

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 400 069**

51 Int. Cl.:

**A45D 34/00** (2006.01)

**A61K 8/02** (2006.01)

**A61K 8/49** (2006.01)

**A61K 31/40** (2006.01)

**A61Q 15/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.05.2002 E 02729682 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.01.2013 EP 1471879**

54 Título: **Producto de glicopirronio tópico**

30 Prioridad:

**03.05.2002 CA 2384922**

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

**05.04.2013**

73 Titular/es:

**PUREPHARM, INC. (100.0%)  
311 Sherbourne Street, Suite 302  
Toronto, Ontario M5A 3Y1, CA**

72 Inventor/es:

**WASSENAAR, WILLEM**

74 Agente/Representante:

**PONS ARIÑO, Ángel**

**ES 2 400 069 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

Producto de glicopirronio tópico

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a un producto y un procedimiento seguros y prácticos para la aplicación tópica de glicopirronio con el fin de reducir la sudoración excesiva o hiperhidrosis en determinadas zonas del cuerpo, en pacientes que sufran este trastorno. La presente invención también se refiere a la combinación de la administración oral y tópica de glicopirronio para reducir la sudoración excesiva y minimizar los efectos secundarios. La presente invención también se refiere a un producto y un procedimiento seguros y prácticos para la aplicación tópica de glicopirronio en zonas que presentan una sudoración compensatoria tras una simpatectomía torácica endoscópica.

15 **Antecedentes de la invención**

Hays mencionó por primera vez la aplicación tópica de glicopirronio para la sudoración facial relacionada con la alimentación (sudoración gustativa). (1, 2) Posteriormente, han aparecido otros estudios acerca del uso de glicopirronio tópico para la hiperhidrosis y la sudoración gustativa. También se ha usado glicopirronio oral para la hiperhidrosis. El glicopirronio no cura ninguna de las causas subyacentes de la hiperhidrosis o la sudoración gustativa, pero reduce o impide la sudoración excesiva resultante.

El uso del glicopirronio como antisecretagogo en el tratamiento de la úlcera péptica comenzó en Canadá en 1961. Se sigue usando como antisialogogo con pacientes que babea y como medicación preanestésica para impedir el exceso de secreciones.

El glicopirronio es una amina cuaternaria con acción antimuscarínica y anticolinérgica. No atraviesa la barrera hematoencefálica y penetra lentamente en las membranas biológicas, por lo que apenas presenta efectos secundarios cuando se administra por vía tópica.

Al igual que ocurre con el resto de las sustancias de esta clase, las personas aquejadas de glaucoma o arritmia cardíaca deben abstenerse de usar glicopirronio. También deben evitarlo los pacientes con obstrucción de vejiga, con una frecuencia cardíaca rápida o alergia al glicopirronio, y las embarazadas y madres lactantes.

En la mayoría de las personas, el sudor es una respuesta normal ante la tensión térmica y desempeña un papel importante en el mantenimiento de la temperatura corporal. Sin embargo, algunos individuos pueden presentar una sudoración excesiva no relacionada con la tensión térmica. Esta sudoración excesiva puede resultar embarazosa, además de suponer un obstáculo importante para las actividades sociales. Las zonas en las que suele aparecer la sudoración excesiva son: 1) rostro, incluidos el cuello y el cuero cabelludo, 2) axilas, 3) manos, 4) corvas, 5) pies, 6) ingles, y 7) —en el caso de la sudoración compensatoria— el tronco.

Los impulsos nerviosos procedentes del cerebro estimulan las glándulas sudoríparas y provocan la transpiración. En ocasiones, la estimulación nerviosa produce una sudoración excesiva independiente del proceso normal de control de la temperatura.

45 Durante los últimos veinte años, se ha venido informando del uso del glicopirronio. A continuación se muestra una tabla de estudios clínicos con datos sobre el uso de glicopirronio y la formulación tópica empleada.

**Tratamiento de la hiperhidrosis y la sudoración gustativa**

Autor	Año	Concentración	Formulación	Notas
Hay	1978	0,5 y 1,0 %	Presentaciones en solución y en crema.	Aplicador de algodón para aplicar la solución.
Hay	1982	0,5, 1 y 2 %	Solución para aplicador de bola ( <i>roll-on</i> ); se usó agua destilada.	Cristalización de la sal de glicopirronio con concentraciones superiores al 2 %. pH ajustado entre 2,5 y 4,0. Algunos pacientes tienen que frotarse la loción en la piel para lograr un mejor efecto.
Hay	1982	2 y 4 %	Base de crema HEB (Barnes-Hind)	La solución da mejores resultados que la crema.

May	1989	0,5 y 2,0 %	0,5 y 2,0 % aplicador de esfera; 2,0 % crema. Se usó la formulación de Hay.	Casi todos los pacientes obtuvieron un alivio total o parcial. El tratamiento con placebo no provocó ninguna respuesta.
Atkin	1996	0,50 %	Formulación de base de crema con cetomacrogol A.	Comprimidos de Robinul™ machacados y mezclados con la crema.
Shaw	1997	0,50 %	Formulación de base de crema con cetomacrogol A.	
Seukeran	1998	2 %	Formulación de base de crema con cetomacrogol A.	No se consiguió aplicar la crema más allá de la línea de nacimiento del cabello. Mezcla de crema y sudor inadmisibles.
Seukeran	1998	0,50 %	Solución acuosa.	Buenos resultados.
Urman	1998	0,50 %	Loción en un aplicador de bola.	

A continuación, se ofrecen los detalles de uno de estos estudios clínicos. En un ensayo clínico reciente (Shaw, J. E., C. A. Abbott, y col. (1997)) para determinar si el glicopirronio tópico es capaz de controlar la sudoración gustativa diabética, los autores descubrieron que el glicopirronio tópico constituye un tratamiento aceptable, seguro y eficaz para la sudoración gustativa diabética. Se llevó a cabo una autoadministración de crema con placebo o con glicopirronio al 0,5 % aplicada con la mano en rostro y cuello. Se llevó a cabo una prueba de estimulación, en el estado inicial y al final de cada periodo de tratamiento. La prueba de estimulación de sudoración mide la cantidad de sudor producida en la frente, en relación con ciertas zonas de referencia situadas en el brazo y en la pierna. Los pacientes tratados con glicopirronio mostraron una reducción estadísticamente significativa en la producción de sudor durante la prueba de estimulación ( $p = 0,008$ ). Las anotaciones del diario indicaban que el tratamiento con glicopirronio tópico dio lugar a una reducción en la frecuencia y la intensidad de la sudoración gustativa en comparación con el tratamiento con placebo ( $p = 0,004$ ). Uno de los catorce pacientes abandonó la terapia debido a una infección local en la piel. No hubo noticia de ningún otro efecto adverso.

Hayes y col., en *Otolaryngol Head Neck Surg* 1982; 90, 419 – 425, describen el uso de glicopirronio en una formulación de loción, solución o crema para aplicador de bola en el tratamiento del trastorno de sudoración gustativa y rubor también conocido como síndrome de Frey. May y McGuirt, en *Head and Neck*, enero-febrero 1989; 85 – 89, describen el tratamiento de pacientes con síndrome de Frey con glicopirronio en una loción al 0,5 %, una loción al 2 % y una crema al 2 %. En la solicitud de patente del R.U. n.º 2110928A, se describe una combinación de antitranspirante y envase que comprende una formulación antitranspirante impregnada en un material similar al de los pañuelos de papel y acondicionada en un envase hermético.

### **Resumen de la invención**

La presente invención se refiere a una toallita que contiene una cantidad de glicopirronio en solución, para la aplicación tópica de una cantidad con efecto terapéutico de glicopirronio, que resulte útil para reducir la sudoración en humanos. La cantidad de glicopirronio en solución es superior al 0,25 % y no mayor del 6 %, y la toallita está compuesta de rayón o polipropileno. En una forma de realización de la presente invención, la solución es una solución de etanol del 5 al 66 %. La cantidad de glicopirronio en solución es superior al 0,25 % y no mayor del 6 %. La cantidad de glicopirronio en solución puede ser del 1 %, 2 % o 3 % de glicopirronio, o mayor de 2,5 miligramos y no superior a 60 miligramos de glicopirronio.

En una forma de realización de la invención, la toallita es una toallita de rayón y polipropileno al 75:25 que contiene aproximadamente 1 ml de una solución de aproximadamente el 2 % de glicopirronio y el 32 % de etanol para aplicación tópica, que resulta útil para reducir la sudoración en humanos.

La presente invención también se refiere a un envase que contiene múltiples toallitas de glicopirronio, que comprende una tapa que se puede abrir y cerrar con facilidad y sirve para impedir la evaporación cuando se cierra.

La presente invención también se refiere al uso de una toallita que contiene una cantidad de glicopirronio en solución, para la aplicación tópica de una cantidad con efecto terapéutico de glicopirronio en cualquier parte del cuerpo humano en la que se desee reducir la sudoración, a excepción de las mucosas.

5 La presente invención también se refiere al uso de una toallita que contiene una cantidad de glicopirronio en solución, para la aplicación tópica de una cantidad con efecto terapéutico de glicopirronio en cualquier parte del cuerpo humano en la que se desee reducir la sudoración (a excepción de las mucosas), combinada con otra terapia oral y/o tópica para la reducción del sudor.

La presente invención también se refiere a un procedimiento para preparar un envase de toallitas que contengan una solución de glicopirronio al 2 %, que comprende las siguientes etapas:

- 10 mezclar 66,7 ml de agua destilada y 33,3 ml de etanol al 95 % para formar una solución de etanol;
- añadir 2 gramos de glicopirronio en polvo a dicha solución de etanol y remover hasta que se disuelva por completo;
- 15 ajustar el nivel de pH de dicha solución de glicopirronio a un valor de 4,0, con ácido clorhídrico;
- verter de 30 a 36 ml de dicha solución de glicopirronio sobre la toallita situada en la parte superior de un envase de 30 toallitas de rayón / polipropileno; y
- 20 cubrir el envase con una tapa con sistema de cierre.

## **Descripción**

### **Introducción**

25 La sudoración excesiva puede provocar situaciones embarazosas a la hora de llevar a cabo actividades sociales y sería conveniente contar con un tratamiento eficaz. El glicopirronio ha sido usado en el pasado para reducir la sudoración excesiva. Tal como se indica anteriormente, el glicopirronio se ha incorporado en fórmulas de uso tópico en forma de crema, solución y aplicador de bola, y se ha aplicado usando un algodón.

30 Con los procedimientos de administración disponibles hasta el momento, la aplicación tópica del glicopirronio puede resultar engorrosa e incómoda. El tratamiento oral es sencillo de administrar, si bien, el tratamiento oral posee efectos sistémicos que incrementan los efectos secundarios.

35 En vista de ello, los inventores crearon un producto y un procedimiento novedosos para la administración tópica del glicopirronio, concretamente, las toallitas de glicopirronio. Asimismo, los inventores combinaron el uso de glicopirronio tópico con glicopirronio oral para lograr el máximo control de la sudoración con los mínimos efectos secundarios.

### **Uso de la invención**

40 La aplicación tópica de glicopirronio resulta especialmente conveniente para aquellos pacientes que presentan una sudoración localizada en la cara y en las manos. La presente invención proporciona un procedimiento práctico y seguro para aplicar glicopirronio en la piel con el fin de reducir la sudoración excesiva en zonas concretas de los pacientes que sufren dicho trastorno. La presente invención de toallitas de glicopirronio ofrece las siguientes ventajas en comparación con el glicopirronio tópico que se ha usado hasta el momento:

- 45
1. facilidad de aplicación;
  2. recubrimiento de una extensa superficie plana tal como el rostro y el cuello (el aplicador de bola cubre una banda estrecha);
  - 50 3. formulación con la que se frota o masajea la piel para que penetre y se logre una mayor eficacia (Hays, en 1982, mostró que esto proporcionaba una mayor eficacia en algunos pacientes);
  4. aplicación de aproximadamente la misma dosis en cada uso;
  5. una formulación que permitirá la aplicación más allá de la línea de nacimiento del cabello en las partes periféricas del rostro, ya que, en la sudoración gustativa, la sudoración facial se extiende hasta más allá de la línea de nacimiento del cabello;
  - 55 6. una formulación no grasa, de secado rápido y libre de residuos, sobre la que se pueden aplicar cosméticos;
  7. una formulación hipoalérgica que no contiene ningún alérgeno conocido, a menos que se añada un agente conservante (antibacteriano o estabilizador químico), que resulte necesario para formulaciones comerciales; y
  - 60 8. una formulación que se puede preparar con una amplia gama de concentraciones para adaptarse a la variabilidad de la absorción del glicopirronio entre diferentes individuos; (Hays, 1982, y Rautakorpi, 1998, aportan pruebas en sus estudios clínicos sobre la absorción variable).

9. El uso práctico, de inmediato y en cualquier lugar, antes de ciertos acontecimientos, por ejemplo, para reducir el sudor en las palmas de las manos con el fin de mejorar el rendimiento en situaciones como una competición de golf o de beisbol, etc., y para reducir la sudoración en situaciones tales como presentaciones comerciales y artes escénicas.

5 Para tratar el trastorno de sudoración excesiva, también se usa un procedimiento quirúrgico denominado simpatectomía torácica endoscópica (ETS) —el corte o seccionamiento de fibras del sistema nervioso simpático—. Uno de los efectos secundarios de este procedimiento es la sudoración compensatoria en zonas contiguas no afectadas por el procedimiento quirúrgico. La presente invención proporciona un procedimiento práctico y seguro para la aplicación tópica de glicopirronio en aquellos pacientes que presentan zonas de sudoración compensatoria tras una simpatectomía torácica endoscópica.

15 Para las personas con sudoración excesiva en una superficie corporal muy extendida y sudoración intensa en zonas muy localizadas como las manos, pies y cara, el mejor equilibrio entre el control de la sudoración y la reducción al mínimo de los efectos secundarios se obtiene con una combinación de glicopirronio de administración oral y tópica. La presente invención también se refiere a la combinación de glicopirronio de administración oral y tópica para atenuar la sudoración excesiva y reducir al mínimo los efectos secundarios.

20 El glicopirronio oral reduce el exceso de sudoración, pero algunos pacientes siguen presentando zonas problemáticas localizadas, por ejemplo, las manos o los pies. Para lograr un control total, es posible que el paciente no desee aumentar la dosis oral debido a que los efectos secundarios pueden resultar intolerables. La aplicación tópica de glicopirronio en los puntos problemáticos mejora el control sistemático de la hiperhidrosis. Debido a su aplicación local, no produce efectos secundarios adicionales. También se puede combinar el uso de la invención con otras formas de glicopirronio tópico, tales como glicopirronio en forma de gel o crema o un aerosol dosificador con una solución de glicopirronio.

30 Algunos pacientes presentan una sudoración excesiva en las manos y el tronco (y existen otras combinaciones como cara, manos y tronco, o manos y pies, etc.). Las manos, rostro, pies y axilas suelen ser más problemáticas que el tronco. La aplicación tópica funciona bien para las zonas locales (manos, rostro, pies, axilas). Pero existen zonas, como la espalda, que pueden resultar inaccesibles para la autoaplicación. Si la superficie a tratar presenta dificultades o es demasiado extensa para cubrirla con el producto tópico, la adición de un preparado oral ayuda a tratar la hiperhidrosis de forma más eficaz que solo con el producto tópico.

35 Por último, la invención de glicopirronio tópico se puede usar como antitranspirante para individuos que experimenten una sudoración ordinaria. Se puede usar en todo el cuerpo, pero resulta particularmente eficaz en las axilas. La sudoración es una respuesta corporal normal y se recomienda usarlo exclusivamente en las axilas para aquellos que experimenten una sudoración ordinaria. De este modo, no se impide la producción normal de sudor del cuerpo en ningún sitio excepto en las axilas y los posibles efectos secundarios se reducen al mínimo.

40 La invención de glicopirronio tópico puede incorporar perfumes, fragancias, agentes conservantes, humectantes y similares, como los que se encuentran en los desodorantes para las axilas, siempre que tales aditivos no comprometan la eficacia del glicopirronio.

#### 45 **Desarrollo de la invención**

##### Formulaciones examinadas

50 Para proporcionar una formulación tópica mejorada, se buscaba una formulación con base acuosa. El glicopirronio se disuelve inmediatamente en el agua. No obstante, se añadió alcohol a la formulación para mejorar la velocidad de secado. El glicopirronio también se disuelve inmediatamente en alcohol. A continuación se muestran algunas de las formulaciones analizadas y los resultados obtenidos:

1. Una formulación de agua destilada al 100 % presentaba un secado demasiado lento al aplicarla sobre la piel.
2. Una mezcla del 33 % de agua destilada y el 66,7 % de etanol al 95 % se evaporaba rápidamente, pero provocaba un secado excesivo. En la piel quedaba un residuo de sabor amargo.
3. Una mezcla del 66,7 % de agua destilada y el 33,3 % de etanol al 95 % se secaba más rápidamente que el agua destilada al 100 % pero no provocaba el secado correspondiente a la solución que contenía el 66,7 % de etanol al 95 %.

60 Se escogió una solución del 66,7 % de agua destilada y el 33,3 % de etanol al 95 % para administrar el glicopirronio. No obstante, se puede usar cualquier solución que cumpla los criterios de disolución del glicopirronio, absorción en una toallita aplicadora, y secado rápido sin provocar daños en la piel.

5 Resulta conveniente una concentración de glicopirronio superior al 0,1 %, ya que se ha demostrado que el 0,1 % resulta ineficaz (Hays, 1978). En principio se escogió una solución de glicopirronio al 1 % para los fines del ensayo. No obstante, el intervalo de concentración del glicopirronio puede variar para cubrir las necesidades del paciente. El límite superior podría ser de al menos un 6 %, aunque por encima del 4 % comienzan a aparecer leves efectos secundarios (Hays, 1975).

Preparación de 100 ml de solución de glicopirronio al 1 %

10 Se preparó una solución de glicopirronio al 1 % disolviendo glicopirronio en polvo en la solución de 66,7 ml de agua destilada y 33,3 ml de etanol al 95 %.

Se toman 66,7 ml de agua.

15 Se añaden 33,3 ml de etanol al 95 %.

Se ajusta el pH para obtener un valor de 4 (intervalo de 3,5 a 4,5) con unas gotas de ácido clorhídrico.

20 Se añade 1 gramo de glicopirronio y se remueve hasta que se disuelve por completo.

Para preparar una solución al 2 %, se añaden 2 gramos de glicopirronio en lugar de 1 gramo, etc.

25 La solución de glicopirronio resultante contiene aproximadamente un 31,635 % de etanol. Para evitar la irritación de la piel, el pH de la formulación se debería acercar al de la piel (pH 5,5). Para la solución escogida de 66,7 % / 33,3 % de agua destilada / etanol al 95 %, el nivel de pH se ajustó a un valor de 4,0 con ácido clorhídrico. Se escogió el pH de 4,0 para aportar estabilidad a la solución y para que se acerque lo más posible al pH de la piel (pH 5,5).

Toallitas aplicadoras analizadas

30 Los inventores descubrieron que el glicopirronio se podía administrar de forma eficaz usando toallitas. El paciente podía aplicarse el glicopirronio de forma sencilla y rápida con una toallita, lo que permitió que el glicopirronio penetrara en la piel por medio de un masaje para lograr una mejora en los resultados.

Discos de algodón para aplicaciones cosméticas

35 Este es el experimento llevado a cabo para determinar la absorbencia de los discos de algodón.

Solución	Peso en seco del disco (en gramos)	Peso en húmedo del disco	Peso de la solución absorbida	Cantidad calculada de glicopirronio (suponiendo que tenemos una solución al 1 %)
Agua	0,53	7,98	7,4	74 mg

40 Estos discos de algodón para aplicaciones cosméticas absorbieron demasiado líquido, lo cual dificultó el control de la aplicación de la solución en la piel.

Toallitas de 75 % rayón / 25 % polipropileno

45 Este es el experimento realizado para determinar la absorbencia de las toallitas de rayón / polipropileno, usando toallitas de 2,125 de diámetro, de la marca Kleentest™ #9807, que comprenden un 75 % de rayón y un 25 % de polipropileno en peso.

Solución	Peso medio en seco (N = 10)	Peso medio en húmedo (N = 10)	Peso medio de la solución absorbida (N = 10)	Cantidad calculada de glicopirronio (suponiendo que tenemos una solución al 1 %)
Agua	0,196	1,393	1,197	11,9 mg
33,3 % de etanol al 95 % / 66,7 % de agua	0,192	1,219	1,027	10,3 mg

66,7 % de etanol al 95 % / 33,3 % de agua	0,195	1,034	0,839	8,4 mg
---	-------	-------	-------	--------

Estas toallitas contienen aproximadamente 1 ml de líquido, son fáciles de aplicar en la piel y no gotean.

5 Estas toallitas impregnadas con una solución al 1 % de glicopirronio de 66,7 % / 33,7 % agua destilada / etanol al 95 % contienen aproximadamente 10 mg de glicopirronio.

Variabilidad en el contenido de la toallita causada por el apilamiento

10 La eficacia de la solución de glicopirronio en una toallita también depende de si se le puede administrar la invención al paciente para su uso. Se deben envasar varias toallitas de manera que cada toallita individual administre la cantidad deseada de glicopirronio.

15 Las toallita de la marca Kleentest™ #9807 de 2,125 de diámetro se envasan para su consumo en pilas de 30. Se llevaron a cabo ensayos para determinar qué solución lograría la mejor uniformidad en el contenido de cada toallita desde la parte superior de la pila hasta la parte inferior de la pila. Para el anterior experimento resultaba conveniente una solución al 1 %.

20 Se llevó a cabo el siguiente experimento para determinar si las cantidades de glicopirronio administradas por cada toallita eran uniformes. Se añadieron de treinta a treinta y seis ml de solución a un bote que contenía una pila de 30 toallitas de la marca Kleentest™ #9807 de 2,125 de diámetro. Se comparó el peso medio de las primeras seis toallitas con el de las últimas seis toallitas.

Solución	Agua	33,3 % de etanol al 95 % / 66,7 % de agua	66,7 % de etanol al 95 % / 33,3 % de agua
Peso neto medio de los primeros 6	1,08 g	0,95	0,84
Peso neto medio de los últimos 6	1,31 g	1,11	0,9
Diferencia	18 %	15 %	7 %

25 La solución de 66,7 % de etanol al 95 % / 33,3 % de agua produce la variación porcentual más pequeña entre la media de las primeras 6 toallitas y la media de las últimas 6 toallitas. Al aumentar el contenido de agua al 66,7 y el 100 %, aumenta la variación porcentual desde el 15 % al 18 %, respectivamente.

Invención preferida de glicopirronio en toallitas

30 Se pueden usar otras toallitas y lograr la misma eficacia, si cumplen los siguientes criterios:

1. Toallitas hechas de un material capaz de contener aproximadamente 1 ml de solución.
2. Solución que contiene entre 0,25 % y 6 % de glicopirronio.
3. Solución acuosa con un contenido de etanol superior al 5 % e inferior al 66 %.
- 35 4. También puede contener agentes conservantes, antifúngicos, antibacterianos y perfumes adecuados.

Uso de toallitas de glicopirronio

40 Tomar una toallita y aplicar en la zona afectada una vez al día. Si es necesario, se puede usar una segunda toallita para zonas con una superficie extensa.

Instrucciones para usar en la cara, manos, pies o axilas:

- 45 1. Sacar una única toallita del bote.
2. Pasarla a voluntad por la zona afectada.
3. Aplicar cosméticos o cremas únicamente después de que se haya secado el líquido aplicado.
4. No lavar la zona tratada durante al menos 4 horas.
5. Evitar la aplicación en la boca, ojos o mucosas. Para los usuarios de lentes de contacto: Colocarse las lentes de contacto antes de manipular las toallitas de glicopirronio o lavarse muy bien las manos antes de colocarse las lentillas.
- 50 6. No aplicar si hay cortes o heridas en la piel.
7. Interrumpir el uso si se produce sarpullidos o irritación de la piel.
8. Mantener el producto alejado de los niños y las mascotas.
9. Cerrar bien el envase tras el uso para impedir la evaporación. Proteger del calor.

**Ejemplos de respuestas de pacientes a las toallitas de glicopirronio**

Los siguientes ejemplos muestran los resultados obtenidos en pacientes individuales, es decir, la administración de una cantidad con eficacia terapéutica de glicopirronio para reducir la sudoración, y cómo se puede ajustar para cualquier paciente. Por ejemplo, si un paciente considera que las toallitas tópicas de glicopirronio de la invención proporcionan una reducción aceptable en la sudoración pero experimenta efectos secundarios tales como sequedad de boca, se puede reducir la concentración del glicopirronio en la solución para proporcionar los mejores resultados sin efectos secundarios. Y a la inversa, si la sudoración no se ha reducido a niveles aceptables, se puede aumentar la concentración del glicopirronio en la solución.

El glicopirronio aplicado tópicamente penetra en la piel que recubre las glándulas sudoríparas y funciona como una barrera que impide la hiperestimulación de las glándulas sudoríparas. La eficacia de la invención de glicopirronio tópico depende del nivel de estimulación nerviosa que produce el cerebro de cada individuo, el grosor de la piel que recubre las glándulas sudoríparas y la concentración de glicopirronio. La mayoría de los pacientes pueden gozar de un control eficaz de la sudoración usando la concentración normal de 2 % de glicopirronio; no obstante, se pueden preparar toallitas con concentraciones personalizadas para maximizar los beneficios obtenidos con el tratamiento.

Por lo general, el glicopirronio tópico se debería preparar en una solución de entre el 0,25 % y el 6 % para hacer frente a la variabilidad individual de la penetración en las membranas biológicas.

1. Se le aconsejó a un paciente varón de 35 años con sudoración excesiva en la frente y las ingles, causante un sarpullido facial y una infección fúngica, que probara la invención. El paciente comenzó por una toallita al 1 %. Después de dos semanas, el paciente informó de que las toallitas de glicopirronio le habían dado tan buen resultado que le habían cambiado la vida. Su sudoración en rostro e ingles había mejorado notablemente y, a consecuencia de ello, tanto la infección fúngica crónica en las ingles como el constante sarpullido facial habían mejorado. Era capaz de participar en actividades sociales que antes le hubieran hecho sentirse muy incómodo. El paciente no experimentó efectos secundarios mientras usaba las toallitas de glicopirronio con una concentración del 1 %. El paciente deseaba reducir la sudoración residual. Ahora el paciente usa toallitas de glicopirronio con una concentración del 1,5 % y ha logrado controlar su sudoración de manera satisfactoria. No ha experimentado efectos secundarios de ningún tipo.
2. Un paciente varón de 50 años con sudoración facial excesiva buscaba una alternativa a la terapia oral. El paciente había estado tomando hasta 6 cápsulas de 15 mg al día de propantelina, un anticolinérgico oral. El paciente comenzó por toallitas de glicopirronio con una concentración del 1 % y después pasó a utilizar toallitas de glicopirronio con una concentración del 2 % y, por último, toallitas de glicopirronio con una concentración del 3 %. Las toallitas de glicopirronio con una concentración del 3 % proporcionaron al paciente un control casi absoluto de su sudoración facial. El paciente no experimentó efectos secundarios mientras usaba las toallitas de glicopirronio con una concentración del 3 %. El paciente solo usa propantelina oral de manera ocasional.
3. Un varón de 40 años, aquejado de sudoración excesiva en rostro y cuero cabelludo comenzó usando en la cara toallitas de glicopirronio con una concentración del 1 %. Fue capaz de controlar su sudoración facial. Llegado el momento de volver a encargarse de más toallitas de glicopirronio con una concentración del 1 %, preguntó si existía algún modo más eficaz para aplicarse la medicación en las partes superior y trasera del cuero cabelludo. La toallita no le permitía penetrar entre los cabellos para aplicar la medicación directamente en el cuero cabelludo. Se le proporcionó una solución al 1 % de glicopirronio en agua y etanol en un envase dosificador de aerosol. El paciente usa el aerosol para aplicarse la solución de glicopirronio en el cuero cabelludo. La solución de glicopirronio al 1 % en un bote de aerosol con dosificador logró reducir de manera satisfactoria la sudoración en el cuero cabelludo. El paciente también usa toallitas de glicopirronio con una concentración del 1 % para controlar el rubor facial. El paciente no ha experimentado efectos secundarios de ningún tipo con la aplicación tópica de glicopirronio.

**Bibliografía**

1. Hays, L. L. (1978). "The Frey syndrome: a review and double blind evaluation of the topical use of a new anticholinergic agent." *Laryngoscope* 88 (11): 1796 – 824.
2. Hays, L. L., Novack, A. J., y col. (1982). "The Frey syndrome: a simple, effective treatment."

*Otolaryngol Head Neck Surg* 90 (4): 419 – 25.

3. Abell, E. y Morgan K. (1974). "The treatment of idiopathic hyperhidrosis by glycopyrronium bromide and tap water iontophoresis." *Br J Dermatol* 91 (1): 87 – 91.
- 5 4. Ali-Melkkila, T., Kaila, T., y col. (1989). "Glycopyrrolate: pharmacokinetics and some pharmacodynamic findings." *Acta Anaesthesiol Scand* 33 (6): 513 – 7.
- 10 5. Atkin, S. L. y Brown, P. M. (1996). "Treatment of diabetic gustatory sweating with topical glycopyrrolate cream." *Diabet Med* 13 (5): 493 – 4.
6. Berrios, R J. y Quinn, P. D. (1986). "Frey's syndrome: complication after orthognathic surgery." *Int J Adult Orthodon Orthognath Surg* 1 (3): 219 – 24.
- 15 7. Bronshvag, M. M. (1978). "Spectrum of gustatory sweating, with especial reference to its presence in diabetics with autonomic neuropathy." *Am J Clin Nutr* 31 (2): 307 – 9.
8. May, J. S. y McGuirt, W. F. (1989). "Frey's syndrome: treatment with topical glycopyrrolate." *Head Neck* 11 (1): 85 – 9.
- 20 9. Rautakorpi, P., Manner, T., y col. (1998). "Pharmacokinetics and oral bioavailability of glycopyrrolate in children." *Pharmacol Toxicol* 83 (3): 132 – 4.
- 25 10. Seukeran, D. C. y Hightet, A. S. (1998). "The use of topical glycopyrrolate in the treatment of hyperhidrosis." *Clin Exp Dermatol* 23 (5): 204 – 5.
11. Shaw, J. E., Abbott, C. A., y col. (1997). "A randomised controlled trial of topical glycopyrrolate, the first specific treatment for diabetic gustatory sweating." *Diabetologia* 40 (3): 299 – 301.
- 30 12. Sheehy, T. W. (1991). "Diabetic gustatory sweating." *Am J Gastroenterol* 86 (10): 1514 – 7.
13. Stern, L. M. (1997). "Preliminary study of glycopyrrolate in the management of drooling." *J Paediatr Child Health* 33 (1): 52 – 4.
- 35 14. Stuart, D. D. (1978). "Diabetic gustatory sweating." *Ann Intern Med* 89 (2): 223 – 4.
15. Urman, J. D. y Bobrove, A. M., (1999). "Diabetic gustatory sweating successfully treated with topical glycopyrrolate: report of a case and review of the literature." *Arch Intern Med* 159 (8): 877 – 8.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Una toallita que contiene una cantidad de glicopirronio en solución, para aplicación tópica de una cantidad con eficacia terapéutica de glicopirronio, que resulta útil para reducir la sudoración en humanos, siendo la cantidad de glicopirronio en la solución superior al 0,25 % y no mayor del 6 % y la toallita está compuesta de rayón y polipropileno.
2. La toallita de la reivindicación 1, en la que dicha solución es una solución de etanol.
- 10 3. La toallita de la reivindicación 2, en la que dicha solución es una solución de etanol de entre el 5 % y el 66 %.
4. La toallita de la reivindicación 3, en la que dicha solución es una solución de etanol al 32 %.
- 15 5. La toallita de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que dicha cantidad de glicopirronio en la solución es del 1 %, 2 % o 3 %.
- 20 6. La toallita de la reivindicación 1, en la que dicha cantidad de glicopirronio en la solución es de al menos 2,5 miligramos y no supera los 60 miligramos.
7. La toallita de la reivindicación 6, en la que la proporción de rayón y polipropileno es de 75:25 en peso.
- 25 8. La toallita de la reivindicación 6 o 7, que contiene aproximadamente 1 ml de una solución de 2 % de glicopirronio / 32 % de etanol para su aplicación tópica, que resulta útil para reducir la sudoración en humanos.
- 30 9. Un envase que contiene múltiples toallitas de la reivindicación 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7.
10. El envase de la reivindicación 9, que además comprende una tapa que se puede abrir y cerrar con facilidad y sirve para impedir la evaporación cuando se cierra.
- 35 11. El uso de una cantidad de glicopirronio en solución, en la fabricación de una toallita para la aplicación tópica en cualquier parte del cuerpo humano en la que se desee reducir la sudoración, a excepción de las membranas mucosas, siendo la cantidad de glicopirronio en la solución superior al 0,25 % y no mayor del 6 %, y estando la toallita compuesta de rayón y polipropileno.
- 40 12. Un procedimiento para preparar un envase de toallitas que contiene una solución de glicopirronio al 2 %, que comprende las siguientes etapas:
- 45 a. mezclar 66,7 ml de agua destilada y 33,3 ml de etanol al 95 % para formar una solución de etanol;
- b. añadir 2 gramos de glicopirronio en polvo a dicha solución de etanol y remover hasta que se disuelva por completo;
- c. ajustar el nivel de pH de dicha solución de glicopirronio a un valor de 4,0 con ácido clorhídrico;
- d. verter de 30 a 36 ml de dicha solución de glicopirronio sobre la toallita situada en la parte superior de un envase de 30 toallitas de rayón / polipropileno; y
- e. cubrir el envase con una tapa con sistema de cierre.