

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 671 874**

51 Int. Cl.:

A61F 13/00	(2006.01)
A61K 8/49	(2006.01)
A61Q 15/00	(2006.01)
A61K 8/02	(2006.01)
A61K 9/00	(2006.01)
A61K 47/10	(2007.01)
A61K 47/32	(2006.01)
A61K 31/40	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.10.2008 PCT/US2008/011907**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **23.04.2009 WO09051818**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.10.2008 E 08839892 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.04.2018 EP 2200550**

54 Título: **Formulaciones tópicas de glicopirrolato**

30 Prioridad:

18.10.2007 US 960887 P

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

11.06.2018

73 Titular/es:

**ROSE U, LLC (100.0%)
1539 Walnut Drive
Palo Alto, CA 94303, US**

72 Inventor/es:

**JOHNSTON, MICHAEL y
HOULDEN, ROBERT, JAMES**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 671 874 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

Formulaciones tópicas de glicopirrolato

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a formulaciones tópicas que comprenden un compuesto de glicopirrolato. En particular, la presente invención se refiere a formulaciones tópicas envasadas individualmente que comprenden un compuesto de glicopirrolato y a métodos de preparación del mismo. Estas formulaciones se usan particularmente para aliviar la hiperhidrosis en un mamífero que padece el síntoma.

Antecedentes de la invención

10 La hiperhidrosis es un trastorno caracterizado por sudoración excesiva, es decir, sudoración superior a la requerida para la regulación de la temperatura corporal, que se produce en hasta 1% de la población, siendo las mujeres el grupo predominante afectado por esta afección. La sudoración excesiva asociada con la hiperhidrosis puede ocurrir en las manos (hiperhidrosis palmar), en las axilas (hiperhidrosis axilar) o en los pies (hiperhidrosis plantar). La causa subyacente de la hiperhidrosis primaria, esto es, la hiperhidrosis idiopática, no se comprende completamente, pero se cree ampliamente que está implicado un sistema nervioso simpático hiperactivo, ya que se sabe que la sudoración
15 generalmente está bajo el control del sistema nervioso simpático. La hiperhidrosis secundaria se puede distinguir de la hiperhidrosis primaria como debida a un trastorno de la tiroidea o la glándula pituitaria, diabetes mellitus, tumores, gota, menopausia o ciertos fármacos.

20 Independientemente de su causalidad, muchos pacientes afectados con hiperhidrosis experimentan una clara reducción en la calidad de vida. Las víctimas pueden sentir una pérdida de control porque la transpiración puede ocurrir independientemente de la temperatura y, a veces, del estado emocional. Sin embargo, la ansiedad con frecuencia puede agravar la situación en muchos pacientes. Se sabe que otros factores juegan un papel; por ejemplo, ciertos alimentos y bebidas, nicotina, cafeína y olores también pueden desencadenar una respuesta.

25 La hiperhidrosis puede tener un impacto severo en la calidad de vida y puede interferir con la realización de actividades rutinarias. Quizás una de las consecuencias más graves de la hiperhidrosis se observa en el trabajo y en los contextos sociales. Los pacientes con hiperhidrosis palmar tienen las manos empapadas y húmedas que a veces interfieren con el agarre de los objetos. Muchos pacientes con hiperhidrosis palmar también consideran que es difícil estrechar la mano, ya que un apretón de manos puede dejar la palma de la otra persona muy húmeda, una sensación que la mayoría de la gente considera desagradable. Aquellos que sufren de hiperhidrosis axilar sudan profusamente de sus axilas causando que se manchen la ropa poco después de vestirse. Estas manifestaciones de hiperhidrosis colocan a los que padecen
30 esta afección en una grave desventaja en muchas situaciones sociales y profesionales.

Además, la sudoración excesiva asociada con la hiperhidrosis impide la realización de muchas actividades rutinarias. Las manos sudorosas obstaculizan gravemente actividades como conducir, realizar pruebas y simplemente agarrar objetos. Además, muchas carreras y situaciones sociales presentan desafíos para quienes padecen hiperhidrosis. Por ejemplo, la sudoración excesiva de las manos puede ser una condición debilitante porque las manos de un individuo
35 están mucho más expuestas en actividades sociales y profesionales que cualquier otra parte del cuerpo. De este modo, muchas personas con esta afección pueden sentirse limitadas en su elección de profesiones e interacciones sociales. Por ejemplo, tales individuos pueden ser incapaces de manipular materiales sensibles a la humedad (papel, etc.) y son reacios a dar la mano. Otros pacientes eligen minimizar o evitar el contacto social.

40 Hay varios tratamientos disponibles actualmente para el tratamiento de la hiperhidrosis; sin embargo, todos los tratamientos implican desventajas particulares para algunos pacientes.

Se encuentra disponible un procedimiento quirúrgico conocido como simpatectomía torácica endoscópica o ETS en el que los nervios simpáticos seleccionados o los ganglios nerviosos en el pecho se cortan o se queman, destruyendo de este modo por completo su capacidad de transmitir impulsos. Alternativamente, estos nervios se pueden sujetar, ofreciendo de este modo la posibilidad de reversión del procedimiento. Sin embargo, este procedimiento a menudo
45 causa anhidrosis desde la mitad del pecho hacia arriba, lo que a su vez es una afección inquietante para muchos pacientes. Otros inconvenientes importantes del procedimiento incluyen la disfunción termorreguladora (Goldstein, 2005), el miedo y el estado de alerta reducidos (Teleranta, Pohjavaara, et al 2003, 2004) y la abrumadora incidencia de hiperhidrosis compensadora. Muchos pacientes encuentran que la hiperhidrosis compensadora resultante es peor que la condición inicial. Además, los riesgos generales normalmente asociados con la cirugía de tórax son concomitantes
50 con este procedimiento.

Otro tratamiento quirúrgico es la succión de las glándulas sudoríparas, que es un procedimiento modificado a partir de la liposucción. Realizado de forma ambulatoria con anestesia local, las glándulas sudoríparas se eliminan permanentemente. Para realizar este procedimiento, las glándulas sudoríparas y las axilas se ablandan primero y se anestesian con una solución especial. Después de un corto período de tiempo, las glándulas sudoríparas se pueden
55 eliminar mediante aspiración de manera similar a la liposucción.

Los antitranspirantes son otro curso de tratamiento para la hiperhidrosis. El agente antitranspirante más eficaz parece ser 20 a 25% de cloruro de aluminio en 70 a 90% de alcohol, aplicado por la noche, 2 a 3 veces por semana. El cloruro de aluminio es el agente activo encontrado en una serie de productos antitranspirantes comunes, incluidos Drysol®, Maxim®, Odaban® y Driclor®. Sin embargo, los pacientes con hiperhidrosis generalmente necesitan una concentración mucho más alta que la que se encuentra en los productos ordinarios disponibles comercialmente. Además, incluso una solución de cloruro de aluminio al 15% o superior generalmente toma alrededor de una semana de uso nocturno para detener la sudoración, con un seguimiento de una o dos aplicaciones nocturnas por semana para mantener los resultados. Si bien las soluciones de cloruro de aluminio pueden ser eficaces, algunas personas no pueden tolerar la irritación que causa este agente en algunos usuarios. Además, la solución generalmente no es eficaz para la hiperhidrosis palmar (mano) y plantar (pie).

Las inyecciones de la toxina botulínica (toxina botulínica tipo A (marca registrada como Botox®)) también se han usado para desactivar las glándulas sudoríparas. Los efectos pueden durar de 4 a 9 meses dependiendo del sitio de inyecciones. Para algunos pacientes, se puede requerir anestesia apropiada para la reducción del dolor asociado con las inyecciones en la mano y el pie. El uso del procedimiento para tratar la sudoración de las axilas ha sido aprobado por la FDA. Sin embargo, esta toxina es uno de los venenos más letales conocidos, interfiriendo con el efecto del neurotransmisor acetilcolina en las sinapsis y potencialmente llevando a la parálisis progresiva de todos los músculos del cuerpo, incluyendo los músculos respiratorios en dosis más altas que las usadas para el tratamiento de la hiperhidrosis. Otro inconveniente es el costo de este tratamiento que debe repetirse a intervalos regulares.

Otro método de tratamiento es la iontoforesis que consiste en la aplicación de corriente eléctrica de baja intensidad (15-18 mA), suministrada por un generador de D/C, a las palmas y/o plantas sumergidas en una solución de electrolito. A medida que la corriente baja pasa a través de un área afectada, los minerales en el agua obstruyen las glándulas sudoríparas, lo que limita la cantidad de sudor liberado. El procedimiento debe repetirse regularmente, inicialmente en sesiones de 20 minutos varias veces por semana, con un alargamiento gradual del intervalo entre tratamientos de 1 a 2 semanas. Los resultados pueden variar; muchos pacientes, que padecen hiperhidrosis leve o moderada, están satisfechos con el método, mientras que otros pueden considerar que este procedimiento consume demasiado tiempo o es ineficiente, y comparablemente costoso. Además, este procedimiento es difícil de aplicar al área axilar, y no es apropiado para su uso en la hiperhidrosis difusa de la cara o la región del tronco/muslo. Además, se ha encontrado que este procedimiento es doloroso para algunos pacientes.

Hay varios fármacos actualmente en uso con diversos grados de éxito. Se ha demostrado que una clase de fármacos anticolinérgicos reduce la hiperhidrosis. Estos fármacos incluyen Ditropan® (nombre genérico: oxibutinina), que para algunos pacientes causa una cantidad inaceptable de somnolencia y boca seca; se han usado también otros agentes anticolinérgicos menos eficaces, incluido el bromuro de propantelina (Probanthine®) y benztropina (Cogentin®). También se ha probado una clase diferente de fármacos que funcionan como betabloqueadores, pero estos agentes no parecen ser tan eficaces.

El glicopirrolato es una amina cuaternaria del grupo anticolinérgico muscarínico. El glicopirrolato se ha usado en el tratamiento de una variedad de afecciones que incluyen diarrea (las Patentes de los Estados Unidos Nos. 6,214,792 y 5,919,760), incontinencia urinaria (las Patentes de los Estados Unidos Nos. 6,204,285 y 6,063,808), y ansiedad (la Patente de los Estados Unidos No. 5,525,347). Adicionalmente, la Patente de los Estados Unidos No. 5,976,499 describe un método de diagnóstico de la fibrosis quística en un paciente mediante, en parte, estimular la producción de sudor a través de la inyección de una solución de glicopirrolato en un paciente.

El glicopirrolato también se ha usado previamente para el tratamiento de la hiperhidrosis en una base no comercializable, pero como se describe a continuación, estas aplicaciones de glicopirrolato carecen de las ventajas de la presente invención.

Abell et al., *British Journal of dermatology* 91: 87-91 (1974), describen un método de tratamiento de la hiperhidrosis que incluye el uso de glicopirrolato en soluciones para iontoforesis. También se ha descrito una solución acuosa al 0.5% de glicopirrolato aplicada al cuero cabelludo y la frente para el tratamiento de la hiperhidrosis en Seukeran et al., *Clinical and Experimental Dermatology*, 23: 204-205 (1998).

La Patente de los Estados Unidos No. 6,433,003 de Bobrove describe el uso tópico de aproximadamente 0.25 a aproximadamente 6% de glicopirrolato en forma de una loción para el tratamiento de la hiperhidrosis.

La Patente de los Estados Unidos No. 7,060,289 de Wassenaar describe un recipiente sellable que contiene 30 almohadillas de rayón/polipropileno que comprenden 2% de glicopirrolato. Esta formulación de glicopirrolato no es propicia para la facilidad de uso y la fácil portabilidad, por ejemplo, en un bolso o maletín o en el bolsillo de un individuo, ya que un contenedor grande sería voluminoso e incómodo de transportar de forma rutinaria. Adicionalmente, la apertura repetida del recipiente sellable de la Patente de los Estados Unidos No. 7,060,289 daría lugar, con el tiempo, a la evaporación de la solución en etanol usada en la formulación de glicopirrolato y a un cambio posterior en la concentración del glicopirrolato. Adicionalmente, la exposición continua de la formulación de glicopirrolato de la Patente de los Estados Unidos No. 7,060,289 al aire también daría como resultado, con el tiempo, la degradación del ingrediente activo.

El documento US 2006/0165765 A1 describe una almohadilla que contiene una solución de glicopirrolato al 2%. La solución además comprende ácido clorhídrico. Los inventores han descubierto que dicha solución puede ser inestable y también podría tener problemas con la solubilidad.

5 Teniendo en cuenta los inconvenientes en términos de eficacia y conveniencia de las formas de tratamiento disponibles actualmente para la hiperhidrosis, sigue existiendo la necesidad de una formulación eficaz, conveniente y fácil de usar para la reducción de la sudoración causada en situaciones cotidianas que pueden exacerbar la hiperhidrosis en los que sufren de esta condición.

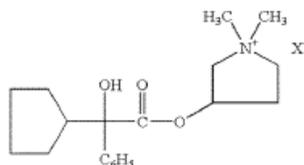
Breve resumen de la invención

10 Para llegar a formulaciones de glicopirrolato que cumplen los criterios anteriores de eficacia, facilidad de uso y fácil portabilidad, los presentes inventores han ideado una toallita de glicopirrolato empacutada individualmente que es fácil de transportar y usar en un momento dado cuando se requiera. Los presentes inventores han superado problemas asociados con la formulación y el envasado de glicopirrolato, tales como la capacidad de mantener altos niveles del agente activo tras un almacenamiento prolongado, el mantenimiento apropiado de un pH eficaz de las formulaciones y la corrosividad de las formulaciones de muchos materiales de envasado que son comúnmente usado para el empaque individual de artículos tales como toallitas. Como consecuencia, los presentes inventores proporcionan formulaciones tópicas según se necesiten para el tratamiento de la hiperhidrosis.

20 La presente invención proporciona una formulación de glicopirrolato eficaz, conveniente y fácil de llevar para el tratamiento de la hiperhidrosis que se puede usar en una variedad de situaciones en las que es probable que se produzcan factores desencadenantes de la sudoración excesiva asociada con la hiperhidrosis (por ejemplo, antes ocasiones sociales, charlas, entrevistas de trabajo, y similares), así como para la sudoración excesiva que puede resultar de la realización de actividades cotidianas comunes.

25 Un aspecto de la presente invención se refiere a una toallita empacutada individualmente para el tratamiento de la hiperhidrosis que comprende glicopirrolato al 0.25 al 6% p/p, en el que dicha toallita está contenida dentro de una bolsa resistente a las fugas. El glicopirrolato según este aspecto se degrada en menos del 1% cuando se almacena de 0 a 25 °C durante 1 mes, 2 meses, 6 meses o 1 año.

En una realización de este aspecto, la presente invención se refiere a una toallita empacutada individualmente para el tratamiento de la hiperhidrosis que comprende del 0.25 al 6% p/p de un compuesto de glicopirrolato que comprende los que tienen la siguiente fórmula:



30 en la que X⁻ es una sal de contraión farmacéuticamente aceptable; alcohol y agua en una proporción en peso de 40:60 a 60:40, y un agente regulador en una cantidad suficiente para mantener un pH de 3.5 a 6, en la que dicha toallita está contenida dentro de una bolsa resistente a las fugas y la bolsa comprende un revestimiento interno de polietileno lineal de baja densidad (LLDPE).

35 Se prefiere etanol para el alcohol. El glicopirrolato según este aspecto se degrada en menos del 1% cuando se almacena de 0 a 25 °C durante 1 mes, 2 meses, 6 meses o 1 año.

40 En una realización de este aspecto, la presente invención se refiere a una toallita empacutada individualmente para el tratamiento de hiperhidrosis que comprende glicopirrolato a 0.25 a 6% p/p, un alcohol, un agente regulador y agua, en el que dicha toallita está contenida dentro de una bolsa resistente a la fugas y el agente regulador comprende ácido cítrico y citrato de sodio para mantener un pH de 3.5 a 6. En otra realización, el alcohol es etanol y el agente regulador puede comprender ácido cítrico y trometamina para mantener un pH de 3.5 a 6. El pH se mantiene preferiblemente a 4 ± 0.5, o 4 a 5, más preferiblemente a 4.5.

45 En otra realización de este aspecto, la presente invención se refiere a una toallita empacutada individualmente para el tratamiento de hiperhidrosis que comprende glicopirrolato a 0.25 a 6% p/p, un alcohol, un agente regulador y agua, en la que dicha toallita está contenida dentro de una bolsa resistente a las fugas y el etanol y el agua están en la proporción en peso de 40:60 a 60:40. El alcohol es preferiblemente etanol y la proporción en peso de etanol a agua es preferiblemente de 60:40.

En otra realización de este aspecto, la presente invención se refiere a una toallita empacutada individualmente para el tratamiento de hiperhidrosis que comprende glicopirrolato a 0.25 a 6% p/p, un alcohol, un agente regulador y agua, en el

que dicha toallita está contenida dentro de una bolsa resistente a las fugas y en la que el alcohol, preferiblemente etanol, está presente en una cantidad de 53.7 a 57.3% p/p, el agente regulador está en la cantidad de 0.2 a 0.5% p/p y el agua se añade al 100% p/p.

5 Otro aspecto de la presente invención se refiere a una toallita empaquetada individualmente para el tratamiento de la hiperhidrosis que comprende glicopirrolato al 0.25 al 6% p/p, en la que dicha toallita está contenida dentro de una bolsa resistente a las fugas, que comprende además un alcohol, un agente regulador, agua, un sistema polimérico que comprende un polímero hidrófobo en combinación con un polímero hidrófilo. El alcohol es preferiblemente etanol y el sistema polimérico preferiblemente comprende una polivinilpirrolidona y un copolímero de éster butílico de polivinilmetiléter/anhídrido maleico. El glicopirrolato según la presente invención de este aspecto se degrada en menos del 1% cuando se almacena de 0 a 25 °C durante 1 mes, 2 meses, 6 meses o 1 año.

10 En una realización de este aspecto, la presente invención se refiere a una toallita empaquetada individualmente para el tratamiento de la hiperhidrosis que comprende glicopirrolato al 0.25 al 6% p/p, conteniendo dicha toallita dentro de una bolsa resistente a las fugas, que comprende además etanol, un agente regulador, agua, una polivinilpirrolidona y un éster butílico de copolímero de polivinilmetiléter/anhídrido maleico, en la que la bolsa comprende un revestimiento interno de polietileno lineal de baja densidad (LLDPE).

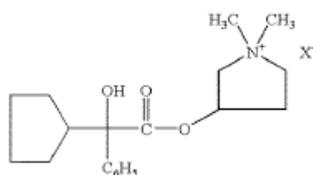
15 En otra realización de este aspecto, la presente invención se refiere a una toallita empaquetada individualmente para el tratamiento de hiperhidrosis que comprende glicopirrolato al 0.25 al 6% p/p, en la que dicha toallita está contenida dentro de una bolsa resistente a las fugas, que comprende además etanol, un agente regulador, agua, una polivinilpirrolidona y un éster butílico de copolímero de polivinilmetiléter/anhídrido maleico, en la que el agente regulador comprende ácido cítrico y citrato de sodio para mantener un pH de 3.5 a 6. En otra realización, el agente regulador puede comprender ácido cítrico y trometamina para mantener un pH de 3.5 a 6. El pH se mantiene preferiblemente a 4 ± 0.5 o 4 a 5, más preferiblemente a 4.5.

20 En otra realización de este aspecto, la presente invención se refiere a una toallita empaquetada individualmente para el tratamiento de hiperhidrosis que comprende glicopirrolato al 0.25 al 6% p/p, conteniendo dicha toallita dentro de una bolsa resistente a las fugas, que comprende además etanol, un agente regulador, agua, una polivinilpirrolidona y un éster butílico de copolímero de polivinilmetiléter/anhídrido maleico, en la que el etanol y el agua están en la proporción en peso de 50:50 a 60:40. En otra realización, el etanol está presente en una cantidad de 53.7 a 57.3% p/p, el agente regulador está en la cantidad de 0.2 a 0.5% p/p, la polivinilpirrolidona está en la cantidad de 4% p/p, el éster butílico del copolímero de polivinilmetiléter/anhídrido maleico está en la cantidad de 0.25% p/p y el agua se añade al 100% p/p.

25 La presente solicitud también describe un método para aliviar la hiperhidrosis en un mamífero que comprende la administración tópica de una toallita empaquetada individualmente según las diversas realizaciones de la presente invención, en un área del cuerpo de tal manera que la hiperhidrosis se reduce sustancialmente.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método de preparación de una toallita empaquetada individualmente para el tratamiento de la hiperhidrosis que comprende las etapas de:

35 (a) poner en contacto una toallita con una solución que comprende 0.25 a 6% p/p hasta que esté húmeda, en la que el compuesto de glicopirrolato comprende aquellos que tienen la siguiente fórmula:



40 en la que X⁻ es una sal de contraión farmacéuticamente aceptable; en la que la solución comprende además alcohol y agua en una proporción en peso de 40:60 a 60:40, y un agente regulador en una cantidad suficiente para mantener un pH de 3.5 a 6; y (b) sellar la toallita de la etapa (a) en una bolsa resistente a las fugas. En este aspecto, la bolsa comprende preferiblemente un revestimiento interno de polietileno lineal de baja densidad (LLDPE).

45 En una realización de este aspecto, la solución puede comprender además etanol, un agente regulador y agua. El agente regulador puede comprender preferiblemente ácido cítrico y citrato de sodio para mantener un pH de 3.5 a 6. El agente regulador puede comprender preferiblemente ácido cítrico y trometamina para mantener un pH de 3.5 a 6. El pH preferiblemente se mantiene a 4 a 5, o de 4 a 5, más preferiblemente a 4.5. Además, el etanol y el agua están preferiblemente en la proporción en peso de 40:60 a 60:40. La proporción en peso de 60:40 es más preferida. En otra realización de este aspecto, el etanol está presente en una cantidad de 53.7 a 57.3 % p/p, y el agente regulador está en una cantidad de 0.2 a 0.5% p/p, con agua añadida al 100% p/p.

5 En otra realización de este aspecto, la solución comprende además una polivinilpirrolidona y un éster butílico de copolímero de polivinilmetiléter/anhídrido maleico, además del etanol, el agente regulador y el agua. Preferiblemente, la bolsa comprende un revestimiento interno de polietileno lineal de baja densidad (LLDPE), y el agente regulador comprende ácido cítrico y citrato de sodio o ácido cítrico y trometamina para mantener un pH de 3.5 a 6. El pH se mantiene preferiblemente a 4 a 5, o de 4 a 5, más preferiblemente a 4.5. Además, el etanol y el agua están preferiblemente en la proporción en peso de 50:50 a 60:40. La proporción en peso de 60:40 es más preferida. El etanol está presente preferiblemente a 53.7 a 57.3% p/p, el agente regulador está a 0.2 a 0.5% p/p, la polivinilpirrolidona está al 4% p/p, y el éster butílico del copolímero polivinilmetiléter/anhídrido maleico está en 0.25% p/p, con agua que se añade al 100% p/p.

10 Breve descripción de las figuras

15 La figura 1 ilustra los materiales del paquete usados en la presente invención. En particular, la figura 1A ilustra ejemplos de los materiales usados para envasar las presentes formulaciones de glicopirrolato en bolsas. La muestra que se muestra en el lado izquierdo tiene un revestimiento de polietileno lineal de baja densidad (LLDPE) y las otras dos muestras tienen un revestimiento de BAREX. La figura 1B ilustra las interacciones del paquete con las formulaciones según la presente invención.

20 La figura 2 ilustra la extensión de la cobertura de las toallitas dosificadas con una cantidad de solución que es 60% de la capacidad total. En particular, la figura 2A ilustra la extensión de la cobertura en una toallita representativa después de 40 días de almacenamiento en una bolsa sellada. La figura 2B ilustra la extensión de la cobertura en una toallita representativa después de que se ha aplicado presión a una toallita contenida dentro de una bolsa, examinada inmediatamente después de la aplicación de presión.

25 La figura 3 ilustra la dosis administrada a las palmas como una función de la cantidad de formulación en una toallita para dos tamaños diferentes de toallitas. En particular, la figura 3A ilustra la dosis administrada a las palmas de dos toallitas de diferentes tamaños de 6"x 4" y 4"x 4". La figura 3B ilustra la dosis administrada a las palmas de dos toallitas de diferentes tamaños, 6"x 3.75" y 4" x 3.75", cada una de las cuales tiene respectivamente dos espesores diferentes de 53 g/m² y 69 g/m².

La figura 4 ilustra la penetración en la piel de glicopirrolato en el medio receptor a través de la piel de espesor dividido. Los puntos de datos representan la cantidad promedio de glicopirrolato (n = 7).

La figura 5 ilustra la solubilidad del glicopirrolato a 5 °C.

30 La figura 6 ilustra un pH de las soluciones de base y de la toallita frente a la proporción de solución reguladora para las formulaciones de soluciones etanólicas (ES) (arriba) y EPX™ (parte inferior).

La figura 7 ilustra los resultados de robustez en húmedo de las formulaciones que tienen diferente nivel de éster butílico de copolímero de polivinilmetiléter/anhídrido maleico (PVM/MA) y polivinilpirrolidona.

La figura 8A ilustra fotos de la película de EPX seca obtenida por las formulaciones EPX con y sin povidona K90 dobladas a un diámetro de 4.7 cm. La figura 8B ilustra la liberación de agua de películas secas de la solución base.

35 La figura 9 ilustra una toallita doblada y una bolsa según la presente invención. La toallita tendría tres dobleces en una dirección con un pliegue central final en la otra dirección, como se muestra en la figura 9.

La figura 10 ilustra un pH aparente de las formulaciones ES y EPX según el ejemplo 7 a 20-25 °C.

40 La figura 11 ilustra los resultados de ensayos clínicos medidos por HDSS para las presentes formulaciones ES y EPX. En particular, la figura 11A ilustra las puntuaciones promedio de HDSS para las formulaciones ES y la figura 11B ilustra las puntuaciones promedio de HDSS para las formulaciones EPX.

La figura 12 ilustra los resultados de ensayos clínicos medidos por análisis gravimétrico para las presentes formulaciones ES y EPX. En particular, la figura 12A ilustra el análisis gravimétrico para las formulaciones ES y la figura 12B ilustra el análisis gravimétrico para las formulaciones EPX.

Descripción detallada de la invención

45 Definiciones

Como se usa en este documento, la frase "empaquetado individualmente" indica que solo un artículo está empaquetado en un paquete particular.

Como se usa en este documento, el término "toallita" se refiere a una pieza de material que se puede aplicar por vía tópica. La toallita puede estar hecha de cualquier material apropiado, tal como, por ejemplo, material no tejido, material

de papel, material tejido, material tricotado, material con pelo insertado, material unido por costura que incorpora hilos o filamentos de unión, o material tratado con fieltro mediante molienda en húmedo.

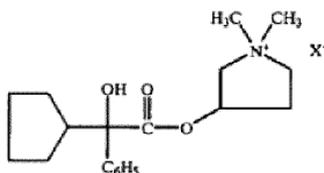
Como se usa en este documento, el término "bolsa" se refiere a una estructura que define un espacio discreto en el que se puede insertar una toallita/almohadilla.

- 5 Como se usa en este documento, las frases "solución simple" o "solución etanólica" se refieren a soluciones basadas en alcohol/agua que no incluyen un sistema de polímero que comprende un polímero hidrófobo en combinación con un polímero hidrófilo.

- 10 Las frases "solución etanólica" o "solución en etanol" se usan particularmente en este documento para referirse a soluciones basadas en etanol/agua, pero no se limita a referirse únicamente a las soluciones basadas en etanol/agua. Se puede usar para referirse a las soluciones simples.

Como se usa en este documento, la frase "solución de base" se refiere a las soluciones que comprenden un compuesto de glicopirrolato como un ingrediente activo que se pone en contacto con una toallita para preparar las formulaciones de toallitas envasadas individualmente según la presente invención.

Como se usa en este documento, la frase "compuesto de glicopirrolato" significa un compuesto de la fórmula:



- 15 en la que X⁻ es una sal de contraión farmacéuticamente aceptable. La frase "compuesto de glicopirrolato" como se usa en este documento también se refiere a análogos de glicopirrolato capaces de inhibir la hiperhidrosis en los que la estructura química ha sido modificada para introducir, modificar y/o eliminar una o más funcionalidades de la estructura. Por ejemplo, tal modificación puede dar como resultado la eliminación de una funcionalidad OH, la introducción de una funcionalidad amina, la introducción de una funcionalidad halo, y similares. En la medida en que los análogos de glicopirrolato son capaces de inhibir la hiperhidrosis, están abarcados por la definición de "compuesto de glicopirrolato".
- 20

- Como se usa en este documento, la frase "sal de contraión farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales que retienen la efectividad biológica y las propiedades del compuesto de glicopirrolato de la presente invención, que no son biológicamente o de otro modo indeseables y que llevan una carga aniónica. Los compuestos de glicopirrolato de esta invención forman sales en virtud de la presencia del amonio cuaternario sobre el mismo.
- 25

Como se usa en este documento, el término "tratamiento" se refiere al proceso de producir un efecto sobre la actividad biológica, la función, la salud o el estado de un organismo en el que tal actividad se mantiene, mejora, disminuye o aplica de manera coherente con la salud general y el bienestar del organismo.

- 30 Se observa que, como se usa en la presente solicitud que incluye esta memoria descriptiva y las reivindicaciones, las formas singulares "un", "uno" y "el" incluyen referencias plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

- Además, se observa que, tal como se usa en la presente solicitud que incluye esta memoria descriptiva y las reivindicaciones, el intervalo de valores, tales como intervalos de concentración, intervalos de porcentajes o intervalos de relaciones, se entiende de manera que cada valor intermedio, al décimo de la unidad del límite inferior, a menos que el contexto dicte claramente lo contrario, entre el límite superior e inferior de ese intervalo y cualquier otro valor establecido o intermedio en ese intervalo establecido, está abarcado dentro del tema descrito. Los límites superior e inferior de estos intervalos más pequeños pueden incluirse independientemente en los intervalos más pequeños, y tales realizaciones también están comprendidas dentro de la presente invención, sujetas a cualquier límite específicamente excluido en el intervalo establecido. Cuando el rango indicado incluye uno o ambos límites, los intervalos que excluyen uno o ambos de los límites incluidos también se incluyen en la presente invención.
- 35
- 40

- Además, con el fin de comprender mejor las presentes enseñanzas y de ninguna manera limitar el alcance de las enseñanzas, a menos que se indique lo contrario, todos los números que expresan cantidades, porcentajes o proporciones y otros valores numéricos usados en la memoria descriptiva y las reivindicaciones se debe entender como modificado en todos los casos por el término "aproximadamente". De acuerdo con lo anterior, a menos que se indique lo contrario, los parámetros numéricos establecidos en la siguiente memoria descriptiva y las reivindicaciones son aproximaciones que pueden variar dependiendo de las propiedades deseadas que se pretende obtener. Como mínimo, cada parámetro numérico se debe interpretar al menos a la luz del número de dígitos significativos informados y mediante la aplicación de técnicas de redondeo ordinarias.
- 45

A menos que se defina lo contrario, todos los demás términos técnicos y científicos usados en este documento tienen el mismo significado que entiende comúnmente un experto habitual en la técnica a la que pertenece la presente invención.

Realizaciones preferidas

Formulaciones de toallita de glicopirrolato

- 5 En una realización preferida de la presente invención, las formulaciones de toallitas empaquetadas individualmente que comprenden un compuesto de glicopirrolato incluyen formulaciones de toallitas con solución etanólica (ES) y formulaciones de toallitas EPX™. Las formulaciones ES de glicopirrolato contienen una solución basada en alcohol/agua que comprende glicopirrolato, como ingrediente activo, alcohol deshidratado (por ejemplo, etanol) y agua, como un sistema de solventes, y ácido cítrico anhidro y citrato de sodio, como agente regulador. Las formulaciones EPX™ de toallita con glicopirrolato también contienen una solución a base de etanol/agua que comprende glicopirrolato, como ingrediente activo, alcohol deshidratado (por ejemplo, etanol) y agua, como un sistema de solventes, ácido cítrico anhidro y citrato de sodio, como agente regulador, y polivinilpirrolidona y éster butílico de copolímero de polivinilmetiléter/anhídrido maleico (PVM/MA), como un sistema polimérico que comprende un polímero hidrófobo en combinación con un polímero hidrófilo. El sistema de polímero EPX™ está patentado por Tomlinson (Patente de los Estados Unidos No. 6,211,250). La composición cuantitativa de las formulaciones ES y EPX de toallitas se muestran en la tabla 1.

Tabla 1: Composición cuantitativa de las formulaciones ES y EPX.

Ingrediente	ES (% p/p)	EPX (% p/p)
Glicopirrolato	0.25-6	0.25-6
Agua	Hasta 100	Hasta 100
Alcohol	53.71-57.31	53.71-57.31
Ácido cítrico anhidro	0.13-0.14	0.13-0.14
Citrato de sodio	0.09-0.11	0.09-0.11
Polivinilpirrolidona		0.25-6
Éster butílico del copolímero de PVM/MA		

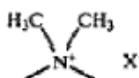
- 20 Para preparar soluciones de base para las formulaciones ES, se añaden ácido cítrico anhidro, citrato de sodio (deshidratado) y glicopirrolato a un recipiente apropiado. A este recipiente, se le añade agua purificada y la mezcla se agita hasta que todos los sólidos se disuelven. Luego se añade alcohol deshidratado al recipiente y la mezcla se agita. Para las soluciones de base de las formulaciones EPX, se añaden ácido cítrico anhidro, citrato de sodio (deshidratado), polivinilpirrolidona y glicopirrolato a un recipiente apropiado. A este recipiente, se le añade agua purificada y la mezcla se agita hasta que todos los sólidos se disuelven. Luego se añade alcohol deshidratado al recipiente y la mezcla se agita. A esta mezcla, se le añade éster butílico de copolímero de PVM/MA y se agita bien hasta que se disuelve completamente.

Una cantidad requerida de las soluciones de base preparadas según el proceso mencionado anteriormente se carga en una bolsa que se ha presellado por tres lados y contiene una toallita doblada. La cantidad se puede medir por peso o volumen. La parte superior de la bolsa abierta está sellada con un sellador de calor.

30 Componentes

1. Ingrediente activo

Un compuesto de glicopirrolato es un ingrediente activo de las formulaciones de toallitas empaquetadas individualmente según la presente invención. Como se define en este documento, el compuesto de glicopirrolato tiene la siguiente fórmula:



35

5 en la que X" es una sal de contraión farmacéuticamente aceptable. La sal de contraión farmacéuticamente aceptable se puede preparar a partir de ácidos inorgánicos y orgánicos. Las sales derivadas de ácidos inorgánicos incluyen, pero no se limitan a, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, fluoruro de hidrógeno, yoduro de hidrógeno, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares. Las sales derivadas de ácidos orgánicos incluyen, pero no se limitan a, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, y similares. Se prefiere el ácido bromhídrico.

10 El bromuro de glicopirronio, concretamente glicopirrolato, tiene el nombre químico de bromuro de 3-[(ciclopentilhidroxifenilacetil) oxi]-1,1-dimetilpirrolidinio. Es anticolinérgico y es menos probable que cruce las membranas lipídicas (esto es, la barrera hematoencefálica), por lo tanto, se esperan menos efectos sobre el CNS. El glicopirrolato tiene una buena tolerabilidad sin efectos secundarios sistémicos o locales significativos. No ocluye la abertura folicular. Además, el glicopirrolato tiene significativamente menos irritación cutánea en comparación con las otras formulaciones tópicas de cloruro de aluminio para el tratamiento de la hiperhidrosis.

15 El compuesto de glicopirrolato es eficaz en un amplio intervalo de dosificación y generalmente se administra en una cantidad terapéuticamente eficaz. Preferiblemente, las soluciones de glicopirrolato, que se ponen en contacto con una toallita, contienen desde aproximadamente 0.25 a aproximadamente 6% p/p y más preferiblemente desde 0.5% a 4% p/p de glicopirrolato. Se entenderá, sin embargo, que la cantidad de glicopirrolato realmente administrada se puede determinar por un médico a la luz de las circunstancias relevantes, incluida la afección que se va a tratar, el compuesto
20 real que se administrará y su actividad relativa, el área que se va a administrar, la respuesta del paciente individual, la severidad de los síntomas del paciente y similares.

El glicopirrolato está fácilmente disponible en el mercado. El glicopirrolato también se puede preparar de la siguiente manera: el ácido α -fenilciclopentaglicólico se esterifica calentando a reflujo con metanol en presencia de ácido clorhídrico y el éster resultante se transesterifica con 1-metil-3-pirrolidinol usando sodio como catalizador. El transester se hace reaccionar luego con bromuro de metilo para dar glicopirrolato. Véase la Patente de los Estados Unidos No. 5,525,347 de Kellner et al. y la Patente de los Estados Unidos No. 2,956,062 de Lunsford et al.

2. Sistema de solventes

Es importante que el glicopirrolato sea soluble en las formulaciones cuando se usa, ya que la administración a la piel es a través de una toallita. Las partículas del ingrediente activo en las formulaciones quedarían atrapadas en la toallita dando como resultado la variación de la dosis.
30

Un sistema de solventes que se usa para la presente invención es un alcohol. Aunque se pueden usar alcoholes seguros para la piel tales como etanol, isopropanol, acetona, etc. para las presentes formulaciones, se encontró que una combinación de etanol y agua era la más preferible para las formulaciones. La combinación de etanol y agua proporciona el ingrediente activo a la piel de una manera cosméticamente aceptable y asegura un secado rápido de las formulaciones, que es importante para tratar la hiperhidrosis. El sistema de solventes de etanol/agua también es preferible porque puede solubilizar las combinaciones de polímeros hidrófilos e hidrófobos en las formulaciones EPX. Un contenido de etanol que es demasiado alto es indeseable debido al efecto de secado en la piel que este podría causar.
35

La solubilidad del glicopirrolato en diversas relaciones de etanol/agua a 5 °C se examinó mediante ensayo de HPLC. Los resultados se muestran en la figura 5. La figura 5 indica que la solubilidad máxima de glicopirrolato en el disolvente de etanol/agua se produce en un intervalo de proporción desde 50:50 a 70:30 y la solubilidad máxima de glicopirrolato fue del 21% p/p.
40

Se identificó una proporción de etanol/agua de 60:40 como la proporción más preferible. En esta proporción, la solubilidad de glicopirrolato es máxima y supera con creces el nivel máximo de fármaco esperado del 6%. 20% de formulaciones de fármacos pudieron realizarse para estudios de toxicología preclínica. Se encontró una proporción mínima etanol/agua de 50:50 para mantener la solubilidad del éster butílico del copolímero PVM/MA.
45

La proporción de 60:40 en las formulaciones finales se considera suficiente para permitir el margen de tolerancia para la solubilidad del polímero, pero sin un secado excesivo de la piel debido a un mayor nivel de etanol. La proporción de etanol a agua es un factor crítico para mantener la solubilidad del glicopirrolato y el éster butílico del copolímero de PVM/MA en las formulaciones. Por lo tanto, cuando se modifica el nivel del ingrediente activo, los niveles de ambos etanol y agua se ajustan para mantener una proporción de 60:40. Las soluciones base para las formulaciones EPX y ES se realizaron con un 20% de glicopirrolato para estudios preclínicos de toxicología sin que se produzca precipitación en la formulación. No es deseable aumentar el etanol/agua por encima de 60:40 ya que esto aumentaría el riesgo de que el etanol seque la piel.
50

3. Agente regulador

Se puede usar para la presente invención cualquier agente regulador que tenga una buena solubilidad en el sistema de solventes de las formulaciones según la presente invención y pueda mantener un pH de aproximadamente 3.5 a aproximadamente 6. Los ejemplos no limitantes del agente regulador incluyen cualquier agente regulador conocido que pueda ser compatible con un compuesto de glicopirrolato, tal como ácido cítrico, citrato de sodio, trometamina, soluciones reguladoras de fosfato, clorhidrato, etc. El agente regulador que comprende ácido cítrico y citrato de sodio o se prefiere el ácido cítrico y la trometamina, siendo más preferida la combinación de ácido cítrico y citrato de sodio. Se encontró que 10 mM de solución reguladora total era un nivel satisfactorio de solución reguladora basado en estudios de estabilidad.

Cuando se usa para las presentes formulaciones, el agente regulador preferiblemente está en la cantidad de aproximadamente 0.2 a aproximadamente 0.5% p/p. Preferiblemente, se añade ácido cítrico anhidro en la cantidad de aproximadamente 0.13 a 0.14% p/p y se añade citrato de sodio (deshidratado) en la cantidad de 0.09 a 0.11% p/p.

El agente regulador mantiene el pH de las formulaciones en aproximadamente 3.5 a aproximadamente 6, preferiblemente en aproximadamente 4 a 5, lo más preferiblemente en 4.5. La velocidad de degradación de glicopirrolato es demasiado alta en las formulaciones con pH > 6.0 con cualquiera de los sistemas de soluciones reguladoras. El ácido cítrico y el citrato de sodio se identificaron como agentes reguladores preferidos para lograr y mantener un rango de pH satisfactorio. Se encontró que el nivel de glicopirrolato cambiaba el pH de las formulaciones. Por lo tanto, la proporción de solución reguladora requerida para alcanzar el pH diana requiere modificación para algunos niveles de glicopirrolato.

Debido al potencial de una mayor degradación de glicopirrolato identificada en los estudios de estabilidad iniciales, el nivel de solución reguladora total se reduce a 10 mM. Este nivel se usó en dos estudios de estabilidad de la formulación final y el cierre del recipiente. Un estudio tenía un pH diana de 4.5, con niveles de fármaco del 2% y 4%. La duración del estudio fue de 1 año a 25 °C y 30 °C y 6 meses a 40 °C. Ambas formulaciones al 2% y al 4% mostraron una estabilidad del fármaco similar y aceptable. La deriva del pH también fue la misma para los dos niveles de glicopirrolato y se encontró aceptable.

El segundo estudio de estabilidad examinó formulaciones de glicopirrolato al 2% a pH 4.0, 5.0 y 5.4 y solución reguladora total tanto 10 mM como 20 mM. Se encontró poca diferencia entre los resultados de los niveles de solución reguladora 10 mM y 20 mM. La estabilidad del glicopirrolato fue satisfactoria a pH 4.0 y 5.0, pero menos satisfactoria a pH 5.4. Por lo tanto, el pH es más preferible a 4.5 ± 0.5 .

La selección de la proporción de solución reguladora apropiada para una formulación de glicopirrolato al 2% para alcanzar el pH deseado se logró representando la proporción de solución reguladora frente al pH para varias formulaciones. Véase la figura 6. Se midieron tanto la solución base como la solución de la toallita (la solución obtenida de una toallita exprimida). A medida que el pH de la solución base disminuyó por debajo de pH 5, se encontró que el pH de la solución de la toallita era mayor que la solución base. Se consideró que el pH de la solución de la toallita era el pH de las formulaciones, ya que este es el material que se aplica a la piel. Por lo tanto, la proporción de solución reguladora se ajustó para alcanzar el pH deseado para la solución de la toallita.

Se encontró que el glicopirrolato era ligeramente ácido y reducía el pH de la formulación. Para la formulación de glicopirrolato al 4%, la diferencia en el pH fue inferior a 0.1, por lo que se utilizó la misma proporción de solución reguladora que la usada para la formulación de glicopirrolato al 2%. Para la formulación EPX al 6% y la solución de base de EPX al 20% (que se requiere para estudios de toxicología preclínica), la proporción de solución reguladora se ajustó ligeramente para alcanzar el pH más preferible de 4.5.

Se llevó a cabo una investigación para determinar la fuente del cambio en el pH entre las soluciones de base y de toallita. La medición del pH y la conductividad de diversas soluciones, que incluyen agua y etanol/agua, indicaron que se extrajo una pequeña cantidad de material iónico de la toallita y causó que el pH de la toallita se regulara a pH 5.

4. Sistema de polímero

El sistema de polímero usado en la presente invención comprende un polímero hidrófobo (por ejemplo, éster butílico de copolímero de PVM/MA) en combinación con un polímero hidrófilo (por ejemplo, polivinilpirrolidona, povidona K-90). Los ejemplos no limitantes del polímero hidrófobo incluyen copolímero de octilacrilamida octilpropanamida acrilato, copolímero de metacrilato de aminoalquilo, copolímero de metacrilato de amonio, copolímero de PVPNA, PVA, éster butílico de copolímero de PVM/MA, goma laca y acrilatos de alquilo y copolímeros de los mismos. Los ejemplos no limitantes del polímero hidrófilo incluyen hidroxipropilmetil celulosa, hidroxipropil celulosa, polivinil pirrolidona (PVP), carbómero, polímero cruzado de PVD/MA decadieno e hidroxipropilgumar y copolímeros de los mismos. El éster butílico del copolímero PVM/MA es el más preferible para el polímero hidrófobo y la polivinilpirrolidona es la más preferible para el polímero hidrófilo en las presentes formulaciones. El éster butílico del copolímero PVM/MA no solo aumenta la resistencia al agua, sino que también no tiene un pH alto y, de este modo, es compatible con el glicopirrolato y es soluble en un sistema de solventes de etanol/agua, mientras que es insoluble solo en agua. La polivinilpirrolidona no solo tiene una excelente resistencia a la fricción, sino que no se ve afectada por el pH y tiene una baja susceptibilidad a los iones. El polímero hidrófobo en combinación con el polímero hidrófilo es una tecnología patentada (EPX) para resistir

la eliminación accidental del ingrediente activo del sitio de aplicación/actividad mediante la mejora de la resistencia a la fricción y al agua.

5 Un aumento del nivel de éster butílico del copolímero de PVM/MA aumenta la resistencia del glicopirrolato a frotarse con un paño húmedo y aumenta su resistencia al agua. Un nivel del 4% es preferible para las presentes formulaciones. La figura 7 muestra los resultados de robustez en húmedo de las formulaciones que tienen diferentes niveles de éster butílico de copolímero de PVM/MA. Por encima de este nivel, las formulaciones son cosméticamente inaceptables y existe un mayor riesgo de reducir la disponibilidad de glicopirrolato para su absorción en la piel.

10 La polivinilpirrolidona, o la povidona K-90, aumenta la flexibilidad de la película seca, reduciendo el riesgo de agrietamiento y formación de escamas. Si la película seca no es flexible, el movimiento normal de la piel puede provocar el descamado de la película y la pérdida del glicopirrolato del sitio de aplicación. Las películas secas EPX se evaluaron mediante microscopía óptica. Las formulaciones EPX se moldearon en láminas de plástico flexibles y se secaron a diversas temperaturas y humedades. Después del secado, las muestras de la lámina de plástico se doblaron alrededor de los cilindros con diversas circunferencias y cada una se inspeccionó en busca de grietas por microscopía óptica. Al comparar el número y el tamaño de las grietas para las muestras que se habían doblado en diversos grados, se pudo determinar la flexibilidad relativa de las diferentes formulaciones. La figura 8A ilustra fotos de la formulación EPX con y sin povidona K90 doblada a un diámetro de 4.7 cm. Con la povidona K90 no hay grietas visibles, pero sin la povidona K90 hay grandes grietas verticales en la película. Incluso cuando la formulación sin povidona K90 se dobló en una cantidad menor (hasta 6.9 cm y 7.9 cm de diámetro), todavía se produjeron grietas en la película, pero se redujeron en número y tamaño a medida que el diámetro aumentaba.

20 Los estudios de liberación de agua indican que la povidona K-90 mejora el transporte de glicopirrolato de la película seca para estar disponible para su absorción en la piel. El nivel preferido para Povidona K-90 es 0.25%. La figura 8B ilustra los resultados de los estudios de liberación de agua. La curva de liberación de agua en la figura 8B también indica que la povidona K-90 puede ayudar en la migración del glicopirrolato de la película a la piel. Las formulaciones con y sin povidona K-90 tuvieron la misma liberación en el punto de tiempo inicial, pero luego tuvieron una liberación ligeramente más rápida en puntos de tiempo posteriores.

5. Conservantes

30 En una realización preferida de la presente invención, las formulaciones de glicopirrolato consisten en una solución en etanol/agua 60:40 y las toallitas se envasan como bolsas selladas de un solo uso. De acuerdo con lo anterior, no se espera que las presentes formulaciones apoyen el crecimiento microbiano y no se requiere conservante. Las tablas 24 y 25 en el ejemplo 10 presentan una MLT (prueba de límites microbianos) y una AET (prueba de eficacia antimicrobiana) realizada sobre las formulaciones EPX de glicopirrolato al 2% y al 4%. Todos los resultados son <10 o no se detectan para todos los organismos y puntos de tiempo.

6. Aditivos opcionales

35 En una realización de la presente invención, las presentes formulaciones pueden comprender uno o más aditivos opcionales tales como humectantes, colorantes, perfumes, etc. En la práctica, cada uno de estos aditivos opcionales debe ser tanto miscible como compatible con el compuesto de glicopirrolato. Los aditivos compatibles son aquellos que no evitan el uso del compuesto de glicopirrolato de la manera descrita en este documento. Los ejemplos no limitantes de los humectantes incluyen propilenglicol, sorbitol, glicerina, etc. Se prefiere propilenglicol. Cuando se incluye, el propilenglicol se puede usar en una cantidad del 2% p/p al 4% p/p.

40 7. Toallita

45 Para una toallita, se usa preferiblemente Tudor 6" AP686 69 g/m². El tamaño de la toallita en forma plana es preferiblemente de aproximadamente 4" -6" x 3.78"-4". En particular, se pueden usar preferiblemente aproximadamente 6" x 4", aproximadamente 6" x 3.78", aproximadamente 5" x 4", aproximadamente 5" x 3.78", aproximadamente 4" x 4", o aproximadamente 4" x 3.78". Como doblada, preferiblemente se usa 1.5" x 2" ± 0.125" o 1.5" x 1.875" ± 0.125". La toallita tiene tres pliegues a lo largo del lado largo, luego a la mitad en la otra orientación durante la inserción en una bolsa laminada como se muestra en la figura 2C, la cual se ha presellado en tres lados.

8. Bolsa

50 La bolsa usada en la presente invención es resistente a las fugas. Preferiblemente, comprende un revestimiento interno de polietileno lineal de baja densidad (LLDPE). El laminado tiene la composición, Glenroy: 0.48 mil PET/0.75 mil LDPE/0.285 mil Foil/0.75 mil CRC-1/1.50 mil LLPDEF. El tamaño de la bolsa no está limitado, pero se prefiere 2.375" x 3.5" ± 0.0625".

Ejemplos

ES 2 671 874 T3

Los siguientes ejemplos ilustran las presentes formulaciones tópicas, pero no están destinadas a limitar las presentes reivindicaciones.

Ejemplo 1

Preparación de formulaciones de glicopirrolato

5 A: formulaciones de soluciones etanólicas de glicopirrolato (ES)

10 Las formulaciones ES de glicopirrolato se prepararon añadiendo los agentes reguladores, ácido cítrico anhidro (USP) y citrato de sodio deshidratado (USP) a un vaso de precipitados en las cantidades en la tabla 2, y luego, añadiendo agua purificada a la misma y agitando hasta que se disolvieran. A esta mezcla, se le añadió alcohol deshidratado en la cantidad de la tabla 2 y se agitó para mezclar. Después se añadió de 0 a 20% p/p de glicopirrolato y se agitó hasta que se disolvió en la mezcla. Se preparó una formulación de placebo para los ensayos clínicos y se preparó una formulación de 20% de glicopirrolato para la prueba toxicológica.

Tabla 2

Composición de formulaciones ES de glicopirrolato (Todos los niveles enumerados son % p/p.)						
Nivel API		Placebo	2%	4%	6%	20%
Número de formulación	Calidad	640/1/3	640/1/1	640/1/2	710/1/11	710/1/9
Glicopirrolato	USP	0.00	2.00	4.00	6.00	20.00
Agua purificada	USP	39.92	39.12	38.32	37.52	31.91
Alcohol deshidratado	USP	59.87	58.67	57.47	56.27	47.86
Ácido cítrico anhidro	USP	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15
Citrato de sodio (Dihidrato)	USP	0.06	0.06	0.06	0.06	0.08

B: Formulaciones EPX de glicopirrolato

15 Se prepararon formulaciones EPX de glicopirrolato añadiendo los agentes reguladores, ácido cítrico anhidro (USP) y citrato de sodio (dihidrato) (USP) a un vaso de precipitados en las cantidades en la tabla 3, seguido de la adición de agua purificada y agitándolo hasta que se disuelva. A esta mezcla, se le añadió alcohol deshidratado en la cantidad de la tabla 3 y se agitó para mezclar. Se añadieron 0.25% p/p de povidona K90 y 4% p/p de éster butílico del copolímero PVM/MA y se agitó hasta que se disolvió por completo. Finalmente, se añadió 0 a 20% p/p de glicopirrolato a la mezcla y se agitó hasta que se disolvió por completo. Se preparó una formulación de placebo para los ensayos clínicos y se preparó una formulación de 20% de glicopirrolato para la prueba toxicológica.

Tabla 3

Composición de formulaciones EPX de glicopirrolato (Todos los niveles enumerados son % p/p.)						
Nivel API		Placebo	2%	4%	6%	20%
Número de formulación	Calidad	F640/1/6	F640/1/4	F640/1/5	F710/1/12	F710/1/10
Glicopirrolato	USP	0.00	2.00	4.00	6.00	20.00
Agua purificada	USP	38.21	37.41	36.61	35.80	30.20
Alcohol deshidratado	USP	57.31	56.11	54.91	53.71	45.31
Ácido cítrico anhidro	USP	0.14	0.14	0.14	0.13	0.12
Citrato de sodio (Dihidrato)	USP	0.09	0.09	0.09	0.11	0.12

ES 2 671 874 T3

Povidona K90	USP	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
Éster butílico del copolímero de PVM/MA ¹ (Gantrez ES-425)	IIG	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00

Nota: ¹ Expresado como el nivel de éster butílico del copolímero PVM/MA. Como esto se suministra como una solución al 50% en etanol, el nivel de Gantrez ES-425 en una hoja de lote de formulación será 2 veces el nivel mostrado anteriormente (esto es, 8.0%). La hoja del lote también debe tener en cuenta el contenido de etanol en el Gantrez ES-425 y 4.0 debe deducirse del alcohol deshidratado para añadir a la formulación.

Ejemplo 2

Determinación de la estabilidad de glicopirrolato

5 Para evaluar la estabilidad del glicopirrolato en forma de solución y en forma de gel EPX™ en diversas condiciones de almacenamiento y soluciones reguladoras, las formulaciones de glicopirrolato se almacenaron en botellas de vidrio o en
10 bolsas en las condiciones indicadas a continuación. La tecnología de gel EPX que modula la velocidad se describe en la Patente de los Estados Unidos No. 6,211,250. Como se establece en la tabla 5, se usan polivinilpirrolidona y un éster butílico de copolímero de polivinilmetiléter/anhídrido maleico como polímeros para modular la velocidad de liberación del glicopirrolato (según la tecnología polimérica moduladora de la velocidad de EPX descrita en la Patente de los Estados Unidos No. 6,211,250).

Para examinar el efecto de diferentes soluciones reguladoras a diferentes intervalos de pH, se probaron los sistemas de soluciones reguladoras mostrados en la tabla 4.

Tabla 4

Intervalo de pH	Cítrico/citrato	Cítrico/trometamina	Fosfato
Solución en etanol	4.1-7.4	4.0-6.0	3.3-7.1
EPX	3.9-5.4	4.1-5.5	3.0-6.5

15 La tabla 5 muestra las formulaciones de la solución en etanol y el gel de EPX ensayado.

Tabla 5

Ingrediente	Solución en etanol	EPX
Glicopirrolato	2.00	2.00
Agua	38.27	36.50
Etanol	57.40	54.75
Propilenglicol	2.00	2.00
Solución reguladora	0.2-0.5	0.2-0.5
PVP K-90	-	0.50
Gantrez ES 425	-	4.00

20 En un conjunto de experimentos, ambas formulaciones de glicopirrolato se almacenaron en botellas de vidrio a 5 °C, 25 °C y 40 °C. Los análisis analíticos de la degradación de glicopirrolato y las mediciones de pH se realizaron en puntos de tiempo de 1 y 2 meses.

En otro conjunto de experimentos, se añadieron 2 ml de cada formulación a las bolsas (sin el material de toallita). Se evaluaron cinco materiales de la bolsa: SURLYN, EAA, 2 mil Barex, 3.5 mil Barex y LLDPE. Se hicieron 2 a 3 bolsas

para cada formulación y cada material de la bolsa. Las bolsas se almacenaron a 50 °C. La pérdida de peso se midió a 1 y 2 meses. En diferentes puntos de tiempo, se abrieron las bolsas seleccionadas y se evaluaron las interacciones del empaque. A los 2 meses, las bolsas seleccionadas también se analizaron por HPLC para controlar la degradación de glicopirrolato, y se tomó una medición del pH.

- 5 Los resultados de los análisis analíticos sobre la estabilidad de diversas formulaciones de glicopirrolato empaquetadas con diferentes materiales de la bolsa se muestran en las tablas 3 a 6 a continuación. Se encontró que los resultados de potencia tenían una buena correlación con el % de área de degradantes de glicopirrolato. Las formulaciones seleccionadas también se analizaron después de 2 meses a 25 °C.

Tabla 6

Formulaciones en solución en etanol de glicopirrolato almacenadas en botellas de vidrio - Análisis analítico (% del área de degradantes de glicopirrolato)					
F#	Componentes de solución reguladora	Solución reguladora % p/p	pH Inicial**	1 mes 40°C	2 meses 40°C
585/29/15	Ácido fosfórico y fosfato de sodio monobásico	0.14 : 0.12	3.28	0.5	0.8
585/29/16	Ácido fosfórico (ajustado con hidróxido de sodio)	0.28: + 0.15	4.47	1.0	1.1
585/29/4	Ácido cítrico y citrato de sodio	0.32 : 0.084	4.07	0.3	0.2
585/29/6	Acido cítrico y citrato de sodio	0.19 : 0.29	5.70	1.8	2.9
585/29/13	Ácido cítrico y citrato de sodio (solución reguladora precipitada)	0.054: 0.51	7.13	19.1	
585/29/18	Ácido cítrico y citrato de sodio (Solución reguladora reducida = 10 mM)	0.024: 0.26.	7.39	18.0	22.4
585/29/19	Ácido cítrico y citrato de sodio (EtOH/Agua = 40/60)	0.19 : 0.29	5.24	1.0	1.8
585/29/20	Ácido cítrico y citrato de sodio con la misma proporción que F585/29/6 (EtOH/Agua = 40/60)	0.14 : 0.37	5.82	3.0	4.9
585/31/3	Ácido cítrico y trometamina	0.40 : 0.10	4.02	0.1	0.2
585/31/4	Ácido cítrico y trometamina	0.25: 0.25	5.99	2.3	3.8
585/29/17	Fosfato de sodio monobásico y fosfato de sodio dibásico	0.14 : 0.0036	7.09	3.9	
** pH inicial tomado de los datos de 1 mes a 5 °C					

10

Tabla 7

Formulaciones en solución en etanol de glicopirrolato empacadas en bolsas después de 2 meses a 50 °C - Análisis Analítico						
F#	Componentes de solución reguladora	pH	EAA	SURLYN	2 mil BARER	LLDPE
585/29/4	Ácido cítrico y citrato de sodio	4.07	0.8	0.8	0.4	0.4
595/6/1		4.02				
585/29/6	Ácido cítrico y citrato de sodio	5.70	8.9	8.8	8.8	8.7
595/6/2		5.65				

ES 2 671 874 T3

585/29/19	Ácido cítrico y citrato de sodio (EtOH/agua = 40/60)	5.24	6.0	7.4	6.2	6.0
595/6/5		5.26				
595/6/6	Ácido cítrico y citrato de sodio (EtOH/agua = 40/60)	5.67			11.3	11.2

Tabla 8

Formulaciones de EPX de glicopirrolato almacenadas en botellas de vidrio - Análisis analítico (% del área de degradantes de glicopirrolato)					
F#	Componentes de solución reguladora	Solución reguladora % p/p	pH inicial	1 mes 40°C	2 meses 40°C
595/3/1	Ácido cítrico y citrato de sodio	0.33 : 0.085	3.90	0.3	0.4
595/3/2	Ácido cítrico y citrato de sodio	0.19 : 0.29	5.03	0.5	0.9
595/3/3	Ácido cítrico y citrato de sodio (Solución reguladora reducida = 10 mM)	0.024: 0.26	5.37	0.6	1.1
595/3/10	Ácido cítrico y trometamina	0.37 : 0.13	4.11	0.3	0.5
595/3/11	Ácido cítrico y trometamina	0.13 : 0.37	5.51	0.8	1.4
595/3/8	Ácido fosfórico (ajustado con hidróxido de sodio)	0.23: + 0.18	2.97	0.3	0.2
595/3/6	Fosfato de sodio monobásico y fosfato de sodio dibásico	0.18 : 0.0047	4.42	0.4	0.8
595/3/13	Fosfato de sodio monobásico (ajustado con hidróxido de sodio)	0.18: +	5.48	1.0	1.7
595/3/14	Fosfato de sodio monobásico (ajustado con hidróxido de sodio)	0.18: +	6.48	3.5	4.6
595/3/15	Fosfato de sodio monobásico (ajustado con hidróxido de sodio) 0.25% PVP	0.18 : +	6.48	3.5	4.6

Tabla 9

Formulaciones EPX de glicopirrolato empacadas en bolsas después de 2 meses a 50 °C - Análisis Analítico						
F#	Componentes de solución reguladora	pH	EAA	SURLYN	2 mil BARER	LLDPE
595/3/1	Ácido cítrico y citrato de sodio	3.90	1.1	1.2	1.0	1.0
595/3/2	Ácido cítrico y citrato de sodio	5.03	2.5	2.8	2.4	2.4

5

10

Los datos en las tablas 6 a 9 indican que el glicopirrolato en las diversas formulaciones y en los diversos materiales de la bolsa probados fue más estable a pH más bajo. Por encima de pH 6.0, la velocidad de degradación se acelera y es poco probable que permita una vida útil de 2 años a 25 °C. Sin embargo, los resultados sugieren que tanto para la solución en etanol como para las formulaciones EPX, el sistema de solución reguladora de ácido cítrico/citrato de sodio a pH 4.0 - 5.0 proporciona una buena estabilidad de glicopirrolato. No se observaron diferencias entre los cinco revestimientos de la bolsa con respecto a la degradación de glicopirrolato durante el almacenamiento. Adicionalmente, la velocidad de degradación de glicopirrolato después de 2 meses a 50 °C en bolsas fue consistente con los resultados de las soluciones almacenadas en botellas de vidrio después de 2 meses a 40 °C.

ES 2 671 874 T3

Ejemplo 3

Determinación de la estabilidad de glicopirrolato

5 Para evaluar la estabilidad del glicopirrolato en el envasado final, se prepararon seis formulaciones ES y EPX y dos formulaciones EPX placebo que comprendían un 2% de glicopirrolato, a pH 4.0, 5.0 o sin solución reguladora, principalmente según el método descrito en el ejemplo 1. La composición de las formulaciones preparadas se muestra en la tabla 10. El sistema de soluciones reguladoras era cítrico/citrato. Las formulaciones se envasaron como toallitas dobladas almacenadas en bolsas de papel laminado individuales. Aproximadamente 3.0 g de cada formulación se añadieron a cada toallita doblada y se sellaron en bolsas individuales. La duración de la prueba fue de 3 meses a 5 °C, 25 °C y 40 °C.

10 La toallita y la bolsa usadas fueron las siguientes:

Toallita: Tudor 6" AP686 69 g/m², tres pliegues y pliegue central final.

Tamaño: 6" x 4" ± 1/8" (plano)

Carga: 55% de capacidad - 3.00 g - (3.35 mL)

Bolsa: Glenroy 0.48 mil PET/0.75 mil LDPE/0.285 mil Foil/0.75 mil CRC-1/1.50 mil LLPDEF

15 Tamaño: 2.375" x 3.5" ± 0.0625"

Tabla 10

Composición de formulación. Todos los niveles enumerados son % p/p.							
	612/9/1	612/9/2	612/9/3	612/9/4	612/9/5	612/9/6	612/9/8
Tipo	ES	ES	ES	EPX	EPX	EPX	Tipo
pH diana	4.0	5.0	Ninguno	4.0	5.0	Ninguno	Solución reguladora
Glicopirrolato	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	-
Agua	37.52	37.51	37.60	35.82	35.80	35.90	36.62
Etanol	60.28	60.26	60.40	53.72	53.70	53.85	54.92
Propilenglicol	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00
Ácido cítrico (anhidro)	0.17	0.13	-	0.17	0.10	-	0.17
Citrato de sodio dihidrato	0.03	0.10	-	0.04	0.15	-	0.04
Éster butílico del copolímero de PVM/MA (Gantrez ES-425)	-	-	-	4.00	4.00	4.00	2.00
PVP	-	-	-	0.25	0.25	0.25	0.25

20 Para determinar el contenido de glicopirrolato de las bolsas, primero, las soluciones de toallita se recogieron transfiriendo la toallita doblada de una bolsa abierta a una jeringa grande, luego presionando la jeringa y recogiendo las soluciones (método de solución de la toallita). Estas soluciones se analizaron en cuanto a porcentaje de glicopirrolato en peso. A continuación, toda la toallita y la bolsa se extrajeron y analizaron para detectar glicopirrolato (método de extracción total de la bolsa). El resultado se comparó luego contra el peso conocido de la solución base añadida a cada bolsa.

25 Los resultados se muestran en la tabla 11. En T = 0 y en todos los puntos de tiempo a 40°C se usaron ambos ensayos y no pareció haber ninguna diferencia entre los dos métodos. Estos resultados confirman que la API no se conserva en la toallita, ni inicialmente ni durante el almacenamiento. La única formulación que muestra una pérdida muy alta de

ES 2 671 874 T3

glicopirrolato fue la ES sin solución reguladora. Tanto el ES como el EPX a pH bajo eran muy estables, y el pH alto tenía hasta 1% de pérdida de glicopirrolato después de 3 meses a 40 °C (medido por degradantes presentes). La formulación EPX sin solución reguladora también fue muy estable.

5 La deriva del pH en ambas formulaciones de tipo fue aceptable. En las formulaciones ES, tanto el pH 4.0 como el 5.0 aumentaron aproximadamente 0.2 y se ralentizaron. En las formulaciones EPX, el pH 4.0 disminuyó aproximadamente 0.2 y el pH 5.0 disminuyó aproximadamente 0.4 y se ralentizó.

Tabla 11

Resultados del ensayo de glicopirrolato. El primer número es el porcentaje de los resultados T = 0 y entre paréntesis es el porcentaje de degradantes.							
Solución de toallita							
		612/9/1	612/9/2	612/9/3	612/9/4	612/9/5	612/9/6
	Tipo	ES	ES	ES	EPX	EPX	EPX
	Solución reguladora	4.0	5.0	Ninguno	4.0	5.0	Ninguno
Temp	T=0 p/p	2.021	2.008	1.971	2.021	2.017	2.002
5°C	1 mes	-	-	100.0% (0.1)	-	-	-
	2 meses	-	-	100.2% (0.1)	-	-	-
	3 meses	99.4% (0.1)	-	-	-	-	-
25°C	3 meses	-	100.4% (0.1)	100.0% (0.1)	-	99.7% (0.2)	-
40°C	1 mes	98.3% (0.0)	99.9% (0.2)	94.7% (3.5)	99.1% (0.1)	100.6% (0.3)	100.2% (0.2)
	2 meses	99.7% (0.1)	100.3% (0.4)	94.3% (4.9)	99.3%(0.3)	98.1% (0.5)	99.4% (0.3)
	3 meses	99.6% (0.2)	99.5% (0.8)	93.5% (6.1)	99.9% (0.5)	99.9% (0.8)	99.5% (0.5)
Extracción total de la bolsa							
		612/9/1	612/9/2	612/9/3	612/9/4	612/9/5	612/9/6
	Tipo	ES	ES	ES	EPX	EPX	EPX
	Solución reguladora	4.0	5.0	Ninguno	4.0	5.0	Ninguno
Temp	T=0 p/p	2.014	2.017	2.011	2.018	2.020	2.006
5°C	1 mes	-	-	-	99.5% (0.0)	-	-
	2 meses	-	-	-	100.6% (0.0)	-	-
	3 meses	-	-	-	99.5% (0.1)	-	-
25°C	3 meses	-	-	98.1% (2.2)	99.6% (0.3)	-	-
40°C	1 mes	99.3% (0.0)	99.7% (0.2)	96.4% (3.5)	99.2% (0.1)	98.8% (0.3)	99.8% (0.2)

ES 2 671 874 T3

	2 meses	98.4% (0.1)	99.3% (0.4)	95.3% (4.8)	993% (0.3)	98.7% (0.5)	99.3% (0.3)
	3 meses	99.7% (0.1)	98.9% (0.8)	94.2% (5.9)	988% (0.5)	98.4% (0.9)	99.9% (0.5)

Ejemplo 4

Determinación de la estabilidad de glicopirrolato

5 Este ejemplo establece la estabilidad química y física de las formulaciones preparadas según el ejemplo 1A y 1B. La duración del estudio fue de 12 meses a 25 °C, 9 meses a 30 °C y 6 meses a 40 °C. Se prepararon seis formulaciones, cuatro que contenían glicopirrolato y dos placebos, según el ejemplo 1A y 1 B. Las cuatro formulaciones de glicopirrolato consisten en dos variaciones de formulación, ES y EPX, conteniendo cada una 2% y 4% de glicopirrolato. Todas las formulaciones tenían un pH de aproximadamente 4.5. Las formulaciones de glicopirrolato se envasaron como toallitas dobladas almacenadas en bolsas de papel laminado individuales. Aproximadamente 3.0 g de cada formulación se

10 añadieron a cada toallita doblada y se sellaron en bolsas individuales.

La toallita y la bolsa usadas fueron las siguientes:

Toallita: Tudor 6" AP686 69 g/m²

Tamaño: 6" x 3.75" ± 1/8 "(plano)

Carga: 55% de capacidad - 3.00 g - (3.35 mL)

15 Bolsa: Glenroy 0.48 mil PET/ 0.75 mil LDPE/ 0.285 mil Foil/ 0.75 mil CRC-1/ 1.50 mil LLPDEF

Tamaño: 2.375" x 3.5" ± 0.0625"

Los resultados se muestran en la tabla 12 como el porcentaje de glicopirrolato encontrado en la solución de la toallita recogida apretando las toallitas individuales, y en la tabla 13 como un porcentaje de los resultados de T = 0. La tabla 14 muestra los niveles del principal pico Degradante D1. Como se muestra en las tablas 10-12, la pérdida de un ingrediente

20 activo, glicopirrolato, fue baja para ambas formulaciones ES y EPX, lo que permite una vida útil de almacenamiento de más de 2 años a 25 °C. Sin embargo, para las formulaciones EPX, se estimó que el degradante D1 era aproximadamente el 1% del área total del pico a los 2 años a 25 °C. En T = 0 el ensayo de la distribución de glicopirrolato a través de la toallita fue razonablemente pareja. Todas las toallitas examinadas visualmente en varios momentos parecen tener una distribución de formulación uniforme. La pérdida de peso fue mínima.

25

Tabla 12

Resultados del ensayo de glicopirrolato, % p/p. Se analizaron cuatro bolsas en T = 0 y se analizaron dos bolsas en cada punto de tiempo posterior. % de degradantes calculados por porcentaje de normalización del área total del pico.									
Temp.	Punto de tiempo (meses)	640/6/1 % p/p	% de degradantes	640/6/2 % p/p	% de degradantes	640/6/4 % p/p	% de degradantes	640/6/5 % p/p	% de degradantes
	T=0	2.027	-	4.07	-	2.015	-	4.06	-
5°C	1	2.018	< 0.1	-	2.031	< 0.1			
	2	-	-	4.06	< 0.1	-	-	4.08	< 0.1
	3	2.026	< 0.1	-		2.024	0.1		
	6	-	-	4.07	< 0.1	-	-	4.09	0.1
	9	2.016	<0.1	-		2.029	0.1		
	12	-	-	4.01	<0.1	-	-	4.01	0.1

ES 2 671 874 T3

25°C	3	2.036	0.1	4.11	< 0.1	2.053	0.2	3.96	0.2
	6	2.014	0.1	4.06	0.1	2.035	0.3	4.04	0.1
	9	2.005	0.2	4.05	0.2	2.007	0.5	4.03	0.4
	12	2.005	0.2	4.10	0.2	2.036	0.6	4.03	0.5
30°C	2	2.021	0.1	4.05	0.1	2.025	0.2	4.05	0.2
	3	2.046	0.1	4.08	0.1	2.018	0.3	4.07	0.3
	6	2.013	0.2	4.05	0.2	2.007	0.6	4.03	0.3
	9	2.017	0.3	4.05	0.3	2.010	0.8	4.06	0.7
	12	2.026	0.4	4.02	0.4	1.984	1.0	4.00	0.9
40°C	1	2.047	0.1	4.13	0.1	2.030	0.3	4.08	0.3
	2	2.026	0.2	4.10	0.2	1.948	0.5	4.10	0.4
	3	2.023	0.4	4.06	0.3	2.005	0.6	4.14	0.5
	6	1.996	0.6	4.06	0.5	1.984	1.3	3.98	0.4

Tabla 13

Resultados del ensayo de glicopirrolato, porcentaje de T = 0 resultados					
Temp	Punto de tiempo (meses)	640/6/1 % p/p	640/6/2 % p/p	640/6/4 % p/p	640/6/5 % p/p
	T=0 p/p	2.027	4.07	2.015	4.06
5°C	1	99.6	-	100.8	-
	2	-	99.8	-	100.5
	3	100.0	-	100.4	-
	6	-	100.0	-	100.7
	9	99.5	-	100.7	-
	12		99.3	-	99.3
25°C	3	100.4	101.0	101.9	97.5
	6	99.4	99.8	101.0	99.5
	9	98.9	99.5	99.6	99.3
	12	99.4	101.5	101.3	99.8
30°C	2	99.7	99.5	100.5	99.8
	3	100.9	100.2	100.1	100.2
	6	99.3	99.5	99.6	99.3
	9	99.5	99.5	99.8	100.0

ES 2 671 874 T3

	12	100.4	99.5	98.7	99.0
40°C	1	101.0	101.5	100.7	100.5
	2	100.0	100.7	96.7	101.0
	3	99.8	99.8	99.5	102.0
	6	98.5	99.8	98.5	98.0

Tabla 14

Niveles de D1 degradantes en el punto de tiempo de 12 meses (% del área total)				
12 meses	640/6/1	640/6/2	640/6/4	640/6/5
5°C		< 0.1	-	< 0.1
25°C	0.15	0.14	0.52	0.46
30°C	0.34	0.27	0.92	0.84

Ejemplo 5

5 Efectos del pH sobre las formulaciones en bolsas/toallitas de glicopirrolato

Este ejemplo demuestra los efectos del pH sobre las formulaciones en bolsas/toallitas de glicopirrolato. Se prepararon seis formulaciones ES y siete formulaciones EPX de glicopirrolato según el proceso descrito en el ejemplo 1. Se usaron dos niveles de solución reguladora y las proporciones de solución reguladora se ajustaron para alcanzar un pH final lo más cercano posible a 4.0, 5.0 y 5.4 (medido en la solución de toallitas) para cada una de las formulaciones. Se preparó una formulación EPX adicional con la mitad (2%) del nivel de Gantrez normal a un pH de 4.5. La misma toallita y bolsa y la misma cantidad de carga que las usadas en el ejemplo 4 se usaron en este ejemplo. Las tablas 15 y 16 muestran las formulaciones ES y EPX usadas para esta prueba.

Tabla 15

Composición de formulación de ES. Todos los niveles enumerados son% p/p.						
	687/7/1	687/7/2	687/7/3	687/7/4	687/7/5	687/7/6
pH diana	4.0	5.0	5.4	4.0	5.0	5.4
Nivel de solución reguladora	10 mM	10 mM	10 mM	20 mM	20 mM	20 mM
Glicopirrolato	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00
Agua	39.12	39.11	39.10	39.04	39.02	39.01
Etanol	58.68	58.66	58.66	58.55	58.53	58.52
Acido cítrico (anhidro)	0.19	0.13	0.11	0.37	0.25	0.21
Citrato de sodio dihidrato	0.01	0.10	0.13	0.04	0.20	0.26

15

Tabla 16

ES 2 671 874 T3

Composición de formulación de EPX. Todos los niveles enumerados son % p/p.							
	687/7/7	687/7/8	687/7/9	687/7/10	687/7/11	687/7/12	687/7/13
pH diana	4.0	5.0	5.4	4.0	5.0	5.4	4.5
Nivel de solución reguladora	10 mM	10 mM	10 mM	20 mM	20 mM	20 mM	10 mM
Glicopirrolato	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00
Agua	37.42	37.40	37.38	37.34	37.30	37.28	38.21
Etanol	56.13	56.09	56.08	56.01	55.96	55.93	59.32
Acido cítrico (anhidro)	0.19	0.08	0.01	0.05	0.19	0.10	0.14
Citrato de sodio dihidrato	0.01	0.25	0.28	0.25	0.30	0.44	0.08
Éster butílico del copolímero de PVM/MA (Gantrez ES-425)	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00	2.00
PVP	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25

Las bolsas para cada formulación se almacenaron a 5 °C y 40 °C sin control de la humedad. Los puntos de tiempo fueron programados por 1, 2 y 3 meses. Los resultados del ensayo de glicopirrolato se muestran en la tabla 17 y la tabla 18.

5

Tabla 17

Resultados del ensayo de Glicopirrolato. El primer número es el % p/p de glicopirrolato y el segundo número es el % de degradantes calculado por la normalización del área. También se muestra el % de degradante D1 durante 2 meses y 3 meses.							
ES							
	Tiempo	687/7/1	687/7/2	687/7/3	687/7/4	687/7/5	687/7/6
	Solución reguladora	10 mM	10 mM	10 mM	20 mM	20 mM	20 mM
	pH	4.0	5.0	5.4	4.0	5.0	5.4
Temp	T=0	2.003 <0.1	1.989 <0.1	2.002 <0.1	2.033 <0.1	2.045 <0.1	2.041 <0.1
5°C	1 mes	2.015 <0.1	-	-	-	-	-
	2 meses	-	-	-	2.028- <0.1	-	-
40°C	1 mes	2.001 <0.1	2.007 0.2	2.002 0.5	2.031 <0.1	2.018 0.2	2.022 0.5
	2 meses	2.021 <0.1	1.989 0.6	1.961 1.2	1.995 0.1	2.018 0.6	1.922 1.2
Degradante D1	2 meses	<0.1	0.48	1.07	0.13	0.52	1.02
	3 meses	2.016	0.2	1.986 0.9	-	-	-
Degradante D1	3 meses	0.15	0.74	-	-	-	-

ES 2 671 874 T3

EPX								
	Tiempo	687/7/7	687/7/8	687/7/9	687/7/10	687/7/11	687/7/12	687/7/13
	Solución reguladora	10 mM	10 mM	10 mM	20 mM	20 mM	20 mM	10 mM
	pH	4.0	5.0	5.4	4.0	5.0	5.4	4.5
Temp	T=0	2.028 <0.1	2.012 <0.1	2.021 <0.1	1.990 <0.1	2.031 <0.1	2.002 <0.1	2.031 <0.1
5°C	1 mes	-	-	-	-			
	2 meses	-	-	-	1.973 <0.1	-	-	-
	3 meses	-	-	-	1.997 0.1		-	-
40°C	1 mes	2.030 0.2	2.023 0.4	1.97 0.6	2.019 0.1	2.005 0.4	2.022 0.5	1.996 0.1
	2 meses	1.971 0.4	1.928 0.8	2.002 1.1	1.990 0.5	1.954 0.9	1.975 1.2	1.986 0.4
Degradante D1	2 meses	0.31	0.74	1.03	0.39	0.83	1.17	0.35
	3 meses	2.030 0.5	1.972 1.1	-	-	-	-	-
Degradante D1	3 meses	0.50	1.00	-	-	-	-	-

Tabla 18

Resultados de ensayo de glicopirrolato, porcentaje de resultados T=0								
ES								
	Tiempo	687/7/1	687/7/2	687/7/3	687/7/4	687/7/5	687/7/6	
	Solución reguladora	10 mM	10 mM	10 mM	20 mM	20 mM	20 Mm	
	pH	4.0	5.0	5.4	4.0	5.0	5.4	
5°C	1 mes	100.6	-	-	-	-	-	
	2 meses	-	-	-	99.8	-	-	
40°C	1 mes	99.9	100.9	100.0	99.9	98.7	99.1	
	2 meses	100.9	100.0	98.0	99.8	98.7	94.2	
	3 meses	100.6	99.8	-	-	-	-	
EPX								
	Tiempo	687/7/7	687/7/8	687/7/9	687/7/10	687/7/11	687/7/12	687/7/13
	Solución reguladora	10 mM	10 mM	10 mM	20 mM	20 mM	20 mM	10 mM

ES 2 671 874 T3

	pH	4.0	5.0	5.4	4.0	5.0	5.4	4.5
5°C	1 mes	-	-	-	-	-	-	-
	2 meses	-	-	-	99.1	-	-	-
	3 meses	-	-	-	98.5	-	-	-
40° C	1 mes	100.1	100.5	97.7	101.5	98.7	101.1	98.3
	2 meses	97.2	95.8	99.1	100.0	96.2	98.7	97.9
	3 meses	100.3	98.0	-	-	-	-	-

5 En los resultados, el cambio de pH de la ES fue el mismo independientemente del nivel de solución reguladora. El cambio de pH para EPX se redujo ligeramente durante 20 mM en comparación con 10 mM de solución reguladora. Las formulaciones preferidas para ES y EPX se ensayaron a pH extremos de 4.0 y 5.0 durante 3 meses a 40 °C. No se observaron interacciones de empaquetamiento y el cambio de color y la deriva del pH fueron consistentes con las formulaciones de pH diana 4.5 en el ejemplo 4. La velocidad de degradación de glicopirrolato fue mayor a pH alto, pero dentro de límites para soportar una vida útil de 2 años. La formación del degradante D1 también fue mayor a pH alto y alcanzó el 1% de la reivindicación de la etiqueta después de 3 meses a 40 °C.

Ejemplo 6

10 Análisis de los cambios de pH a lo largo del tiempo de diferentes formulaciones de glicopirrolato

Para analizar los cambios en el pH de diferentes soluciones en etanol y formulaciones EPX de glicopirrolato durante el almacenamiento bajo diversas condiciones de empaquetamiento, se midió el pH de diferentes formulaciones de glicopirrolato a lo largo del tiempo ya sea para soluciones en etanol o formulaciones EPX almacenadas en botellas de vidrio o en diversas bolsas materiales. Los resultados de estos análisis se muestran a continuación en las tablas 19 a 22

15 .

Tabla 19

Formulaciones en solución en etanol de glicopirrolato almacenadas en botellas de vidrio - Datos de pH (Todos contienen 20 mM de solución reguladora excepto 585/29/18 y las formulaciones cítrico/trometamina)							
F#	Componentes de solución reguladora	Solución reguladora % p/p	pH inicial**	pH 1 mes 40°C	pH 2 meses 40°C	pH 2 meses 25°C	Inicial 2 meses 40°C
585/29/15	Ácido fosfórico y fosfato de sodio monobásico	0.14: 012	3.28	3.32	3.26	3.25	-0.02
585/29/16	Ácido fosfórico (ajustado con hidróxido de sodio)	0.28 : + 0.15	4.47	4.51	4.51	4.50	0.04
585/29/4	Ácido cítrico y citrato de sodio	0.32 : 0.084	4.07	4.16	4.27	4.08	0.2
585/29/6	Ácido cítrico y citrato de sodio	0.19 : 0.29	5.70	5.84	5.78	5.75	0.08
585/29/13	Ácido cítrico y citrato de sodio (solución reguladora precipitada)	0.054 : 0.51	7.13	6.72	6.56	6.93	-0.57
585/29/18	Ácido cítrico y citrato de sodio (Solución reguladora reducida = 10 mM)	0.024 : 0.26	7.39	6.54	6.33	6.96	-1.06
585/29/19	Ácido cítrico y citrato de sodio (EtOH/Agua = 40/60)	0.19 : 0.29	5.24	5.29	5.28	5.26	0.04

ES 2 671 874 T3

585/29/20	Ácido cítrico y citrato de sodio la misma proporción que F585/29/6 (EtOH/Agua = 40/60)	0.14 : 0.37	5.82	5.81	5.72	5.80	-0.1
585/31/3	Ácido cítrico y trometamina	0.40 : 0.10	4.02	4.15	4.15	-	0.13
585/31/4	Ácido cítrico y trometamina	0.25 : 0.25	5.99	5.73	5.91	-	-0.08
585/29/17	Fosfato de sodio monobásico y fosfato de sodio dibásico	0.14 : 0.0036	7.09	5.52	5.37	5.90	-1.72
** pH inicial tomado de los datos de 1 mes a 5 °C							

Tabla 20

Formulaciones de solución en etanol de glicopirrolato empacadas en bolsas después de 2 meses a 50°C-datos de pH						
F#	Componentes de solución reguladora	pH	EAA	SURLY N	2 mil BARER	LLDPE
585/29/4	Ácido cítrico y citrato de sodio	4.07	4.43	4.58	4.39	4.39
595/6/1		4.02				
585/29/6	Ácido cítrico y citrato de sodio	5.70	5.76	5.71	5.75	5.71
595/6/2		5.65				
595/6/5	Ácido cítrico y citrato de sodio (EtOH/Agua = 40/60)	5.26	5.33	5.42	5.32	5.29
595/6/6	Ácido cítrico y citrato de sodio (EtOH/Agua = 40/60)	5.67	5.52	5.56	5.55	5.53

Tabla 21

Formulaciones de EPX de glicopirrolato almacenadas en botellas de vidrio – Datos de pH							
F#	Componentes de solución reguladora	Solución reguladora % p/p	pH inicial	pH 1 mes 40°C	pH 2 meses 40°C	pH 2 meses 25°C	Inicial 2 meses 40°C
595/3/1	Ácido cítrico y citrato de sodio	0.33 : 0.085	3.90	3.88	3.89	3.96	-0.01
595/3/2	Ácido cítrico y citrato de sodio	0.19 : 0.29	5.03	4.63	4.59	4.81	-0.44
595/3/3	Ácido cítrico y citrato de sodio (Solución reguladora reducida =10 mM)	0.024 : 0.26	5.37	4.75	4.67	4.95	-0.70
595/3/9	Ácido cítrico y trometamina (Placebo)	0.20 : 0.30	5.50	4.99	4.94	5.17	-0.56
595/3/10	Ácido cítrico y trometamina	0.37 : 0.13	4.11	4.01	3.97	4.04	-0.14
595/3/11	Ácido cítrico y trometamina	0.13 : 0.37	5.51	4.89	4.84	5.14	-0.65
595/3/8	Ácido fosfórico (ajustado con hidróxido de sodio)	0.23 : + .018	2.97	2.94	2.98	2.96	0.01
595/3/6	Fosfato de sodio monobásico y fosfato de sodio dibásico	0.18 : 0.0047	4.42	4.09	4.02	-	-0.40

595/3/13	Fosfato de sodio monobásico (ajustado con hidróxido de sodio)	0.18 : +	5.48	4.78	4.67	-	-0.81
595/3/14	fosfato de sodio monobásico (ajustado con hidróxido de sodio)	0.18: +	6.48	5.63	5.46	-	-1.02
595/3/15	fosfato de sodio monobásico (ajustado con hidróxido de sodio) 0.25 % PVP	0.18: +	6.48	5.66	5.43	-	-1.05

Tabla 22

Formulaciones EPX de glicopirrolato envasadas en bolsas después de 2 meses a 50 °C - datos de pH						
F#	Componentes de solución reguladora	pH	EAA	SURLY N	2 mil BARER	LLDPE
595/3/1	Ácido cítrico y citrato de sodio	3.90	3.85	3.95	3.80	3.82
595/3/2	Ácido cítrico y citrato de sodio	5.03	4.51	4.56	4.52	4.56

5

Los datos en las tablas 17 a 20 indican que aunque se observaron algunos cambios de pH, el pH diana de 4.5 ± 0.50 sería lo más preferiblemente apropiado para mantener tanto la solución en etanol como las formulaciones EPX dentro de un rango de pH 4.0 a 5.0, o de aproximadamente 4 a aproximadamente 5, durante un período de almacenamiento de dos años a 25 °C, o aproximadamente 25 °C. Adicionalmente, la deriva del pH de las soluciones de glicopirrolato después de 2 meses a 50 °C en bolsas fue consistente con los resultados de las soluciones almacenadas en botellas de vidrio después de 2 meses a 40 °C.

10

Ejemplo 7

Análisis de los cambios de pH a lo largo del tiempo de diferentes formulaciones de glicopirrolato

15

Se combinaron y exprimieron tres toallitas que contenían las formulaciones del ejemplo 4 para recoger suficiente solución de la toallita para evaluar el pH y el cambio de color. Aproximadamente 3.5 a 5.0 g fueron recolectados. El pH aparente de la solución en etanol/agua se midió usando un pequeño electrodo de pH (InLab 423, Mettler-Toledo, Giessen, Alemania). Los resultados se muestran en la figura 10 y la tabla 23. Según estos resultados, el cambio de pH no fue excesivo.

Tabla 23

Resultados tabulados del pH aparente a 20-25 °C					
Temp	Punto de tiempo (meses)	640/6/1% p/p	640/6/2% p/p	640/6/4% p/p	640/6/5% p/p
Solución a granel	T = 0	4.50	4.43	4.45	4.37
Bolsas	T=0	4.64	4.59	4.53	4.45
25°C	3	4.71	4.64	4.40	4.31
	6	4.71	4.67	4.33	4.24
	9	4.78	4.71	4.29	4.19
	12	4.76	4.73	4.27	4.21
30°C	2	4.72	4.68	4.37	4.27

ES 2 671 874 T3

	3	4.75	4.69	4.32	4.23
	6	4.78	4.72	4.26	4.17
	9	4.82	4.74	4.22	4.15
	12	4.82	4.78	4.23	4.15
40°C	1	4.70	4.66	4.30	4.21
	2	4.81	4.75	4.27	4.17
	3	4.83	4.77	4.24	4.16
	6	4.84	4.78	4.22	4.13
Placebos en T = 0 640/6/3 Solución a granel = 4.73 Bolsa = 4.81 640/6/6 Solución a granel = 4.71 Bolsa = 4.75					

5 El pH de las soluciones a granel después de la fabricación estaban todas dentro de 0.15 del pH de 4.50. Las formulaciones de glicopirrolato al 4% fueron ligeramente inferiores a las formulaciones de glicopirrolato al 2%. Después de que las bolsas se llenaron y sellaron, el pH de las soluciones de toallita (esto es, exprimidas de las toallitas) fue ligeramente mayor que los resultados de la solución a granel, aumento de 0.14-0.16 para ES y aumento de 0.08 para EPX. Todos los resultados estaban todavía dentro del 0.14 del pH diana.

10 Durante el almacenamiento, el pH de las formulaciones ES aumentó, mientras que las formulaciones EPX disminuyeron. A 40 °C de almacenamiento, el cambio de ES pareció lineal durante 2 meses, pero la velocidad de cambio disminuyó en los puntos de tiempo de 3 y 6 meses. El aumento total para la ES después de 6 meses a 40 °C fue 0.19-0.20 para los dos niveles de API. Un patrón similar ocurrió a 25 °C y 30 °C, con pocos cambios en el pH de los puntos de tiempo de 9 a 12 meses.

15 Las formulaciones EPX disminuyeron una cantidad mayor durante el primer mes a 40 °C, pero el cambio después de 1 mes continuó disminuyendo. La disminución total para el EPX durante 6 meses a 40 °C fue de 0.31-0.32 para los dos niveles de glicopirrolato. Un patrón similar ocurrió a 25 °C y 30 °C, sin cambios en el pH de los puntos de tiempo de 9 a 12 meses. La figura 10 y la tabla 23 muestran los resultados del pH aparente a 20-25 °C, lo que indica que el cambio de pH no parece ser excesivo y la velocidad de cambio del pH disminuye con el tiempo.

Ejemplo 8

Análisis de la idoneidad de los materiales de empaque

20 Para evaluar la idoneidad de diferentes materiales de la bolsa para el envasado de solución en etanol y las formulaciones EPX de glicopirrolato, ya sea las soluciones en etanol o las formulaciones EPX se envasaron en cinco materiales de la bolsa como se indica en la tabla 24. Se hicieron 2 a 3 bolsas para cada formulación y material de la bolsa. Las bolsas se almacenaron a 50 °C. La pérdida de peso se midió a 1 y 2 meses. En diversos momentos, se abrieron las bolsas seleccionadas y también se evaluaron las interacciones del empaque.

Tabla 24

Datos de pérdida de peso para diferentes materiales de la bolsa					
Solución reguladora	Revestimiento	n	Pérdida de peso (g) 2 meses	Confianza inferior a 95%	Confianza superior a 95%
Cítrico/Trometamina	2 mil Barex	15	0.0026	0.0024	0.0027
Cítrico/Trometamina	3.5 mil Barex	12	0.0031	0.0029	0.0034
Cítrico/Trometamina	EAA	9	0.0043	0.0021	0.0064
Cítrico/Trometamina	LLDPE	15	0.0020	0.0018	0.0021
Cítrico/Trometamina	Surlyn	10	0.0080	0.0038	0.0123

Cítrico/citrato	2 mil Barex	22	0.0026	0.0025	0.0028
Cítrico/citrato	3.5 mil Barex	18	0.0032	0.0030	0.0034
Cítrico/citrato	EAA	15	0.0049	0.0030	0.0068
Cítrico/citrato	LLDPE	25	0.0019	0.0018	0.0020
Cítrico/citrato	Surlyn	13	0.0047	0.0034	0.0061
Fosfato	2 mil Barex	19	0.0026	0.0025	0.0028
Fosfato	3.5 mil Barex	16	0.0032	0.0029	0.0035
Fosfato	EAA	18	0.0143	0.0016	0.0270
Fosfato	LLDPE	19	0.0020	0.0019	0.0021
Fosfato	Surlyn	15	0.0822	-0.0101	0.1744
Nota: EAA: copolímero de etileno y ácido acrílico, Surlyn: copolímero aleatorio de poli (ácido etileno-co-metacrílico) (DuPont), Barex: copolímero de acrilonitrilo-acrilato de metilo					

Los datos en la tabla 24 indican que las formulaciones empaquetadas en bolsas de LLDPE mostraron la menor pérdida de peso, con una desviación estándar muy baja sobre todas las bolsas de LLDPE. Adicionalmente, el LLDPE era el único material que no tenía interacciones físicas visibles (Figura 1, representación del lado izquierdo).

5 Tanto las bolsas revestidas con SURLYN como con EAA mostraron una fuga visible de la formulación entre los revestimientos exteriores de las bolsas, y la pérdida de peso medida fue mayor que con los otros revestimientos. La amplia gama de datos de pérdida de peso, con varios valores atípicos altos (más a 2 meses que a 1 mes), también se da a entender que las formulaciones se rompían a través del revestimiento. Una bolsa de Surlyn tenía fugas de la formulación completamente a través del revestimiento de la bolsa. Algunas pequeñas marcas de corrosión eran visibles en el revestimiento o en algunas bolsas.

10 Las bolsas revestidas de 2 mil BAREX mostraron la segunda pérdida de peso promedio más baja. La baja desviación estándar sugiere que la formulación no se había roto a través de la capa interna de Barex. El revestimiento interno Barex estaba turbio tanto para la solución en etanol como para las formulaciones EPX (Figura 1, representación media). La deslaminación también se produjo entre Barex y las capas de aluminio para las formulaciones EPX (Figura 1, representación del lado derecho), pero no en el caso de las soluciones en etanol. Ninguna otra interacción fue visible.

15 Las bolsas revestidas con 3.5 mil BAREX produjeron resultados similares a los obtenidos con 2 mil Barex, pero la pérdida de peso fue ligeramente mayor. Esto puede indicar que la pérdida de peso estaba ocurriendo en los bordes de las bolsas, a través de fugas en los sellos Barex en lugar de en las hojas laminadas de aluminio. Debido a que el 3.5 mil Barex tendría un sello más grueso que el 2 mil Barex, este parámetro proporcionaría una mayor apertura para que ocurra la pérdida de peso.

20 Los datos presentados en la tabla 24 indican que el LLDPE sería un material deseable para servir como un revestimiento de bolsa para las toallitas de glicopirrolato empacadas individualmente de la presente invención.

Ejemplo 9

Preparación de las toallitas que contienen formulaciones de glicopirrolato

25 Para investigar las condiciones apropiadas para la preparación de las toallitas que contienen formulaciones de glicopirrolato, se dosificaron toallitas de 6" x 4" y 4" x 4" con 40% a 70% de capacidad total con una solución de placebo simple y se colocaron en bolsas. Las bolsas se abrieron durante un período de tiempo de 16 horas a 40 días, y se determinó la cantidad de área húmeda. La tabla 25 a continuación muestra el porcentaje de área cubierta cuando se aplicaron diferentes dosis de capacidad total a las toallitas de las dimensiones indicadas sin presión aplicada a la bolsa.

30 Tabla 25

Área cubierta	40% de carga	50% de carga	60% de carga	70% de carga

ES 2 671 874 T3

6"x4"	50%	60%	68%	79%
4"x4"	-	59%	66%	79%

5 Los datos de la tabla 25 indican que no se encontró que ninguna toallita tuviera una cobertura del 100% con ninguna dosis aplicada. Sin embargo, un nivel de carga incrementado resultó en un área cubierta mayor, y el tamaño de la toallita no tuvo efecto en el porcentaje del área cubierta. Aunque no está indicado por los datos en la tabla 25, no se observó un aumento en el área cubierta a lo largo del tiempo. Sin embargo, la aplicación de presión (por ejemplo, presionando la toallita dentro de la bolsa) después del sellado resultó en una cobertura inmediata del 100% de toallitas como se muestra en la figura 2. Los datos en la figura 2A muestran que incluso después de 40 días de almacenamiento, una carga del 60% no dio como resultado una cobertura completa de la toallita; por el contrario, se obtiene una cobertura de casi el 100% con una carga del 60% inmediatamente después de la aplicación de presión a una bolsa (Figura 2B).

10 Ejemplo 10

Prueba de límites microbianos (MLT) y prueba de eficacia antimicrobiana (AET)

En T = 0, se realizó un AET (requisitos de BP y USP) y MLT (requisitos de USP). La MLT se realizó en las muestras de la bolsa final. Todas las medidas fueron <10 o no se detectaron como se muestra en la tabla 26.

15 La AET requiere 200 g de formulación, que era imposible de obtener al exprimir la solución de las bolsas finales. Por lo tanto, la AET se realizó en la solución a granel. Todos los resultados fueron <10 recuentos en todos los puntos de tiempo como se muestra en la tabla 26. Estos resultados son los esperados para las formulaciones que contienen más del 50% de etanol.

20 Como las formulaciones están compuestas de una base de agua con etanol 60:40, no se espera que sustenten el crecimiento microbiano. Adicionalmente, las formulaciones se envasan en bolsas selladas de un solo uso. Por lo tanto, no se realizaron más pruebas de AET y MLT.

Tabla 26

MLT realizado en las muestras de la bolsa final					
EML S/No 243S07	Marca de la muestra: Muestras probadas tal como se recibieron en el laboratorio	Conteo aeróbico viable total (LISP) / g	Pseudomonas aeruginosa (LISP) /10 g	S. aureus (USP) /10 g	Pseudomonas spp /10 g
1	Lot No 640/6/1 T=0	<10	N/D	N/D	N/D
2	Lot No 640/6/2 T=0	<10	N/D	N/D	N/D
3	Lot No 640/6/4 T=0	<10	N/D	N/D	N/D
4	Lot No 640/6/5 T=0	<10	N/D	N/D	N/D
Método:		3.1.27	3.10.35	3.4.21	3.10.1.6
<= inferior a, ~ = Estimado, Pres = Presunto, Y = Levaduras, M = Mohos, SPC = Recuento de placas estándar, N / D = No detectado, - = No probado					

Tabla 27

AET en las soluciones a granel						
Formulación No. 640/6/1						
EML S / No 243314	Marca de muestra:	Aspergillus niger cfu/g	Candida albicans cfu/g	Pseudomonas aeruginosa cfu/g	Staphylococcus aureus cfu/g	Escherichia coil cfu/g

ES 2 671 874 T3

1	Desafío inicial	190000	330000	400000	990000	530000
2	48 Horas	--	--	<10	<10	<10
3	7 Días	--	--	<10	<10	<10
4	14 Días	<10	<10	<10	<10	<10
5	28 Días	<10	<10	<10	<10	<10
Método:		3.38.3.1	3.38.3.3	3.38.3.4	3.33,3.4	3.38.3.5

<= inferior a, ~ = Estimado, Pres = Presunto, Y = Levaduras, M = Mohos, SPC = Recuento de placas estándar, N / D = No detectado, - = No probado

Formulación No. 640/6/2

EML S / No 243931	Marca de muestra:	Aspergillus niger cfu/g	Candida albicans cfu/g	Pseudomonas aeruginosa cfu/g	Staphylococcus aureus cfu/g	Escherichia coli cfu/g
1	Desafío inicial	190000	330000	400000	490000	530000
2	48 Horas	--	--	<10	<10	--
3	7 Días	--	--	<10	<10	--
4	14 Días	<10	<10	<10	<10	<10
5	28 Días	<10	<10	<10	<10	<10
Método:		3.38.3.1	3.33.3.3	3.38.3.4	3.38.3.4	3.38.3.5

<= inferior a, ~ = Estimado, Pres = Presunto, Y = Levaduras, M = Mohos, SPC = Recuento de placas estándar, N / D = No detectado, - = No probado

Formulación No. 640/6/4

EML S/No 243933	Marca de muestra:	Aspergillus niger cfu/g	Candida albicans cfu/g	Pseudomonas aeruginosa cfu/g	Staphylococcus aureus cfu/g	Escherichia coli cfu/g
1	Desafío inicial	190000	330000	400000	490000	530000
2	48 Horas	--	--	<10	<10	--
3	7 Días	--	--	<10	<10	--
4	14 Días	<10	<10	<10	<10	<10
5	28 Días	<10	<10	<10	<10	<10
Método:		3.38.2 & 3	3.38.2 & 3	3.38.2 & 3	3.38.2 & 3	3.38.2 & 3

<= inferior a, ~ = Estimado, Pres = Presunto, Y = Levaduras, M = Mohos, SPC = Recuento de placas estándar, N / D = No detectado, - = No probado

Formulación No. 640/6/5

EML S/No 243935	Marca de muestra:	Aspergillus niger cfu/g	Candida albicans cfu/g	Pseudomonas aeruginosa cfu/g	Staphylococcus aureus cfu/g	Escherichia coli cfu/g
1	Desafío inicial	190000	330000	400000	490000	530000

2	48 Horas	--	--	<10	<10	--
3	7 Días	--	--	<10	<10	--
4	14 Días	<10	<10	<10	<10	<10
5	28 Días	<10	<10	<10	<10	<10
Método:		3.38.2 & 3	3.38.2 & 3	3.38.2 & 3	3.38.2 & 3	3.38.2 & 3
<= inferior a, ~ = Estimado, Pres = Presunto, Y = Levaduras, M = Mohos, SPC = Recuento de placas estándar, N / D = No detectado, - = No probado						

Ejemplo 11

Medición de la administración de dosis de toallitas

A. Administración de dosis con toallitas de 6" x 4" y 4" x 4"

5 Para determinar las características de administración de dosis de toallitas de diferentes dimensiones que contenían cantidades variables de formulaciones de glicopirrolato en toallitas, se cargaron dos tamaños de toallitas (6" x 4" y 4" x 4") al 70% de su capacidad y la pérdida de peso de las toallitas se midió después de limpiar repetidamente sobre palmas secas. El área diana usada en estos experimentos fue de 320 cm². La figura 3 muestra la dosis administrada a las palmas como una función de la cantidad de formulación en una toallita. Los datos que se muestran en la figura 3A indican que la dosis suministrada por cada tamaño de toallita alcanzó un nivel constante después de que la cantidad de formulación en la toallita alcanzó un nivel crítico. En el caso de la toallita de 4" x4", este nivel crítico era de 1.60 g, y para la toallita de 6" x4", este nivel era de 2.00 g. Se encontró que la dosis administrada a la palma a estos niveles críticos de formulación en las toallitas era 0.43 g. Estos datos indican que el tamaño de la toallita y la cantidad de carga no afectarán la dosis administrada, siempre que la cantidad de carga esté por encima del nivel crítico para un tamaño de toallita en particular. Adicionalmente, la cobertura parcial de una toallita debido a una mecha incompleta no debería afectar la dosis suministrada, aunque como se indica en el ejemplo 6, se puede obtener una cobertura del 100% mediante la aplicación de presión a las bolsas que contienen toallitas.

B. Dosis de administración con toallitas de 6" x 3.75" y 4" x 3.75" delgadas (53 g/m²) y gruesas (69 g/m²)

20 Cuatro toallitas con diferentes tamaños y grosores se cargaron inicialmente con 2.40 g de formulación. La bolsa se abrió y se aplicó a las palmas de ambas manos de aproximadamente 320 cm² y se registró la cantidad perdida de la toallita. Después de que las manos se secaron, se volvió a aplicar la misma toallita en las manos y se registró la dosis administrada. La dosis inicial administrada a las palmas fue de aproximadamente 0.45 g, dejando 1.95 g en la toallita. Esto se convirtió en la cantidad de carga para la siguiente aplicación. La toallita se volvió a aplicar continuamente hasta que la dosis fue cercana a 0.10 g. Al restar la dosis administrada de la cantidad de formulación que queda en la toallita en cada aplicación, se generó una curva de dosis versus nivel de carga. Esta curva se muestra en la figura 3B.

30 El uso de un único nivel de carga de partida de 2.40 g significaba que los puntos de datos se dispersaron ampliamente cuando había un gran nivel de formulación en la toallita. Por lo tanto, se obtuvieron puntos de datos adicionales iniciando una nueva toallita con una carga inicial de 2.20 g y combinando los datos en una curva. Cada combinación de toallita/dosis tenía al menos 4 réplicas. El placebo ES se usó para los datos principales para evitar que la acumulación de EPX interfiera con los resultados, requiriendo un nuevo lavado constante de las manos. El suministro de placebo de EPX se verificó en toallitas de 6" x 3.75" y 4" x 3.75", 69 g/m² con una carga inicial de 2.40 g (por duplicado). Los resultados de dosificación de EPX fueron equivalentes a los datos de ES.

35 Algunas cargas iniciales > 2.40 g también se examinaron. A cargas más altas, la toallita más gruesa era la misma que se muestra arriba, pero las toallitas más delgadas se sentían muy húmedas, y la dosificación en las manos era ligeramente más alta, acercándose a 0.50 g.

53 g/m² 4" x 3.75" cargado a 2.2 g = 0.48 g de dosis

53 g/m² 6" x 3.75" cargado a 3.2 g = 0.48 g dosis (c.f. 3.0 g de carga = 0.43 g de dosis)

69 g/m² 4" x 3.75" cargado a 3.0 g = 0.44 g de dosis

69 g/m² 6" x 3.75" cargado a 3.3 a 3.5 g = 0.41 a 0.43 g (no excesivamente húmedo).

De la curva en la figura 3B, se puede observar que la toallita más delgada (53 g/m²) no tiene ninguna ventaja sobre la toallita más gruesa (69 g/m²) que se usó en el estudio POC, la dosis administrada es relativamente constante en 0.40 a 0.45 g, siempre que la cantidad en la toallita fue de 1.5 g, debajo de 1.5 g en la toallita, la dosis administrada se redujo rápidamente, la toallita de 6x3.75" requiere aproximadamente 0.2 g más en la toallita que la 4x3.75" para administrar por encima de 0.40 g. De acuerdo con lo anterior, los niveles de carga recomendados para administrar cómodamente la dosis máxima en un área dos veces mayor que dos palmas son:

6 x 3.75" = 2.60 g (mínimo 2.15 g)

4 x 3.75" = 2.40 g (mínimo 1.95 g)

Alternativa 5 x 3.75" = 2.50 g

10 Ejemplo 12

Medición de la penetración en la piel de formulaciones de glicopirrolato

Se realizaron pruebas de penetración en la piel para evaluar la diferencia entre las formulaciones que comprenden polímeros EPX y los que no. Se aplicó una dosis de formulación de 5p1 que contenía 2% de glicopirrolato, 4% de propilenglicol, con y sin 4% de EPX en la piel de espesor dividido (250 pm). Los resultados se muestran en la figura 4.

15 Ejemplo 13

Ensayos clínicos

Con las formulaciones ES y EPX de glicopirrolato preparadas según el método del ejemplo 1, se llevó a cabo un ensayo clínico en Australia para tratar la hiperhidrosis primaria axilar en 36 sujetos. Los tratamientos y los sujetos fueron los siguientes.

Formulación	Contenido de glicopirrolato		
	0%	2%	4%
EPX	6	6	6
Solución de etanol	6	6	6

20

Cada formulación se dosificó a los sujetos una vez al día (QD) por las noches durante 28 días, y tuvieron 6 visitas para el seguimiento al inicio, semana 1, semana 2, semana 3, semana 4 y semana 6. Se midieron la escala de gravedad de la enfermedad de hiperhidrosis (HDSS), el análisis gravimétrico, la exposición sistémica y los eventos adversos (EA). El puntaje del HDSS se dividió de 1 a 4 dependiendo del nivel de reconocimiento de los síntomas y para los criterios el puntaje debe ser de 3 o 4.

25

Puntaje	Descripción
1	Mi sudoración (debajo del brazo) nunca se nota y nunca interfiere con mis actividades diarias.
2	Mi sudor (debajo de las axilas) es tolerable, pero a veces interfiere con mis actividades diarias.
3	Mi sudor (debajo del brazo) es apenas tolerable y con frecuencia interfiere con mis actividades diarias.
4	Mi sudor (debajo del brazo) es intolerable y siempre interfiere con mis actividades diarias.

30

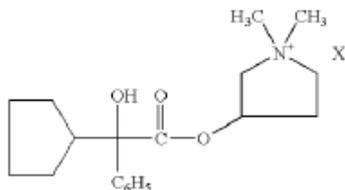
Para el análisis gravimétrico, después de secar la superficie axilar, se aplicó un papel de filtro previamente pesado a la axila. El papel se cubrió con una envoltura de plástico (por ejemplo, una envoltura de Saran) y se pegó con cinta de papel alrededor de los bordes. Se dejó un papel de filtro en contacto con la axila durante un período de 5 minutos y luego se volvió a ponderar el papel de filtro. La velocidad de producción de sudor fue calculada. Para los criterios, el papel de filtro debe tener al menos 50 mg de producción de sudor en 5 minutos por axila. El uso axilar previo de antitranspirantes que contienen cloruro de aluminio dentro de las 24 horas de la inclusión en el estudio, el tratamiento con glicopirrolato en 8 semanas, la toxina botulínica para la hiperhidrosis axilar en el primer año de la inclusión en el estudio y la iontoforesis en las 4 semanas. Además, se prohibió el uso concomitante de antitranspirantes.

5 Los resultados de la medición de HDSS se muestran en la figura 11. La figura 11A ilustra el HDSS promedio para las formulaciones ES. La figura 11B ilustra el HDSS promedio para las formulaciones EPX. Además, los resultados del análisis gravimétrico se muestran en la figura 12. La figura 12A ilustra el análisis gravimétrico para las formulaciones ES y la figura 12B ilustra el análisis gravimétrico para las formulaciones EPX. La producción de sudor disminuyó en más del 50% desde el inicio, medida por análisis gravimétrico en la semana 4. Además, la HDSS midió una mejoría significativa de la calidad de vida del paciente. El efecto fue sostenido durante 12 semanas. Para la seguridad, en cuanto a la seguridad, las formulaciones mostraron buena tolerabilidad sin efectos secundarios sistémicos o locales significativos. Las formulaciones estudiadas no ocluyeron la abertura folicular y de ese modo evitaron la inducción de foliculitis. Además, no se observaron efectos sistémicos adversos significativos observados con las terapias anticolinérgicas orales, tales como boca seca, visión borrosa, retención urinaria o estreñimiento.

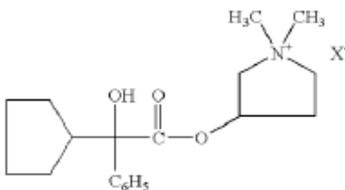
10

REIVINDICACIONES

1. Una toallita empaquetada individualmente para el tratamiento de la hiperhidrosis que comprende 0.25 a 6% p/p de un compuesto de glicopirrolato que comprende los que tienen la siguiente fórmula:



- 5 en la que X⁻ es una sal de contraión farmacéuticamente aceptable;
- alcohol y agua en una proporción en peso de 40:60 a 60:40, y un agente regulador en una cantidad suficiente para mantener un pH de 3.5 a 6, en la que dicha toallita está contenida dentro de una bolsa resistente a las fugas.
2. La toallita empaquetada individualmente de la reivindicación 1, en la que la bolsa comprende un revestimiento interno de polietileno lineal de baja densidad (LLDPE).
- 10 3. La toallita empaquetada individualmente de la reivindicación 1, en la que el compuesto de glicopirrolato se degrada en menos del 1% cuando se almacena a 0 a 25 °C durante 1 mes, 2 meses, 6 meses o 1 año.
4. La toallita empaquetada individualmente de la reivindicación 1, en la que el agente regulador comprende ácido cítrico y citrato de sodio.
- 15 5. La toallita empaquetada individualmente de la reivindicación 1, en la que el alcohol está entre 53.7 y 57.3 % p/p, el agente regulador está entre 0.2 y 0.5 % p/p y el agua se añade al 100 % p/p.
6. La toallita empaquetada individualmente de la reivindicación 1, en la que el alcohol es etanol.
7. La toallita empaquetada individualmente de la reivindicación 1, en la que el alcohol es etanol, el agente regulador mantiene un pH de 4 a 5, y comprende ácido cítrico y citrato de sodio, y está a 0.2 a 0.5% p/p, y el agua se añade al 100% p/p y el etanol se encuentra a 53.7 a 57.3% p/p.
- 20 8. La toallita empaquetada individualmente de la reivindicación 7, en la que el agente regulador mantiene un pH de 4.5.
9. La toallita empaquetada individualmente de la reivindicación 1, en la que la sal de contraión farmacéuticamente aceptable se prepara a partir de un ácido inorgánico u orgánico seleccionado de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, fluoruro de hidrógeno, yoduro de hidrógeno, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p -toluenosulfónico y ácido salicílico.
- 25 10. Un método de preparación de una toallita empaquetada individualmente para el tratamiento de la hiperhidrosis que comprende las etapas de:
- 30 (a) poner en contacto una toallita con una solución que comprende 0.25 a 6% p/p de compuesto de glicopirrolato hasta que está húmeda, en la que el compuesto de glicopirrolato comprende aquellos que tienen la siguiente fórmula:



en la que X⁻ es una sal de contraión farmacéuticamente aceptable;

en la que la solución comprende además alcohol y agua en una proporción en peso de 40:60 a 60:40, y un agente regulador en una cantidad suficiente para mantener un pH de 3.5 a 6; y

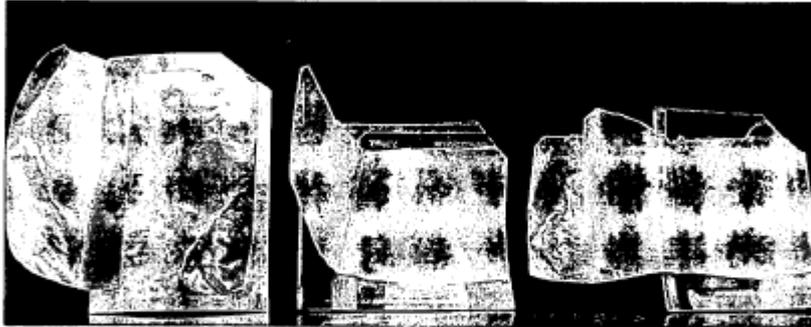
- 35 (b) sellar la toallita de la etapa (a) en una bolsa resistente a las fugas.

11. Un método según la reivindicación 10, en el que el alcohol es etanol, el agente regulador mantiene un pH de 4 a 5, y comprende ácido cítrico y citrato de sodio, y está a 0.2 a 0.5% p/p, y se añade agua hasta 100% p/p, y el etanol está a 53.7 a 57.3% p/p.

12. Un método según la reivindicación 11, en el que el agente regulador mantiene un pH de 4.5.

FIGURA 1

A. Paquete



B. Interacciones del empaque

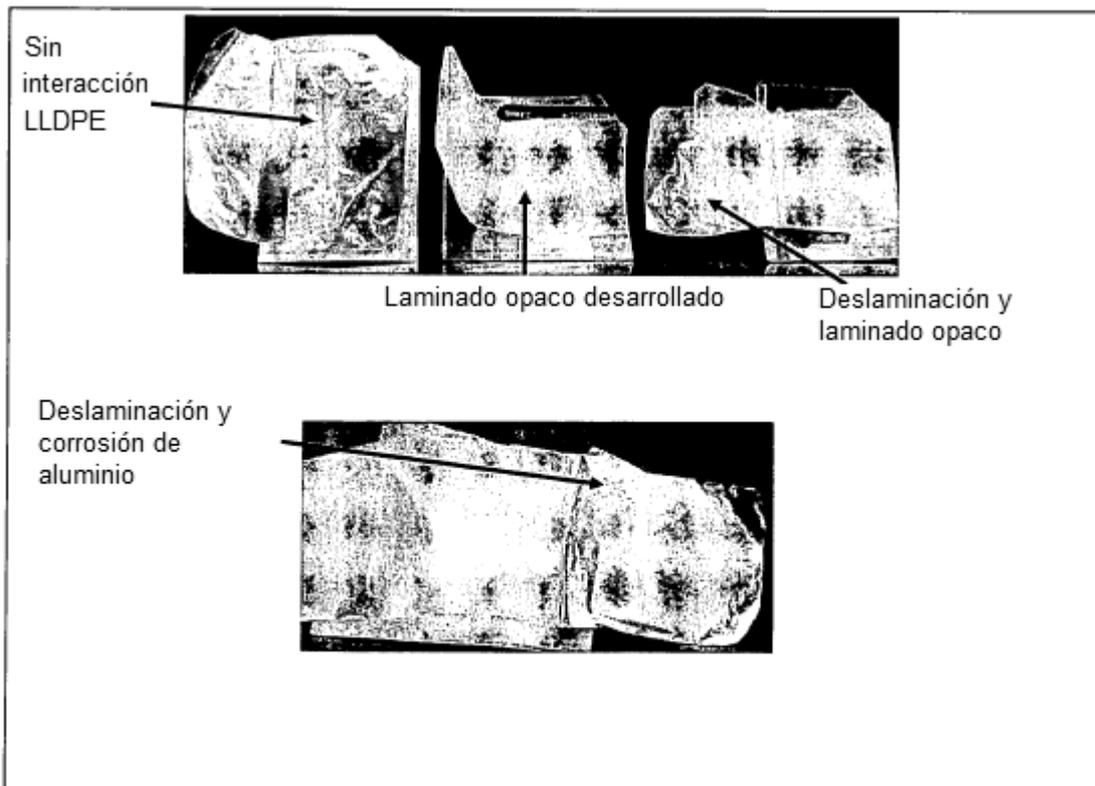
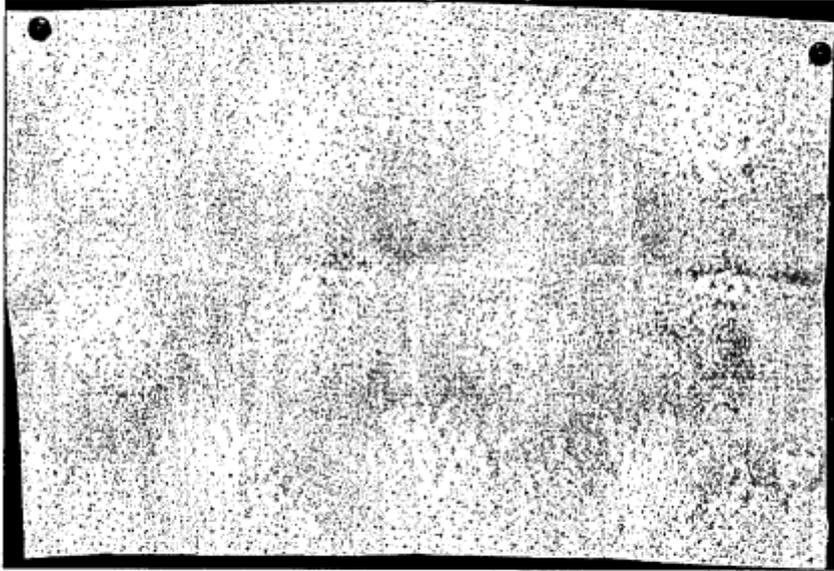


FIGURA 2

A



B

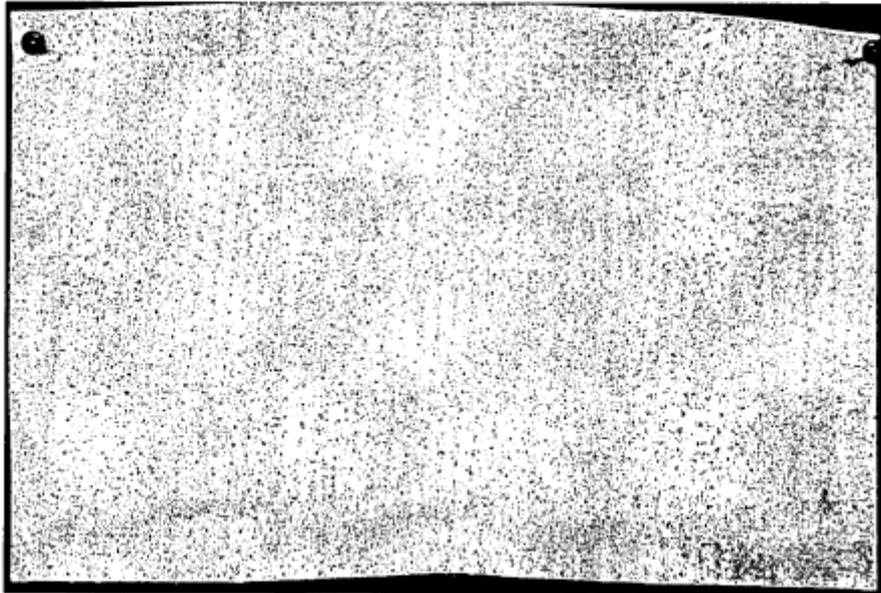
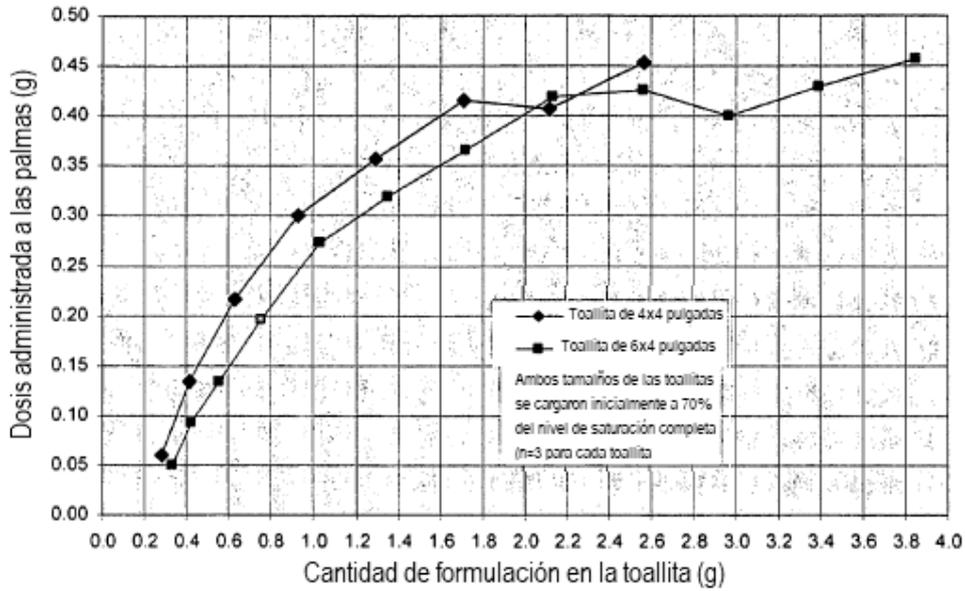


FIGURA 3

A. Adiministración de dosis del placebo solución en etanol a partir de dos tamaños de toallitas



B. Adiministración de dosis del placebo solución en etanol a partir de dos tamaños de toallitas y dos espesores de toallitas

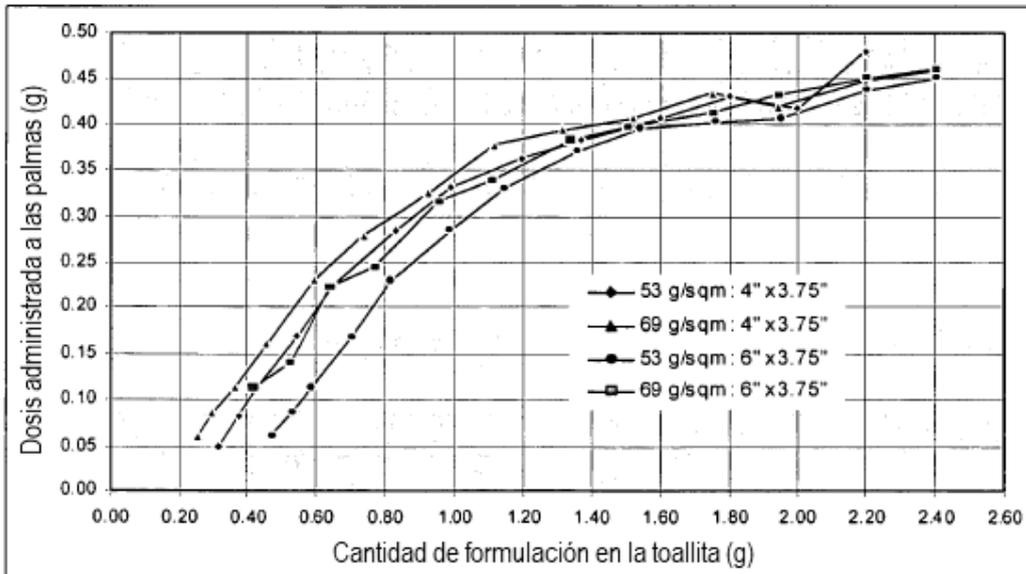


FIGURA 4

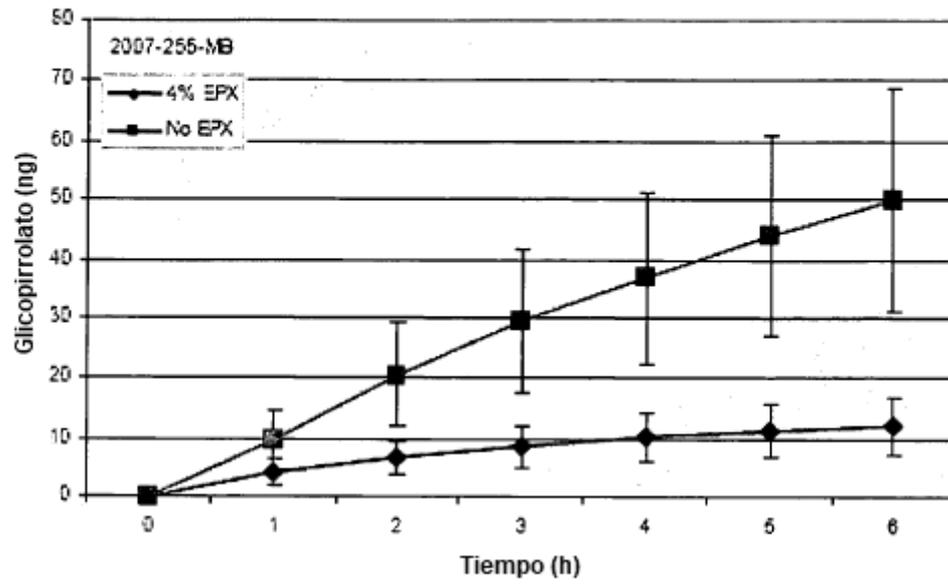


FIGURA 5

Solubilidad de saturación de Glicopirrolato a 5°C

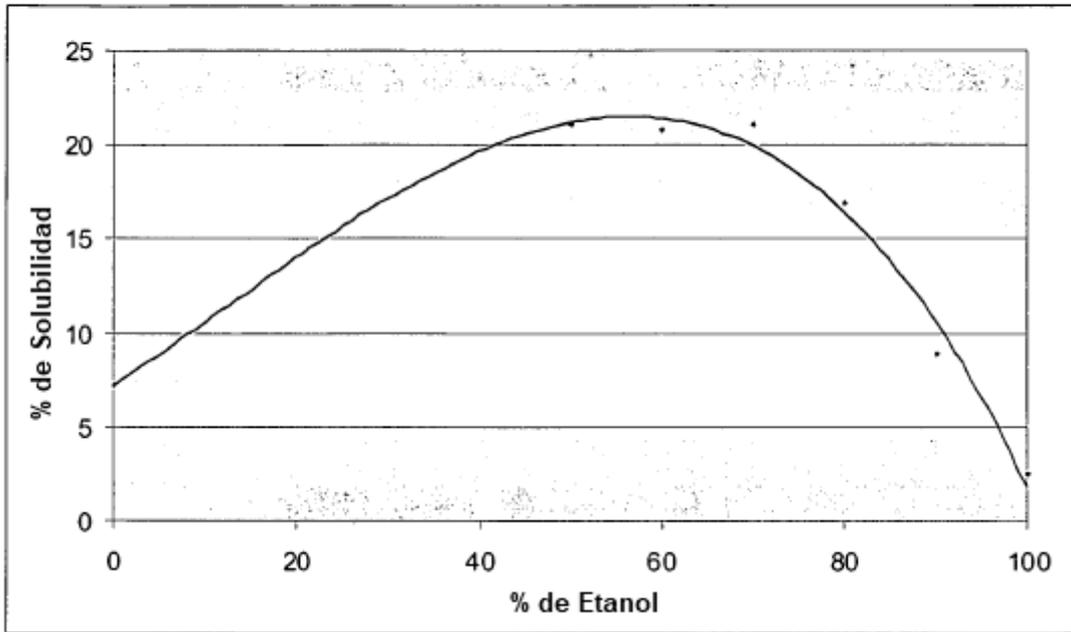


FIGURA 6

pH de soluciones base y de la toallita frente a la proporción de solución reguladora para ES (parte superior) y formulaciones EPX (parte inferior)

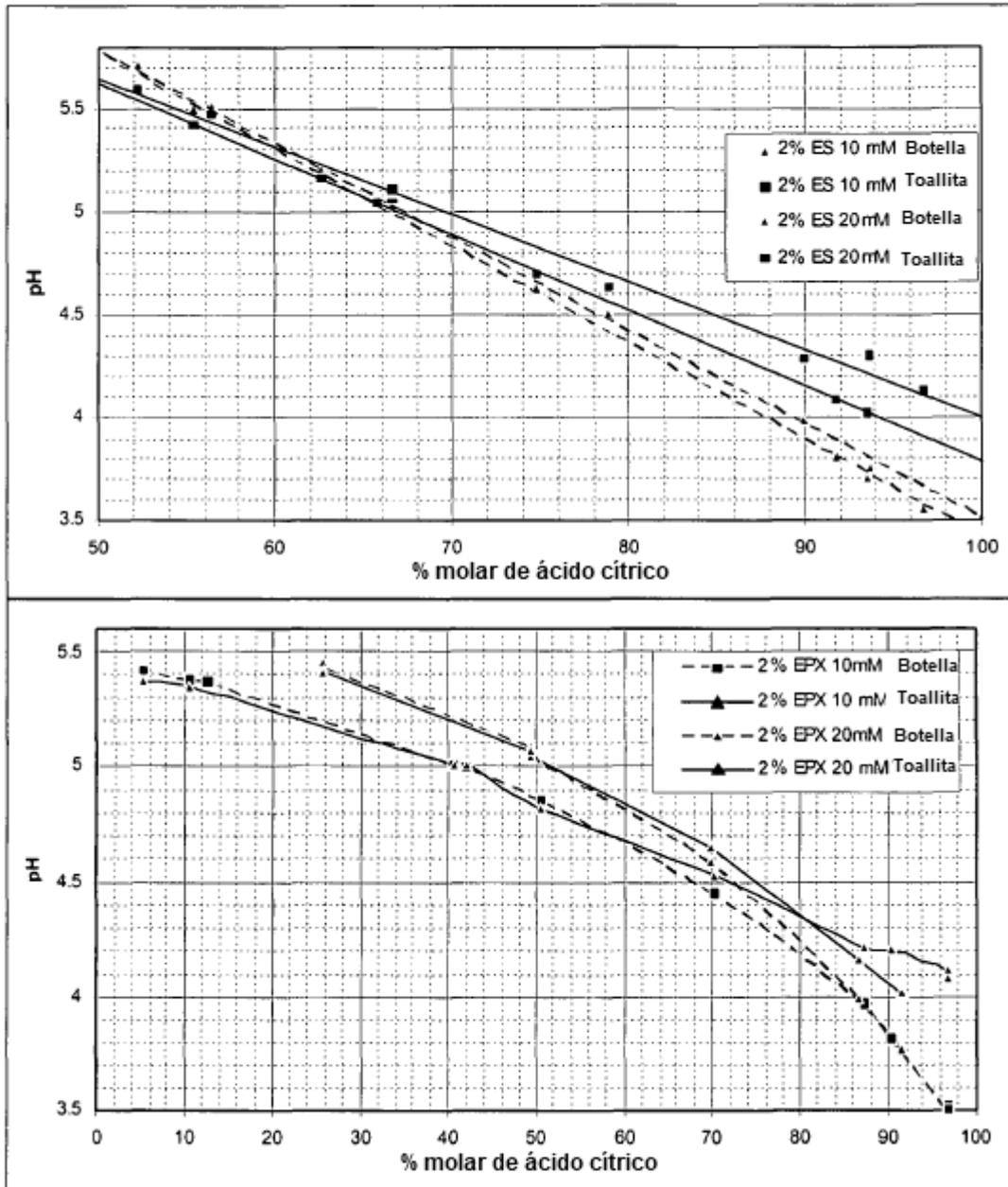


FIGURA 7

Resultados de robustez húmeda. API (ingrediente farmacéutico activo) restante después de limpiar una película seca en un portaobjetos de vidrio con un paño húmedo ponderado (n = 2 para cada resultado)

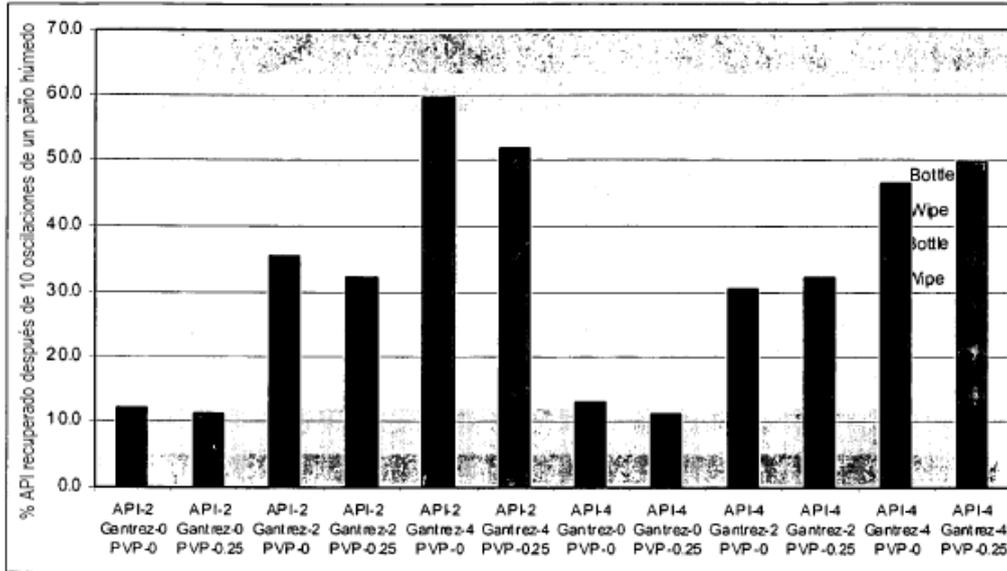
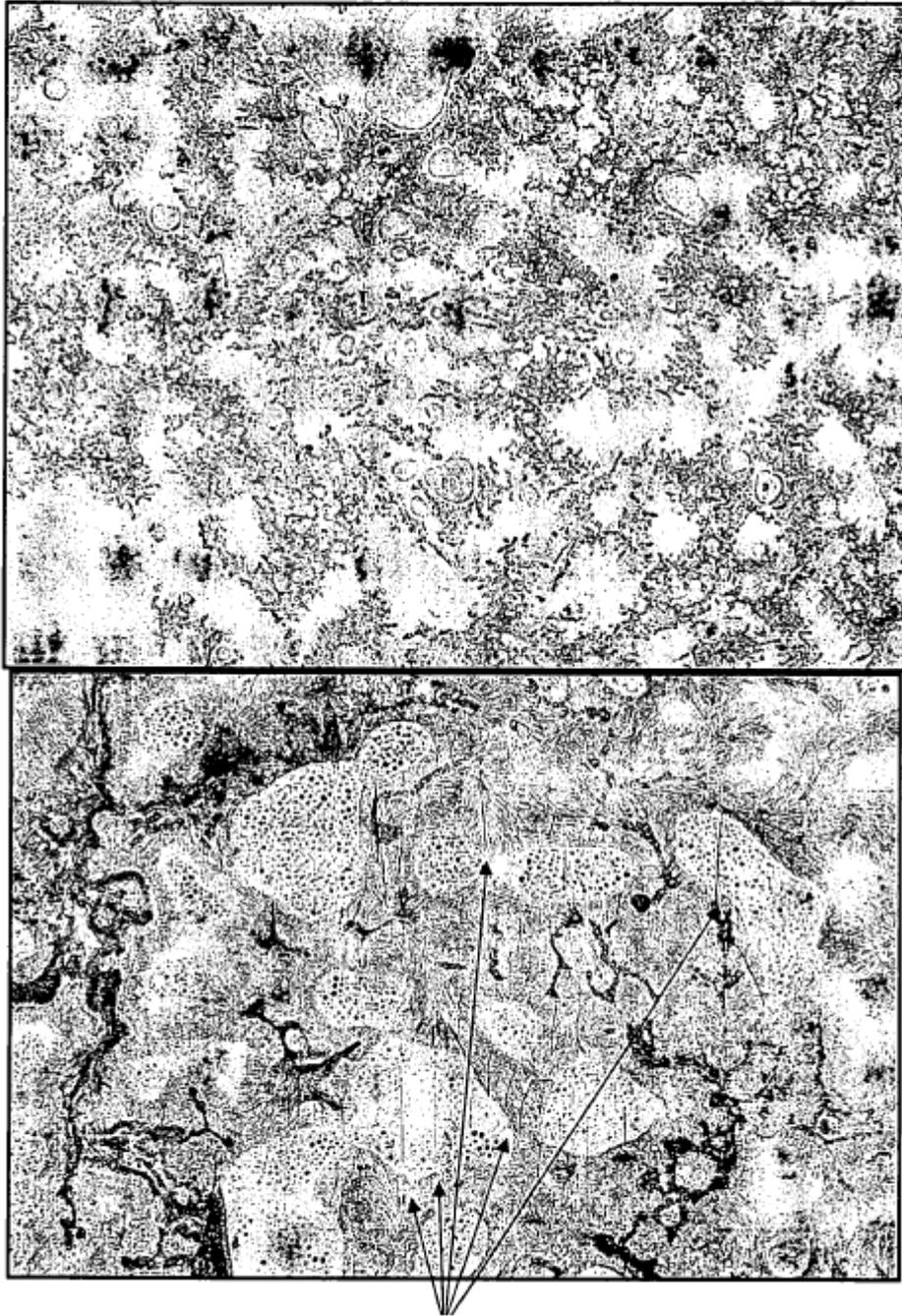


FIGURA 8A

**Fotos de películas secas dobladas a 4.7 cm de diámetro, 30 °C / 75% RH: Parte superior
- con fondo de povidona K90 - sin povidona K-90**



Algunas de las grietas en la película

FIGURA 8B

Liberación de agua de películas secas de la solución base

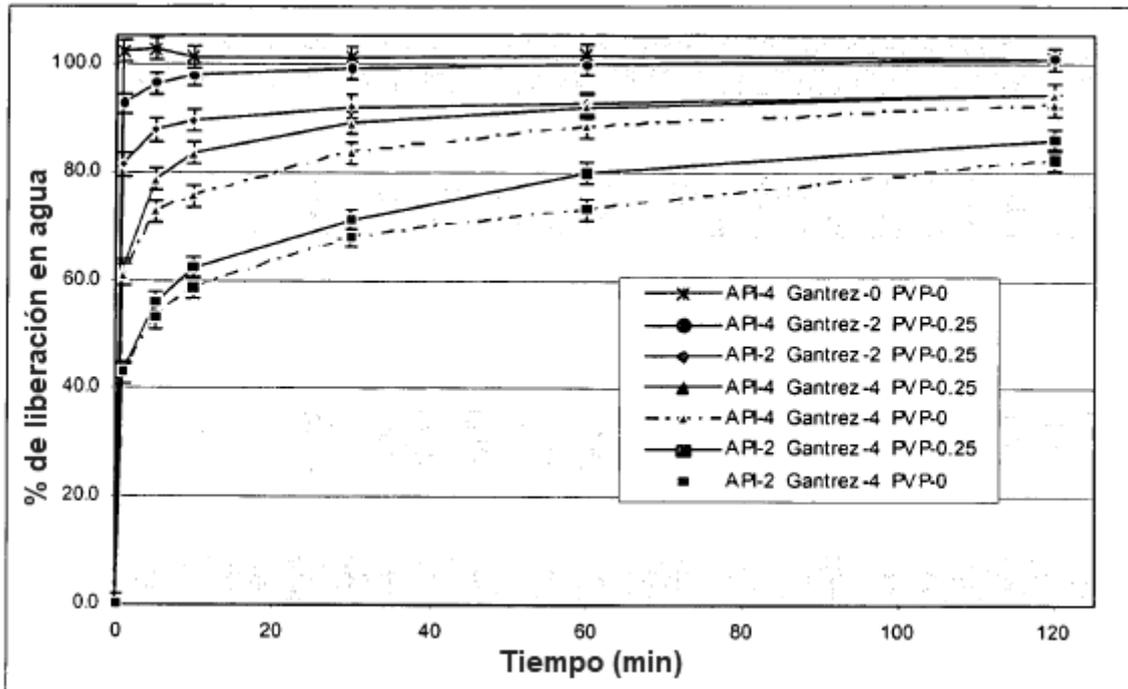


FIGURA 9

Toallita doblada y bolsa

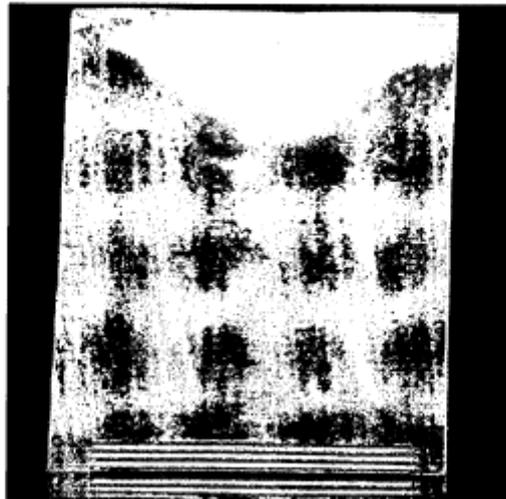
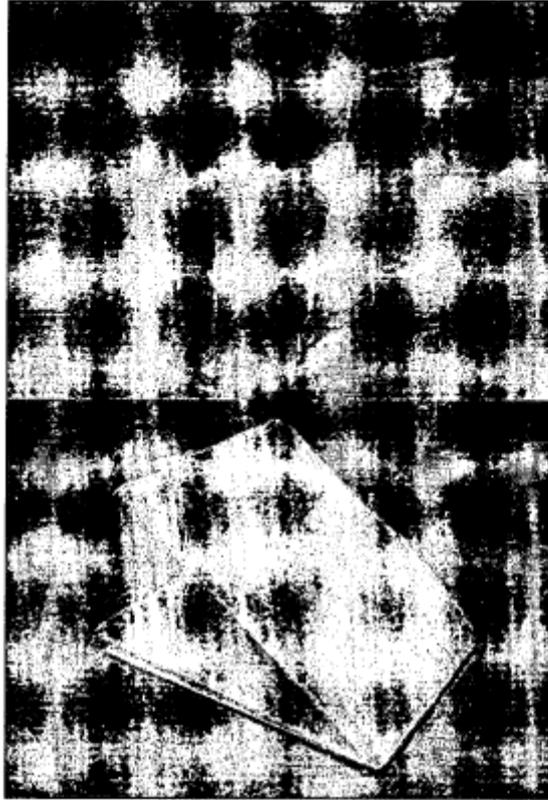


FIGURA 10

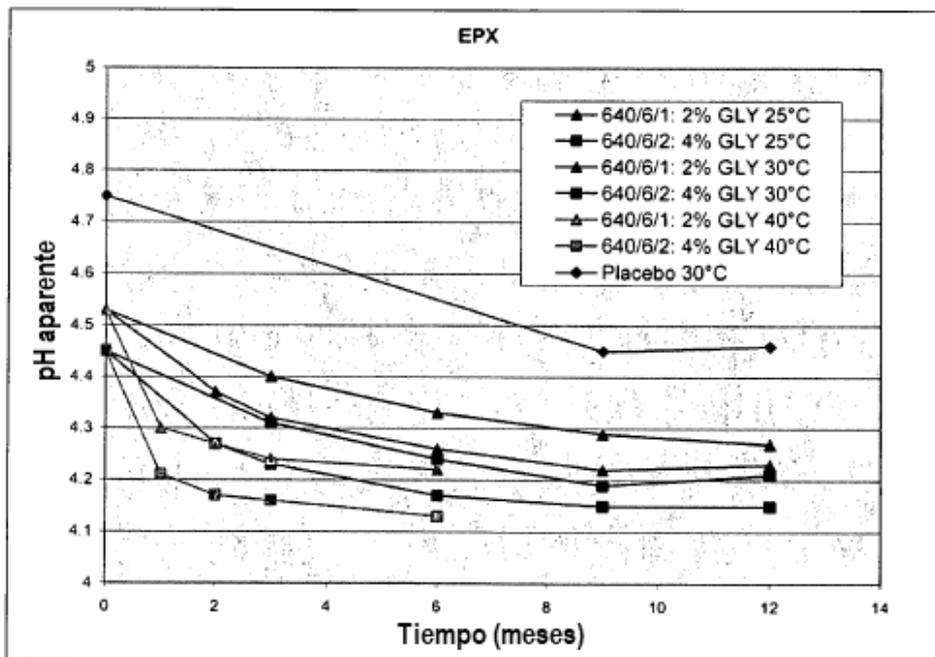
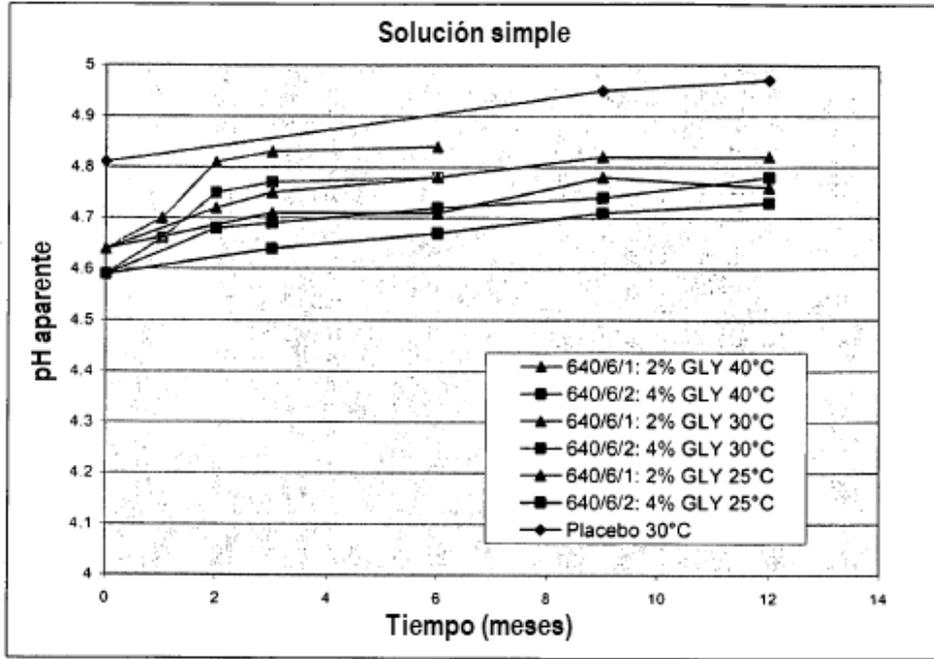
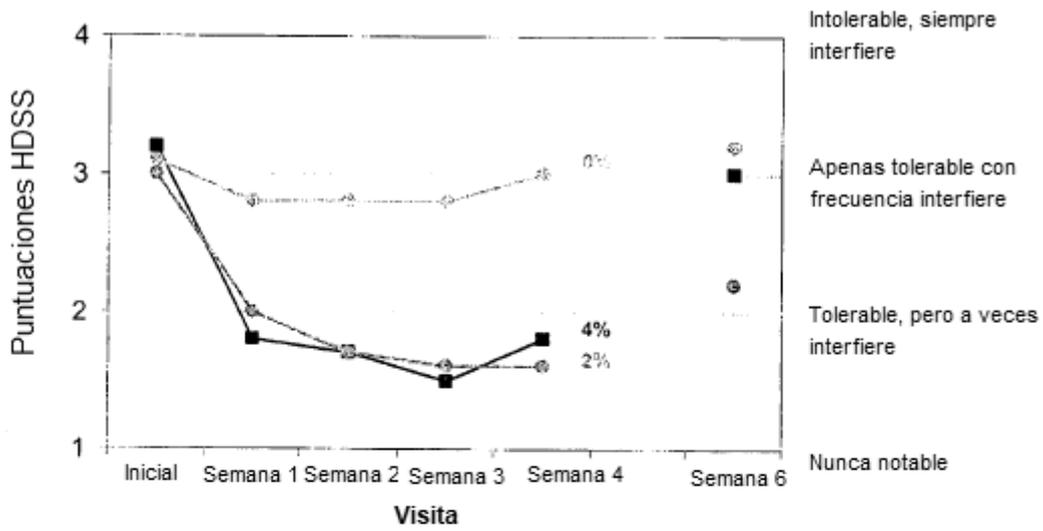


FIGURA 11

A HDSS promedio para soluciones en etanol



B. HDSS promedio para las formulaciones EPX

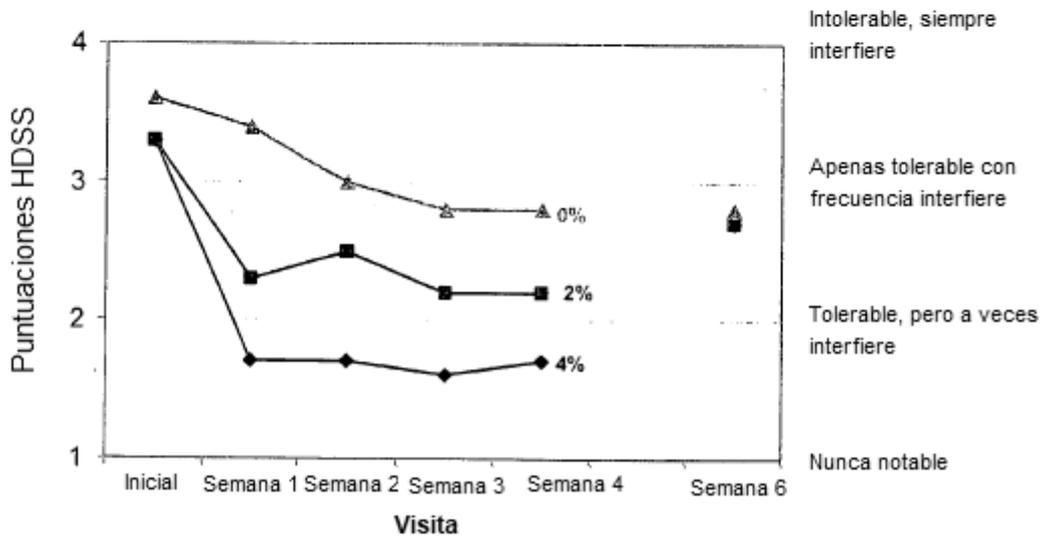
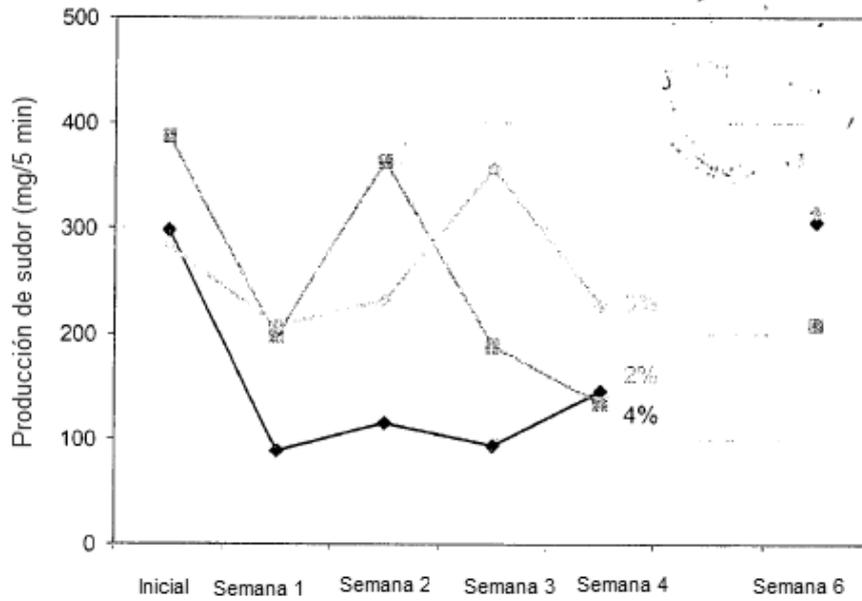


FIGURA 12

A. Análisis gravimétrico para soluciones en etanol



B. Análisis gravimétrico para las formulaciones EPX

