/ml, en particular en el intervalo de 0,55 mg/ml a 3 mg/ml, preferiblemente en el intervalo de 0,6 mg/ml a 2,5 mg/ml, preferiblemente en el intervalo de 0,8 mg/ml a 2,2 mg/ml, de manera especialmente preferida en el intervalo de 0,9 mg/ml a 1,8 mg/ml, incluso más preferiblemente en el intervalo de 1,05 mg/ml a 1,1 mg/ml, de manera muy particularmente preferida de aproximadamente 1,05 mg/ml o aproximadamente 1,1 mg/ml.

25 Por lo tanto, según la invención, se puede proceder de tal manera que en la composición de partida se utilice oxibutinina, preferiblemente en forma de clorhidrato, en exceso o en mayor cantidad que la composición (final) (exceso de peso), para así igualar o compensar la migración o la incorporación o la degradación que se produce con la esterilización por calor, en particular la esterilización por vapor. También hay que señalar que las medidas según la invención evitan una degradación excesiva y minimizan así la formación de productos de degradación indeseables a pesar de una mayor cantidad de oxibutinina.

30 En lo que respecta a la medida o etapa (2), en el marco de la presente invención se puede proceder de la siguiente manera:

- 35 • Según la invención, especialmente en el caso de la medida y/o de la etapa (2), el valor de pH de la composición de partida se puede seleccionar y/o ajustar de 0,02 unidades de valor de pH a 2,4 unidades de valor de pH, en particular de 0,05 unidades de valor de pH a 2,2 unidades de valor de pH, preferiblemente de 0,1 unidades de valor de pH a 2 unidades de valor de pH, preferiblemente de 0,15 unidades de valor de pH a 1,8 unidades de valor de pH, de manera especialmente preferida de 0,2 unidades de valor de pH a 1,6 unidades de valor de pH, de manera muy particularmente preferida de 0,25 unidades de valor de pH a 1,4 unidades de valor de pH por encima del valor de pH de especificación de la composición final.
- 40 • Además, en particular en el caso de la medida y/o de la etapa (2), el valor de pH de la composición de partida se puede seleccionar y/o ajustar entre un 5 % y un 90 %, en particular entre un 5 % y un 85 %, preferiblemente entre un 10 % y un 80 %, preferiblemente entre un 10 % y un 75 %, de manera especialmente preferida del 15 % al 70 %, de manera muy especialmente preferible del 20 % al 60 %, por encima del valor de pH de especificación de la composición final.
- 45 • Además, en particular en la medida y/o en la etapa (2), el valor de pH de la composición de partida se puede ajustar a un valor en el intervalo de 2,8 a 7,5, en particular en el intervalo de 3,1 a 7, preferiblemente en el intervalo de 3,4 a 6,5, preferiblemente en el intervalo de 3,5 a 6, de manera especialmente preferida en el intervalo de 3,6 a 5,8, de manera muy especialmente preferida en el intervalo de 3,9 a 5.

En general, en el caso de la medida y/o de la etapa (2), el valor de pH de la composición de partida se puede ajustar usando y/o mediante ácido clorhídrico (HCl).

50 En el contexto de la presente invención, con respecto a la medida o etapa (2), el método se puede llevar a cabo en particular de tal manera que se establezca o especifique un valor de pH más alto en la composición de partida en comparación con la especificación de la composición final. De esta manera se puede compensar la reducción del valor de pH asociada con la migración o la incorporación de la oxibutinina o la degradación de la oxibutinina.

55 En lo que respecta a la medida o etapa (3), en el marco de la presente invención se puede proceder en particular de la siguiente manera:

• Así, en particular para el caso de la medida y/o la etapa (3), se puede llevar a cabo la esterilización por calor, en particular la esterilización por vapor, preferiblemente la esterilización por vapor de agua, preferiblemente esterilización terminal (calor, vapor, vapor de agua), con un valor de F0 en el intervalo de 6 min a 45 min, en particular en el intervalo de 8 min a 40 min, preferiblemente en el intervalo de 10 min a 38 min, preferiblemente en el intervalo de 11 min a 35 min, de manera especialmente preferida en el intervalo de 15 min a 32 min, de manera muy especialmente preferida en el intervalo de 19 min a 30 min.

• Además, particularmente en el caso de la medida y/o de la etapa (3), las condiciones de esterilización se pueden seleccionar o ajustar a un valor de F0 en el intervalo de 6 min a 45 min, en particular en el intervalo de 8 min a 40 min, preferiblemente en el intervalo de 10 min a 38 min, preferiblemente en el intervalo de 11 min a 35 min, de manera especialmente preferida en el intervalo de 15 min a 32 min, de manera muy especialmente preferida en el intervalo de 19 min a 30 min.

A este respecto, la solicitante pudo demostrar que, al garantizar un alto nivel de esterilidad, la migración y la degradación se pueden controlar o minimizar aún más.

El valor de F0 de la esterilización por calor, en particular la esterilización por vapor, preferiblemente la esterilización por vapor de agua, preferiblemente la esterilización terminal (calor, vapor, vapor de agua), se utiliza en particular para determinar la carga térmica sobre una muestra, siendo el valor de F0 la carga equivalente de la esterilización realizada en comparación con la esterilización a una temperatura de referencia de aproximadamente 121 °C y expresándose en minutos. Con respecto al valor de F0, todos los efectos letales de la esterilización por calor realizada se resumen o integran, por así decirlo, durante la esterilización o el programa de esterilización subyacente. Un valor de F0 de un minuto corresponde a una carga térmica, que equivale a un minuto a una temperatura de esterilización de aproximadamente 121 °C. La definición y configuración o especificación del valor de F0 es bien conocida por los expertos en la materia, por lo que no se requiere mayor explicación al respecto.

En lo que respecta a la medida o etapa (4), en el marco de la presente invención se puede proceder de la siguiente manera:

• Así, en particular en el caso de la medida o etapa (4), el equipamiento y/o tratamiento, en particular el revestimiento, del cuerpo de la jeringa, en particular el cilindro de la jeringa, preferiblemente la pared interior del cuerpo de la jeringa, en particular el cilindro de la jeringa, y/o el tapón del émbolo se puede llevar a cabo con un agente que contiene silicio, en particular a base de silicona o silicato, preferiblemente aceite de silicona o silicato, en particular mediante siliconación o silicación.

• Por lo tanto, en particular en el caso de la medida y/o de la etapa (4), el agente reductor de la migración y/o la degradación puede ser un agente que contiene silicio, en particular a base de silicona o silicato, preferiblemente aceite de silicona o silicato.

Por ejemplo, se puede realizar un recubrimiento con un aceite de silicona a base de Dimeticona, por ejemplo, utilizando aceite de silicona Ph. Eur. "Dimeticona" 1000 mPas.

El correspondiente equipamiento o tratamiento se realiza en particular antes de llenar el cuerpo de la jeringa con la composición de partida.

Mediante el equipamiento específico o determinado del cuerpo de la jeringa, en particular del cilindro de la jeringa, se puede reducir aún más la migración o la incorporación de la oxibutinina en el cuerpo de la jeringa o en el cilindro de la jeringa, como descubrió sorprendentemente la solicitante.

De manera correspondiente, en el marco de la presente invención, el elemento de cierre que se describe a continuación también se puede tratar y/o recubrir correspondientemente, preferiblemente igualmente con un agente que contenga silicio, en particular a base de silicona o silicato, preferiblemente aceite de silicona o silicato, en particular como agente reductor de la migración y/o la degradación.

Según la invención, para el método se pueden utilizar jeringas de émbolo, en particular cuerpos de jeringa, y/o tapones de émbolo y/o elementos de cierre tratados y/o recubiertos con un agente que contiene silicio, en particular a base de silicona o silicato, preferiblemente aceite de silicona o silicato.

En el marco de la presente invención, el método se puede llevar a cabo en particular de tal manera que se gestione y/o controle, en particular se evite y/o se minimice y/o compense la migración y/o incorporación de la oxibutinina que se produce en el proceso, en particular en la etapa b) del proceso, en el cuerpo de la jeringa, en particular en el cilindro de la jeringa, y/o en el tapón del émbolo y/o la degradación que se produce en el proceso, en particular en la etapa b) del proceso, en particular la degradación reactiva de la oxibutinina, preferiblemente la degradación de la oxibutinina causada hidrolítica y/u oxidativamente, preferiblemente la degradación a ácido fenilciclohexilhidroxiacético (impureza D), mediante al menos una de las siguientes medidas y/o etapas (1), (2), (3) y/o (4):

(1) determinación y/o uso de una concentración y/o cantidad (exceso de peso) aumentada de oxibutinina, preferiblemente en forma de clorhidrato, en la composición de partida en comparación con la concentración de

- especificación y/o la cantidad de especificación de oxibutinina, preferiblemente en forma de clorhidrato,
- 5 en particular seleccionándose y ajustándose la concentración y/o cantidad de oxibutinina, preferiblemente en forma de clorhidrato, en la composición de partida del 1 % al 20 %, en particular del 2 % al 15 %, preferiblemente del 2 % al 15 %, preferiblemente del 3 % al 10 %, de manera especialmente preferida del 4 % al 8 %, de manera muy especialmente preferida del 4 % al 6 % por encima de la concentración de especificación y/o la cantidad de especificación de oxibutinina, preferiblemente en forma de clorhidrato; y/o
- 10 en particular ajustándose la concentración y/o cantidad de oxibutinina, preferiblemente en forma de clorhidrato, en la composición de partida a un valor en el intervalo de 101 % a 120 %, en particular en el intervalo de 102 % a 115 %, preferiblemente en el intervalo de 102 % a 115 %, preferiblemente en el intervalo de 103 % a 110 %, de manera particularmente preferida en el intervalo de 104 % a 108 %, de manera muy particularmente preferida en el intervalo de 104 % a 106 % de la concentración de especificación y/o la cantidad de especificación de oxibutinina, preferiblemente en forma de clorhidrato; y/o
- 15 en particular ajustándose la concentración y/o cantidad de oxibutinina, preferiblemente en forma de clorhidrato, en la composición de partida a un valor en el intervalo de 0,51 mg/ml a 3,5 mg/ml, en particular en el intervalo de 0,55 mg/ml a 3 mg/ml, preferiblemente en el intervalo de 0,6 mg/ml a 2,5 mg/ml, preferiblemente en el intervalo de 0,8 mg/ml a 2,2 mg/ml, de manera particularmente preferida en el intervalo de 0,9 mg/ml a 1,8 mg/ml, incluso más preferiblemente en el intervalo de 1,05 mg/ml a 1,1 mg/ml, de manera muy particularmente preferida de aproximadamente 1,05 mg/ml o de aproximadamente 1,1 mg/ml;
- 20 (2) ajuste de un valor de pH de la composición de partida diferente, en particular aumentado, en comparación con el valor de pH de especificación,
- 25 en particular, seleccionándose y/o ajustándose el valor de pH de la composición de partida de 0,02 unidades de valor de pH a 2,4 unidades de valor de pH, en particular de 0,05 unidades de valor de pH a 2,2 unidades de valor de pH, preferiblemente de 0,1 unidades de valor de pH a 2 unidades de valor de pH, preferiblemente de 0,15 unidades de valor de pH a 1,8 unidades de valor de pH, de manera particularmente preferida de 0,2 unidades de valor de pH a 1,6 unidades de valor de pH, de manera muy particularmente preferida de 0,25 unidades de valor de pH a 1,4 unidades de valor de pH por encima del valor de pH de especificación de la composición final; y/o
- 30 en particular, seleccionándose y/o ajustándose el valor de pH de la composición de partida de 5 % a 90 %, en particular de 5 % a 85 %, preferiblemente de 10 % a 80 %, preferiblemente de 10 % a 75 %, de manera particularmente preferida de 15 % a 70 %, de manera muy particularmente preferida de 20 % a 60 % por encima del valor de pH de especificación; y/o
- 35 en particular, ajustando el valor de pH de la composición de partida a un valor en el intervalo de 2,8 a 7,5, en particular en el intervalo de 3,1 a 7, preferiblemente en el intervalo de 3,4 a 6,5, preferiblemente en el intervalo de 3,5 a 6, de manera especialmente preferida en el intervalo de 3,6 a 5,8, de manera muy especialmente preferida en el intervalo de 3,9 a 5;
- ajustándose el valor de pH de la composición de partida usando y/o por medio de ácido clorhídrico (HCl);
- (3) ajuste y/o selección de las condiciones de esterilización, en particular seleccionadas de entre el grupo de tipo de esterilización, duración de la esterilización, temperatura de esterilización, presión de esterilización, atmósfera de esterilización y sus combinaciones, preferiblemente ajuste y/o selección del valor de F0 de la esterilización (valor de letalidad),
- 40 en particular, llevándose a cabo la esterilización por calor, en particular la esterilización por vapor, preferiblemente la esterilización por vapor de agua, preferiblemente esterilización terminal (calor, vapor, vapor de agua) con un valor de F0 en el intervalo de 6 min a 45 min, en particular en el intervalo de 8 min a 40 min, preferiblemente en el intervalo de 10 min a 38 min, preferiblemente en el intervalo de 11 min a 35 min, de manera especialmente preferida en el intervalo de 15 min a 32 min, de manera muy especialmente preferida en el intervalo de 19 min a 30 min;
- 45 (4) equipamiento y/o tratamiento, en particular revestimiento, del cuerpo de la jeringa, en particular del cilindro de la jeringa, preferiblemente la pared interior del cuerpo de la jeringa, en particular del cilindro de la jeringa, y/o el tapón del émbolo con al menos un agente que reduce la migración y/o la degradación, preferiblemente un agente que contiene silicio, en particular a base de silicona o silicato, preferiblemente aceite de silicona o silicato, en particular mediante siliconación o silicación, y/o siendo el agente reductor de la migración y/o la degradación un agente que contiene silicio, en particular a base de silicona o silicato, preferiblemente aceite de silicona o silicato;
- 50 en particular, llevándose a cabo al menos la medida y/o la etapa (1), opcionalmente en combinación con la medida y/o la etapa (2), (3) y/o (4); y/o
- 55 en particular, llevándose a cabo al menos la medida y/o la etapa (1) y la medida y/o la etapa (2), opcionalmente en combinación con la medida y/o la etapa (3) y/o (4); y/o

en particular, llevándose a cabo al menos la medida y/o la etapa (1) y la medida y/o la etapa (2) y la medida y/o la etapa (3), opcionalmente en combinación con la medida y/o la etapa (4).

En el marco de la presente invención se puede proceder especialmente de tal manera que la migración y/o la incorporación en el cuerpo de la jeringa, en particular en el cilindro de la jeringa, y/o en el tapón del émbolo que se produce en el proceso, en particular en la etapa b) del método, se produce y/o es provocada por oxibutinina en forma de base libre, en particular oxibutinina en forma de base de amina libre. A este respecto, también se puede hacer referencia a las realizaciones anteriores.

En este contexto se puede proceder especialmente de manera que mediante la migración y/o la incorporación de oxibutinina en forma de base libre, en particular de oxibutinina en forma de base de amina libre, en el cuerpo de la jeringa, en particular el cilindro de la jeringa se reduzca o disminuya el valor de pH.

Como se indicó anteriormente y sin querer limitarse a o basarse en esta teoría relevante, la oxibutinina en forma de base libre (véase la fórmula estructural (1) arriba) tiene una polaridad menor que la oxibutinina en forma de clorhidrato (véase la fórmula estructural (3)) arriba), lo que puede provocar una migración preferencial hacia el material de la jeringa apolar. Como resultado de la eliminación o reducción de la oxibutinina en forma de base libre en la composición, se produce una reducción correspondiente en el valor de pH de la composición subyacente. Como se indicó anteriormente, estos efectos pueden compensarse o equilibrarse de manera correspondiente mediante las medidas enumeradas anteriormente para lograr o garantizar de este modo los mismos requisitos de especificación establecidos anteriormente con respecto a la composición final que se puede obtener mediante el proceso.

Según la invención, también se puede proceder de tal manera que se gestione y/o controle, en particular se evite y/o minimice y/o compense la migración y/o incorporación de la oxibutinina que se produce en el proceso, en particular en la etapa b) del proceso, en el cuerpo de la jeringa, en particular en el cilindro de la jeringa, y/o en el tapón del émbolo y/o la degradación que se produce en el proceso, en particular en la etapa b) del proceso, en particular la degradación reactiva de la oxibutinina, preferiblemente la degradación hidrolítica y/u oxidativa de la oxibutinina, preferiblemente la degradación a ácido fenilciclohexilhidroxiacético (impureza D), ajustando la proporción de (i) oxibutinina en forma de base libre, en particular oxibutinina en forma de base de amina libre, por un lado y (ii) oxibutinina en forma de base complejada y/o coordinada y/o salada y/o protonada, en particular oxibutinina en forma de base de amina complejada y/o coordinada y/o salada y/o protonada, preferiblemente oxibutinina en forma de clorhidrato.

En este contexto se puede proceder de manera que la proporción se desplace en la dirección de (ii) oxibutinina en forma de la base complejada y/o coordinada y/o salada y/o protonada, en particular oxibutinina en forma de base de amina complejada y/o coordinada y/o salada y/o protonada, preferiblemente oxibutinina en forma de clorhidrato, preferiblemente ajustando, en particular disminuyendo y/o reduciendo, el valor de pH y/o ajustando un valor de pH particularmente bajo, en particular a un valor de pH en el intervalo de 2,8 a 5, preferiblemente en el intervalo de 3,1 a 4,5, preferiblemente en el intervalo de 3,2 a 4,2, en la composición de partida y/o añadiendo un ácido a la composición de partida.

Por lo tanto, según la invención, se puede proceder en particular de tal manera que la migración o incorporación de (i) oxibutinina en forma de base libre al cuerpo de la jeringa o al cilindro de la jeringa se reduzca mediante valores de pH correspondientemente bajos de la composición de partida en la medida en que se produce un cambio en la composición de partida hacia (ii) oxibutinina en forma de base complejada o coordinada o salada o protonada. Esto va acompañado especialmente de una menor caída del valor de pH o de una menor pérdida de pH durante la esterilización, especialmente en la esterilización por vapor.

En el marco de la presente invención, también se puede proceder en particular de tal manera que la migración y/o la incorporación de la oxibutinina al cuerpo de la jeringa, en particular al cilindro de la jeringa, y/o al tapón del émbolo, que se produce en el proceso, en particular en la etapa b) del proceso, se limita y/o se ajusta a un valor de como máximo el 20 % en peso, en particular como máximo el 15 % en peso, preferiblemente como máximo el 10 % en peso, preferiblemente como máximo el 8 % en peso, de manera especialmente preferida como máximo un 5 % en peso, de la concentración y/o la cantidad de oxibutinina, preferiblemente en forma de clorhidrato, presente en la solución de partida o en la composición de partida.

Según la invención, también se puede proceder en particular de tal manera que la composición final o la composición final obtenida mediante el método según la invención, en particular después de la etapa (b) del método, tenga un valor de pH más bajo que la composición de partida. En este caso, sin desear limitarse a o basarse en esta teoría, la reducción del valor de pH puede ser causada por o estar relacionada con la incorporación o migración de oxibutinina, particularmente en forma de base libre, al cuerpo de la jeringa o al cilindro de la jeringa. En particular, en el marco de la presente invención, la disminución o reducción del valor de pH (pérdida de pH) se produce en el proceso, en particular en la etapa b) del proceso.

En el marco del método según la invención, se puede proceder en particular de manera que la disminución o reducción del valor de pH (pérdida de pH) de la composición final en comparación con la composición de partida se ajuste y/o limite como máximo a 2 unidades de valor de pH, en particular como máximo a 1,6 unidades de valor de pH, preferiblemente como máximo a 1,2 unidades de valor de pH, preferiblemente como máximo a 0,8 unidades de valor de pH, de manera especialmente preferida como máximo a 0,6 unidades de valor de pH, de manera muy

particularmente preferida como máximo a 0,4 unidades de valor de pH.

Asimismo, según la invención puede estar previsto que la disminución o reducción del valor de pH (pérdida de pH) de la composición final en comparación con la composición de partida se limite o ajuste como máximo al 30 %, en particular como máximo al 25 %, preferiblemente como máximo al 20 %, preferiblemente como máximo al 15 %, de manera especialmente preferida como máximo al 10 %, de manera muy especialmente preferible como máximo al 5 % del valor de pH de la composición de partida.

En lo que respecta a la composición final que contiene oxibutinina obtenida después de completar el proceso, puede tener o cumplir requisitos de especificación adicionales:

- En particular, la composición de partida puede presentarse en forma de una composición acuosa.

Así, la composición final que contiene oxibutinina, obtenida después de finalizar el proceso, en particular después de la etapa b), del proceso, puede contener como especificación adicional (iv) al menos un electrolito, en particular una sal de metal alcalino, preferiblemente cloruro de metal alcalino, preferiblemente cloruro de sodio (NaCl), en particular en una cantidad de especificación predeterminada en el intervalo de 0,1 % en peso a 2 % en peso, en particular en el intervalo de 0,5 % en peso a 1,5 % en peso, preferiblemente en el intervalo de 0,7 % en peso a 1,2 % en peso, preferiblemente aproximadamente 0,9 % en peso con respecto a la composición final.

En particular, la composición final que contiene oxibutinina obtenida después de completar el proceso, en particular después de la etapa b), del proceso, se puede usar como especificación adicional (iv) cloruro de sodio, calculado como sodio, en una concentración de especificación predeterminada de $(3,5 \pm 0,5)$ mg/ml, en particular $(3,5 \pm 0,3)$ mg/ml, preferiblemente $(3,5 \pm 0,1)$ mg/ml, preferiblemente aproximadamente 3,5 mg/ml.

Además, la composición final que contiene oxibutinina obtenida después de completar el proceso, en particular después de la etapa b), del proceso, puede tener una especificación adicional (v) una cantidad de especificación predeterminada de productos de degradación totales de como máximo 1 % en peso, en particular como máximo un 0,5 % en peso, con respecto a la cantidad total de oxibutinina utilizada, preferiblemente clorhidrato de oxibutinina. Los productos de degradación totales incluyen particular la impureza D antes mencionada.

Con respecto al método según la invención, la composición de partida se puede diseñar de la siguiente manera, en particular con respecto a las especificaciones indicadas para la composición final:

La composición de partida puede contener oxibutinina, preferiblemente en forma de clorhidrato, preferiblemente en una concentración o cantidad en el intervalo de 0,51 mg/ml a 3,5 mg/ml, en particular en el intervalo de 0,55 mg/ml a 3 mg/ml, preferiblemente en el intervalo de 0,6 mg/ml a 2,5 mg/ml, preferiblemente en el intervalo de 0,8 mg/ml a 2,2 mg/ml, de manera especialmente preferida en el intervalo de 0,9 mg/ml a 1,8 mg/ml, incluso más preferiblemente en el intervalo de 1,05 mg/ml a 1,1 mg/ml, de manera muy particularmente preferida de aproximadamente 1,05 mg/ml o de aproximadamente 1,1 mg/ml.

Además, la composición de partida puede tener un pH en el intervalo de 2,8 a 7,5, en particular en el intervalo de 3,1 a 7, preferiblemente en el intervalo de 3,4 a 6,5, preferiblemente en el intervalo de 3,5 a 6, de manera especialmente preferida en el intervalo de 3,6 a 5,8, de manera muy especialmente preferida en el intervalo de 3,9 a 5. En este caso, el valor de pH se puede ajustar con o mediante ácido clorhídrico (HCl).

Además, la composición de partida puede contener opcionalmente al menos un electrolito, en particular una sal de metal alcalino, preferiblemente cloruro de metal alcalino, preferiblemente cloruro de sodio (NaCl), en particular en una cantidad en el intervalo de 0,1 % en peso a 2 % en peso, en particular en el intervalo de 0,5 % en peso a 1,5 % en peso, preferiblemente en el intervalo de 0,7 % en peso a 1,2 % en peso, preferiblemente de aproximadamente 0,9 % en peso, con respecto a la composición de partida, y/o conteniendo la composición de partida opcionalmente cloruro de sodio, calculado como sodio, en una concentración de especificación predeterminada de $(3,5 \pm 0,5)$ mg/ml, en particular $(3,5 \pm 0,3)$ mg/ml, preferiblemente $(3,5 \pm 0,1)$ mg/ml.

Además, la composición de partida se puede formar de la siguiente manera:

De este modo, la composición puede formarse como una composición acuosa;

conteniendo la composición de partida oxibutinina, preferiblemente en forma de clorhidrato, preferiblemente en una cantidad en el intervalo de 0,02 % en peso a 0,25 % en peso, en particular en el intervalo de 0,05 % en peso a 0,2 % en peso, preferiblemente en el intervalo de 0,08 % en peso a 0,15 % en peso, preferiblemente de aproximadamente 0,15 % en peso, con respecto a la composición de partida;

conteniendo la composición de partida opcionalmente al menos un electrolito, en particular una sal de metal alcalino, preferiblemente cloruro de metal alcalino, preferiblemente cloruro de sodio (NaCl), en particular en una cantidad en el intervalo de 0,1 % en peso a 2 % en peso, en particular en el intervalo de 0,5 % en peso a 1,5 % en peso, preferiblemente en el intervalo de 0,7 % en peso a 1,2 % en peso, preferiblemente de aproximadamente 0,9 % en

peso, con respecto a la composición de partida; y

conteniendo la composición de partida opcionalmente ácido clorhídrico, en particular para ajustar el valor de pH, en particular usado en forma de ácido clorhídrico al 10 % y en una cantidad en el intervalo de 0,001 % en peso a 0,01 % en peso, en particular 0,003 % en peso a 0,008 % en peso, con respecto a la composición de partida.

5 Además, la jeringa de émbolo utilizada en el marco del método según la invención puede diseñarse de la siguiente manera:

- La jeringa de émbolo, preferiblemente el cuerpo de la jeringa, en particular el cilindro de la jeringa, puede tener un volumen, en particular un volumen de retención para la composición que contiene oxibutinina, en el intervalo de 1 ml a 100 ml, en particular en el intervalo de 2 ml a 50 ml, preferiblemente en el intervalo de 3 ml a 25 ml, preferiblemente en el intervalo de 4 ml a 25 ml, de manera particularmente preferida en el intervalo de 6 ml a 20 ml, más preferiblemente en el intervalo de 8 ml a 15 ml, incluso más preferiblemente en el intervalo de 9 ml a 12 ml, de manera muy particularmente preferida de aproximadamente 10 ml.
- En particular, la jeringa de émbolo, preferiblemente el cuerpo de la jeringa, en particular el cilindro de la jeringa, puede contener la composición que contiene oxibutinina en una cantidad en el intervalo de 1 ml a 100 ml, en particular en el intervalo de 2 ml a 50 ml, preferiblemente en el intervalo de 3 ml a 25 ml, preferiblemente en el intervalo de 4 ml a 25 ml, de manera particularmente preferida en el intervalo de 6 ml a 20 ml, más preferiblemente en el intervalo de 8 ml a 15 ml, aún más preferiblemente en el intervalo de 9 ml a 12 ml, de manera muy particularmente preferida de aproximadamente 10 ml.

20 Como se ha indicado anteriormente, el cuerpo de la jeringa, en particular el cilindro de la jeringa, sirve en particular para contener la composición que contiene oxibutinina subyacente.

En cuanto al émbolo de la jeringa de émbolo, este también puede estar fabricado o estar compuesto de polipropileno (PP). A este respecto, se puede utilizar un polipropileno a base o en forma de ExxonMobil® PP 1013 H1.

25 En lo que respecta al tapón de émbolo de la jeringa de émbolo, generalmente puede estar formado o estar compuesto por un material elastómero, en particular un material de caucho y/o un material de goma, preferiblemente un material de caucho.

30 Sin embargo, según la invención se prefiere que el tapón de émbolo y/o el elemento de cierre descrito a continuación estén formados o constituidos por un caucho de halobutilo, en particular un caucho de clorobutilo o un caucho de bromobutilo, preferiblemente un caucho de bromobutilo. En este contexto, la solicitante ha descubierto que existe una mayor compatibilidad con la oxibutinina o el clorhidrato de oxibutinina, en particular en el contexto de la esterilización por calor, de modo que se puede reducir aún más la pérdida de oxibutinina o de clorhidrato de oxibutinina en la composición en particular debido a una menor migración hacia el tapón del émbolo o el elemento de cierre. Además, el caucho de halobutilo, en particular el caucho de bromobutilo, como se utiliza preferiblemente en el marco de la presente invención para el tapón del émbolo, tiene otras ventajas, en particular en lo que respecta a su alta estabilidad térmica, propiedades de envejecimiento mejoradas y baja permeabilidad a los gases. Con respecto al tapón del émbolo, se pueden utilizar productos disponibles comercialmente (como el compuesto de bromobutilo Dätwyler V9340FM257/2).

40 Según la invención, la formulación según la cual el tapón del émbolo o el elemento de cierre está formado por un caucho de halobutilo, en particular por un caucho de clorobutilo o por un caucho de bromobutilo, preferiblemente por un caucho de bromobutilo, debe entenderse en particular de manera que el tapón del émbolo o el elemento de cierre presente el caucho de halobutilo, en particular el caucho de clorobutilo o el caucho de bromobutilo, preferiblemente el caucho de bromobutilo, en una cantidad de al menos 90 % en peso, en particular al menos 95 % en peso, preferiblemente al menos un 99 % en peso, preferiblemente al menos un 99,5 % en peso, con respecto al tapón del émbolo o al elemento de cierre, y preferiblemente se componga al menos esencialmente de este o se componga enteramente de este. A este respecto, según la invención básicamente puede estar previsto que el tapón del émbolo o el elemento de cierre contenga pequeñas cantidades de otros ingredientes, como, por ejemplo, estabilizadores, coadyuvantes de elaboración, colorantes, aditivos para plásticos o similares. Según la invención puede estar previsto en particular que el tapón de émbolo o el elemento de cierre presente o esté compuesto por el caucho de halobutilo, en particular el caucho de clorobutilo o el caucho de bromobutilo, preferiblemente el caucho de bromobutilo, en una cantidad de al menos sustancialmente un 100 % en peso, con respecto al tapón del émbolo o al elemento de cierre.

50 Por lo tanto, es especialmente preferible que el tapón del émbolo o el elemento de cierre esté compuesto al menos esencialmente, preferiblemente en su totalidad, de caucho de halobutilo, en particular de caucho de clorobutilo o de caucho de bromobutilo, preferiblemente de caucho de bromobutilo.

55 Según una forma de realización alternativa, según la invención básicamente también puede estar previsto que el émbolo de la jeringa esté formado de una sola pieza con el tapón del émbolo. En este caso, el émbolo de la jeringa con el tapón del émbolo puede estar fabricado o estar compuesto de polipropileno.

En general, la jeringa de émbolo, en particular el cuerpo de la jeringa, preferiblemente el cilindro de la jeringa, presenta una apertura de recepción y/o de llenado, en particular para llenar el cuerpo de la jeringa, en particular el cilindro de

la jeringa, con la composición que contiene oxibutinina y/o en particular para recibir preferiblemente de forma hermética el émbolo de la jeringa con el tapón del émbolo y/o en particular pudiendo cerrarse y/o estando configurada de manera que pueda cerrarse o estando cerrada la apertura de recepción y/o de llenado con el émbolo de la jeringa, en particular con el tapón del émbolo.

- 5 Además, según la invención puede estar previsto que el cuerpo de la jeringa presente un adaptador, en particular para conectar un dispositivo de instilación y/o para dosificar y/o aplicar la composición que contiene oxibutinina (adaptador de conexión y/o dosificación).

En este contexto, el cuerpo de la jeringa puede estar formado de una sola pieza, es decir, en particular puede formar una unidad que sea única o dependiente con el adaptador. En particular, el adaptador puede formar una unidad unida, en particular unida de forma fija y/o no separable, preferiblemente unida de forma cohesiva, con el cuerpo de la jeringa, en particular con el cilindro de la jeringa. En este contexto, en el marco de la presente invención, también se puede proceder de tal manera que el adaptador esté unido al cuerpo de la jeringa, en particular al cilindro de la jeringa, en particular unido de manera fija y/o no separable, preferiblemente unido de manera cohesiva. En este contexto, según la invención, puede darse el caso, por ejemplo, de que el adaptador esté unido al cuerpo de la jeringa mediante fundición, en particular moldeo por inyección, moldeo, extrusión o similares, en particular de forma fija y/o no separable, preferiblemente por unión cohesiva.

En el marco de la presente invención, los términos "en una sola pieza" o "de una sola pieza" o "unidos, en particular unidos de forma fija y/o no separable", deben entenderse en particular en términos de la configuración preferida del cuerpo de la jeringa o cilindro de jeringa, por un lado, con el adaptador, por otro lado, en particular de manera que el cuerpo de la jeringa se presenta como una unidad inseparable o firmemente unida, basándose en el cilindro de la jeringa y el adaptador como parte que presenta o integra el émbolo de la jeringa y el adaptador. En otras palabras, en el marco de la presente invención, se procede particularmente de manera que el adaptador, por un lado, y el cilindro de la jeringa, por el otro, puedan formar una unidad dependiente y conectada de manera fija o permanente para formar el cuerpo de la jeringa. En particular, según la invención, el adaptador por un lado y el cilindro de jeringa por otro lado pueden estar unidos fijamente de manera dependiente o no pueden separarse entre sí o no pueden dividirse entre sí para formar el cuerpo de la jeringa. En particular, los términos antes mencionados deben entenderse de tal manera que el cilindro de la jeringa, por un lado, y el adaptador, por otro lado, no se pueden separar o dividir entre sí o no se pueden separar o dividir entre sí de forma no destructiva o solo se pueden separar o dividir entre sí de manera destructiva. En particular, el cilindro de jeringa por un lado y el adaptador por otro lado pueden formar una unidad estructural o física como cuerpo de la jeringa sin posibilidad no destructiva de aflojar el adaptador o separar estos componentes.

A este respecto, en el marco de la presente invención, se puede proceder en particular de manera que el cilindro de la jeringa y el adaptador estén hechos de materiales idénticos o que el cilindro de la jeringa y el adaptador estén hechos del mismo material, a saber, polipropileno, y en particular formen un cuerpo uniforme e unido de manera inseparable y dependiente.

- 35 Como se indica a continuación, en el marco de la presente invención se puede prever, en particular, que el adaptador, que está formado de una sola pieza con el cilindro de la jeringa, esté configurado en forma de cono escalonado. También se puede hacer referencia a las siguientes realizaciones.

Además, el adaptador de la jeringa de émbolo utilizada en el marco del método según la invención puede diseñarse de la siguiente manera:

- 40 El adaptador puede presentar una apertura de salida, en particular en el extremo libre del adaptador y/o en particular para descargar y/o aplicar la composición que contiene oxibutinina. En este caso, el adaptador puede presentar una apertura de entrada, en particular en la zona de transición entre el adaptador y el cilindro de la jeringa y/o en particular para recibir la composición que contiene oxibutinina del cilindro de la jeringa. Además, el adaptador puede ser hueco. Además, el adaptador puede tener una cavidad, en particular un pasaje, en particular para la salida de la composición que contiene oxibutinina, ubicada entre la apertura de salida del adaptador y la apertura de entrada del adaptador, en particular extendiéndose la cavidad, en particular un pasaje, desde la apertura de entrada del adaptador hasta la apertura de salida del adaptador y/o conectando la apertura de entrada con la apertura de salida.

El adaptador también puede estar ahusado o estrechado en la dirección de salida y/o en la dirección de la apertura de salida del adaptador. Además, el adaptador puede presentar en la dirección de salida y/o en la dirección de la apertura de salida del adaptador un perímetro decreciente y/o menguante, en particular un perímetro exterior, y/o un diámetro decreciente y/o menguante, en particular un diámetro exterior.

En el marco de la presente invención, el adaptador puede diseñarse en particular de la siguiente manera:

- Según la invención, el adaptador puede estar configurado en forma de boquilla o como boquilla, en particular como boquilla cónica o cilíndrica, preferiblemente sin rosca, preferiblemente como Luer-slip, o con rosca, en particular como rosca de tornillo, preferiblemente como Luer-lock. A este respecto, también se puede hacer referencia a las normas correspondientes según DIN EN 80369-7 y DIN EN 20594-1.
- Además, el adaptador puede estar configurado de forma cónica o en forma de cono escalonado, preferiblemente

en forma de cono escalonado. En este caso, el adaptador puede estar configurado de tal manera que el perímetro, en particular el perímetro exterior, o el diámetro, en particular el diámetro exterior, del adaptador disminuya en la dirección de salida o en la dirección de la apertura de salida del adaptador.

- En particular, el adaptador puede estar configurado como adaptador cónico escalonado. En este contexto, el adaptador puede presentar varios niveles en el intervalo de 2 niveles a 40 niveles, en particular en el intervalo de 3 niveles a 30 niveles, preferiblemente en el intervalo de 5 niveles a 25 niveles, preferiblemente en el intervalo de 8 niveles a 20 niveles, de manera especialmente preferida en el intervalo de 10 niveles a 15 niveles. Además, en este caso el perímetro, en particular el perímetro exterior, y/o el diámetro, en particular el diámetro exterior, de los escalones del adaptador pueden disminuir en la dirección de salida y/o en la dirección de la apertura de salida del adaptador.
- Además, en este contexto, la relación entre el diámetro, en particular el diámetro exterior, del adaptador en la apertura de entrada del adaptador y el diámetro, en particular el diámetro exterior, del adaptador en la apertura de salida del adaptador puede estar comprendida en un intervalo de 1,1 a 15, en particular en un intervalo de 1,25 a 10, preferiblemente en un intervalo de 1,5 a 5, preferiblemente en un intervalo de 2 a 4, de manera particularmente preferida en un intervalo de 2,25 a 3.

Según la invención, por "cónico escalonado" se entiende en particular una configuración del adaptador tal que el perímetro, en particular el perímetro exterior, o el diámetro, en particular el diámetro exterior, del adaptador en la dirección de descarga de la composición se reduce formando etapas individuales o sucesivas o por escalones partiendo de la apertura de entrada en dirección a la apertura de salida.

Por tanto, según la invención puede estar previsto que el adaptador esté configurado como adaptador cónico escalonado. Como se ha indicado anteriormente, se puede tratar en particular de un adaptador cónico escalonado formado de una sola pieza con el cuerpo de la jeringa.

Además, el perímetro, en particular el perímetro exterior, y/o el diámetro, en particular el diámetro exterior, de los escalones del adaptador pueden disminuir en la dirección de salida y/o en la dirección de la apertura de salida del adaptador.

En el marco de la presente invención se puede utilizar una jeringa de émbolo que esté configurada de forma versátil en cuanto al adaptador, pudiendo su diseño específico, por así decirlo, hacerse a medida, en particular en función del uso o aplicación subyacentes, existiendo en el marco de la presente invención también la posibilidad de conexión o acoplamiento a la jeringa de émbolo utilizada según la invención de diferentes dispositivos de aplicación o de instilación, en particular en forma de tubos de instilación o catéteres (vejiga urinaria). El diseño de una sola pieza del cuerpo de la jeringa o cilindro de jeringa y adaptador, que puede estar previsto según la invención, va acompañado de la ventaja de un mejor manejo de la jeringa de émbolo y al mismo tiempo un menor riesgo de contaminación, particularmente en el área del adaptador o con respecto a la composición que contiene oxibutinina contenida en la jeringa de émbolo, especialmente porque se elimina la etapa de unir o conectar un adaptador separado al cilindro de la jeringa antes de la aplicación y el dispositivo de aplicación o instilación, por lo tanto, se puede conectar directamente, por así decirlo, a la jeringa de émbolo. Esto también reduce el riesgo de un funcionamiento incorrecto. La configuración escalonada del adaptador, igualmente preferida según la invención, al tiempo que mejora el manejo también garantiza una buena fijación del dispositivo de aplicación o de instilación que, en caso necesario, se guía mediante una pieza correspondiente a través del adaptador o el adaptador se guía en el dispositivo de aplicación o de instilación, concebido particularmente en forma tubular.

Además, la jeringa de émbolo puede presentar un elemento de cierre especialmente extraíble y/o retirable y/o liberable, en particular un capuchón de cierre (capuchón de cierre y/o de sellado), preferiblemente para apoyarse en particular herméticamente en el adaptador y/o preferiblemente para descansar en particular herméticamente sobre el adaptador y/o preferiblemente para cerrar herméticamente la apertura de salida y/o el adaptador.

La apertura de salida o el adaptador se pueden cerrar con el elemento de cierre. En particular, en el marco de la presente invención está previsto que la apertura de salida o el adaptador esté cerrado al menos durante la esterilización y preferiblemente también al llenar la jeringa de émbolo con las composiciones o al suministrar las composiciones en la jeringa de émbolo.

Además, el elemento de cierre puede encerrar o cubrir el adaptador, en particular junto con la apertura de salida, al menos sustancialmente de forma completa y/o hermética.

En general, el elemento de cierre puede cerrar así la apertura de salida o el adaptador. En particular, según la invención, en el marco del método según la invención se cierra la jeringa de émbolo o la apertura de salida con el elemento de cierre.

En cuanto al elemento de cierre, este también puede estar configurado de la siguiente manera:

- En particular, el elemento de cierre puede estar diseñado para apoyarse preferiblemente herméticamente en el adaptador y/o en particular para descansar herméticamente sobre el adaptador y/o preferiblemente para cerrar

herméticamente la apertura de salida del adaptador y/o para abarcar esencialmente de forma completa y/o hermética el adaptador.

- Según la invención, el elemento de cierre puede estar diseñado en particular en forma de tapa o capuchón.
- En general, el elemento de cierre puede presentar un espacio de alojamiento, en particular para alojar al menos esencialmente por completo y/o para encerrar al menos por completo el adaptador. En particular, según la invención se puede proceder de manera que el elemento de cierre encierre al menos esencialmente por completo el adaptador, que está configurado en particular como cono escalonado.
- Además, el elemento de cierre puede apoyarse en unión positiva y/o presión, en particular por fricción, en el adaptador y/o puede estar configurado de forma que se apoye en el adaptador. Además, el elemento de cierre puede encerrar o estar diseñado para encerrar el adaptador en unión positiva y/o a presión, en particular por fricción.
- En el marco de la presente invención, el elemento de cierre puede estar formado generalmente a partir de un material elastómero, en particular de un material de goma y/o un material de caucho.
- Preferiblemente, el elemento de cierre puede estar formado o consistir en un caucho de halobutilo, en particular un caucho de clorobutilo o un caucho de bromobutilo, preferiblemente un caucho de bromobutilo. A este respecto, también se puede hacer referencia a las realizaciones anteriores sobre el tapón del émbolo.
- Según la invención, el elemento de cierre puede presentar además un dispositivo de extracción y/o retirada, en particular un dispositivo de desmontaje, preferiblemente en forma de una extensión especialmente en forma de tetina y/o preferiblemente para una extracción, en particular desmontaje, especialmente manual, del elemento de cierre del adaptador. En este caso, el dispositivo de extracción y/o retirada puede estar dispuesto sobre y/o en la zona del extremo cerrado y/o en la punta del elemento de cierre y/o en una prolongación del eje longitudinal del elemento de cierre.
- Además, el elemento de cierre puede presentar en su lado exterior al menos una escotadura, en particular una muesca, una hendidura y/o un estrechamiento de material. En este contexto, la escotadura puede estar diseñada discurriendo longitudinalmente y/o linealmente y/o en línea recta y la escotadura también puede estar dispuesta de manera que discurra al menos sustancialmente en dirección longitudinal y/o al menos sustancialmente paralela al eje longitudinal del elemento (7) de cierre.
- Además, el elemento de cierre puede presentar dos, tres, cuatro, cinco o más, en particular dos, tres o cuatro, preferiblemente cuatro, escotaduras. En este caso, las escotaduras pueden estar dispuestas en el lado exterior del elemento de cierre al menos esencialmente equidistantes entre sí y/o al menos esencialmente paralelas entre sí.

Según la invención puede estar previsto en particular que la jeringa de émbolo o el adaptador o el elemento de cierre estén diseñados físicamente (es decir, con excepción del material del que está formada la jeringa de émbolo, es decir, no la naturaleza material de la jeringa de émbolo) según el documento DE 10 2020 130 032 A1 y/o según el documento DE 20 2020 106 531 U1, adjuntándose el contenido de divulgación respectivo de los documentos antes mencionados en su totalidad por referencia.

Como se indicó anteriormente, según la invención también se puede proceder de tal manera que también se pueda controlar y/o compensar la migración y/o incorporación de la oxibutinina al elemento de cierre que se produce en el proceso, en particular en la etapa b) del proceso, con las condiciones antes mencionadas y/o implementando las medidas y/o etapas (1), (2), (3) y/o (4) antes mencionadas. Sin embargo, este aspecto es significativamente menos relevante ya que, en general, el área de contacto con la composición es extremadamente pequeña o mínima. Esto también lo demuestran las investigaciones de la solicitante.

En resumen, según la invención, se puede proceder en particular de tal manera que la migración y/o la incorporación de la oxibutinina al cuerpo de la jeringa, en particular al cilindro de la jeringa, y/o al tapón del émbolo y/o al elemento de cierre, que se producen en el proceso, en particular en la etapa b) del proceso, y/o la degradación de la oxibutinina que ocurre en el proceso, en particular en la etapa b) del proceso, en particular la degradación reactiva de la oxibutinina, preferiblemente la degradación hidrolítica y/o provocada por oxidación, preferiblemente la degradación a ácido fenilciclohexilhidroxiacético (impureza D), puedan controlarse y/o compensarse, igualmente con las condiciones antes mencionadas y/o implementando las medidas y/o etapas (1), (2), (3) y/o (4) antes mencionadas.

En lo que respecta a la esterilización por calor prevista en la etapa (b) del proceso, esta puede diseñarse o realizarse en particular de la siguiente manera.

En general, la esterilización por calor, en particular la esterilización por vapor, preferiblemente la esterilización por vapor de agua, preferiblemente la esterilización terminal (calor, vapor, vapor de agua), se puede llevar a cabo según la invención bajo la aplicación de temperatura (calentamiento).

Según la invención, la esterilización por calor, en particular la esterilización por vapor, preferiblemente la esterilización por vapor de agua, preferiblemente la esterilización terminal (calor, vapor, vapor de agua), se puede llevar a cabo a temperaturas de al menos 105 °C, en particular al menos 110 °C, preferiblemente al menos 115 °C, preferiblemente al menos 120 °C.

- 5 En particular, la esterilización por calor, en particular la esterilización por vapor, preferiblemente la esterilización por vapor de agua, preferiblemente la esterilización terminal (calor, vapor, vapor de agua), se puede llevar a cabo a temperaturas de como máximo 160 °C, en particular como máximo 150 °C, preferiblemente como máximo 140 °C, preferiblemente como máximo 130 °C.

- 10 Según la invención, la esterilización por calor, en particular la esterilización por vapor, preferiblemente la esterilización por vapor de agua, preferiblemente esterilización terminal (calor, vapor, vapor de agua), se puede llevar a cabo a temperaturas en el intervalo de 105 °C a 160 °C, en particular en el intervalo de 110 °C a 150 °C, preferiblemente en el intervalo de 115 °C a 140 °C, preferiblemente en el intervalo de 120 °C a 130 °C, de manera particularmente preferida a aproximadamente 121 °C.

- 15 Como se ha indicado anteriormente, la esterilización térmica según la invención se puede llevar a cabo con un valor de F0 en el intervalo de 6 min a 45 min, en particular en el intervalo de 8 min a 40 min, preferiblemente en el intervalo de 10 min a 38 min, preferiblemente en el intervalo de 11 min a 35 min, de manera especialmente preferida en el intervalo de 15 min a 32 min, de manera muy especialmente preferida en el intervalo de 19 min a 30 min. A este respecto, también se puede hacer referencia a las realizaciones anteriores.

- 20 En particular, la esterilización por calor, en particular la esterilización por vapor, preferiblemente la esterilización por vapor de agua, preferiblemente la esterilización terminal (calor, vapor, vapor de agua), se puede llevar a cabo durante un período (total) de al menos 1 min, en particular de al menos 2 min, preferiblemente de al menos 3 min, preferiblemente al menos 4 min, de manera especialmente preferida al menos 5 min, de manera muy especialmente preferida al menos 6 min.

- 25 Además, la esterilización por calor, en particular la esterilización por vapor, preferiblemente la esterilización por vapor de agua, preferiblemente esterilización terminal (calor, vapor, vapor de agua), se puede llevar a cabo durante un período (total) de como máximo 600 minutos, en particular como máximo 500 minutos, preferiblemente como máximo 400 minutos, como máximo 350 minutos, de manera especialmente preferida como máximo 300 minutos, de manera muy particularmente preferida como máximo 250 minutos.

- 30 Asimismo, la esterilización por calor, en particular la esterilización por vapor, preferiblemente la esterilización por vapor de agua, preferiblemente la esterilización terminal (calor, vapor, vapor de agua), se puede llevar a cabo durante un período de tiempo (total) en el intervalo de 1 min a 600 min, en particular en el intervalo de 2 min a 500 min, preferiblemente en el intervalo de 3 min a 400 min, preferiblemente en el intervalo de 4 min a 350 min, de manera especialmente preferida en el intervalo de 5 min a 300 min, de manera muy especialmente preferida en el intervalo de 6 min a 240 min.

- 35 Según la invención, la esterilización por calor, en particular la esterilización por vapor, preferiblemente la esterilización por vapor de agua, preferiblemente la esterilización terminal (calor, vapor, vapor de agua), se puede llevar a cabo bajo presión.

- 40 Según la invención, también puede estar previsto que la esterilización por calor, en particular la esterilización por vapor, preferiblemente la esterilización por vapor de agua, preferiblemente la esterilización terminal (calor, vapor, vapor de agua), se lleve a cabo a una presión relativa en el intervalo de 0,1 bar a 10 bar, en particular en el intervalo de 0,5 bar a 5 bar, preferiblemente en el intervalo de 1 bar a 3,5 bar, preferiblemente en el intervalo de 1,5 bar a 3 bar.

- 45 En particular, la esterilización por calor, en particular la esterilización por vapor, preferiblemente la esterilización por vapor de agua, preferiblemente la esterilización terminal (calor, vapor, vapor de agua), se puede llevar a cabo a una presión absoluta en el intervalo de 1,1 bar a 10 bar, en particular en el intervalo de 1,5 bar a 6 bar, preferiblemente en el intervalo de 2 bar a 4,5 bar.

Igualmente, la esterilización por calor se puede llevar a cabo en presencia de una atmósfera que contenga, en particular, vapor de agua puro y/o como un proceso de vapor saturado, o la esterilización por vapor se puede llevar a cabo en presencia de una mezcla de vapor/gas, en particular una mezcla de vapor de agua con gas inerte, en particular nitrógeno y/u oxígeno, preferiblemente una mezcla de vapor de agua y aire.

- 50 Además, la esterilización por calor, en particular la esterilización por vapor, preferiblemente la esterilización por vapor de agua, preferiblemente la esterilización terminal (calor, vapor, vapor de agua), se puede llevar a cabo en un dispositivo de esterilización preferiblemente cerrado, en particular en un recipiente a presión cerrado herméticamente a los gases, preferiblemente en un dispositivo autoclave.

- 55 En este caso, la atmósfera de esterilización se puede generar inyectando vapor de agua y/o mezclas de vapor de agua/aire comprimido, preferiblemente mezclas de vapor de agua/aire comprimido, en el dispositivo de esterilización.

Además, la atmósfera de esterilización se puede generar en este caso inyectando mezclas premezcladas de vapor de agua/aire comprimido y/o inyectando por separado vapor y aire comprimido en el dispositivo de esterilización.

5 Según la invención, también puede estar previsto que, durante la esterilización por calor, en particular la esterilización por vapor, preferiblemente la esterilización por vapor de agua, preferiblemente la esterilización terminal (calor, vapor, vapor de agua), el vapor de agua se genere a partir de agua destilada y/o completamente desmineralizada.

Además, según la invención puede estar previsto que, durante la esterilización por calor, en particular la esterilización por vapor, preferiblemente la esterilización por vapor de agua, preferiblemente la esterilización terminal (calor, vapor, vapor de agua), el aire comprimido se genere a partir de aire estéril, en particular esterilizándose y/o limpiándose el aire a través de filtros.

10 Según la invención, la esterilización por calor, en particular la esterilización por vapor, preferiblemente la esterilización por vapor de agua, preferiblemente la esterilización terminal (calor, vapor, vapor de agua), se puede llevar a cabo en condiciones *overkill* y/o a aproximadamente 121 °C y/o durante un período de al menos 6 minutos, preferiblemente de aproximadamente 6 minutos, o al menos 20 minutos, preferiblemente aproximadamente 20 minutos.

15 Además, la esterilización por calor, en particular la esterilización por vapor, preferiblemente la esterilización por vapor de agua, preferiblemente la esterilización terminal (calor, vapor, vapor de agua), se puede llevar a cabo según la Farmacopea Europea (Ph. Eur.), capítulo 5.1.1 (07/2017:50101), en particular en condiciones *overkill* y/o a aproximadamente 121 °C y/o durante un período de al menos 15 minutos, en particular al menos 20 minutos, preferiblemente aproximadamente 20 minutos.

20 Según la invención también ha demostrado ser ventajoso que la esterilización por calor, en particular la esterilización por vapor, preferiblemente la esterilización por vapor de agua, preferiblemente la esterilización terminal (calor, vapor, vapor de agua), se lleve a cabo en varios ciclos, en particular llevándose a cabo al menos el ciclo final y/o terminal bajo al menos una de las condiciones antes mencionadas. A este respecto, puede estar previsto en particular que el ciclo final y/o terminal se realice en condiciones de *overkill* y/o a aproximadamente 121°C y/o durante un período de al menos 6 minutos, preferiblemente aproximadamente 6 minutos, o al menos 20 minutos, preferiblemente de aproximadamente 20 minutos.

25 Según la invención, también puede estar previsto que la jeringa de émbolo rellena con la composición que contiene oxibutinina, en particular antes de llevar a cabo la esterilización por calor, en particular la esterilización por vapor, preferiblemente la esterilización por vapor de agua, preferiblemente la esterilización terminal (calor, vapor, vapor de agua) se haya introducido o se introduzca en particular en un embalaje cerrado y/o sellado herméticamente al agua y/o los gérmenes, en particular en un embalaje prefabricado. En este sentido, en particular una parte del embalaje puede estar configurada de manera que sea al menos permeable al vapor de agua, en particular permeable al vapor de agua y/o al gas. Según la invención, se puede proceder en particular de tal manera que el embalaje quede igualmente esterilizado cuando se realiza la esterilización por vapor.

35 Especialmente en lo que respecta a la aplicación industrial a gran escala, según la invención puede estar previsto que se esterilicen al mismo tiempo un gran número de jeringas de émbolo llenas con la composición que contiene oxibutinina. En este contexto, se puede proceder, en particular, de manera que se agrupen varias jeringas de émbolo sobre un soporte (de jeringas), preferiblemente durante la esterilización por vapor.

40 La composición estéril que contiene oxibutinina (composición final) obtenida después de completar el proceso, en particular después de la etapa b) del proceso, y/o la jeringa de émbolo estéril llena con la composición que contiene oxibutinina (composición final) obtenida después de completar el proceso, en particular después de la etapa b) del proceso, puede presentar en particular un valor SAL (nivel de aseguramiento de la esterilidad) de al menos 10^{-5} , especialmente al menos 10^{-6} , preferiblemente al menos 10^{-7} .

45 En particular, puede estar previsto según la invención que la composición que contiene oxibutinina esterilizada o estéril (composición final) o la jeringa de émbolo obtenida en el marco del método según la invención y llena con la composición que contiene oxibutinina sea estéril según DIN EN 566-1.

Para más realizaciones sobre la esterilización por calor en la que se basa el método según la invención, en particular la esterilización por vapor, se puede hacer referencia en particular al documento DE 10 2017 104 931 A1, así como al documento WO 2018/145799 A1 perteneciente a la misma familia de patentes.

50 Además, también se puede hacer referencia al documento DE 10 2011 105 840 A1, así como a los documentos WO 2012/136313 A2 o US 2014/093422 A1 pertenecientes a la misma familia de patentes.

Como se indicó anteriormente, el método según la invención proporciona una composición estéril que contiene oxibutinina con alta estabilidad. En particular, la composición estéril que contiene oxibutinina tiene un bajo contenido de impurezas o productos de degradación.

55 En particular, la composición estéril que contiene oxibutinina (composición final) cumple los requisitos de especificación previamente definidos, incluso después de un largo período de almacenamiento.

En este contexto, según la invención, se puede proceder en particular de la siguiente manera:

- 5 • Según la invención, se puede proceder en particular de tal manera que la composición final estéril que contiene oxibutinina obtenida después de la finalización del proceso, en particular después de la etapa b) del proceso, presente y/o cumpla los requisitos de especificación predeterminados (i) y (ii) y/o (iii), en particular (i), (ii) y (iii), incluso después del almacenamiento de la jeringa de émbolo estéril llena con la composición final que contiene oxibutinina a temperaturas en el intervalo de 25 °C a 40 °C, a una humedad relativa en el intervalo de 60 % a 75 % y a una presión de 1013,25 mbar durante al menos 10 días, en particular al menos 30 días, preferiblemente al menos 3 meses, preferiblemente al menos 6 meses, de manera especialmente preferida al menos 12 meses.
- 10 • Además, la composición final estéril que contiene oxibutinina obtenida después de completar el proceso, en particular después de la etapa b) del proceso, puede presentar o cumplir las especificaciones (i) y (ii) y/o (iii), en particular (i), (ii) y (iii) que se enumeran a continuación, incluso después del almacenamiento de la jeringa de émbolo estéril llena con la composición final que contiene oxibutinina a temperaturas en el intervalo de 25 °C a 40 °C, a una humedad relativa en el intervalo de 60 % a 75 % y a una presión de 1013,25 mbar al menos 10 días, en particular al menos 30 días, preferiblemente al menos 3 meses, preferiblemente al menos 6 meses, de manera particularmente preferida al menos 12 meses:
 - (i) concentración de especificación predeterminada de oxibutinina, preferiblemente en forma de clorhidrato (clorhidrato de oxibutinina, HCl de oxibutinina):

0,5 mg/ml a 2 mg/ml con una desviación máxima de ± 5 %, con respecto a la concentración de oxibutinina, preferiblemente 1 mg/ml con una desviación máxima de $\pm 0,05$ mg/ml,
 - 20 (ii) valor de pH de especificación predeterminado:

2,8 a 5,2, en particular de 3 a 5, preferiblemente de 3,2 a 4,8, preferiblemente de 3,5 a 4,5, de manera particularmente preferida de 3,5 a 4,2, de manera muy particularmente preferida de 3,8 a 4,2,
 - 25 (iii) cantidad de especificación predeterminada de producto(s) de degradación de oxibutinina, en particular producto(s) de degradación de oxibutinina causados reactivamente, preferiblemente producto(s) de degradación de oxibutinina causados hidrolítica y/u oxidativamente, preferiblemente ácido fenilciclohexilhidroxiacético (impureza D):

como máximo un 0,5 % en peso, en particular como máximo un 0,2 % en peso, con respecto a la cantidad total de oxibutinina utilizada, preferiblemente clorhidrato de oxibutinina.
- 30 • Además, la composición final estéril que contiene oxibutinina obtenida después de completar el proceso, en particular después de la etapa b) del proceso, puede presentar o cumplir el requisito de especificación (iv), en particular la cantidad de especificación (iv) predeterminada de electrolitos, en particular sal de metal alcalino, preferiblemente cloruro de metal alcalino, preferiblemente cloruro de sodio (NaCl), en el intervalo de 0,1 % en peso a 2 % en peso, en particular en el intervalo de 0,5 % en peso a 1,5 % en peso, preferiblemente en el intervalo de 0,7 % en peso a 1,2 % en peso, preferiblemente aproximadamente 0,9 % en peso, con respecto a la composición final y/o la concentración de especificación (iv) predeterminada de cloruro de sodio, calculada como sodio, de $(3,5 \pm 0,5)$ mg/ml, en particular $(3,5 \pm 0,3)$ mg/ml, preferiblemente $(3,5 \pm 0,1)$ mg/ml, preferiblemente aproximadamente 3,5 mg/ml, incluso después del almacenamiento de la jeringa de émbolo estéril llena con la composición final que contiene oxibutinina a temperaturas en el intervalo de 25 °C a 40 °C, a una humedad relativa en el intervalo de 60 % a 75 % y a una presión de 1013,25 mbar durante al menos 10 días, en particular al menos 30 días, preferiblemente al menos 3 meses, preferiblemente al menos 6 meses, de manera especialmente preferida al menos 12 meses.
- 40 • Además, según la invención, se puede proceder de manera que la composición final estéril que contiene oxibutinina obtenida después de la finalización del proceso, en particular después de la etapa b) del proceso, presente o cumpla el requisito de especificación (v) predeterminado, en particular la cantidad de especificación predeterminada de productos de degradación totales de como máximo 1 % en peso, en particular como máximo 0,5 % en peso, con respecto a la cantidad total de oxibutinina utilizada, preferiblemente clorhidrato de oxibutinina, incluso después del almacenamiento de la jeringa de émbolo estéril llena con la composición final que contiene oxibutinina a temperaturas en el intervalo de 25 °C a 40 °C, con una humedad relativa en el intervalo de 60 % a 75 % y a una presión de 1013,25 mbar de al menos 10 días, en particular al menos 30 días, preferiblemente al menos 3 meses, preferiblemente al menos 6 meses, de manera particularmente preferida al menos 12 meses.

Con respecto a la configuración del método según la invención según el presente aspecto, también se puede hacer referencia a las siguientes realizaciones sobre otros aspectos que son aplicables en consecuencia.

Además, según un aspecto aquí descrito, también se describe la composición estéril que contiene oxibutinina (composición final), en particular para su uso en el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de disfunciones neurogénicas de la vejiga, en particular trastornos neurogénicos del vaciado de la vejiga, preferiblemente aquellos con

hiperactividad del detrusor y/o disfunción neurogénica de la vejiga asociada con disinergia detrusor-esfínter,

pudiéndose obtener u obteniéndose la composición que contiene oxibutinina mediante el proceso según la invención; y/o

- 5 estando o habiendo sido la composición que contiene oxibutinina esterilizada por calor, en particular esterilizada por vapor, preferiblemente esterilizada por vapor de agua, preferiblemente esterilizada terminalmente (calor, vapor, vapor de agua) de acuerdo con el método según la invención.

- 10 Según este aspecto, la composición estéril que contiene oxibutinina (composición final) también se describe aquí, en particular para su uso en el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de disfunciones neurogénicas de la vejiga, en particular trastornos neurogénicos del vaciado de la vejiga, preferiblemente trastornos neurogénicos de la vejiga asociados con hiperactividad del detrusor y/o disinergia detrusor-esfínter, especialmente la composición previamente definida,

estando la composición que contiene oxibutinina presente en una jeringa de émbolo preferiblemente lista para usar, en particular una jeringa de émbolo desechable,

- 15 presentando la jeringa de émbolo por un lado un cuerpo de jeringa, en particular un cilindro de jeringa, y por otro lado un émbolo de jeringa con un tapón de émbolo, estando formado el cuerpo de la jeringa, en particular un cilindro de jeringa, de polipropileno (PP), y

estando la composición que contiene oxibutinina diseñada como una composición acuosa estéril, en particular una composición terminalmente esterilizada, y presentando los siguientes requisitos de especificación (i) y (ii) y/o (iii), preferiblemente (i), (ii) y (iii):

- 20 (i) concentración de especificación predeterminada de oxibutinina, preferiblemente en forma de clorhidrato (clorhidrato de oxibutinina, HCl de oxibutinina):

0,5 mg/ml a 2 mg/ml con una desviación máxima de $\pm 5\%$, con respecto a la concentración de oxibutinina, preferiblemente 1 mg/ml con una desviación máxima de $\pm 0,05$ mg/ml,

(ii) valor de pH de especificación predeterminado:

- 25 2,8 a 5,2, en particular de 3 a 5, preferiblemente de 3,2 a 4,8, preferiblemente de 3,5 a 4,5, de manera particularmente preferida de 3,5 a 4,2, de manera muy particularmente preferida de 3,8 a 4,2,

(iii) cantidad de especificación predeterminada de producto(s) de degradación de oxibutinina, en particular producto(s) de degradación de oxibutinina causados reactivamente, preferiblemente producto(s) de degradación de oxibutinina causados hidrolítica y/u oxidativamente, preferiblemente ácido fenilciclohexilhidroxiacético (impureza D):

- 30 como máximo un 0,5 % en peso, en particular como máximo un 0,2 % en peso, con respecto a la cantidad total de oxibutinina utilizada, preferiblemente clorhidrato de oxibutinina;

habiendo sido la composición que contiene oxibutinina contenida en la jeringa de émbolo, incluida la jeringa de émbolo, esterilizada por calor, en particular esterilizada por vapor, preferiblemente esterilizada por vapor de agua, preferiblemente esterilizada terminalmente (calor, vapor, vapor de agua).

- 35 La composición aquí descrita que contiene oxibutinina puede contener además, como requisito de especificación (iv) adicional, al menos un electrolito, en particular una sal de metal alcalino, preferiblemente cloruro de metal alcalino, preferiblemente cloruro de sodio (NaCl), en particular en una cantidad de especificación predeterminada en el intervalo de 0,1 % en peso a 2 % en peso, en particular en el intervalo de 0,5 % en peso a 1,5 % en peso, preferiblemente en el intervalo de 0,7 % en peso a 1,2 % en peso, preferiblemente de aproximadamente 0,9 % en peso, respecto a la composición final.

En particular, la composición de oxibutinina puede contener, como requisito de especificación (iv) adicional, cloruro de sodio, calculado como sodio, en una concentración de especificación predeterminada de $(3,5 \pm 0,5)$ mg/ml, en particular $(3,5 \pm 0,3)$ mg/ml, preferiblemente $(3,5 \pm 0,1)$ mg/ml, preferiblemente aproximadamente 3,5 mg/ml.

- 45 Además, la composición que contiene oxibutinina puede tener, como requisito de especificación (v) adicional, una cantidad de especificación predeterminada de productos de degradación totales de como máximo 1 % en peso, en particular como máximo 0,5 % en peso, con respecto a la cantidad total de oxibutinina utilizada, preferiblemente clorhidrato de oxibutinina. Como se indicó anteriormente, la cantidad de especificación de productos de degradación totales también incluye la impureza D.

- 50 En el presente caso está previsto especialmente que el tapón del émbolo esté formado por un material elastómero, en particular por un material de caucho y/o un material de goma, preferiblemente un material de caucho. En el presente caso se prefiere que el tapón del émbolo esté formado o esté compuesto de un caucho de halobutilo, en particular un caucho de clorobutilo o un caucho de bromobutilo, preferiblemente un caucho de bromobutilo.

En lo que respecta a la composición aquí descrita, esta puede estar o haber sido esterilizada por calor, en particular esterilizada por vapor, preferiblemente esterilizada por vapor de agua, preferiblemente esterilizada terminalmente (calor, vapor, vapor de agua), bajo al menos una de las condiciones definidas previamente para el método según la invención.

5 En el presente caso puede estar previsto en particular que la composición que contiene oxibutinina sea o haya sido esterilizada por calor, en particular esterilizada por vapor, preferiblemente esterilizada por vapor de agua, preferiblemente esterilizada terminalmente (calor, vapor, vapor de agua), con un valor de F0 en el intervalo de 6 min a 45 min, en particular en el intervalo de 8 min a 40 min, preferiblemente en el intervalo de 10 min a 38 min, preferiblemente en el intervalo de 11 min a 35 min, de manera particularmente preferida en el intervalo de 15 min a 32 min, de manera muy particularmente preferida en el intervalo de 19 min a 30 min.

10 En particular, la composición puede esterilizarse por calor, en particular esterilizarse por vapor, preferiblemente esterilizarse por vapor de agua, preferiblemente esterilizarse terminalmente (calor, vapor, vapor de agua) en condiciones *overkill* y/o a aproximadamente 121 °C y/o durante un período de al menos 6 minutos, preferiblemente aproximadamente 6 minutos, o al menos 20 minutos, preferiblemente aproximadamente 20 minutos.

15 En el presente caso puede estar previsto en particular que la composición sea o haya sido, según la Farmacopea Europea (Ph. Eur.), capítulo 5.1.1 (07/2017:50101), esterilizada por calor, en particular esterilizada por vapor, preferiblemente esterilizada por vapor de agua, preferiblemente esterilizada terminalmente (calor, vapor, vapor de agua), en particular en condiciones *overkill* y/o a aproximadamente 121 °C y/o durante un periodo de tiempo de al menos 15 minutos, en particular de al menos 20 minutos, preferiblemente de aproximadamente 20 minutos.

20 En lo que respecta a la composición aquí descrita, se procede de tal manera que esta, incluida la jeringa de émbolo correspondiente, esté o haya sido esterilizada por calor, en particular esterilizada por vapor, preferiblemente esterilizada por vapor de agua, preferiblemente esterilizada terminalmente (calor, vapor, vapor de agua).

25 La composición aquí descrita se caracteriza en conjunto por requisitos de especificación definidos y su implementación o mantenimiento (incluso durante tiempos de almacenamiento más largos), en particular también por el proceso según la invención para su producción, de modo que el proceso según la invención también tiene su efecto inmediato en la composición según la invención.

En particular, la composición también se caracteriza por una alta estabilidad (al almacenamiento):

30 En el presente caso se puede proceder especialmente de manera que la composición que contiene oxibutinina presente y/o cumpla los requisitos de especificación predeterminados (i) y (ii) y/o (iii), en particular (i), (ii), y (iii), incluso después del almacenamiento de la jeringa de émbolo estéril llena con la composición que contiene oxibutinina a temperaturas en el intervalo de 25 °C a 40 °C, a una humedad relativa en el intervalo de 60 % a 75 % y a una presión de 1013,25 mbar al menos 10 días, en particular al menos 30 días, preferiblemente al menos 3 meses, preferiblemente al menos 6 meses, de manera especialmente preferida al menos 12 meses.

35 Además, en este caso también se puede proceder de tal manera que la composición que contiene oxibutinina presente o cumpla los siguientes requisitos de especificación (i) y (ii) y/o (iii), en particular (i), (ii), y (iii), incluso después del almacenamiento de la jeringa de émbolo estéril llena con la composición que contiene oxibutinina a temperaturas en el intervalo de 25 °C a 40 °C, a una humedad relativa en el intervalo de 60 % a 75 % y a una presión de 1013,25 mbar al menos 10 días, en particular al menos 30 días, preferiblemente al menos 3 meses, preferiblemente al menos 6 meses, de manera particularmente preferida al menos 12 meses:

40 (i) concentración de especificación predeterminada de oxibutinina, preferiblemente en forma de clorhidrato (clorhidrato de oxibutinina, HCl de oxibutinina):

0,5 mg/ml a 2 mg/ml con una desviación máxima de $\pm 5\%$, con respecto a la concentración de oxibutinina, preferiblemente 1 mg/ml con una desviación máxima de $\pm 0,05$ mg/ml,

(ii) valor de pH de especificación predeterminado:

45 2,8 a 5,2, en particular de 3 a 5, preferiblemente de 3,2 a 4,8, preferiblemente de 3,5 a 4,5, de manera particularmente preferida de 3,5 a 4,2, de manera muy particularmente preferida de 3,8 a 4,2,

(iii) cantidad de especificación predeterminada de producto(s) de degradación de oxibutinina, en particular producto(s) de degradación de oxibutinina causados reactivamente, preferiblemente producto(s) de degradación de oxibutinina causados hidrolítica y/u oxidativamente, preferiblemente ácido fenilciclohexilhidroxiacético (impureza D):

50 como máximo un 0,5 % en peso, en particular como máximo un 0,2 % en peso, con respecto a la cantidad total de oxibutinina utilizada, preferiblemente clorhidrato de oxibutinina.

En particular, la composición que contiene oxibutinina puede presentar o cumplir el requisito de especificación (iv) predeterminado, en particular la cantidad de especificación (iv) predeterminada de electrolitos, en particular sal de metal alcalino, preferiblemente cloruro de metal alcalino, preferiblemente cloruro de sodio (NaCl), en el intervalo del

- 0,1 % en peso al 2 % en peso, en particular en el intervalo del 0,5 % en peso al 1,5 % en peso, preferiblemente en el intervalo del 0,7 % en peso al 1,2 % en peso, preferiblemente de aproximadamente el 0,9 % en peso, con respecto a la composición final y/o la concentración de especificación (iv) predeterminada de cloruro de sodio, calculada como sodio, de $(3,5 \pm 0,5)$ mg/ml, en particular $(3,5 \pm 0,3)$ mg/ml, preferiblemente $(3,5 \pm 0,1)$ mg/ml, preferiblemente
- 5 aproximadamente 3,5 mg/ml, incluso después del almacenamiento de la jeringa de émbolo estéril llena con la composición que contiene oxibutinina a temperaturas en el intervalo de 25 °C a 40 °C, a una humedad relativa en el intervalo del 60 % al 75 % y a una presión de 1013,25 mbar durante al menos 10 días, en particular al menos 30 días, preferiblemente al menos 3 meses, preferiblemente al menos 6 meses, de manera particularmente preferida al menos 12 meses.
- 10 Asimismo, la composición que contiene oxibutinina puede cumplir el requisito de especificación (v) predeterminado, en particular la cantidad de especificación predeterminada de productos de degradación totales de como máximo 1 % en peso, en particular como máximo 0,5 % en peso, con respecto a la cantidad total de oxibutinina utilizada, preferiblemente clorhidrato de oxibutinina, incluso después del almacenamiento de la jeringa de émbolo estéril llena con la composición que contiene oxibutinina a temperaturas en el intervalo de 25 °C a 40 °C, a una humedad relativa
- 15 en el intervalo de 60 % a 75 % y a una presión de 1013,25 mbar durante al menos 10 días, en particular al menos 30 días, preferiblemente al menos 3 meses, preferiblemente al menos 6 meses, de manera especialmente preferida al menos 12 meses.
- Además, la composición que contiene oxibutinina y/o la jeringa de émbolo estéril llena con la composición que contiene oxibutinina pueden presentar un valor SAL (aseguramiento de la esterilidad) de al menos 10^{-5} , especialmente al menos
- 20 10^{-6} , preferiblemente al menos 10^{-7} .
- En el presente caso ocurre generalmente que las disfunciones neurogénicas de la vejiga van acompañadas o se caracterizan por una hiperactividad del detrusor y/o una disinergia detrusor-esfínter, en particular en el caso de un detrusor hiperactivo.
- En particular, las disfunciones neurogénicas de la vejiga pueden estar relacionadas o causadas por una lesión de la
- 25 médula espinal, en particular paraplejía, espina bífida, diabetes, esclerosis múltiple, accidente cerebrovascular o enfermedad de Parkinson.
- También se describe en el presente documento la composición estéril que contiene oxibutinina para uso en el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de disfunciones neurogénicas de la vejiga, en particular trastornos neurogénicos del vaciado de la vejiga, preferiblemente disfunciones neurogénicas de la vejiga asociadas con hiperactividad del
- 30 detrusor y/o disinergia detrusor-esfínter, en particular estando causadas y/o caracterizadas las disfunciones neurogénicas de la vejiga por hiperactividad del detrusor y/o disinergia detrusor-esfínter, en particular con detrusor hiperactivo, y/o en particular estando las disfunciones neurogénicas de la vejiga relacionadas con o causadas por una lesión de la médula espinal, en particular paraplejía, columna vertebral bífida, diabetes, esclerosis múltiple, accidente cerebrovascular o enfermedad de Parkinson.
- 35 En particular, la composición aquí descrita puede estar destinada o preparada para instilación o preferiblemente aplicación tópica en la zona urogenital, en particular en la vejiga urinaria.
- Además, la composición que contiene oxibutinina aquí descrita puede estar destinada o preparada para administración o para instilación o, preferiblemente, para aplicación tópica en el tracto urogenital, en particular en la vejiga urinaria. En particular, la composición que contiene oxibutinina se puede administrar en el tracto urogenital, en particular en la
- 40 vejiga urinaria, mediante instilación o mediante aplicación tópica.
- Para otras configuraciones de la composición aquí descrita se puede hacer referencia también a las realizaciones sobre otros aspectos, que son aplicables en consecuencia en el presente caso.
- También se describe, según otro aspecto aquí descrito, la jeringa de émbolo, en particular una jeringa de émbolo desechable, presentando la jeringa de émbolo, por un lado, un cuerpo de la jeringa, en particular un cilindro de jeringa,
- 45 y, por otro, un émbolo de jeringa con un tapón de émbolo, estando el cuerpo de la jeringa, en particular el cilindro de la jeringa, hecho de un polipropileno (PP),
- llenándose la jeringa de émbolo con una composición estéril que contiene oxibutinina (composición final), en particular para uso en el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de disfunciones neurogénicas de la vejiga, en particular trastornos neurogénicos del vaciado de la vejiga, preferiblemente disfunciones neurogénicas de la vejiga asociadas con hiperactividad del detrusor y/o disinergia detrusor-esfínter, en particular como se ha definido anteriormente,
- 50 obteniéndose o pudiéndose obtener la jeringa de émbolo mediante un método según un método como se define anteriormente; y/o
- estando o habiendo sido la composición que contiene oxibutinina contenida en la jeringa de émbolo, incluida la jeringa de émbolo, esterilizada por calor, en particular esterilizada por vapor, preferiblemente esterilizada por vapor de agua,
- 55 preferiblemente esterilizada terminalmente (calor, vapor, vapor de agua), según el método previamente definido.

En particular, según este aspecto también se describe aquí la jeringa de émbolo, en particular una jeringa de émbolo desechable, presentando la jeringa de émbolo, por un lado, un cuerpo de jeringa, en particular un cilindro de jeringa, y, por otro, un émbolo de jeringa con un tapón de émbolo, estando el cuerpo de la jeringa, en particular el cilindro de la jeringa, hecho de un polipropileno (PP), en particular una jeringa de émbolo como se ha definido anteriormente,

- 5 estando la jeringa de émbolo llena con una composición estéril que contiene oxibutinina (composición final), en particular para su uso en el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de disfunciones neurogénicas de la vejiga, en particular trastornos neurogénicos del vaciado de la vejiga, preferiblemente disfunciones neurogénicas de la vejiga asociadas con hiperactividad del detrusor. y/o disinergia detrusor-esfínter,

- 10 estando la composición que contiene oxibutinina diseñada como una composición acuosa estéril, en particular una composición terminalmente esterilizada, y presentando los siguientes requisitos de especificación (i) y (ii) y/o (iii), preferiblemente (i), (ii) y (iii):

(i) concentración de especificación predeterminada de oxibutinina, preferiblemente en forma de clorhidrato (clorhidrato de oxibutinina, HCl de oxibutinina):

- 15 0,5 mg/ml a 2 mg/ml con una desviación máxima de $\pm 5\%$, con respecto a la concentración de oxibutinina, preferiblemente 1 mg/ml con una desviación máxima de $\pm 0,05$ mg/ml,

(ii) valor de pH de especificación predeterminado:

2,8 a 5,2, en particular de 3 a 5, preferiblemente de 3,2 a 4,8, preferiblemente de 3,5 a 4,5, de manera particularmente preferida de 3,5 a 4,2, de manera muy particularmente preferida de 3,8 a 4,2,

- 20 (iii) cantidad de especificación predeterminada de producto(s) de degradación de oxibutinina, en particular producto(s) de degradación de oxibutinina causados reactivamente, preferiblemente producto(s) de degradación de oxibutinina causados hidrolítica y/u oxidativamente, preferiblemente ácido fenilciclohexilhidroxiacético (impureza D):

como máximo un 0,5 % en peso, en particular como máximo un 0,2 % en peso, con respecto a la cantidad total de oxibutinina utilizada, preferiblemente clorhidrato de oxibutinina;

- 25 estando o habiendo sido la composición que contiene oxibutinina contenida en la jeringa de émbolo, incluida la jeringa de émbolo, esterilizada por calor, en particular esterilizada por vapor, preferiblemente esterilizada por vapor de agua, preferiblemente esterilizada terminalmente (calor, vapor, vapor de agua).

En particular, la composición que contiene oxibutinina también puede presentar o cumplir los siguientes requisitos de especificación:

- 30 • Así, la composición que contiene oxibutinina puede presentar, como requisito de especificación (iv) adicional, al menos un electrolito, en particular una sal de metal alcalino, preferiblemente cloruro de metal alcalino, preferiblemente cloruro de sodio (NaCl), en particular en una cantidad de especificación predeterminada en el intervalo entre el 0,1 % en peso y el 2 % en peso, en particular en el intervalo entre el 0,5 % en peso y el 1,5 % en peso, preferiblemente en el intervalo entre el 0,7 % en peso y el 1,2 % en peso, preferiblemente aproximadamente 0,9 % en peso, con respecto a la composición final, en particular en una cantidad de especificación predeterminada.

- 35 • Además, la composición que contiene oxibutinina puede contener, como requisito de especificación (iv) adicional, cloruro de sodio, calculado como sodio, en una concentración de especificación predeterminada de $(3,5 \pm 0,5)$ mg/ml, en particular $(3,5 \pm 0,3)$ mg/ml, preferiblemente $(3,5 \pm 0,1)$ mg/ml, preferiblemente aproximadamente 3,5 mg/ml.

- 40 • Además, la composición que contiene oxibutinina puede presentar, como requisito de especificación (v) adicional, una cantidad de especificación predeterminada de productos de degradación totales de como máximo 1 % en peso, en particular como máximo 0,5 % en peso, con respecto a la cantidad total de oxibutinina utilizada, preferiblemente clorhidrato de oxibutinina.

- 45 En el presente caso, la jeringa de émbolo, preferiblemente el cuerpo de la jeringa, en particular el cilindro de la jeringa, puede tener un volumen, en particular un volumen de alojamiento para la composición que contiene oxibutinina, en el intervalo de 1 ml a 100 ml, en particular en el intervalo de 2 ml a 50 ml, preferiblemente en el intervalo de 3 ml a 25 ml, preferiblemente en el intervalo de 4 ml a 25 ml, de manera especialmente preferida en el intervalo de 6 ml a 20 ml, más preferiblemente en el intervalo de 8 ml a 15 ml, de nuevo más preferiblemente en el intervalo de 9 ml a 12 ml, de manera muy particularmente preferida de aproximadamente 10 ml. Asimismo, la jeringa de émbolo, preferiblemente el cuerpo de la jeringa, en particular el cilindro de la jeringa, puede contener la composición que contiene oxibutinina en una cantidad en el intervalo de 1 ml a 100 ml, en particular en el intervalo de 2 ml a 50 ml, preferiblemente en el intervalo de 3 ml a 25 ml, preferiblemente en el intervalo de 4 ml a 25 ml, de manera particularmente preferida en el intervalo de 6 ml a 20 ml, más preferiblemente en el intervalo de 8 ml a 15 ml, aún más preferiblemente en el intervalo de 9 ml a 12 ml, de manera muy particularmente preferida aproximadamente 10 ml.

En lo que respecta a la jeringa de émbolo aquí descrita, el émbolo de jeringa en cuestión puede estar fabricado o estar compuesto en particular de polipropileno.

Además, el tapón del émbolo puede estar formado o estar compuesto por un material elastómero, en particular un material de caucho y/o un material de goma, preferiblemente un material de caucho. Según una forma de realización actualmente preferida, el tapón del émbolo puede estar formado o estar compuesto por un caucho de halobutilo, en particular un caucho de clorobutilo o un caucho de bromobutilo, preferiblemente un caucho de bromobutilo.

En el presente caso se puede proceder especialmente de manera que la jeringa de émbolo, en particular el cuerpo de la jeringa, preferiblemente el cilindro de la jeringa, presente una apertura de recepción y/o de llenado, en particular para llenar el cuerpo de la jeringa, en particular el cilindro de jeringa, con la composición que contiene oxibutinina y/o en particular para el alojamiento preferiblemente hermético del émbolo de jeringa con el tapón del émbolo y/o en particular pudiéndose cerrar, estando diseñada para poder cerrarse o estando cerrada la apertura de recepción y/o llenado con el émbolo de la jeringa, en particular con el tapón del émbolo.

Además, puede estar previsto en este caso que el cuerpo de la jeringa presente un adaptador, en particular para conectar un dispositivo de instilación y/o para dosificar y/o aplicar la composición que contiene oxibutinina.

En este contexto puede estar previsto en particular que el cuerpo de la jeringa esté configurado de una sola pieza (en una sola pieza). En este contexto también puede estar previsto que el adaptador forme con el cuerpo de la jeringa, en particular con el cilindro de la jeringa, una unidad unida, en particular unida de forma fija y/o no separable, preferiblemente unida de forma cohesiva. En este contexto también puede estar previsto que el adaptador esté unido con el cuerpo de la jeringa, en particular con el cilindro de la jeringa, en particular unido de manera fija y/o inseparable, preferiblemente unido de forma cohesiva.

En el presente caso puede estar previsto que el adaptador presente una apertura de salida, en particular en el extremo libre del adaptador y/o en particular para descargar y/o aplicar la composición que contiene oxibutinina. Además, el adaptador puede presentar una apertura de entrada, en particular en la zona de transición entre el adaptador y el cilindro de la jeringa y/o en particular para recibir la composición que contiene oxibutinina del cilindro de la jeringa.

En particular está previsto en este caso que el adaptador sea hueco.

En particular, el adaptador puede presentar una cavidad, en particular un canal de paso, en particular para la salida de la composición que contiene oxibutinina, situada entre la apertura de salida del adaptador y la apertura de entrada del adaptador. En este caso, la cavidad, en particular el canal de paso, puede extenderse desde la apertura de entrada del adaptador hasta la apertura de salida del adaptador o unir la apertura de entrada con la apertura de salida.

En el presente caso también puede estar previsto que el adaptador se estreche o sea ahusado en la dirección de salida y/o en la dirección de la apertura de salida del adaptador.

Además, el adaptador puede presentar en la dirección de salida y/o en la dirección de la apertura de salida del adaptador un perímetro decreciente y/o menguante, en particular un perímetro exterior, y/o un diámetro decreciente y/o menguante, en particular un diámetro exterior.

En el presente caso, el adaptador también puede estar configurado de la siguiente manera:

- Por lo tanto, el adaptador puede estar configurado en forma de boquilla o como boquilla, en particular como boquilla cónica o cilíndrica, preferiblemente sin rosca, preferiblemente como Luer-slip, o con rosca, en particular como rosca de tornillo, preferiblemente como Luer-lock.

- Además, el adaptador puede estar configurado de forma cónica o en forma de cono escalonado, preferiblemente en forma de cono escalonado.

- Según una forma de realización preferida según la presente invención, el adaptador puede estar configurado como adaptador cónico escalonado. En este contexto, el adaptador puede presentar varios niveles en el intervalo de 2 niveles a 40 niveles, en particular en el intervalo de 3 niveles a 30 niveles, preferiblemente en el intervalo de 5 niveles a 25 niveles, preferiblemente en el intervalo de 8 niveles a 20 niveles, de manera especialmente preferida en el intervalo de 10 niveles a 15 niveles. En este contexto también puede estar previsto que el perímetro, en particular el perímetro exterior, y/o el diámetro, en particular el diámetro exterior, de los escalones del adaptador disminuyan en la dirección de salida y/o en la dirección de la apertura de salida del adaptador. En este contexto también puede estar previsto que la relación entre el diámetro, en particular el diámetro exterior, del adaptador en la apertura de entrada del adaptador y el diámetro, en particular el diámetro exterior, del adaptador en la apertura de salida del adaptador esté comprendido en el intervalo de 1,1 a 15, en particular en el intervalo de 1,25 a 10, preferiblemente en el intervalo de 1,5 a 5, preferiblemente en el intervalo de 2 a 4, de manera particularmente preferida en el intervalo de 2,25 a 3.

En el presente caso se puede proceder especialmente de manera que la jeringa de émbolo presente un adaptador en forma de cono escalonado o un adaptador cónico escalonado, conformando el adaptador en forma de cono escalonado

o adaptador cónico escalonado con el cuerpo de la jeringa, en particular el cilindro de la jeringa, una unidad unida, en particular una unidad fijamente o de manera no separable, preferiblemente unida de manera cohesiva, o estando el adaptador formado de una sola pieza con el cuerpo de la jeringa, en particular el cilindro de la jeringa.

Además, la jeringa de émbolo aquí descrita puede diseñarse de la siguiente manera:

- 5 • Así, la jeringa de émbolo puede presentar un elemento de cierre especialmente extraíble y/o retirable y/o liberable, en particular un capuchón de cierre (capuchón de cierre y/o de sellado), preferiblemente para apoyarse en particular herméticamente en el adaptador y/o preferiblemente para descansar en particular herméticamente sobre el adaptador y/o preferiblemente para cerrar herméticamente la apertura de salida y/o el adaptador
- 10 • En particular, en el presente caso se procede de tal manera que la apertura de salida y/o el adaptador se cierran con el elemento de cierre. En particular, la jeringa de émbolo o la apertura de salida y/o el adaptador se cierran con el elemento de cierre durante la ejecución del método según la invención, en particular en la etapa b) del método.
- 15 • En particular, el elemento de cierre puede encerrar o cubrir el adaptador, en particular junto con la apertura de salida, al menos sustancialmente de forma completa y/o hermética, en particular al menos sustancialmente sobre toda la superficie exterior y/o la pared (exterior) del adaptador. y/o en particular al menos sustancialmente sobre toda la apertura de salida del adaptador. En particular, el elemento de cierre puede encerrar o cubrir al menos sustancialmente de forma completa o hermética el adaptador, que está configurado preferiblemente como adaptador cónico escalonado, en particular al menos esencialmente sobre toda la superficie exterior o pared (exterior) del adaptador diseñado como adaptador cónico escalonado.
- 20 Por lo tanto, en el presente caso está previsto en particular que el elemento de cierre esté destinado a apoyarse en particular de manera estanca en el adaptador y/o en particular a descansar de manera estanca sobre el adaptador y/o preferiblemente para cerrar de manera estanca la apertura de salida del adaptador y/o el cierre esencialmente completo y/o hermético del adaptador.

En general, el elemento de cierre en el presente caso puede tener forma de capuchón o tapa.

- 25 Además, el elemento de cierre puede presentar un espacio de alojamiento, en particular para alojar al menos esencialmente por completo y/o para encerrar al menos esencialmente por completo el adaptador.

En particular, en el presente caso puede estar previsto que el elemento de cierre se apoye y/o esté configurado para apoyarse en unión positiva y/o a presión en el adaptador, en particular por fricción, y/o encerrando y/o estando configurado el elemento de cierre de manera que puede encerrar el adaptador por unión positiva y/o a presión, en particular por fricción.

- 30 En el presente caso, el elemento de cierre puede estar formado generalmente de un material elastómero, en particular de un material de goma y/o material de caucho. Según una forma de realización actualmente preferida, el elemento de cierre puede estar formado o consistir en un caucho de halobutilo, en particular un caucho de clorobutilo o un caucho de bromobutilo, preferiblemente un caucho de bromobutilo.

- 35 Según una forma de realización actualmente preferida también puede estar previsto que el elemento de cierre presente un dispositivo de extracción y/o retirada, en particular un dispositivo de desmontaje, preferiblemente en forma de una extensión especialmente en forma de tetina y/o preferiblemente para la retirada, en particular el desmontaje, concretamente manual del elemento de cierre del adaptador. En este caso, el dispositivo de extracción y/o retirada puede estar dispuesto sobre y/o en la zona del extremo cerrado y/o en la punta del elemento de cierre y/o en una prolongación del eje longitudinal del elemento de cierre. De este modo se puede facilitar en general el funcionamiento del elemento de cierre, en particular en lo que respecta al agarre del elemento de cierre con la mano y en particular en lo que respecta a la extracción del elemento de cierre del adaptador, en particular en lo que respecta al uso de la jeringa de émbolo descrita aquí cuando se administra la composición estéril que contiene oxibutinina.
- 40

- 45 Además, el elemento de cierre puede presentar en su lado exterior al menos una escotadura, en particular una muesca, una hendidura y/o un estrechamiento del material. En este contexto, la escotadura puede estar configurada para ser longitudinal y/o lineal y/o recta. Además, la escotadura puede estar dispuesta de manera que discurra al menos sustancialmente en dirección longitudinal y/o al menos sustancialmente paralela al eje longitudinal del elemento de cierre. En particular, el elemento de cierre puede presentar en este caso dos, tres, cuatro, cinco o más, en particular dos, tres o cuatro, preferiblemente cuatro, escotaduras. Las escotaduras pueden estar dispuestas en el lado exterior del elemento de cierre al menos esencialmente equidistantes entre sí y/o al menos esencialmente paralelas entre sí.
- 50

En el presente caso, la jeringa de émbolo, en particular el adaptador o el elemento de cierre, pueden diseñarse físicamente según el documento DE 10 2020 130 032 A1 y/o según el documento DE 20 2020 106 531 U1, como se indicó anteriormente. A este respecto, las ventajas de las respectivas configuraciones enumeradas en los respectivos documentos también se aplican de manera correspondiente en el presente caso.

- 55 En lo que respecta a la jeringa de émbolo aquí descrita, esta puede esterilizarse térmicamente, en particular

esterilizarse por vapor, preferiblemente esterilizarse por vapor de agua, preferiblemente esterilizarse terminalmente (calor, vapor, vapor de agua), bajo al menos una de las condiciones definidas anteriormente en particular con respecto al método según la invención.

5 En particular, la jeringa de émbolo puede estar o haber sido esterilizada por calor, en particular esterilizada por vapor, preferiblemente esterilizada por vapor de agua, preferiblemente esterilizada terminalmente (calor, vapor, vapor de agua) con un valor de F0 en el intervalo de 6 min a 45 min, en particular en el intervalo de 8 min a 40 min, preferiblemente en el intervalo de 10 min a 38 min, preferiblemente en el intervalo de 11 min a 35 min, de manera particularmente preferida en el intervalo de 15 min a 32 min, de manera muy particularmente preferida en el intervalo de 19 min a 30 min.

10 Además, la jeringa de émbolo puede estar o haber sido esterilizada por calor, en particular esterilizada por vapor, preferiblemente esterilizada por vapor de agua, preferiblemente esterilizada terminalmente (calor, vapor, vapor de agua) bajo condiciones *overkill* y/o a aproximadamente 121 °C y/o durante un periodo de al menos 6 min, preferiblemente aproximadamente 6 min, o al menos 20 min, preferiblemente aproximadamente 20 min.

15 Además, puede estar previsto en particular que la jeringa de émbolo pueda estar o haber sido esterilizada por calor, en particular esterilizada por vapor, preferiblemente esterilizada por vapor de agua, preferiblemente esterilizada terminalmente (calor, vapor, vapor de agua) según la Farmacopea Europea (Ph. Eur.), capítulo 5.1.1 (07/2017:50101), en particular en condiciones *overkill* y/o a aproximadamente 121 °C y/o durante un período de al menos 15 minutos, en particular al menos 20 minutos, preferiblemente unos 20 minutos. La esterilización por calor relevante, en particular la esterilización por vapor, se refiere a la composición que incluye la jeringa de émbolo relevante en donde se encuentra la composición.

20 En particular, la composición también puede tener las siguientes propiedades con respecto a la jeringa de émbolo aquí descrita o a la jeringa de émbolo con la composición estéril contenida en ella:

25 La composición estéril que contiene oxibutinina puede presentar o cumplir los requisitos de especificación predeterminados (i) y (ii) y/o (iii), en particular (i), (ii), y (iii), incluso después del almacenamiento de la jeringa de émbolo estéril llena con la composición que contiene oxibutinina a temperaturas en el intervalo de 25 °C a 40 °C, a una humedad relativa en el intervalo de 60 % a 75 % y a una presión de 1013,25 mbar durante al menos 10 días, en particular al menos 30 días, preferiblemente al menos 3 meses, preferiblemente al menos 6 meses, de manera especialmente preferida al menos 12 meses.

30 Además, la composición estéril que contiene oxibutinina puede presentar y/o cumplir las siguientes especificaciones (i) y (ii) y/o (iii), en particular (i), (ii) y (iii), incluso después del almacenamiento de la jeringa de émbolo estéril llena con la composición que contiene oxibutinina a temperaturas en el intervalo de 25 °C a 40 °C, a una humedad relativa en el intervalo de 60 % a 75 % y a una presión de 1013,25 mbar al menos 10 días, en particular al menos 30 días, preferiblemente al menos 3 meses, preferiblemente al menos 6 meses, de manera especialmente preferida al menos 12 meses:

35 (i) concentración de especificación predeterminada de oxibutinina, preferiblemente en forma de clorhidrato (clorhidrato de oxibutinina, HCl de oxibutinina):

0,5 mg/ml a 2 mg/ml con una desviación máxima de ± 5 %, con respecto a la concentración de oxibutinina, preferiblemente 1 mg/ml con una desviación máxima de $\pm 0,05$ mg/ml,

(ii) valor de pH de especificación predeterminado:

40 2,8 a 5,2, en particular de 3 a 5, preferiblemente de 3,2 a 4,8, preferiblemente de 3,5 a 4,5, de manera particularmente preferida de 3,5 a 4,2, de manera muy particularmente preferida de 3,8 a 4,2,

(iii) cantidad de especificación predeterminada de producto(s) de degradación de oxibutinina, en particular producto(s) de degradación de oxibutinina causados reactivamente, preferiblemente producto(s) de degradación de oxibutinina causados hidrolítica y/u oxidativamente, preferiblemente ácido fenilciclohexilhidroxiacético (impureza D):

45 como máximo un 0,5 % en peso, en particular como máximo un 0,2 % en peso, con respecto a la cantidad total de oxibutinina utilizada, preferiblemente clorhidrato de oxibutinina.

50 En particular, la composición estéril puede presentar o cumplir el requisito de especificación (iv) predeterminado, en particular la cantidad de especificación (iv) predeterminada de electrolitos, en particular sal de metal alcalino, preferiblemente cloruro de metal alcalino, preferiblemente cloruro de sodio (NaCl), en el intervalo de 0,1 % en peso a 2 % en peso, en particular en el intervalo de 0,5 % en peso a 1,5 % en peso, preferiblemente en el intervalo de 0,7 % en peso a 1,2 % en peso, preferiblemente de aproximadamente 0,9 % en peso, con respecto a la composición final, y/o la concentración de especificación (iv) predeterminada de cloruro de sodio, calculada como sodio, de (3,5 $\pm$ 0,5) mg/ml, en particular (3,5 $\pm$ 0,3) mg/ml, preferiblemente (3,5 $\pm$ 0,1) mg/ml, preferiblemente aproximadamente 3,5 mg/ml, incluso después del almacenamiento de la jeringa de émbolo estéril llena con la composición que contiene

oxibutinina a temperaturas en el intervalo de 25 °C a 40 °C, a una humedad relativa en el intervalo del 60 % al 75 % y a una presión de 1013,25 mbar durante al menos 10 días, en particular al menos 30 días, preferiblemente al menos 3 meses, preferiblemente al menos 6 meses, de manera particularmente preferida al menos 12 meses.

Además, la composición estéril que contiene oxibutinina puede presentar o cumplir preferiblemente el requisito de especificación (v) predeterminado, en particular la cantidad de especificación predeterminada de productos de degradación totales de como máximo 1 % en peso, en particular como máximo 0,5 % en peso, en base a la cantidad total de oxibutinina utilizada, preferiblemente clorhidrato de oxibutinina, incluso después del almacenamiento de la jeringa de émbolo estéril llena con la composición que contiene oxibutinina a temperaturas en el intervalo de 25 °C a 40 °C, a una humedad relativa en el intervalo de 60 % a 75 % y a una presión de 1013,25 mbar durante al menos 10 días, en particular al menos 30 días, preferiblemente al menos 3 meses, preferiblemente al menos 6 meses, de manera especialmente preferida al menos 12 meses.

Además, la composición que contiene oxibutinina y/o la jeringa de émbolo estéril llena con la composición que contiene oxibutinina pueden presentar un valor SAL (aseguramiento de la esterilidad) de al menos 10^{-5} , especialmente al menos 10^{-6} , preferiblemente al menos 10^{-7} .

La jeringa de émbolo aquí descrita es especialmente adecuada para la instilación o preferiblemente la aplicación tópica de la composición que contiene oxibutinina en la zona urogenital, en particular en la vejiga urinaria, en particular mediante el uso de un dispositivo de aplicación o de instilación correspondiente, en particular en forma de un tubo de instilación o similar o en forma de catéter (vejiga urinaria).

Para otras configuraciones de la jeringa de émbolo aquí descrita se puede hacer referencia también a las realizaciones sobre otros aspectos, que son aplicables en consecuencia en el presente caso.

Lo que se describe adicionalmente aquí, según otro aspecto descrito aquí, es también la unidad de embalaje, que contiene al menos un embalaje y al menos una jeringa de émbolo, en particular una jeringa de émbolo desechable, como se define anteriormente, introduciéndose la jeringa de émbolo en el embalaje o estando presente en el embalaje.

En este caso, en particular se puede proceder de manera que la unidad de embalaje aquí descrita o el embalaje correspondiente con la jeringa de émbolo correspondiente y la composición que contiene oxibutinina hayan sido esterilizados térmicamente, en particular esterilizados por vapor, de acuerdo con el método según la invención, como se define anteriormente. Además, la unidad de embalaje aquí descrita puede estar configurada en general como paquete prefabricado. En particular, la unidad de embalaje aquí descrita puede cerrarse o sellarse de forma estanca al agua y/o a los gérmenes. Además, al menos una parte del embalaje puede estar configurada de forma que sea al menos permeable al vapor de agua, en particular permeable al vapor de agua y/o al gas.

Para realizaciones o configuraciones adicionales sobre la unidad de embalaje aquí descrita, también se pueden consultar las realizaciones adicionales sobre otros aspectos, que son aplicables en consecuencia.

Se describe nuevamente, según un aspecto adicional aquí descrito, el kit, en particular el sistema de aplicación y/o instilación, que comprende (i) al menos una composición que contiene oxibutinina, como se define anteriormente, presente en una jeringa de émbolo, en particular una jeringa de émbolo desechable, en particular como se define anteriormente; (ii) (a) al menos un dispositivo de aplicación y/o instilación que se puede conectar a la jeringa de émbolo, en particular en forma de un tubo de instilación o similar, preferiblemente en forma de un catéter (vejiga urinaria), y/o (b) al menos un dispositivo de conexión que se puede conectar a la jeringa de émbolo para la conexión a un dispositivo de aplicación y/o de instilación, en particular en forma de un tubo de instilación o similar, preferiblemente en forma de un catéter (vejiga urinaria); y opcionalmente (iii) al menos una instrucción de aplicación y/o instilación.

Según este aspecto, también se describe aquí el kit adicional, en particular el sistema de aplicación y/o instilación, que comprende (i) al menos una composición que contiene oxibutinina, como se describe anteriormente, presente en una jeringa de émbolo, en particular una jeringa de émbolo desechable, en particular como se describe anteriormente; (ii) (a) al menos un dispositivo de aplicación y/o de instilación que se puede conectar a la jeringa de émbolo, en particular al adaptador de la jeringa de émbolo, en particular en forma de un tubo de instilación o similar, preferiblemente en forma de catéter (vejiga urinaria); opcionalmente (iii) una contraparte adaptadora para conectar el dispositivo de aplicación y/o instilación a la jeringa de émbolo, en particular al adaptador de la jeringa de émbolo; y opcionalmente (iv) al menos una instrucción de aplicación y/o instilación.

La jeringa de émbolo aquí descrita con la correspondiente composición estéril que contiene oxibutinina, como se define anteriormente, también se puede utilizar en la forma de la unidad de embalaje descrita anteriormente.

Para otras configuraciones relevantes también se pueden consultar las realizaciones correspondientes a otros aspectos, que son aplicables en consecuencia.

Además, según otro aspecto descrito aquí, el uso de una jeringa de émbolo, en particular una jeringa de émbolo desechable, también se describe en un método para producir una composición estéril que contiene oxibutinina, en particular como se define anteriormente. En lo que respecta a la configuración física de la jeringa de émbolo, se puede hacer referencia a las realizaciones anteriores, que son aplicables en consecuencia. La jeringa de émbolo aquí

utilizada presenta por un lado un cuerpo de jeringa, en particular un cilindro de jeringa, y, por otro, un émbolo de jeringa con un tapón de émbolo, estando formado el cuerpo de la jeringa, en particular el cilindro de la jeringa, de un polipropileno (PP).

5 A este respecto, también se pueden hacer referencia a las realizaciones sobre otros aspectos, que aquí son aplicables en consecuencia.

Además, según un aspecto adicional descrito aquí, el uso de esterilización por calor, en particular la esterilización por vapor, preferiblemente la esterilización por vapor de agua, preferiblemente esterilización terminal (calor, vapor, vapor de agua), se describe en un proceso para producir una composición estéril que contiene oxibutinina, en particular como se define anteriormente, en una jeringa de émbolo preferiblemente lista para usar, en particular una jeringa de émbolo
10 desechable, y/o para producir una jeringa de émbolo estéril, preferiblemente lista para usar, llena con una composición que contiene oxibutinina, en particular una jeringa de émbolo desechable, en particular como se define anteriormente.

En lo que respecta a la configuración física de la jeringa de émbolo, se puede hacer referencia a las realizaciones anteriores, que son válidas en consecuencia. La jeringa de émbolo aquí utilizada presenta, por un lado, un cuerpo de jeringa, en particular un cilindro de jeringa, y, por otro, un émbolo de jeringa con un tapón de émbolo, estando formado
15 el cuerpo de la jeringa, en particular el cilindro de la jeringa, de un polipropileno (PP).

Para más realizaciones relevantes sobre el uso aquí descrito según este aspecto, también se puede hacer referencia a las realizaciones sobre los demás aspectos, que aquí son aplicables en consecuencia.

La presente invención también se describe a continuación con referencia a representaciones de figuras que representan formas de realización o configuraciones preferidas. En relación con la explicación de esta forma de
20 realización o configuración preferida de la presente invención, que de ninguna manera es restrictiva con respecto a la presente invención, también se muestran otras ventajas, propiedades, aspectos y características de la presente invención. Además, se puede hacer referencia a la siguiente lista de signos de referencia para los signos de referencia mostrados en la Fig. 1 y la Fig. 2.

Las representaciones de las figuras muestran:

25 Fig. 1 una vista en sección esquemática de una jeringa de émbolo obtenida como parte del método según la invención o de una jeringa de émbolo llena con la composición estéril que contiene oxibutinina;

Fig. 2 una vista en sección esquemática de otra jeringa de émbolo que se puede utilizar u obtener dentro del alcance del método según la invención o de una jeringa de émbolo llena con la composición estéril que contiene oxibutinina; La Fig. 2 muestra una forma de realización preferida de la presente invención, según la cual la
30 jeringa de émbolo tiene un adaptador en forma de cono escalonado o un adaptador cónico escalonado, estando formado el cuerpo de la jeringa en una sola pieza con el adaptador o por medio del cual el adaptador se une al cilindro de la jeringa, en particular unido de forma fija o no separable, preferiblemente unido de forma cohesiva; la Fig. 2 muestra también otra forma de realización según la invención, según la cual el adaptador, incluida la apertura de salida, está cerrado o al menos cubierto esencialmente por completo con
35 un elemento de cierre en forma de capuchón de cierre;

Fig. 3 una representación gráfica de la dependencia de la reducción del valor de pH (pérdida de pH) presente para composiciones estériles que contienen oxibutinina (composiciones finales) después de llevar a cabo el método según la invención o después de la esterilización por calor en función del valor de pH inicial (valor de
40 pH de partida) de la composición de partida antes de la esterilización por calor;

Fig. 4 una representación gráfica de la dependencia de la tasa de migración o incorporación de oxibutinina (pérdida de oxibutinina después de la esterilización por calor) en función del valor de pH de la composición de partida (composición o solución antes de la esterilización por calor).

Para obtener más detalles sobre las formas de realización y los ejemplos de realización mostrados en las representaciones de las figuras, para evitar repeticiones innecesarias, se puede hacer referencia a las realizaciones
45 anteriores, así como a las siguientes realizaciones complementarias sobre la presente invención y a las realizaciones sobre los ejemplos de realización, que se aplican en consecuencia con respecto a las representaciones de las figuras. Además, se puede hacer referencia a la siguiente lista de signos de referencia para los signos de referencia mostrados en la Fig. 1 y la Fig. 2.

Otras configuraciones, modificaciones y variaciones, así como ventajas de la presente invención, serán fácilmente
50 evidentes y realizables para los expertos en la materia al leer la descripción, sin apartarse del alcance de la presente invención.

Los siguientes ejemplos de realización sirven simplemente para ilustrar la presente invención, pero no limitan la presente invención a las mismas.

Ejemplos de realización y otras realizaciones de la presente invención

Objetivo de la siguiente serie de pruebas

El presente objetivo es producir o proporcionar una composición estéril que contiene oxibutinina que cumpla los requisitos de especificación enumerados en la Tabla 1.

- 5 En este caso se utiliza una solución de oxibutinina al 0,1 %. La composición estéril que contiene oxibutinina debe proporcionarse en una jeringa de émbolo desechable lista para usar hecha de polipropileno, esterilizando térmicamente la jeringa de émbolo desechable y la composición que contiene oxibutinina al mismo tiempo. El ingrediente activo oxibutinina se usa en la siguiente composición acuosa debido a su solubilidad como clorhidrato (clorhidrato de oxibutinina u HCl de oxibutinina, fórmula estructural (3)).

- 10 Tabla 1: Especificaciones de la composición estéril que contiene oxibutinina después de la esterilización en la jeringa de émbolo (impureza D = ácido fenilciclohexilhidroxiacético)

Parámetro	Especificación
Contenido de oxibutinina	95 - 105 %
Impureza D	≤ 0,2 % en peso
Otras impurezas	≤ 0,2 % en peso
Suma de las impurezas	≤ 0,5 % en peso
Valor de pH	3,5 - 4,2

Antecedentes

- 15 Las pruebas preliminares de la solicitante, que no se llevan a cabo de acuerdo con el método según la invención, indican que una solución no estéril que contiene oxibutinina en un cilindro tratado mediante esterilización térmica terminal no está dentro de las especificaciones predeterminadas, mientras que en el embalaje primario o cilindros hechos de copolímero de cicloolefina (COC), generalmente se logran los valores enumerados (véase la Tabla 1).

- 20 Los ensayos preliminares muestran una pérdida de aproximadamente el 10 % de la oxibutinina después de la esterilización en una jeringa de polipropileno PP y la formación del producto de hidrólisis ácido fenilciclohexilhidroxiacético (impureza D, fórmula estructural 2) al 0,7 %. Como resultado, no se cumplen las especificaciones definidas en la Tabla 1. Por el contrario, la solución después de la esterilización en COC tiene una pérdida menor.

Oxibutinina en dispositivos de almacenamiento de polipropileno (jeringas de émbolo)

- 25 Las pruebas preliminares anteriores se pueden utilizar como antecedente o base para las pruebas y preguntas según la invención que se enumeran a continuación.

Tres aspectos son particularmente relevantes, a saber, la comprensión de la pérdida de concentración de oxibutinina después de la esterilización, la dependencia de la formación del producto de hidrólisis (impureza D), la influencia de la magnitud de la carga térmica en los puntos antes mencionados dependiendo de las condiciones de esterilización, la influencia del valor de pH sobre los parámetros enumerados en la Tabla 1.

- 30 Como composición estándar se utiliza una composición que contiene oxibutinina con las cantidades especificadas en la Tabla 2.

Tabla 2: Composición que contiene oxibutinina

Materia prima	Cantidad
Cloruro de sodio	0,9 % en peso
Ácido clorhídrico al 10 %	0,0052 % en peso
HCl de oxibutinina	0,1 % en peso
Agua	98,9948 % en peso

Comportamiento de los parámetros de especificación bajo diferentes condiciones de almacenamiento sin esterilización

- 35 Los parámetros de especificación de las composiciones que contienen oxibutinina en jeringas de émbolo de polipropileno están documentados en dos condiciones de almacenamiento diferentes. Se determinan los cambios en

los parámetros de especificación a lo largo del tiempo de composiciones que contienen oxibutinina con un valor de pH inicial de 3,8 y con un valor de pH inicial de 4,2 (los valores de pH iniciales representan valores en los rangos superior e inferior de los requisitos de especificación). Las composiciones que contienen oxibutinina con los diferentes valores de pH iniciales se almacenan cada una a 25 °C y 60 % de humedad relativa (RH) y a 40 °C y 75 % de humedad relativa. Los parámetros de especificación se determinan después de 10 días, 30 días y 3 meses y se enumeran en la Tabla 3.

La Tabla 3 a continuación muestra el comportamiento de los parámetros de especificación durante diferentes almacenamientos sin esterilización de composiciones que contienen oxibutinina en jeringas de émbolo de polipropileno

Tabla 3: Datos de especificación

	Condición	Duración	pH	Oxibutinina [%]	Pérdida de oxibutinina [%]	Impureza D [%]	Otras impurezas [%]	Suma de impurezas [%]
Límite inferior valor de pH	10	0	3.92	100.9		s.d.	n.a.	n.a.
	25/60	10 días	3.93	100.6	0.3	s.d.	0.03	0.03
	40/75	10 días	3.91	100.6	0.3	s.d.	0.03	0.03
	25/60	30 días	4	100.3	0.6	s.d.	0.03	0.03
	40/75	30 días	4.01	100	0.9	s.d.	0.03	0.03
	40/75	3 meses	-	99.9	1	0.01	0.08	0.09
Límite superior valor de pH	10	0	4.21	99.7		s.d.	n.a.	n.a.
	25/60	10 días	-	99.8	-0.1	s.d.	0.03	0.03
	40/75	10 días	-	99.8	-0.1	s.d.	0.03	0.03
	25/60	30 días	-	99.2	0.5	s.d.	n.a.	n.a.
	40/75	30 días	-	97.1	2.6	0.016	0.025	0.041

s.d. = sin determinar

- 10 Resulta que cuando la composición no estéril que contiene oxibutinina se almacena en una jeringa de émbolo de polipropileno sin esterilización previa, las especificaciones se cumplen durante todo el período.

Además, los datos enumerados en la Tabla 3 indican que a valores de pH más altos y condiciones de almacenamiento más intensivas (límite superior del valor de pH, 40 °C, 75 % de humedad relativa, 30 días) se puede observar una cierta pérdida de oxibutinina, que, sin embargo, no va acompañada de un aumento del producto de degradación D.

- 15 Comportamiento de los parámetros de especificación bajo diferentes condiciones de almacenamiento después de la esterilización

Además, también se determinan los cambios en los parámetros de especificación después de la esterilización térmica

de una composición que contiene oxibutinina con un valor de pH inicial de 3,8 (valor de pH inicial en el intervalo inferior de los requisitos de especificación).

Los parámetros de especificación se determinan después de 10 días, 30 días y 3 meses y se enumeran en la Tabla 4.

- 5 La Tabla 4 a continuación muestra el comportamiento de los parámetros de especificación durante diferentes almacenamientos de composiciones que contienen oxibutinina en jeringas de émbolo de polipropileno después de la esterilización (en comparación con los valores iniciales antes de la esterilización).

Tabla 4: Datos de especificación

	Condición	Duración	pH	Oxibutinina [%]	Pérdida de oxibutinina [%]	Impureza D [%]	Otras impurezas [%]	Suma de impurezas [%]
no estéril	t0	0	3,92	100,9	-	s.d.	s.d.	s.d.
	t0	0	3,73	91,1	9,8	s.d.	s.d.	s.d.
	25/60	10 días	3,69	94,4	6,5	0,018	0,028	0,046
	40/75	10 días	3,7	93,7	7,2	s.d.	0,02	0,02
	25/60	30 días	3,76	92,6	8,3	0,015	0,028	0,043
	40/75	30 días	3,8	93,8	7,1	0,008	0,023	0,031
	25/60	3 meses	3,75	92,3	8,6	0,01	0,028	0,038
estéril	40/75	3 meses	3,8	94	6,9	0,014	0,111	0,125

s.d. = sin determinar

- 10 La Tabla 4 muestra que con un valor de pH inicial en el intervalo inferior de las especificaciones (aprox. 3,8), se puede observar una reducción o pérdida del 9,8 % de oxibutinina después de la esterilización. En la misma medida se produce una caída del valor de pH de la solución de 0,19 unidades inmediatamente después de la esterilización en el momento t0. Por tanto, la solución no cumple con las especificaciones. Cuando se almacena durante un período de 3 meses en condiciones de estrés (40 °C, 75 % de humedad relativa), se puede observar que la caída en la concentración de oxibutinina se estabiliza en aproximadamente un 7 %. En este caso se consigue un retorno a un valor de pH de 3,8 conforme con las especificaciones.

- 15 En comparación con las composiciones no estériles, se puede observar un aumento en la impureza D del producto de hidrólisis del 0,018 % después de 10 días de almacenamiento a 25 °C y 60 % de humedad relativa. Sin embargo, también se observa la misma magnitud con una solución no estéril después de 30 días a 40 °C y 75 % de humedad

relativa (véase la Tabla 3). De esto se puede concluir que la hidrólisis es un proceso inducido térmicamente, aunque en general tiene menor importancia. Como también puede verse en la Tabla 3, las impurezas desconocidas también se encuentran en un nivel entre soluciones estériles y no estériles.

Mecanismo de pérdida de oxibutinina después de la esterilización

- 5 Como se describió previamente y se muestra en la Tabla 4, la esterilización de una solución acuosa de oxibutinina con un pH de 3,92 da como resultado una pérdida de oxibutinina del 9,8 %. Sin embargo, esta pérdida no se correlaciona directamente con el aumento concomitante de la impureza D (producto de hidrólisis de la oxibutinina) u otras impurezas desconocidas.

- 10 Como se confirma a continuación, la oxibutinina podría migrar de la solución acuosa al material de embalaje de PP (es decir, a la jeringa de émbolo de polipropileno), particularmente durante la esterilización. Esto significaría que la reducción o pérdida de oxibutinina se produce térmicamente. Un efecto hasta ahora no descrito sería completamente sorprendente para el experto.

La suposición anterior de migración de oxibutinina al embalaje puede confirmarse especialmente en el caso de que

- (i) se puede descartar la migración de la impureza D al embalaje y la consiguiente pérdida en la solución; y
15 (ii) puede excluirse que la reducción de oxibutinina se deba a una reacción de degradación térmicamente inducida desconocida, cuyos productos de degradación no pueden detectarse mediante el método de HPLC validado.

- 20 Para excluir la posibilidad de que una reacción de degradación inducida térmicamente del HCl de oxibutinina conduzca a la formación de un subproducto desconocido, que no puede detectarse utilizando un método de HPLC validado, o que tenga lugar una migración del producto de hidrólisis D, el material de embalaje utilizado (cilindro de polipropileno y tapón de goma) tras la esterilización se somete a una extracción con THF y el extracto resultante se examina tanto cualitativamente mediante cromatografía en capa fina, como cuantitativamente mediante HPLC.

Además, el extracto se somete a un microprocesamiento acuoso con éter dietílico a pH 4 para demostrar que la oxibutinina está presente a pH 4 como base de amina libre (fórmula estructural (1)) en la fase orgánica (éter dietílico) o como clorhidrato en la fase acuosa.

- 25 Los resultados del contenido después de la esterilización muestran que hay una disminución de oxibutinina en la solución de hasta un 9 % a un valor de pH de 3,8. Se puede suponer que a pH 4 la mayor parte de la oxibutinina está presente en la fase de éter dietílico como una base de amina libre.

Los extractos del envase con las respectivas sustancias analíticas de referencia de oxibutinina y la impureza D se analizan en cromatografía en capa fina o en placa TLC con la fase móvil ciclohexano/acetato de etilo 1:6.

- 30 Otros experimentos muestran que el extracto de las piezas de goma no contiene oxibutinina, mientras que el extracto del cilindro de polipropileno contiene oxibutinina.

Mediante procesamiento acuoso ácido del extracto del cilindro de polipropileno se puede demostrar cualitativamente que la oxibutinina está presente en la fase orgánica de éter dietílico, pero no en la fase acuosa.

- 35 En este contexto, las muestras de microprocesamiento también se analizan mediante análisis HPLC, lo que permite proporcionar la siguiente evidencia cualitativa:

- Migración de oxibutinina al embalaje
- Afinidad de migración hacia el cilindro de polipropileno en comparación con el caucho butílico de las piezas de goma
- Comparación con un material en blanco (no migrado)
- 40 • Eliminación de la migración de la impureza D al cilindro de polipropileno y a las piezas de goma.

Cálculo de la concentración máxima detectable de oxibutinina en las muestras

Como se indicó anteriormente, inmediatamente después de la esterilización, el 9,8 % de la oxibutinina ya no se puede encontrar o ya no se puede detectar en la composición que contiene oxibutinina, por lo que se puede calcular una tasa de migración promedio del 7,8 % en todos los materiales de embalaje utilizados aquí.

- 45 A una concentración de oxibutinina del 0,1 %, 0,78 mg/jeringa migran al envase. Para cuatro materiales de embalaje utilizados, esto corresponde a una masa de aproximadamente 3,1 mg, que se puede encontrar en el procesamiento cuantitativo (véase la Tabla 5).

Tabla 5: Cálculo de la cantidad teóricamente migrada de oxibutinina en función de la concentración restante en la

solución después de la esterilización.

Concentración de la solución	0,1 %
Volumen de solución	10 ml
Oxibutinina/jeringa	10 mg
Tasa de migración media	7,84 %
Cantidad migrada/jeringa	0,78 mg
Cantidad en 4 jeringas con detección cuantitativa	3,1 mg

Las siguientes muestras se analizan mediante HPLC:

- Piezas de goma (fase orgánica, acuosa)
- 5 • Cilindro de polipropileno (fase orgánica, acuosa)
- Piezas de goma, en blanco (fase orgánica, acuosa)
- Cilindro de polipropileno, en blanco (fase orgánica, acuosa)

La Tabla 6 enumera la cantidad de oxibutinina en las muestras medidas (no se encontró ninguna impureza D en cada caso).

- 10 Tabla 6: Resultados de HPLC de las pruebas de extracción de las piezas de goma y cilindros de polipropileno.

	Oxibutinina [µg/ml]	Otros valores
Pieza de goma, fase orgánica, en blanco	s.d.	
Pieza de goma, fase orgánica	8,71	
Pieza de goma, fase acuosa, en blanco	s.d.	
Pieza de goma, fase acuosa	2,71	
Cilindro, fase orgánica, en blanco	s.d.	
Cilindro, fase orgánica	71,78	
Cilindro, fase acuosa, en blanco	s.d.	
Cilindro, fase acuosa	13,39	
Suma, pieza de goma	11,43	
Suma, cilindro	85,17	
Suma, material de embalaje	96,59	
Cantidad/Pieza de goma	2,86	
Cantidad/Cilindro	21,29	
Cantidad/Jeringa	24,15	
Relación entre oxibutinina del cilindro y oxibutinina de la pieza de goma (fase acuosa)		4,94
Relación entre oxibutinina del cilindro y oxibutinina de la pieza de goma (fase orgánica)		8,24
Relación entre oxibutinina del cilindro y oxibutinina de la pieza de goma (suma)		7,45
Oxibutinina en muestra de HPLC	96,59	
Factor de dilución de la muestra		10
Oxibutinina en muestra de extracción.		965,92 µg
Oxibutinina/Jeringa		0,24 mg

Migración, pieza de goma		11,83 %
Migración, cilindro		88,17 %
Migración, acuosa, cilindro		15,72 %
Migración, orgánica, cilindro		84,28 %

La impureza D no se puede detectar ni en la fase acuosa ni en la fase orgánica, por lo que la sustancia no migra al cilindro ni a las piezas de goma, como lo confirma la cromatografía en capa fina. Este hallazgo confirma una vez más la suposición de que la hidrólisis de la oxibutinina y una migración posterior del ácido fenilciclohexilhidroxiaacético (impureza D o el producto de la hidrólisis de la oxibutinina) no son responsables de la disminución de la concentración de oxibutinina.

La comparación de las muestras acuosas y orgánicas del microprocesamiento confirma los resultados cualitativos de la cromatografía en capa fina, que muestra que la oxibutinina se detecta principalmente (84 %) en las muestras orgánicas. El valor para el procesamiento acuoso del cilindro es de 13,4 µg/ml en comparación con el procesamiento orgánico de 71,8 µg/ml. Esto respalda la afirmación de que la oxibutinina está presente en gran medida como una base de amina neutra a pH 4 y, por lo tanto, es soluble en éter dietílico (84 %). Las cantidades de oxibutinina se añaden a partir de las muestras acuosas y orgánicas para determinar la cantidad total de oxibutinina después de la extracción en fase sólida. El 88 % de la oxibutinina migra al material del cilindro, solo el 12 % migra a las piezas de goma.

Dado que los experimentos no se llevaron a cabo con cantidades exactas de disolvente y sin utilizar un patrón externo, en comparación solo se encontró un 30 % de la cantidad migrada de oxibutinina. Asimismo, la baja tasa de recuperación puede explicarse por una extracción en fase sólida posiblemente incompleta con THF. Los resultados de las mediciones de HPLC están en los rangos esperados de las pruebas de estabilidad y almacenamiento. La Tabla 6 muestra que se detectaron 965,92 µg en cuatro materiales de embalaje después de la preparación de la muestra, lo que corresponde a una cantidad de 0,24 mg/jeringa.

La solubilidad de la oxibutinina en un ambiente acuoso es limitada, por lo que la sustancia se utiliza en forma de clorhidrato en sistemas acuosos. Tanto los resultados cualitativos de la cromatografía en capa fina como los valores cuantitativos de HPLC muestran que la migración de oxibutinina se produce en el polipropileno después del estrés térmico. La oxibutinina migra al envase en su forma apolar y puede detectarse nuevamente como una base de amina libre mediante extracción con THF.

En consecuencia, se supone que a medida que aumentan los valores del pH, la oxibutinina está presente en la solución acuosa en forma libre y no acomplexada, que migra al envase. A valores de pH reducidos y altamente ácidos, la oxibutinina forma un complejo con el clorhidrato y luego su polaridad inhibe su migración al polipropileno. Por lo tanto, hay un aumento en la tasa de migración de oxibutinina después de la esterilización al aumentar el valor de pH de la solución inicial y una reducción en la tasa de migración después de la esterilización cuando se reduce el valor de pH. Además, cuando la base de amina libre no acomplexada migra, se puede observar una caída en el valor de pH en la solución después de la esterilización, ya que el clorhidrato está presente como un ácido libre.

Estas suposiciones están respaldadas fenomenológicamente por una caída en la concentración de oxibutinina del 9,8 % y una reducción del valor de pH de 0,19 (véase la Tabla 4).

Efectos del pH inicial sobre la pérdida de oxibutinina

Para verificar la migración dependiente del valor de pH descrita anteriormente, la cantidad de HCl en la composición que contiene oxibutinina (véase la Tabla 2) se ajusta de manera que se alcancen valores de pH de pH 3 y pH 5. Para compensar la pérdida de oxibutinina después de la esterilización a pH 5, se utiliza oxibutinina con una concentración del 105 %. Las soluciones se esterilizan en una jeringa de émbolo de polipropileno y los parámetros de especificación se determinan después de la entrada térmica (véase la Tabla 7).

La Tabla 7 a continuación muestra el comportamiento de los parámetros de especificación de composiciones que contienen oxibutinina en jeringas de émbolo de polipropileno para diferentes valores de pH iniciales (pH 3 o pH 5) después de la esterilización (en comparación con los valores iniciales antes de la esterilización).

Tabla 7: Parámetros de especificación con pH 3 y pH 5 antes y después de la esterilización

	Condición	Duración	pH	Oxibutinina [%]	Pérdida de oxibutinina [%]	Impureza D [%]	Otras impurezas [%]	Suma de impurezas [%]
100 % de oxibutinina, pH 3, no estéril	10	0	2,86	99,5	-	0,008	0	0,084
	10	0	2,82	100,3	-0,8	0,03	0	0,034
	25/60	10 días	2,84	98,9	0,6	0,05	0	0,089
	40/75	10 días	2,86	98,9	0,6	0,058	0	0,094
	25/60	30 días	2,82	98	1,5	0,023	0	0,023
100 % de oxibutinina, pH 3, estéril	40/75	30 días	2,81	98,8	0,7	0,063	0	0,063
	25/60	3 meses	2,84	99	0,5	0,025	0	0,031
	40/75	3 meses	2,86	99,2	0,3	0,029	0,16	0,189
105 % de oxibutinina, pH 5, no estéril	10	0	5,2	103,9	-	0,01	0	0,01
105 % de oxibutinina, pH 5, estéril	10	0	3,8	95,9	8	0,06	0	0,06

En la Tabla 7 se puede ver que un valor de pH inicial de pH 3 conduce a resultados según las especificaciones después de la esterilización y la tasa de migración se puede reducir del 9,8 % (véase la Tabla 4) al 0 %. Además, después de la esterilización solo hay una caída en el valor de pH de 0,04 (es decir, de 0,15 en comparación con los resultados con un valor de pH inicial de 3,92; véase la Tabla 4). Estos resultados también apoyan la suposición de que, a valores de pH más bajos, la oxibutinina está presente principalmente en su forma polar y, por lo tanto, la migración en polipropileno puede reducirse sorprendentemente, lo que también significa que el valor de pH después de la esterilización se reduce solo ligeramente. Después de tres meses de almacenamiento en condiciones difíciles (40/75), se obtiene una tasa de migración máxima del 0,3 % y un valor de pH estable de aproximadamente 2,8.

Además, se muestra que aumentar el valor de pH inicial a pH 5 da como resultado una mayor pérdida de oxibutinina (8 %), pero esta pérdida sorprendentemente puede compensarse aumentando la concentración de oxibutinina al 105 %. Después de la esterilización se pueden alcanzar valores conformes a las especificaciones de hasta un 95,9 % de oxibutinina y un valor de pH de 3,8.

Los experimentos se repiten con otros valores de pH iniciales diferentes (adaptación del valor de pH mediante ajuste de la concentración de HCl). En este contexto se consideran valores de pH en el intervalo de 2,86 a 5,2 y se documenta la dependencia de la caída del valor de pH después de la esterilización (véase la Fig. 3). Esta dependencia se puede representar en una correlación no lineal, que se determina utilizando un polinomio de segundo grado y un coeficiente de determinación de $R^2 = 0,9799$ ($y = 0,2898x^2 - 1,7344x + 2,6217$). Basándose en esta función, ahora se pueden interpolar otras pérdidas de pH y extrapolar los valores de pH a modo de ejemplo. El desarrollo del gráfico muestra

una pérdida de valor de pH creciente cuadráticamente a medida que aumenta el valor de pH inicial. De esto se puede deducir que con una especificación del valor de pH de 3,5 a 4,2, se debe utilizar un valor de pH inicial máximo de 5,2 y un valor de pH inicial mínimo de 4,2.

5 En la Fig. 4 se visualiza la dependencia de la pérdida de oxibutinina después de la esterilización del valor de pH inicial de la solución. También se puede observar que la tasa de migración observada tiene una tendencia lineal en el intervalo de pH de 2,86 a 5,2. La correlación lineal derivada de esto muestra un coeficiente de determinación de $R^2 = 0,8078$ ($y = 3,4196x - 8,1923$) y muestra que en el intervalo de pH de 3,8 a 4,2 se espera una pérdida media de oxibutinina del 5 % después del aporte térmico. La migración se puede suprimir esencialmente a valores de pH de 3 y aumenta hasta una pérdida de migración de aproximadamente el 8 % a valores de pH superiores a 5.

10 Efecto de la concentración de oxibutinina sobre los demás parámetros de especificación

Ajustando el valor de pH de la composición que contiene oxibutinina antes de la esterilización a condiciones ácidas (valor de pH de aproximadamente 3), se pueden lograr los requisitos de especificación suprimiendo o reduciendo la migración (véase la Fig. 4). Sin embargo, a veces no se indica la aplicabilidad fisiológica de tales soluciones ácidas (pH aprox. 3). Sin embargo, la pérdida de oxibutinina después de la esterilización dentro del intervalo de pH especificado puede compensarse sorprendentemente usando concentraciones iniciales de oxibutinina más altas.

15 Además, la serie de experimentos muestra que un aumento en el valor de pH inicial da como resultado un aumento en la tasa de migración (véase la Fig. 4). A un valor de pH inicial de 5, se produce una migración del 8 %, mientras que las soluciones muy ácidas inhiben la migración. En el intervalo de pH entre 3,8 y 4,2 se produce una migración media del 5,5 %. Utilizando la correlación lineal, se pueden derivar valores límite para definir una posible sobredosificación o exceso de peso en función del valor de pH inicial. A partir de un valor de pH inferior de 2,86, es posible mantener el contenido de oxibutinina según las especificaciones hasta un valor de pH de 3,8 sin sobredosificación (100 % a 105 % de oxibutinina). A partir de un valor de pH de 3,8 se puede utilizar una sobredosificación de al menos el 5 % (valor límite umbral). Aquí se puede trabajar con una concentración de oxibutinina del 105 % al 110 %. En consecuencia, ajustando el valor de pH, se puede obtener un contenido de oxibutinina que se
25 ajuste a la especificación después de la esterilización.

Otras series de pruebas en donde se utiliza 105 % o 110 % de oxibutinina (véase la Tabla 8) muestran que el contenido de oxibutinina se ajusta a la especificación después de la esterilización, pero el valor de pH está fuera de los valores especificados en el intervalo de 3,8 a 4,2. Aumentar el contenido de oxibutinina al 105 % sin ajustar la cantidad de HCl da como resultado un valor de pH inicial de la solución no esterilizada de 3,63, que cae a 3,45 después de la
30 esterilización. La migración del 4,6 % puede compensarse con la sobredosificación. Al aumentar al 110 % de oxibutinina y ajustar el valor de pH usando una dosis de HCl, se puede establecer un valor de pH inicial de 3,99. Después de la esterilización, el contenido de oxibutinina cae al 99,9 %. Al mismo tiempo el valor de pH baja a 3,6. Aumentar el contenido de oxibutinina al 115 % mientras se ajusta el valor de pH a 4,2 da como resultado una tasa de migración del 6,6 % y una caída del pH a 3,7.

35 La Tabla 8 a continuación muestra el comportamiento de los parámetros de especificación de composiciones que contienen oxibutinina en jeringas de émbolo de polipropileno para diferentes niveles iniciales de oxibutinina (a un valor de pH inicial de pH 3) después de la esterilización (en comparación con los valores iniciales antes de la esterilización).

Tabla 8: Parámetros de especificación con pH 3 y diferentes contenidos de partida de oxibutinina

Descripción	Condición	Duración	pH	Oxibutinina [%]	Pérdida de oxibutinina [%]	Impureza D [%]	Otras impurezas [%]	Suma de impurezas [%]
pH 3, no estéril	10	0	2,86	99,5	-	0,008	0	0,084
	10	0	2,82	100,3	-0,8	0,03	0	0,034
	25/60	10 días	2,84	98,9	0,6	0,05	0	0,089
	40/75	10 días	2,86	98,9	0,6	0,058	0	0,094
	25/60	30 días	2,82	98	1,5	0,023	0	0,023
pH 3, estéril	40/75	30 días	2,81	98,8	0,7	0,063	0	0,063
	25/60	3 meses	2,84	99	0,5	0,025	0	0,031
	40/75	3 meses	2,86	99,2	0,3	0,029	0,16	0,189
	10	0	3,63	104,4	-	0,008	0	0,103
	10	0	3,45	99,8	4,6	0,028	0	0,036
105 % de oxibutinina, no estéril	25/60	10 días	3,49	100,4	4	0,054	0	0,09
	40/75	10 días	3,5	100,6	3,8	0,039	0	0,064
	25/60	30 días	3,42	100,1	4,3	0,024	0	0,024
	40/75	30 días	3,47	99,2	5,2	0,016	0	0,016
	25/60	3 meses	3,54	99,8	4,6	0,016	0	0,021
110 % de oxibutinina, no estéril	40/75	3 meses	3,51	99,2	5,2	0,024	0,17	0,2
	10	0	3,99	110	-	0,008	0	0,093
	10	0	3,6	99,9	10,1	0,028	0	0,034
	25/60	10 días	3,62	103,2	6,8	0,05	0	0,075
	40/75	10 días	3,61	103,5	6,5	0,043	0	0,068
110 % de oxibutinina, estéril	25/60	30 días	3,6	102,1	7,9	0,032	0	0,032
	40/75	30 días	3,59	102,8	7,2	0,024	0	0,024
	25/60	3 meses	3,61	104	6	0,015	0	0,02
	40/75	3 meses	3,72	102,3	7,7	0,015	0,167	0,181
115 % de oxibutinina, no estéril	10	0	4,2	115	-	0,02	-	0,045
115 % de oxibutinina, estéril	10	0	3,7	108,4	6,6	0,0055	-	0,078

Los experimentos muestran que la cantidad porcentual de oxibutinina sorprendentemente migrada se puede igualar de manera igualmente sorprendente mediante concentraciones iniciales más altas, siendo la caída del pH también un parámetro crítico del proceso, que, igualmente sorprendentemente, se puede controlar o compensar mediante una combinación de ajustes del valor de pH y aumentos de concentración de oxibutinina.

Ajuste del valor de pH y concentración de oxibutinina

Como se explicó anteriormente, la migración de oxibutinina al envase de polipropileno después de la esterilización puede compensarse sorprendentemente aumentando la concentración de oxibutinina, lo que puede significar que no se pueden mantener los límites del valor de pH (véase la Tabla 8).

Como se indicó anteriormente y se muestra en la Fig. 3, se encontró sorprendentemente una conexión entre el valor de pH inicial de la composición que contiene oxibutinina y la reducción del pH después de la esterilización. Con un valor de pH inicial de 4,5 se produce una reducción del valor de pH de 0,75, lo que da como resultado un valor de pH de aproximadamente 3,75 después de la esterilización. En consecuencia, se puede lograr un pH posterior a la esterilización de 3,7 mediante una combinación de una mayor concentración de oxibutinina y un ajuste del pH inicial. En particular, el valor de pH inicial se puede ajustar a 4,5 antes de la esterilización (especialmente con una concentración de oxibutinina del 105 %). Esto significa que, en ocasiones, se pueden evitar valores de pH que no se ajustan a las especificaciones, por ejemplo, a escala industrial, lo que también va de la mano con un control óptimo del proceso.

La Tabla 9 a continuación muestra el comportamiento de los parámetros de especificación de composiciones que contienen oxibutinina en jeringas de émbolo de polipropileno para un contenido inicial de oxibutinina del 105 % (a un valor de pH inicial de pH 4,5) después de la esterilización (en comparación con los valores iniciales antes de la esterilización).

Tabla 9: Parámetros de especificación con pH 4,5 y 105 % de oxibutinina

Descripción	Condición	Duración	pH	Oxibutinina [%]	Pérdida de oxibutinina [%]	Impureza D [%]	Otras impurezas [%]	Suma de impurezas [%]
105 % de oxibutinina, pH 4,5, no estéril	10	0	4,5	104,2	-	0,01	0	0,01
105 % de oxibutinina, pH 4,5, estéril	10 25/60 40/75	0 10 días 10 días	3,7 3,8 3,84	96,9 99,5 97,6	7,3 4,7 6,6	0,05 0,04 0,04	0 0 0	0,05 0,05 0,04

Usando 105 % de oxibutinina a un valor de pH inicial de 4,5 hay una migración del 7,3 % y, por lo tanto, tanto el contenido de oxibutinina después de la esterilización como el valor de pH están dentro de las especificaciones.

Influencia de los parámetros de esterilización

Como se describió anteriormente, la migración de oxibutinina al embalaje de polipropileno se induce particularmente térmicamente. La tasa de migración promedio después del estrés térmico mediante autoclave es del 5 %. Este contexto también se desprende de los datos de estabilidad de las composiciones no estériles (véase la Tabla 3): ya hay una migración del 2,6 % en un período de 3 meses a 40 °C y 75 % de humedad relativa.

Para determinar la influencia de los parámetros de esterilización seleccionados en la tasa de migración, se prueban dos programas de esterilización diferentes (A y B) y los parámetros de especificación relevantes se determinan según la entrada térmica (véase la Tabla 10).

Los programas de esterilización A y B difieren en la carga térmica ejercida sobre la muestra. El valor de F0 sirve como medida para determinar la carga térmica, que representa la carga equivalente del programa de esterilización en

comparación con una esterilización a una temperatura de referencia (121,1 °C) y se expresa en minutos. Se utiliza para sumar todos los efectos letales de un programa de esterilización (calentamiento, esterilización, enfriamiento) a lo largo del programa y así permitir la comparación. Por lo tanto, un valor de F0 de 1 min corresponde a una carga térmica equivalente a 1 min a 121,1 °C.

- 5 El programa de esterilización A alcanza valores de F0 en el intervalo de 19 a 23 min, con un tiempo de mantenimiento de esterilización efectivo de al menos 6 min a 121,5 °C. El programa de esterilización B también tiene un ajuste para la correspondencia con EP 5.1.1 (Farmacopea Europea) con valores típicos de F0 de 28 a 31 min y un tiempo de mantenimiento de la esterilización de al menos 20 min a 121,5 °C.

- 10 Los programas de esterilización tienen una clara diferencia en la duración de la fase de meseta (tiempo de esterilización), que corresponde a la carga térmica a < 121 °C. Se espera una mayor pérdida de oxibutinina después de la esterilización con el programa B.

La tabla 10 muestra la reducción del valor de pH y del contenido de oxibutinina en tres series de pruebas diferentes, diferenciándose las tres series de pruebas en la concentración de oxibutinina (receta estándar o 105 %) y el valor de pH inicial (3,9 a 4,5).

- 15 Tabla 10: Comparación de parámetros de especificación según los programas de esterilización A y B

Descripción	Programa de esterilización	pH	Oxibutinina [%]	Pérdida de oxibutinina [%]
Receta estándar	no estéril	3,92	100,9	-
Receta estándar	A	3,73	91,1	9,8
Receta estándar	B	3,68	94,1	6,8
Receta estándar	no estéril	4,21	99,7	
Receta estándar	A	3,8	92,3	7,4
Receta estándar	B	3,8	93,5	6,2
105 % oxibutinina, pH 4,5	no estéril	4,5	104,2	-
105 % oxibutinina, pH 4,5	A	3,8	97	7,2
105 % oxibutinina, pH 4,5	B	3,7	96,9	7,3

- 20 La tabla muestra que para todas las composiciones con 105 % de oxibutinina y un valor de pH de 4,5, se obtienen valores dentro de las especificaciones. En este contexto, ambos programas de esterilización permiten una esterilización eficaz, lo que da como resultado composiciones según las especificaciones, como se indicó anteriormente. Además, no se puede observar una influencia significativa del aumento de los valores de F0 y del mayor tiempo de esterilización sobre la reducción del contenido de oxibutinina. No hay diferencias significativas entre los dos programas de esterilización ni para el valor de pH ni para la pérdida de oxibutinina (véase la Tabla 10). Solo en la composición con un valor de pH inicial de 3,92 se produce una desviación ligeramente mayor en la pérdida de oxibutinina (9,8 %), que es aún menor en la esterilización más exigente (programa de esterilización B) (6,8 %), por lo
- 25 que no se puede concluir que exista una mayor carga de producto. A una concentración inicial del 105 % y un pH de 4,5, los valores de migración son del 7,3 % y 7,2 %, respectivamente. De los resultados se puede deducir que se pueden utilizar valores de F0 en el intervalo de 19 a 31 min sin influir significativamente en la tasa de migración de oxibutinina y la pérdida de pH.

Resumen de los resultados anteriores

- 30 El contenido de oxibutinina en una solución acuosa de oxibutinina al 0,1 % cae después de la esterilización terminal por vapor en una jeringa de émbolo de polipropileno. Además, el valor de pH de la solución disminuye después del estrés térmico. Mediante pruebas de extracción de los envases de polipropileno utilizados y posteriores análisis cualitativos mediante cromatografía en capa fina y análisis cuantitativos mediante HPLC, se puede demostrar que la caída de la concentración de oxibutinina no se debe esencialmente o no principalmente a la hidrólisis de la oxibutinina
- 35 o a la formación de una impureza desconocida, sino más bien a la migración de oxibutinina en forma no acomplejada (es decir, como una base de amina libre). Este proceso se induce especialmente térmicamente.

Además, la esterilización terminal por vapor con valores F0 en el intervalo de 19 min a 31 min conduce a tasas de migración de oxibutinina y pérdidas de valor de pH comparables, de modo que se pueden utilizar por igual.

Además, la migración de oxibutinina se puede controlar mediante el valor de pH de la solución antes de la esterilización

(valores de pH más bajos conducen a migraciones reducidas). La tasa de migración a valores de pH más altos se puede equilibrar aumentando la concentración de oxibutinina en la solución antes de la esterilización.

La relación encontrada entre el valor de pH inicial y el valor de pH después de la esterilización se puede describir con una función polinómica de segundo grado. En combinación con la sobredosificación, se pueden determinar valores de pH que conducen a resultados según las especificaciones.

A partir de los presentes experimentos, se pueden mostrar los valores de pH y los corredores de concentración de oxibutinina enumerados en la Tabla 11 (A-E). La especificación del contenido de oxibutinina del 95 al 105 % se cumple en todas las combinaciones (A-E). Para las combinaciones A y B con valores de pH ácidos, la solución esterilizada se puede conseguir con un valor de pH de especificación a partir de 2,8 (en este caso no se tienen en cuenta los aspectos fisiológicos). Las combinaciones C y D cumplen con las especificaciones y tienen valores de pH finales de 3,5 a 4,2.

La combinación E como combinación óptima se basa en una sobredosificación de oxibutinina del 105 % y un valor de pH inicial de 4,5, a partir del cual se alcanza un valor de pH de especificación final en el intervalo de 3,5 a 4,2, reproducible en la tecnología de producción.

La Tabla 11 a continuación resume los corredores de valor de pH y concentración de oxibutinina que se muestran.

Tabla 11: Corredores para valores de pH y concentraciones de oxibutinina

Combinación	Valor de pH-Wert antes de esterilización	Concentración de oxibutinina antes de esterilización	Pérdida de pH después de esterilización	Pérdida de oxibutinina después de esterilización [%]	Valor de pH después de esterilización	Concentración de oxibutinina después de esterilización [%]	Especificación de valor de pH después de esterilización
A	2,9-3,8	100	0,02-0,22	1,7-4,8	2,88-3,58	95,2-98,3	2,8-4,2
B	2,9-3,8	105	0,02-0,22	1,7-4,8	2,88-3,58	100,2-103,2	2,8-4,2
C	3,8-5,2	105	0,22-1,44	4,8-9,6	3,58-3,76	95,4-100,2	3,5-4,2
D	3,9-5,2	110	0,27-1,44	5,1-9,6	3,53-3,76	100,4-104,9	3,5-4,2
E	4,5	105	0,69	7,2	3,81	97,8	3,5-4,2

Las sorprendentes conexiones resumidas anteriormente pudieron ser determinadas por la solicitante en el marco de la serie de pruebas antes mencionada. En este sentido, en el marco de la presente invención, ha sido completamente

sorprendente demostrar un concepto eficaz para proporcionar composiciones estériles que contienen oxibutinina, a partir de las cuales se pueden obtener en particular composiciones con un contenido de ingrediente activo y un valor de pH definidos, al mismo tiempo que se alcanza una baja cantidad de impurezas. Sobre esta base, se puede proporcionar un proceso eficiente y económico.

5 Implementación experimental

Materiales utilizados

Cromatogramas en capa fina

Los cromatogramas en capa fina se realizan sobre placas de aluminio recubiertas con gel de sílice 60 F254. Su detección se realiza con solución de KMnO_4 y posterior calentamiento sobre una placa caliente.

10 Análisis de liberación por HPLC y estudios de estabilidad.

Dispositivo	Sistema HPLC (bomba, muestreador, detector DAD, horno de columna)		
Detección	210 nm		
	Espectro DAD (200-350 nm)		
Fase estacionaria	Columna C18 (por ejemplo: Kinetex)		
	Longitud: 50 mm; Diámetro interior: 4,6 mm; Tamaño de partícula: 2,6 μm		
Fase móvil (gradiente)	Tiempo / [minutos]	Eluyente A [%]	Eluyente B [%]
	0,0	65	35
	0,7	65	35
	6,7	20	80
	7,7	20	80
	8,0	65	35
	12,0	65	35
Temperatura de la columna	25 °C		
Tasa de flujo	1,3 ml/min		
Volumen de inyección /	5 μl de solución de prueba para determinar el contenido		
	40 μl de solución de prueba para determinar la contaminación		
	40 solución de calibración μl		
Duración /	12 minutos		

HPLC para evaluar los experimentos de migración.

Dispositivo	Ultimate 3000 de Thermo Fisher Scientific	
Columna:	Kinetex C18 Evo 150x4,6 mm, 2,6 μm	
Eluyente A:	Solución acuosa de TFA al 0,5 %	
Eluyente B:	acetonitrilo	
Gradiente:	Tiempo	%B
	-5	22
	0	22
	0,7	22
	6,7	78
	10	78

Flujo:	1 ml/min	
Detección:	215 nm	
Temperatura:	30 °C	
Duración:	10 min	
Volumen inyección:	de 20 µl	

Materiales de embalaje

Capuchón de sellado de goma

Material: caucho de bromobutilo

5 Aceite de silicona: Ph. Eur. 1000 mPas

Cantidad de silicona: 0,005 - 0,010 mg/cm²

Tapón de goma

Material: caucho de bromobutilo

Aceite de silicona: Ph. Eur. 1000 mPas

10 Cantidad de silicona: 0,040 - 0,080 mg/cm²

Cilindro

Material: ExxonMobil PP 1013 H1 natural

Aceite de silicona: Ph. Eur. "Dimeticona" 1000 mPas

Producción de lotes de laboratorio

15 El 50 % del agua se pesa directamente en un vaso de precipitados adecuado. El cloruro de sodio y el HCl de oxibutinina se pesan en recipientes adecuados (vidrio). Luego se transfieren los componentes al vaso de precipitados mientras se agita. Se enjuagan los recipientes de pesaje.

Luego se pesa una gran porción de la cantidad restante de agua en el vaso de precipitados mientras se agita. A continuación, se mide y documenta el valor de pH. Para recetas cuyo valor de pH se ajusta (3; 4,5; 5), se agrega ácido clorhídrico (0,001 %) hasta alcanzar el valor de pH objetivo. Luego se agita la solución durante 30 minutos a 250 rpm usando un agitador magnético.

20

La solución obtenida se extrae manualmente en el cilindro de la jeringa de PP, provisto de una tapa de sellado de goma y el cilindro de la jeringa lleno primero se amolla y luego se somete a esterilización por vapor.

Proceso de esterilización

25 Para la esterilización por vapor se utiliza el autoclave de vapor-aire de gran capacidad SDR-12.12.60/2 de SBM/Bosch. Sin embargo, para optimizar el proceso, en los presentes experimentos solo se realizan recorridos en cámara vacía, en donde las jeringas de prueba se trasladan sobre un palé al centro de la cámara y allí se esterilizan en autoclave sin llenar, y el resto de los palés se esterilizan en autoclave.

30 Las jeringas envasadas en blíster, empaquetadas en cajas plegables, se colocan sobre un palet vacío en cantidades de 5 a 25 cajas plegables (dependiendo del tamaño de la prueba) y se proveen de sensores de mercancía para la medición de la temperatura y el control de los programas.

Por lo tanto, todas las pruebas cuyos resultados se comentan aquí no son pruebas de cámara completa.

Programa de esterilización A

35 El programa de esterilización A contiene inicialmente una fase de ventilación para reducir la contaminación del aire en las ampollas y cajas plegables, alternando con ráfagas de vapor para aumentar lentamente la presión. Una vez completadas estas etapas, la esterilización continúa bajo presión de soporte durante un período mínimo de 6 minutos a aproximadamente 121 °C. Finalmente, se controla y se enfría en varias etapas manteniendo constantemente la presión de soporte. Después del enfriamiento se realiza un secado en varias etapas a través de los intercambiadores de calor internos. Esto se logra mediante fases de ventilación y extracción a temperaturas entre 60 y 70 °C, de modo que después de una esterilización exitosa se pueda retirar un producto seco. De media se alcanzan valores de F0 de

40

19 min a 23 min.

Programa de esterilización B

- 5 El programa de esterilización B es una ampliación del programa de esterilización A, de modo que se garantiza un tiempo de esterilización de al menos 20 minutos a unos 121 °C. El resto de las fases del programa son equivalentes al programa de esterilización A. La fase de meseta extendida en la esterilización da como resultado valores de F0 en el intervalo de 28 min a 31 min, lo que corresponde a un aumento en la carga de esterilización de aproximadamente un 50 % a un 60 %.

Estabilidad

- 10 Después de la esterilización, los lotes de prueba se almacenan en cámaras de estabilidad en condiciones de 25 °C/60 % RH y 40 °C/75 % RH durante un máximo de 3 meses.

Experimentos de extracción

La solución de oxibutinina al 0,1 % análoga a la Tabla 2 se produce a escala de laboratorio como se describe en el capítulo "Producción de lotes de laboratorio" y las jeringas llenas se esterilizan por vapor. Luego, las jeringas se almacenan durante 10 días a 25 °C/60 % RH y a 40 °C/75 % RH.

- 15 Cuatro de las muestras obtenidas y almacenadas se someten a pruebas de extracción junto con envases de referencia sin tratar (en blanco). Se desecha el contenido de la solución de oxibutinina de cuatro jeringas llenas y los cilindros y las piezas de goma se enjuagan con H₂O dest. Se desenrosca y se desecha el vástago del émbolo de las cuatro jeringas, se retiran los capuchones de sellado de goma y los tapones de goma y se separan del material del cilindro de PP. Los cuerpos de las jeringas vacías y las piezas de goma se trituran en trozos uniformes (tamaño medio de cilindro de PP: 1 cm², tamaño medio de piezas de goma: 9 mm²).

Las cuatro jeringas trituradas y las piezas de goma trituradas se calientan por separado a reflujo con 150 ml de THF durante 1,5 h. Después de 1,5 h, las mezclas se enfrían a temperatura ambiente, el envase se filtra y se lava con aproximadamente 30 ml de THF. El filtrado se evapora hasta secarse.

- 25 El filtrado de las piezas de goma es un aceite amarillento (1,993 g). El filtrado del cilindro es un aceite de color púrpura (0,1951 g).

Prueba cualitativa con DC

Los extractos obtenidos de piezas de goma y cilindros, así como las sustancias de referencia clorhidrato de oxibutinina e impureza D, se disuelven en acetona. Como fase móvil se utiliza ciclohexano/acetato de etilo 1:6.

Microprocesamiento ácido-acuoso de los extractos

- 30 Los extractos de las piezas de goma y del cilindro se someten a un microprocesamiento que no es volumétricamente preciso. El extracto seco se recoge con aproximadamente 3 ml de solución tampón (pH 4, ácido cítrico, hidróxido de sodio, ácido clorhídrico) y 3 ml de éter dietílico y se agita. Se elimina la fase orgánica. Ambas fases se filtran a través de un filtro de jeringa de PTFE.

Detección cuantitativa con HPLC

- 35 Preparación de muestras para HPLC

Las muestras acuosas y orgánicas de cilindros y piezas de goma se evaporan hasta secarse en una corriente de argón. El residuo se recoge en 1 ml de THF (tetrahidrofurano) y se transfiere cuantitativamente con otro ml a un matraz aforado de 10 ml. Luego se añade TFA al 0,1 % con agua. La turbidez resultante se elimina utilizando filtros de jeringa de PTFE.

40

REIVINDICACIONES

1. Método para preparar una composición estéril que contiene oxibutinina en una jeringa de émbolo preferiblemente lista para usar, en particular una jeringa de émbolo desechable, y/o para preparar una jeringa de émbolo preferiblemente lista para usar estéril llena con una composición que contiene oxibutinina, en particular una jeringa de émbolo desechable,
- presentando la jeringa de émbolo un cuerpo de jeringa, por un lado, y, por otro, un émbolo de jeringa con un tapón de émbolo, estando el cuerpo de la jeringa formado a partir de un polipropileno, y
- estando la composición final que contiene oxibutinina obtenida después de completar el proceso, en particular después de la etapa b) del proceso, concebida en forma de una composición acuosa estéril, en particular una composición esterilizada terminalmente, y presentando los siguientes requisitos de especificación (i) y (ii) y/o (iii), preferiblemente (i), (ii) y (iii):
- (i) una concentración de especificación predeterminada de oxibutinina, preferiblemente en forma de clorhidrato, con una desviación predeterminada de como máximo $\pm 5\%$ con respecto a la concentración de oxibutinina,
 - (ii) un valor de pH de especificación predeterminado con una desviación predeterminada de como máximo $\pm 0,5$ unidades de valor de pH,
 - (iii) una cantidad máxima de especificación predeterminada de producto(s) de degradación de oxibutinina, en particular producto(s) de degradación de oxibutinina producidos reactivamente, preferiblemente producto(s) de degradación de oxibutinina producidos hidrolítica y/u oxidativamente, preferiblemente ácido fenilciclohexilhidroxiacético;
- comprendiendo el método las siguientes etapas:
- a) proporcionar una composición de partida que contiene oxibutinina en la jeringa de émbolo y/o llenar la jeringa de émbolo con una composición de partida que contiene oxibutinina
 - y posteriormente
 - b) esterilización por calor, en particular esterilización por vapor, preferiblemente esterilización por vapor de agua, preferiblemente esterilización terminal, de la composición de partida que contiene oxibutinina en la jeringa de émbolo y/o la jeringa de émbolo llena con la composición de partida que contiene oxibutinina para obtener la composición final estéril que contiene oxibutinina en la jeringa de émbolo preferiblemente lista para usar y/o para obtener la jeringa de émbolo preferiblemente lista para usar, estéril y llena con la composición que contiene oxibutinina,
 - controlándose y/o compensándose la migración y/o incorporación de la oxibutinina en el cuerpo de la jeringa y/o en el tapón del émbolo que se produce en el proceso, en particular en la etapa de proceso b), y/o la degradación de la oxibutinina que se produce en el proceso, en particular en la etapa de proceso b), en particular la degradación reactiva de la oxibutinina, preferiblemente la degradación inducida hidrolítica y/u oxidativamente, preferiblemente la degradación al ácido fenilciclohexilhidroxiacético, de tal manera y con la condición de que
 - la composición final estéril que contiene oxibutinina obtenida después de llevar a cabo la etapa b) del proceso cumpla los requisitos de especificación (i) y (ii) y/o (iii) mencionados anteriormente, preferiblemente (i), (ii) y (iii), y la composición final estéril que contiene oxibutinina se obtenga en la jeringa de émbolo preferiblemente lista para usar o la jeringa de émbolo preferiblemente lista para usar estéril llena con la composición final que contiene oxibutinina,
 - controlándose y/o dirigiéndose, en particular previniéndose y/o minimizándose y/o compensándose la migración y/o incorporación de la oxibutinina en el cuerpo de la jeringa y/o en el tapón del émbolo que se produce en el proceso, en particular en la etapa de proceso b), y/o la degradación que se produce en el proceso, en particular en la etapa de proceso b), en particular la degradación reactiva de la oxibutinina, preferiblemente la degradación inducida hidrolítica y/u oxidativamente de la oxibutinina, preferiblemente la degradación al ácido fenilciclohexilhidroxiacético, mediante al menos una de las siguientes medidas y/o etapas (1), (2), (3) y/o (4):
 - (1) ajuste y/o uso de una concentración y/o cantidad aumentada de oxibutinina, preferiblemente en forma de clorhidrato, en la composición de partida en comparación con la concentración de especificación y/o la cantidad de especificación de oxibutinina, preferiblemente en forma de clorhidrato;
 - (2) ajuste de un valor de pH de especificación en la composición de partida que difiere del valor de pH de especificación, en particular un valor de pH aumentado;
 - (3) ajuste y/o selección de las condiciones de esterilización, en particular seleccionadas de entre el grupo de tipo de esterilización, duración de esterilización, temperatura de esterilización, presión de esterilización,

atmósfera de esterilización y combinaciones de estas, preferiblemente ajuste y/o selección del valor de F0 de la esterilización;

(4) equipamiento y/o tratamiento, en particular recubrimiento, del cuerpo de la jeringa, preferiblemente la pared interior del cuerpo de la jeringa, y/o el tapón del émbolo con al menos un agente reductor de la migración y/o de la degradación.

2. Método según la reivindicación 1,

en el que se lleva a cabo al menos la medida y/o la etapa (1), opcionalmente en combinación con la medida y/o la etapa (2), (3) y/o (4); y/o

en el que se llevan a cabo al menos la medida y/o la etapa (1) y la medida y/o la etapa (2), opcionalmente en combinación con la medida y/o la etapa (3) y/o (4); y/o

en el que se llevan a cabo al menos la medida y/o la etapa (1) y la medida y/o la etapa (2) y la medida y/o la etapa (3), opcionalmente en combinación con la medida y/o la etapa (4).

3. Método según la reivindicación 1 o 2,

en el que, en el caso de la medida y/o etapa (1), en la composición de partida la concentración y/o cantidad de oxibutinina, preferiblemente en forma de clorhidrato, se ajusta entre un 1 % y un 20 % por encima de la concentración de especificación y/o la cantidad de especificación de oxibutinina, preferiblemente en forma de clorhidrato, de la composición final; y/o

en el que, en el caso de la medida y/o etapa (1), en la composición de partida la concentración y/o cantidad de oxibutinina, preferiblemente en forma de clorhidrato, se ajusta a un valor en el intervalo de 101 % a 120 % de la concentración de especificación y/o cantidad de especificación de oxibutinina, preferiblemente en forma de clorhidrato, de la composición final; y/o

en el que, en el caso de la medida y/o etapa (1), la concentración y/o cantidad de oxibutinina, preferiblemente en forma de clorhidrato, en la composición de partida se ajusta a un valor en el intervalo de 0,51 mg/ml a 3,5 mg/ml.

4. Método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores,

en el que, en el caso de la medida y/o la etapa (2), el valor de pH de la composición de partida se ajusta en 0,02 unidades de valor de pH a 2,4 unidades de valor de pH por encima del valor de pH de especificación de la composición final; y/o

en el que, en el caso de la medida y/o etapa (2), el valor de pH de la composición de partida se ajusta de 5 % a 90 % por encima del pH de especificación de la composición final; y/o

en el que, en el caso de la medida y/o etapa (2), el valor de pH de la composición de partida se ajusta a un valor en el intervalo de 2,8 a 7,5; y/o

en el que, en el caso de la medida y/o etapa (2), el valor de pH de la composición de partida se ajusta utilizando y/o por medio de ácido clorhídrico.

5. Método según una de las reivindicaciones anteriores,

en el que, en el caso de la medida y/o de la etapa (3), la esterilización por calor, en particular la esterilización por vapor, preferiblemente la esterilización por vapor de agua, preferiblemente la esterilización terminal, se lleva a cabo con un valor de F0 en el intervalo de 6 min a 45 min; y/o

en el que, en el caso de la medida y/o etapa (3), las condiciones de esterilización se establecen en un valor de F0 en el intervalo de 6 min a 45 min; y/o

en el que, en el caso de la medida y/o etapa (4), el acabado y/o tratamiento, en particular recubrimiento, del cuerpo de la jeringa, preferiblemente de la pared interior del cuerpo de la jeringa, y/o del tapón del émbolo se lleva a cabo con un agente que contiene silicio, en particular a base de silicona o silicato, preferiblemente aceite de silicona o silicato, en particular mediante siliconación o silicación; y/o

en el que, en el caso de la medida y/o etapa (4), el agente reductor de la migración y/o degradación es un agente que contiene silicio, en particular a base de silicona o silicato, preferiblemente aceite de silicona o silicato.

6. Método según una de las reivindicaciones anteriores,

en el que la migración y/o incorporación de la oxibutinina en el cuerpo de la jeringa y/o en el tapón del émbolo que se produce en el proceso, en particular en la etapa de proceso b), y/o la degradación que se produce en el proceso, en particular en la etapa de proceso b), en particular la degradación reactiva de la oxibutinina, preferiblemente la

degradación inducida hidrolítica y/u oxidativamente de la oxibutinina, preferiblemente la degradación al ácido fenilciclohexilhidroxiacético, se controla, en particular se evita y/o minimiza mediante el ajuste de la relación de (i) oxibutinina en forma de base libre, en particular oxibutinina en forma de base de amina libre, por un lado, y (ii) oxibutinina en forma de base complejada y/o coordinada y/o salificada y/o protonada, en particular oxibutinina en forma de base de amina complejada y/o coordinada y/o salificada y/o protonada, preferiblemente oxibutinina en forma de clorhidrato, por otro lado, en particular desplazándose la relación en dirección a (ii) la oxibutinina en forma de base complejada y/o coordinada y/o salificada y/o protonada, en particular la oxibutinina en forma de base de amina complejada y/o coordinada y/o salificada y/o protonada, preferiblemente la oxibutinina en forma de clorhidrato, preferiblemente ajustando, en particular bajando y/o reduciendo, el valor de pH y/o ajustando un valor de pH particularmente bajo, en particular a un valor de pH en el intervalo de 2,8 a 5, preferiblemente en el intervalo de 3,1 a 4,5, preferiblemente en el intervalo de 3,2 a 4,2, en la composición de partida y/o añadiendo un ácido a la composición de partida.

7. Método según una de las reivindicaciones anteriores,

en el que la jeringa de émbolo llena con la composición que contiene oxibutinina se ha colocado en un paquete sellado herméticamente al agua y/o a los gérmenes antes de llevar a cabo la esterilización por calor, preferiblemente esterilización por vapor de agua, preferiblemente esterilización terminal, estando al menos una parte del paquete diseñada para ser al menos permeable al vapor de agua, en particular esterilizándose el paquete también cuando se lleva a cabo la esterilización por vapor.

8. Método según una de las reivindicaciones anteriores,

en el que la composición final que contiene oxibutinina obtenida después de completar el proceso, en particular después de la etapa b) del proceso, está concebida en forma de una composición acuosa estéril, en particular una composición esterilizada terminalmente, y presenta los siguientes requisitos de especificación (i) y (ii) y/o (iii), preferiblemente (i), (ii) y (iii):

(i) una concentración de especificación predeterminada de oxibutinina, preferiblemente en forma de clorhidrato:

0,5 mg/ml a 2 mg/ml con una desviación máxima de $\pm 5\%$, con respecto a la concentración de oxibutinina, preferiblemente 1 mg/ml con una desviación máxima de $\pm 0,05$ mg/ml

(ii) un valor de pH de especificación predeterminado:

2,8 a 5,2, en particular 3 a 5, preferiblemente 3,2 a 4,8, preferiblemente 3,5 a 4,5, de manera particularmente preferida 3,5 a 4,2, de manera muy particularmente preferida 3,8 a 4,2,

(iii) una cantidad de especificación predeterminada de producto(s) de degradación de oxibutinina, en particular producto(s) de degradación de oxibutinina producidos reactivamente, preferiblemente producto(s) de degradación de oxibutinina producidos hidrolítica y/u oxidativamente, preferiblemente ácido fenilciclohexilhidroxiacético:

como máximo el 0,5 % en peso, en particular como máximo el 0,2 % en peso, con respecto a la cantidad total de oxibutinina utilizada, preferiblemente clorhidrato de oxibutinina.

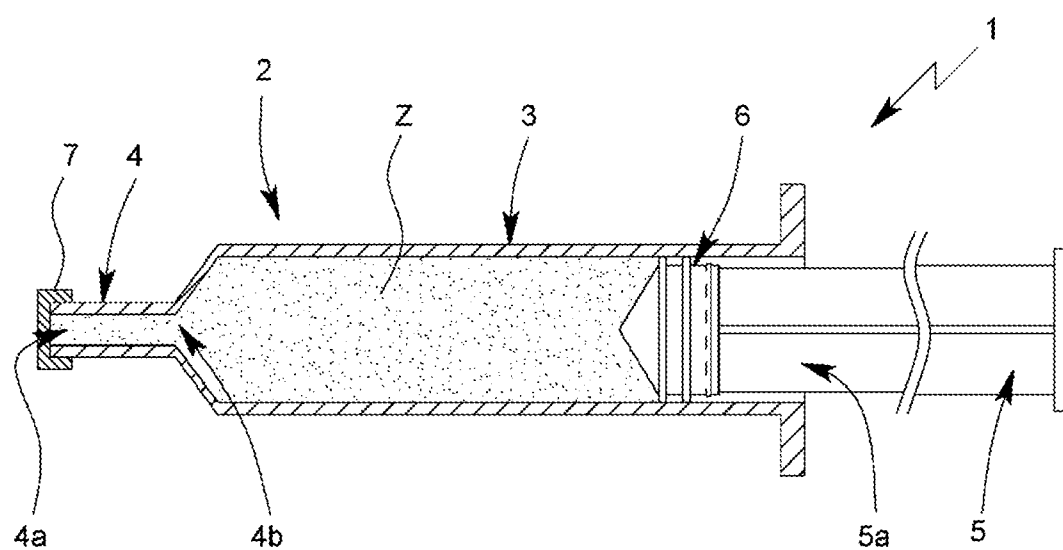


Fig.1

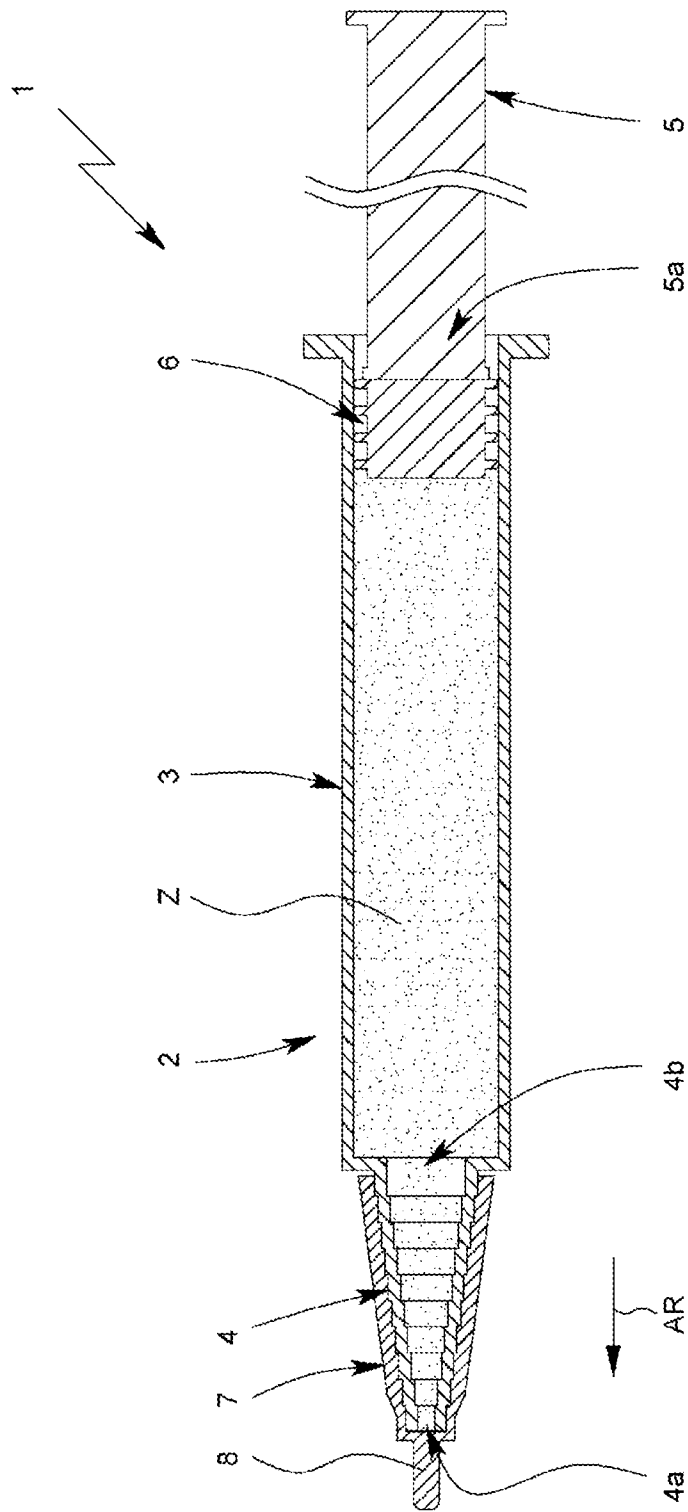


Fig. 2

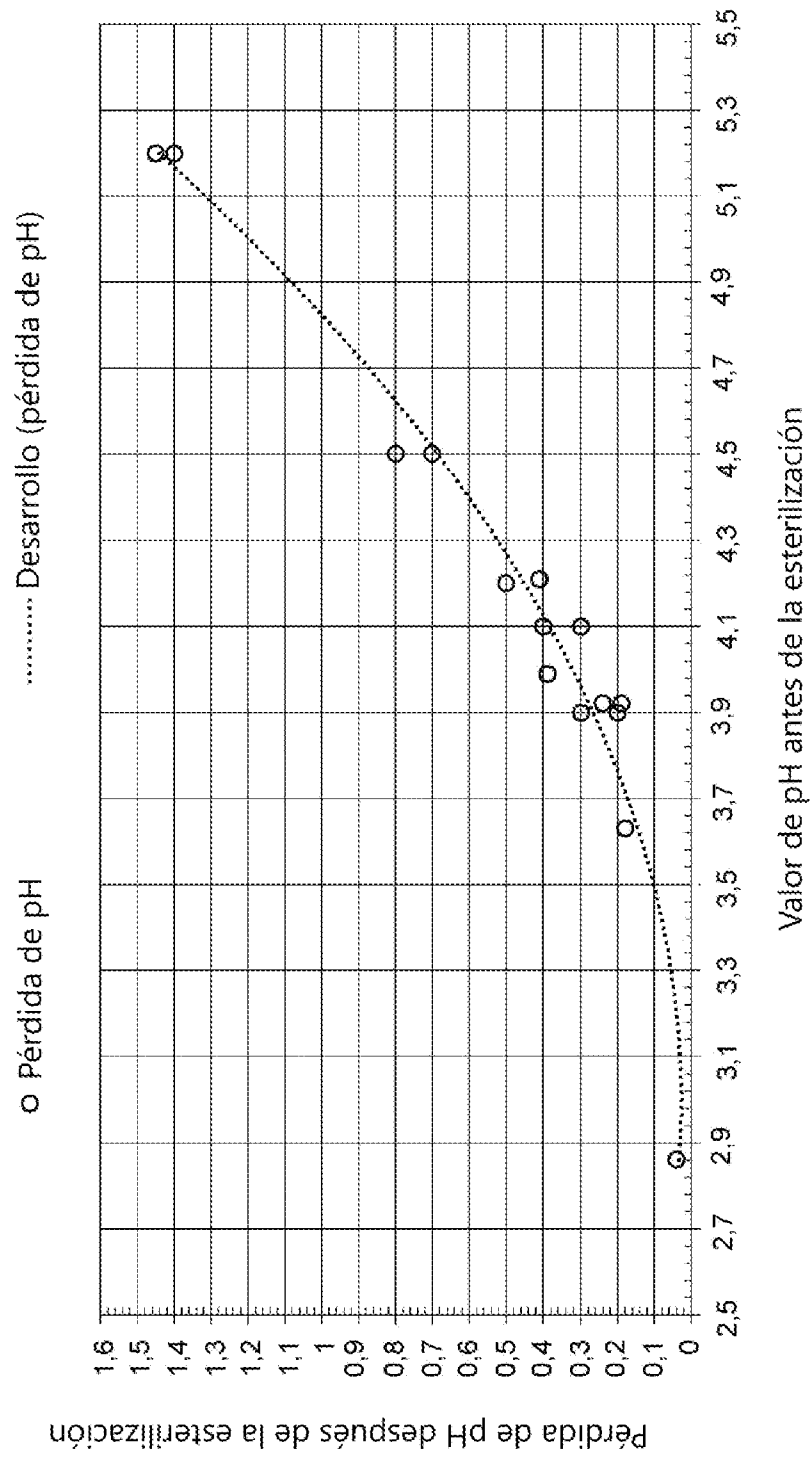


Fig. 3

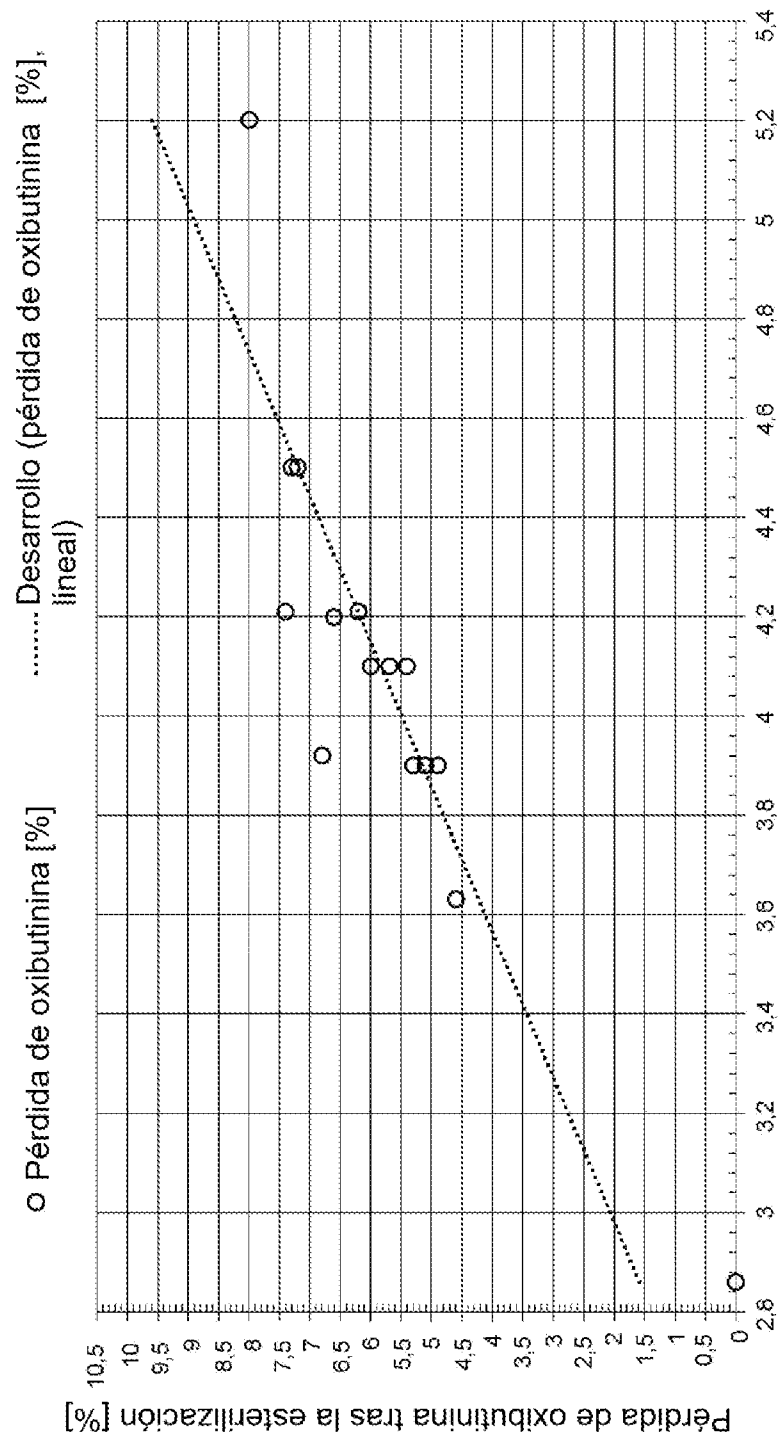


Fig. 4