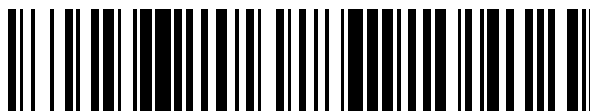


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 673 098**

51 Int. Cl.:

A61K 31/40 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61Q 15/00 (2006.01)
A61K 8/49 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 47/10 (2007.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.03.2014** **PCT/US2014/028332**
87 Fecha y número de publicación internacional: **18.09.2014** **WO14144075**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.03.2014** **E 14720386 (3)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.04.2018** **EP 2968267**

54 Título: **Esteres anticolinérgicos suaves para el tratamiento de la hiperhidrosis**

30 Prioridad:

15.03.2013 US 201361798073 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
19.06.2018

73 Titular/es:

BODOR LABORATORIES, INC. (100.0%)
4400 Biscayne Boulevard Suite 980
Miami, FL 33137, US

72 Inventor/es:

BODOR, NICHOLAS, S. y
ANGULO, DAVID

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 673 098 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

Esteres anticolinérgicos suaves para el tratamiento de la hiperhidrosis

Antecedentes

Se han descrito previamente diversos compuestos anticolinérgicos, pero no son óptimos.

5 Los antagonistas del receptor muscarínico son agentes terapéuticos frecuentemente utilizados que inhiben los efectos de la acetilcolina bloqueando su unión a receptores colinérgicos muscarínicos en sitios de neuroefectores en músculo liso, músculo cardíaco y células glandulares, así como en ganglios periféricos y en el sistema nervioso central (SNC). Sin embargo, sus efectos secundarios, que pueden incluir boca seca, fotofobia, visión borrosa, vacilación y retención urinaria, somnolencia, mareos, inquietud, irritabilidad, desorientación, alucinaciones, taquicardia y arritmias cardíacas, náuseas, estreñimiento y reacciones alérgicas graves, a menudo limitan su uso
10 clínico. La administración tópica de agentes anticolinérgicos en áreas específicas, como las glándulas sudoríparas, donde el bloqueo localizado de los receptores muscarínicos será de beneficio clínico sería una estrategia terapéutica deseable. Sin embargo, los anticolinérgicos tópicos usados actualmente pueden exhibir efectos secundarios sistémicos no deseados que pueden limitar la dosificación que se puede administrar con seguridad.

15 El glicopirrolato se encuentra entre los anticolinérgicos de amonio cuaternario que tienen efectos secundarios reducidos relacionados con el SNC ya que no pueden cruzar la barrera hematoencefálica; sin embargo, debido a que el glicopirrolato se elimina principalmente como un fármaco inalterado o metabolito activo, su administración tópica a menudo se asocia con efectos secundarios sistémicos anticolinérgicos indeseables comunes. Para aumentar el índice terapéutico de los anticolinérgicos, el enfoque del fármaco suave se ha aplicado en varios
20 diseños diferentes a partir de varios compuestos principales, pero todavía se necesitan otros anticolinérgicos suaves nuevos con actividad biológica clínicamente significativa. Estos nuevos antagonistas muscarínicos, al igual que todos los demás fármacos suaves, están diseñados para provocar su efecto farmacológico previsto en el sitio de aplicación, pero se metabolizan rápidamente en su metabolito inactivo diseñado al entrar en la circulación sistémica y se eliminan rápidamente del cuerpo, lo que resulta en efectos secundarios sistémicos reducidos y aumento del índice terapéutico.

Se han descrito zwitteriones anticolinérgicos suaves en la publicación de patente de Estados Unidos No. 2012/0141401, y sus patentes relacionadas, US 8.071.693; 7.538.219; y 7.417.147. Los ésteres anticolinérgicos suaves se han descrito en la publicación de patente de Estados Unidos No. 2012/0177590 y sus patentes relacionadas US 8.147.809; 7.576.210; y 7.399.861. Aunque estas solicitudes y patentes publicadas identificaron los
30 anticolinérgicos anteriores, la posibilidad de que las formas zwitterión o éster de anticolinérgicos se usen para tratar la hiperhidrosis, y que su actividad y duración de acción sean inesperadamente altas, basándose en una comparación con datos publicados de midriasis, era desconocido o no se había descrito previamente.

La hiperhidrosis es una afección patológica idiopática caracterizada por una sudoración excesiva e incontrolable más allá de la requerida para enfriar el cuerpo. Una función hiperactiva de las glándulas sudoríparas y una alteración de su estimulación colinérgica se han descrito como posibles causas de esta afección. Se sabe que afecta
35 aproximadamente al 3% de la población. La hiperhidrosis no solo puede provocar una vergüenza social intensa, sino que incluso puede interferir con las actividades de una persona.

La hiperhidrosis con mayor frecuencia implica una o varias áreas, especialmente las manos, las axilas, los pies o la cara, aunque puede incluso implicar a todo el cuerpo. La hiperhidrosis axilar es la forma más común, seguida de la hiperhidrosis palmar. Los antitranspirantes solos generalmente no son efectivos en el tratamiento de esta transpiración excesiva. Los medicamentos orales ocasionalmente son beneficiosos, pero pueden tener efectos secundarios. Otras alternativas terapéuticas incluyen procedimientos quirúrgicos tales como simpatectomía torácica endoscópica. Aunque la cirugía ofrece un beneficio permanente en alrededor del 40% al 90% de las personas afectadas, es invasiva, requiere anestesia general y no está exenta de posibles efectos secundarios. Hasta el 50%
40 de las personas que se han sometido a una simpatectomía torácica desarrollan una sudoración compensatoria y molesta del tronco o los muslos.

La neurotoxina botulínica A (BOTOX) que bloquea la acción sobre las glándulas sudoríparas de la acetilcolina que es liberada por los nervios autónomos, ha demostrado su eficacia en la hiperhidrosis. Las cantidades mínimas de BOTOX inyectadas en las palmas o axilas de las personas afectadas dan como resultado un beneficio estadísticamente significativo. El efecto dura varios meses, pero requiere inyecciones repetidas y a menudo no es una alternativa adecuada para pacientes pediátricos.
50

Un tratamiento no invasivo, conveniente y eficaz que tenga una alta actividad de reducción del sudor, de larga duración y con menos efectos secundarios sería una alternativa bienvenida para tratar la hiperhidrosis.

El glicopirrolato tópico se ha usado previamente para tratar la sudoración gustativa asociada con la neuropatía autónoma diabética. En este trastorno, la sudoración que a menudo es profusa comienza poco después de que el paciente ingiere la comida, comenzando en la frente y luego con la cara, el cuero cabelludo y el cuello. Se aplicó una solución de glicopirrolato en la cara del paciente que evitó la sudoración gustativa.
55

De manera similar, el glicopirrolato también se ha usado previamente para tratar la sudoración gustativa asociada con el síndrome de Frey que puede desarrollarse después de la parotidectomía. Se cree que el síndrome de Frey es el resultado de la reinervación aberrante de las glándulas sudoríparas de la cara por las fibras nerviosas parasimpáticas parótidas seccionadas.

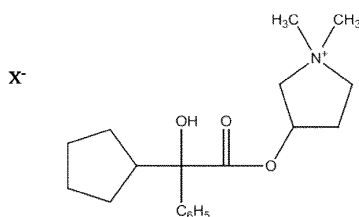
- 5 Tanto en la sudoración gustativa diabética como en el síndrome de Frey, la sudoración facial profusa es inducida por el estímulo específico de la alimentación. Además, la sudoración en cada uno es consecuencia de un proceso neuropatológico distinto. Por el contrario, la hiperhidrosis ocurre espontáneamente sin un estímulo específico.

Esta invención se dirige, en parte, al descubrimiento de que la aplicación tópica diaria de una concentración del 5% de un compuesto anticolinérgico suave a un mamífero supera muchos de los problemas previos en el tratamiento de la hiperhidrosis. En estudios midriáticos publicados previamente que comparaban compuestos anticolinérgicos suaves con glicopirrolato, una actividad comparable parece haber requerido hasta cinco veces (5 veces) o más la concentración de compuestos anticolinérgicos suaves en comparación con el glicopirrolato. Sorprendentemente, un compuesto en el que se basa la composición para uso en el tratamiento de la hiperhidrosis de acuerdo con la presente invención puede proporcionar una reducción clínicamente significativa de la producción de sudor con un nivel de reducción similar del sudor al reportado usando dosis comparables de glicopirrolato.

Además, la composición para uso en el tratamiento de la hiperhidrosis de acuerdo con la presente invención proporciona ventajas que hasta ahora no se habían alcanzado mediante tratamientos convencionales para la hiperhidrosis. Por ejemplo, el compuesto anticolinérgico suave para aplicación tópica no tiene los efectos secundarios asociados con los tratamientos con Botox y puede tener un perfil de seguridad mejorado en comparación con los agentes anticolinérgicos sistémicos o el glicopirrolato tópico.

El documento WO 2007/058971 A2 divulga ésteres anticolinérgicos suaves (que tienen la fórmula general 1a descrita en el mismo) que posiblemente se pueden emplear, entre muchas otras aplicaciones, como un antitranspirante en el tratamiento tópico de la hiperhidrosis.

El documento WO 2009/051818 A1 divulga el uso tópico de formulaciones de glicopirrolato para el alivio de la hiperhidrosis en un mamífero que la padece. Los compuestos de glicopirrolato empleados en las formulaciones tienen la fórmula:



y se establece que también incluyen análogos de glicopirrolato en los que la estructura química se ha modificado mediante la eliminación de una función OH, la introducción de una función amina o la introducción de una función halo.

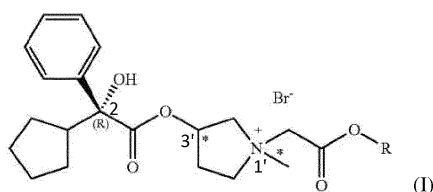
Ji F. et al., "Synthesis and pharmacological effects of new, N-Substituted soft anticholinergics based on glycopyrrolate", J. Pharm and Pharmacol., vol. 57, no. 11, páginas 1427-1435 (2005) reporta estudios midriáticos de dos ésteres de glicopirrolato, SGM y SGE.

Wu W.M. et al., "Stereoisomers of N-substituted soft anticholinergics and their zwitterionic metabolite based on glycopyrrolate - syntheses and pharmacological evaluations", Die Pharmazie, vol. 63, no. 3, páginas 200-209 (2008) se refiere al estudio de los efectos midriáticos de ocho isómeros completamente resueltos de los ésteres de glicopirrolato antes mencionados, SGM y SGE, en comparación con los efectos midriáticos de glicopirrolato.

Resumen

Los métodos para tratar las condiciones de sudoración excesiva en sujetos mamíferos, tales como humanos que padecen hiperhidrosis, se describen en la presente memoria utilizando agentes anticolinérgicos suaves. Los métodos descritos se refieren a la actividad inesperada del anticolinérgico suave cuando se administra por vía tópica antes de acostarse.

La presente invención proporciona una composición que comprende (i) de aproximadamente el 1,0% a aproximadamente el 25% de un compuesto que tiene la fórmula (I):



en la que R es metilo o etilo, teniendo dicho compuesto la configuración estereoisomérica R en la posición 2 y la configuración estereoisomérica R, S o RS en la posición 1' y 3', o siendo una mezcla de los mismos; y (ii) un vehículo farmacéuticamente aceptable,

- 5 para uso en el tratamiento de la hiperhidrosis, en el que dicha composición debe administrarse tópicamente a un área de piel afectada de un sujeto.

Las composiciones farmacéuticas comprenden uno o más de los compuestos de la fórmula anterior y vehículos farmacéuticamente aceptables para los mismos. También se contemplan combinaciones farmacéuticas que comprenden uno o más de los compuestos de la fórmula anterior y otro agente antitranspirante tal como cloruro de aluminio.

Las composiciones se formulan para aplicación tópica en el tratamiento de hiperhidrosis. En una realización preferida, la composición para uso de acuerdo con la presente invención se debe administrar tópicamente a un área de piel afectada del sujeto antes de acostarse (es decir, aproximadamente 1-2 horas antes del período de sueño del sujeto) por lo que, en comparación con condiciones de referencia no tratadas, la producción de sudor se reduce en al menos aproximadamente 25% durante al menos aproximadamente seis (6) horas después de la administración de la composición, y donde la producción de sudor se reduce en una cantidad sustancialmente equivalente a una cantidad que reduce la producción de sudor en comparación a condiciones de referencia no tratadas, después de la administración de una composición que comprende una concentración equivalente de glicopirrolato.

La composición para uso de acuerdo con la presente invención se administra preferiblemente a un sujeto humano y se puede aplicar a la piel del sujeto en un área anatómica superficial que necesita una reducción del sudor, preferiblemente seleccionada de un área de la palma de la mano, un área plantar del pie, un área de la ingle, un área de la axila y el área facial del sujeto.

El régimen de dosificación en el que se basa la composición para uso de acuerdo con la realización preferida anterior de la presente invención puede reducir la producción de sudor en aproximadamente un 25% hasta aproximadamente un 99%, preferiblemente en aproximadamente un 30% hasta aproximadamente un 75%, más preferiblemente en aproximadamente un 45 % hasta aproximadamente un 60%, y lo más preferiblemente en aproximadamente un 50%, que puede ser un punto final clínicamente significativo para una indicación para tratar la hiperhidrosis.

La composición se puede formular como un sólido o semisólido, polvo, gel, crema, loción, espuma, solución, suspensión o emulsión, y preferiblemente comprende aproximadamente 2% a aproximadamente 10% de concentración del compuesto de fórmula (I). En una realización preferida, la composición se formula como una solución al 5% del compuesto en etanol al 70%.

Además, la administración tópica de una segunda dosis de la composición después del ciclo de sueño del sujeto, cuya administración está dentro de aproximadamente 6-10 horas después de la dosis que precedió al ciclo de sueño del sujeto, es un régimen de dosificación preferido.

Sorprendentemente, la composición para uso de acuerdo con las realizaciones preferidas anteriores de la presente invención puede reducir la producción de sudor desde aproximadamente 8 horas hasta aproximadamente 24 horas, y preferiblemente desde aproximadamente 8 horas hasta aproximadamente 12 horas.

Descripción detallada

A lo largo de esta memoria descriptiva, se aplican las siguientes definiciones, declaraciones generales e ilustraciones:

Las patentes, las solicitudes publicadas y la literatura científica a las que se hace referencia en este documento establecen el conocimiento de los expertos en la técnica. Cualquier conflicto entre cualquier referencia citada en este documento y las enseñanzas específicas de esta memoria descriptiva se resolverá a favor de esta última. Del mismo modo, cualquier conflicto entre una definición comprendida en el arte de una palabra o frase y una definición de la palabra o frase tal como se enseña específicamente en esta memoria descriptiva se resolverá a favor de esta última.

Como se usa en este documento, ya sea en una frase de transición o en el cuerpo de una reivindicación, los términos "comprende" y "que comprende" deben interpretarse como que tienen un significado abierto. Es decir, los términos deben interpretarse de forma sinónima con las frases "que tiene al menos" o "que incluye al menos". Cuando se usa en el contexto de un proceso, el término "que comprende" significa que el proceso incluye al menos

las etapas enumeradas, pero puede incluir etapas adicionales. Cuando se usa en el contexto de una composición, el término "que comprende" significa que la composición incluye al menos las características o componentes enumerados, pero también puede incluir características o componentes adicionales.

5 Los términos "consiste esencialmente en" o "que consiste esencialmente en" tienen un significado parcialmente cerrado, es decir, no permiten la inclusión de etapas o características o componentes que cambiarían sustancialmente las características esenciales de un proceso o composición; por ejemplo, etapas o características o componentes que interferirían significativamente con las propiedades deseadas de los compuestos o composiciones descritos aquí, es decir, la composición está limitada a los materiales especificados y aquellos que no afectan materialmente a las características básicas y novedosas de la invención.

10 Los términos "consiste en" y "consiste" son terminología cerrada y permiten solo la inclusión de las etapas o características o componentes enumerados.

Como se usa en el presente documento, las formas singulares "un", "uno, una" y "el, la" específicamente también abarcan las formas plurales de los términos a los que se refieren, a menos que el contenido indique claramente lo contrario.

15 El término "aproximadamente" se usa en la presente memoria descriptiva para significar próximo a, en la región de, cercano a, o alrededor de. Cuando el término "aproximadamente" se utiliza junto con un intervalo numérico, modifica ese intervalo extendiendo los límites por encima y por debajo de los valores numéricos establecidos. En general, el término "alrededor de" o "aproximadamente" se usa en el presente documento para modificar un valor numérico por encima y por debajo del valor indicado por una variación del 20%.

20 Como se usa en el presente documento, la mención de un intervalo numérico para una variable pretende comunicar que la variable puede ser igual a cualquiera de los valores dentro de ese intervalo. Por lo tanto, para una variable que es inherentemente discreta, la variable puede ser igual a cualquier valor entero del intervalo numérico, incluidos los puntos finales del intervalo. De manera similar, para una variable que es inherentemente continua, la variable puede ser igual a cualquier valor real del intervalo numérico, incluidos los puntos finales del intervalo. Como ejemplo, una variable que se describe como una que tiene valores entre 0 y 2, puede ser 0, 1 o 2 para variables que son inherentemente discretas, y puede ser 0,0, 0,1, 0,01, 0,001 o cualquier otro valor real para variables que son inherentemente continuas.

25 En la memoria descriptiva y las reivindicaciones, las formas singulares incluyen referentes plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Como se usa en el presente documento, a menos que se indique específicamente lo contrario, la palabra "o" se usa en el sentido "inclusivo" de "y/o" y no el sentido "exclusivo" de "o/o".

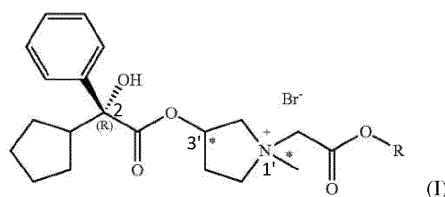
30 Los términos técnicos y científicos usados en la presente memoria tienen el significado comúnmente entendido por un experto en la técnica a la que pertenece la presente invención, a menos que se defina lo contrario. Aquí se hace referencia a diversas metodologías y materiales conocidos por los expertos en la materia. Los trabajos de referencia estándar que exponen los principios generales de la farmacología incluyen Goodman y Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10ª edición, McGraw Hill Companies Inc., Nueva York (2001).

35 Como se usa en la presente memoria, "tratar" significa reducir, impedir o inhibir el desarrollo, controlar, inhibir, aliviar y/o revertir los síntomas en el individuo al que se ha administrado una composición para uso de acuerdo con la invención, en comparación con los síntomas de un individuo al que no se le administró la composición. Un médico se dará cuenta que las combinaciones, composiciones, formas de dosificación y métodos descritos en la presente memoria se deben usar al mismo tiempo con evaluaciones clínicas continuas por un médico calificado (médico o veterinario) para determinar la terapia posterior. Dicha evaluación ayudará e informará a evaluar si se aumenta, reduce o continúa una dosis de tratamiento particular y/o se modifica el modo de administración.

40 La composición para uso de acuerdo con la invención también puede prevenir los síntomas, o prevenir la aparición de los síntomas en el individuo al que se ha administrado dicha composición, en comparación con los síntomas de un individuo al que no se le administra la composición.

45 Los métodos descritos en la presente memoria están destinados a ser usados con cualquier sujeto/paciente mamífero que pueda experimentar sus beneficios. Por lo tanto, los términos "sujetos", así como "pacientes", "individuos" y "animales de sangre caliente" incluyen seres humanos, así como sujetos no humanos, tal como animales que pueden experimentar hiperhidrosis.

50 Los compuestos en los que se basa la composición para uso de acuerdo con la invención tienen la fórmula:



en la que R es metilo o etilo, teniendo los compuestos la configuración estereoisomérica R en la posición 2 y la configuración estereoisomérica R, S o RS en la posición 1' y 3', o que son una mezcla de los mismos.

Los siguientes compuestos son de particular interés:

- 5 (i) bromuro de (2R)-3-(2-ciclopentil-2-fenil-2-hidroxiacetoxi)-1-(metoxicarbonilmetil)-1-metilpirrolidinio;
- (ii) bromuro de (2R)-3-(2-ciclopentil-2-fenil-2-hidroxiacetoxi)-1-(etoxicarbonilmetil)-1-metilpirrolidinio;
- (iii) bromuro de (2R,3'R)-3-(2-ciclopentil-2-fenil-2-hidroxiacetoxi)-1-(metoxicarbonilmetil)-1-metilpirrolidinio;
- (iv) bromuro de (2R,3'S)-3-(2-ciclopentil-2-fenil-2-hidroxiacetoxi)-1-(metoxicarbonilmetil)-1-metilpirrolidinio;
- (v) bromuro de (2R,3'R)-3-(2-ciclopentil-2-fenil-2-hidroxiacetoxi)-1-(etoxicarbonilmetil)-1-metilpirrolidinio;
- 10 (vi) bromuro de (2R,3'S)-3-(2-ciclopentil-2-fenil-2-hidroxiacetoxi)-1-(etoxicarbonilmetil)-1-metilpirrolidinio;
- (vii) bromuro de (2R,1'R,3'S)-3-(2-ciclopentil-2-fenil-2-hidroxiacetoxi)-1-(etoxicarbonilmetil)-1-metilpirrolidinio;
- (viii) bromuro de (2R,1'S,3'S)-3-(2-ciclopentil-2-fenil-2-hidroxiacetoxi)-1-(etoxicarbonilmetil)-1-metilpirrolidinio;
- (ix) bromuro de (2R,1'R,3'R)-3-(2-ciclopentil-2-fenil-2-hidroxiacetoxi)-1-(etoxicarbonilmetil)-1-metilpirrolidinio;
- (x) bromuro de (2R,1'S,3'R)-3-(2-ciclopentil-2-fenil-2-hidroxiacetoxi)-1-(etoxicarbonilmetil)-1-metilpirrolidinio;
- 15 (xi) bromuro de (2R,1'R,3'S)-3-(2-ciclopentil-2-fenil-2-hidroxiacetoxi)-1-(metoxicarbonilmetil)-1-metilpirrolidinio;
- (xii) bromuro de (2R,1'S,3'S)-3-(2-ciclopentil-2-fenil-2-hidroxiacetoxi)-1-(metoxicarbonilmetil)-1-metilpirrolidinio;
- (xiii) bromuro de (2R,1'R,3'R)-3-(2-ciclopentil-2-fenil-2-hidroxiacetoxi)-1-(metoxicarbonilmetil)-1-metilpirrolidinio; y
- (xiv) bromuro de (2R,1'S,3'R)-3-(2-ciclopentil-2-fenil-2-hidroxiacetoxi)-1-(metoxicarbonilmetil)-1-metilpirrolidinio.

Diversos métodos para preparar los compuestos se describen en la técnica.

- 20 Un compuesto en el que se basa la composición para uso de acuerdo con la invención se usa como un agente farmacéutico debido a su actividad anticolinérgica. Una cantidad anticolinérgicamente eficaz de dicho agente inhibe el efecto de la acetilcolina bloqueando su unión a los receptores colinérgicos muscarínicos en los sitios neuroefectores. Los sujetos que necesitan la obtención de una respuesta anticolinérgica son aquellos que padecen afecciones que responden al tratamiento con un agente anticolinérgico, incluidos sujetos que padecen sudoración
- 25 excesiva o hiperhidrosis.

El compuesto en el que se basa la composición para uso de acuerdo con la invención se puede usar solo o combinado con otras sustancias activas o inactivas. Estos incluyen, en particular, sustancias activas antitranspirantes tales como cloruro de aluminio y clorhidrato de aluminio.

- 30 Independientemente de que el compuesto en el que se basa la composición para uso de acuerdo con la invención se use junto con otras sustancias activas como se describió anteriormente, se administrará en forma de una composición farmacéutica que comprende una cantidad anticolinérgicamente eficaz del compuesto y un portador farmacéuticamente aceptable no tóxico para los mismos. Los vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables son bien conocidos en la técnica. Los portadores pueden ser cualquier material inerte, orgánico o inorgánico, adecuado para administración, tal como: agua, alcoholes, gelatina, goma arábiga, lactosa, celulosa microcristalina,
- 35 almidón, glicolato de almidón sódico, hidrogenofosfato de calcio, estearato de magnesio, talco y dióxido de silicio coloidal.

- Dichas composiciones también pueden contener otros agentes farmacéuticamente activos, como se indicó anteriormente, y/o aditivos convencionales tales como disolventes, estabilizadores, agentes humectantes, emulsionantes, reguladores, aglutinantes, disgregantes, fragancias, lubricantes, deslizantes, antiadherentes y propelentes. El vehículo, por ejemplo, el ingrediente no activo, puede ser solo agua pura (estéril) con el pH ajustado en el que el agente farmacéutico activo es hidrosoluble. Se prefiere que el pH esté en o cerca de 6. Alternativamente, y preferiblemente, el agente portador no activo debe ser una solución salina fisiológica con el pH ajustado apropiadamente. Cuando el compuesto es ligeramente, moderadamente o altamente insoluble en agua, se
- 40

pueden usar disolventes o codisolventes farmacéuticamente aceptables, no tóxicos. Por ejemplo, se puede usar un alcohol, tal como alcohol isopropílico, etanol, o similares, solo o como codisolvente con agua.

El compuesto en el que se basa la composición para uso de acuerdo con la invención se puede administrar de cualquier manera adecuada de acuerdo con la invención. El compuesto se puede preparar en forma sólida, semisólida o líquida, tal como polvos, soluciones, lociones, cremas, geles, barras semisólidas, espumas, aerosoles, soluciones, suspensiones o emulsiones.

El compuesto en el que se basa la composición para uso de acuerdo con la invención se puede preparar en formas de dosificación adecuadas para administración tópica a un sujeto de acuerdo con procedimientos farmacéuticos aceptados. La forma de administración y, por lo tanto, la forma de dosificación, se elegirá a la luz de la afección a tratar con los agentes anticolinérgicos. A modo de ilustración solamente, para tratar la hiperhidrosis, se preferiría una preparación tópica formulada como una barra, gel, aerosol, crema, solución o espuma antitranspirante.

Los compuestos en los que se basa la composición para uso de acuerdo con la presente invención se pueden administrar en forma de sistemas de administración de liposomas, tales como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas se pueden formar a partir de una variedad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

En la preparación de una formulación, puede ser necesario moler el compuesto activo para proporcionar el tamaño de partícula apropiado antes de combinarlo con los otros ingredientes. Si el compuesto activo es sustancialmente insoluble, normalmente se muele a un tamaño de partícula de menos de 74 μm (malla 200). Si el compuesto activo es sustancialmente soluble en agua, el tamaño de partícula se ajusta normalmente mediante molienda para proporcionar una distribución sustancialmente uniforme en la formulación, por ejemplo, alrededor de 400 μm (malla 40).

Algunos ejemplos de excipientes tópicos adecuados incluyen alcoholes, gel de aloe vera, alantoína, glicerina, aceites de vitamina A y E, aceite mineral, PPG2, propionato de miristilo, lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma arábiga, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua estéril, jarabe y metilcelulosa. Las formulaciones pueden incluir adicionalmente: agentes lubricantes tales como talco, estearato de magnesio y aceite mineral; agentes humectantes; agentes emulsionantes y de suspensión; agentes conservantes tales como benzoato de metilo y de propilhidroxilo; agentes edulcorantes; y agentes saborizantes. Las composiciones para uso de acuerdo con la invención pueden formularse para proporcionar una liberación rápida, sostenida o retardada del ingrediente activo después de la administración al paciente empleando procedimientos conocidos en la técnica.

La composición puede contener adicionalmente uno o más aditivos opcionales tales como colorantes, perfumes o similares. En la práctica, cada uno de estos aditivos opcionales debe ser tanto miscible como compatible con el compuesto activo. Los aditivos compatibles son aquellos que no evitan el uso del compuesto de la manera descrita aquí.

Se pueden encontrar otras formulaciones adecuadas para uso en la composición en la que se basa la presente invención en Remington's Pharmaceutical Sciences.

Para fines de ilustración, las dosificaciones de formulación líquida se expresan con base en una solución porcentual (g/100 mL) o una concentración porcentual (p/v). Para dosificaciones de formulación sólida, la concentración porcentual se puede expresar como concentraciones mg/mg, o p/p. Una persona experta en la técnica entenderá fácilmente la concentración porcentual en el contexto del tipo de formulación descrita.

Una cantidad terapéuticamente eficaz o anticolinérgicamente eficaz de un compuesto en el que se basa la composición para uso de acuerdo con la invención se proporciona mediante la dosis de composición tópica de aproximadamente 1% de concentración a aproximadamente 25% de concentración, y es muy preferida usando aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1,0 mL de una composición que comprende aproximadamente 5% del éster anticolinérgico suave por área tratada. La dosificación exacta de un compuesto en el que se basa la composición para uso de acuerdo con la invención puede variar dependiendo de su potencia, el modo de administración, la edad y el peso del sujeto y la gravedad de la afección a tratar. La dosificación diaria se puede administrar en una sola toma o de forma múltiple, es decir, una a cuatro veces al día. El compuesto en el que se basa la composición para uso de acuerdo con la presente invención es inesperadamente potente para la administración de una vez al día y muestra una potencia o actividad mayor de la esperada cuando se administra antes de acostarse.

La administración antes de acostarse no implica de noche o una hora particular o momento del día; más bien, antes o previamente a acostarse significa que la composición se administra dentro de aproximadamente 1-2 horas antes del período normal de descanso o sueño de una persona (típicamente de 4 a 10 horas). Se descubrió que este tiempo de administración de dosificación proporciona una respuesta o actividad preferida de los compuestos activos en los que se basa la composición para uso de acuerdo con la invención.

Aunque sin pretender ser limitante, actualmente se cree que la administración antes de acostarse puede facilitar una

absorbancia o penetración excelente del compuesto en la capa dérmica, donde se puede optimizar la unión a los receptores muscarínicos. Además, el biorritmo natural de los sujetos puede permitir una sudoración reducida a esta hora del día o durante los ciclos de sueño, lo que también puede mejorar la absorbancia o acción de los compuestos y la respuesta resultante de sudoración reducida durante los períodos de actividad del día siguiente.

- 5 Más específicamente, actualmente se demuestra que la administración de una concentración igual o similar de uno o más de los compuestos de fórmula (I) en una composición puede proporcionar una respuesta clínica (reducción del sudor) sustancialmente idéntica o similar en un sujeto, en comparación con la administración de una composición que contiene la misma concentración de glicopirrolato. Estos resultados son sorprendentes en vista de estudios midriáticos previamente publicados que sugerían que los compuestos de glicopirrolato suaves en una composición debían estar presentes en una concentración de 5 veces a 10 veces la concentración de una composición de glicopirrolato que exhibe una respuesta clínica similar o sustancialmente idéntica.

Además, la administración tópica de una segunda dosis después del ciclo de sueño del sujeto, cuya administración está dentro de aproximadamente 6-10 horas después de la dosis que precedió al ciclo de sueño del sujeto, es un régimen de dosificación preferido.

- 15 Como se indicó anteriormente en el presente documento, la forma de dosificación tópica para tratar la hiperhidrosis puede ser una solución líquida, semisólida o sólida. Las soluciones se preparan de la manera habitual, por ejemplo, con la adición de agentes isotónicos, conservantes tales como p-hidroxibenzoatos, o estabilizadores tales como sales de metales alcalinos de ácido etilendiaminotetraacético, opcionalmente usando emulsionantes y/o dispersantes, mientras que si se usa agua como diluyente, por ejemplo, los disolventes orgánicos pueden opcionalmente ser utilizados como agentes de solvatación o auxiliares de disolución, y transferidos a viales o ampollas o botellas.

- 25 Los excipientes que pueden usarse incluyen, por ejemplo, agua, disolventes orgánicos farmacéuticamente aceptables tales como parafinas (por ejemplo, fracciones de petróleo), aceites vegetales (por ejemplo, aceite de maní o de sésamo), alcoholes mono o polifuncionales (por ejemplo, etanol o glicerol), portadores tales como, por ejemplo, polvos minerales naturales (por ejemplo, caolines, arcillas, talco, tiza), polvos minerales sintéticos (por ejemplo, ácido silícico altamente disperso y silicatos), azúcares (por ejemplo, azúcar de caña, lactosa y glucosa), emulsionantes (por ejemplo, lignina, licores de sulfito usados, metilcelulosa, almidón y polivinilpirrolidona) y lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco, ácido esteárico y lauril sulfato de sodio).

- 30 Se pueden formular convenientemente otras composiciones para uso de acuerdo con la invención usando técnicas conocidas.

Ejemplo 1

Se puede llevar a cabo un experimento para demostrar que la actividad de un compuesto de fórmula (I) en el tratamiento de la hiperhidrosis es inesperadamente comparable a la actividad de glicopirrolato con dosis equivalentes.

- 35 Reducción comparativa del sudor en el área axilar

Se prepara una solución al 4% de un glicopirrolato suave (por ejemplo, éster etílico o metílico) en etanol al 70% (Solución 1).

Se prepara una solución al 4% de glicopirrolato en etanol al 70% (Solución 2).

- 40 La evaluación de la producción de sudor de referencia se determinará durante 4 períodos consecutivos de 5 minutos (min) cada uno en condiciones de estimulación del sudor (92°F, 60% de humedad) el día 1. Se calculará la producción media de sudor y se considerará el sudor de 5 min como la cantidad de referencia.

La reducción de la producción de sudor se puede cuantificar de la siguiente manera:

- 45 0,5 mL de Solución 1 aplicada al área axilar a la hora de acostarse el Día 1. El Día 2, aproximadamente 8 horas después de la aplicación de Solución 1, bajo condiciones de estimulación del sudor (92°F, 60% de humedad) y aproximadamente a la misma hora del día como evaluaciones de referencia, la producción de sudor después del tratamiento se medirá durante 4 períodos consecutivos de 5 minutos cada uno. Se calculará la producción media de sudor y se considerará la Solución 1 como la cantidad de sudor de 5 minutos después del tratamiento.

Después de un período de eliminación (sin administración del compuesto o composición) de al menos 7 días, se repite el mismo procedimiento que el descrito anteriormente con la Solución 2.

- 50 Se determinará el cambio porcentual a partir del valor de referencia para la Solución 1 y la Solución 2. Se realizará un análisis estadístico para estimar si el cambio a partir del valor de referencia es significativo para la Solución 1 y la Solución 2, y si la cantidad de sudor es estadísticamente similar entre la Solución 1 y la Solución 2.

Ejemplo 2

Se preparó una solución al 5% del compuesto (2R,3'R) bromuro de 3-(2-ciclopentil-2-fenil-2-hidroxiacetoxi)-1-(metoxicarbonilmetil)-1-metilpirrolidinio en etanol al 70% y se probó en un sujeto humano por su eficacia para reducir la sudoración.

- 5 La producción de sudor axilar se midió por el método gravimétrico: se pesó un papel de filtro, luego se colocó en la axila durante un período de 5 minutos, luego se volvió a pesar para determinar la cantidad (peso) de sudor producido durante ese período. La diferencia de peso (peso seco) a partir del peso final del papel de filtro se determina como la producción de sudor para ese período.

Se realizan cuatro evaluaciones independientes durante 5 minutos (min) cada una (para reducir la variabilidad) y se estima la media.

- 10 El valor de referencia es el promedio de un total de 8 evaluaciones de periodos de 5 minutos cada uno (medido en 2 días, 4 evaluaciones cada día) sin tratamiento usando el compuesto mencionado anteriormente.

Se administraron cuatro dosis una vez al día de 0,5 mL de la solución del compuesto de glicopirrolato suave al 5% a la axila derecha. La axila izquierda recibió solo una solución de alcohol etílico al 70%, como control.

- 15 Las evaluaciones posteriores al tratamiento se realizaron 8 horas después de las dosis 2, 3 y 4, y representan el promedio de 4 evaluaciones de períodos de 5 minutos cada una.

- 20 Los resultados del experimento mostraron una reducción de más del 50% de la producción de sudor en la axila tratada con glicopirrolato suave en comparación con el valor de referencia (antes del tratamiento) y eficacia demostrada durante hasta aproximadamente 24 horas, proporcionando evidencia de la capacidad de los compuestos de glicopirrolato suave para provocar un efecto clínicamente significativo de reducción del sudor cuando se aplica tópicamente. La axila tratada con vehículo no mostró ninguna evidencia de reducción del sudor durante el tratamiento en comparación con sus valores de referencia.

La Tabla, a continuación, resume los resultados.

Cambio porcentual a partir del valor de referencia en la producción de sudor*		
	Activo (axila derecha)	Vehículo (axila izquierda)
8 horas después de la segunda dosis	-50%	+ 6%
8 horas después de la tercera dosis	-50%	+ 20%
8 horas después de la cuarta dosis	-56%	+ 6%
Promedio para el período de tratamiento completo	-52%	+ 11%
* El cambio porcentual a partir del valor de referencia se calculó a partir de la comparación de la producción promedio de sudor en cada punto de tiempo frente al valor de referencia para la axila correspondiente, de acuerdo con la siguiente fórmula:		

- 25 Cambio porcentual desde a partir del valor de referencia (PCB) = $(RB/RTx)/RB \times 100$, o $PCB = (LB/LTx)/LB \times 100$, respectivamente, en el que:

RB = Promedio de producción de sudor de referencia de la axila derecha en un período de 5 min

RTx = Promedio de producción de sudor después del tratamiento de la axila derecha (segunda, tercera o cuarta dosis) en un período de 5 min

- 30 LB = Promedio de producción de sudor de referencia de la axila izquierda en un período de 5 min

LTx = Promedio de producción de sudor después del tratamiento de la axila izquierda (segunda, tercera o cuarta dosis) en un período de 5 min.

La aplicación tópica del producto fue bien tolerada y no provocó ninguna reacción local o sistémica adversa. Particularmente, no se observaron efectos anticolinérgicos sistémicos.

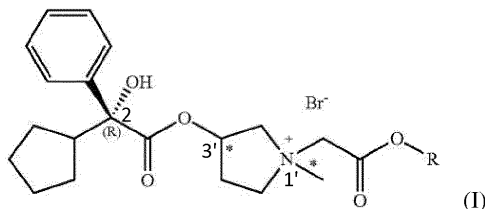
- 35 La observación a las 32 horas después de la última dosis (cuarta dosis) indicó la persistencia de la actividad del glicopirrolato suave con un promedio de reducción del sudor del 37% para la axila derecha, en comparación con sus valores de referencia.

Estos resultados son indicativos de una actividad biológica sorprendentemente alta de los glicopirrolatos suaves en la reducción de la producción de sudor cuando se aplican tópicamente, más allá de lo que se esperaría de evaluaciones anticolinérgicas farmacodinámicas previas tales como la prueba midriática en conejos con estas moléculas.

- 5 Estos resultados son también indirectamente indicativos de la capacidad de los compuestos de glicopirrolato suave para penetrar en la piel en una concentración suficiente para provocar un efecto biológico (por ejemplo, reducción de la producción de sudor), cuando se administra en una formulación tópica, y la capacidad de los compuestos de glicopirrolato suave para unirse a los receptores muscarínicos de las glándulas sudoríparas en un mamífero.
- 10 En estudios midriáticos previos, se descubrió que los compuestos eran de acción corta, mientras que estos estudios particulares mostraron sorprendentemente que los compuestos en el que se basan las composiciones para uso de acuerdo con la invención son de acción prolongada. Estos estudios farmacodinámicos previos indican que las concentraciones de glicopirrolato suave necesarias para lograr una respuesta anticolinérgica farmacodinámica similar *in vivo* fueron de 5 a 10 veces superiores a la concentración de glicopirrolato. En la presente prueba, una concentración del 5% de la formulación de glicopirrolato suave provocó una reducción del sudor sustancialmente similar (por ejemplo, más del 50%) en comparación con la previamente reportada para soluciones de glicopirrolato al 4% (véase, por ejemplo, la publicación de la solicitud de patente Estados Unidos N° 2010/0276329).
- 15

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende (i) de aproximadamente un 1,0% hasta aproximadamente un 25% de un compuesto que tiene la fórmula (I):



- 5 en la que R es metilo o etilo, teniendo dicho compuesto la configuración estereoisomérica R en la posición 2 y la configuración estereoisomérica R, S o RS en la posición 1' y 3', o siendo una mezcla de los mismos; y (ii) un vehículo farmacéuticamente aceptable, para uso en el tratamiento de la hiperhidrosis, en la que dicha composición debe administrarse tópicamente a un área de piel afectada de un sujeto.
- 10 2. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la composición debe administrarse una vez al día.
3. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la composición tiene un perfil de seguridad mejorado en comparación con el glicopirrolato tópico.
4. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la composición comprende de aproximadamente el 2,0% a aproximadamente el 25% de dicho componente.
- 15 5. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicha composición debe administrarse tópicamente a un área de piel afectada del sujeto en aproximadamente 1-2 horas antes del período de sueño del sujeto, por lo que, en comparación con las condiciones de referencia no tratadas, la producción de sudor se reduce en al menos aproximadamente 25% durante al menos aproximadamente seis (6) horas después de la administración de dicha composición, y donde la producción de sudor se reduce en una cantidad sustancialmente equivalente a una
- 20 cantidad en la que se reduce la producción de sudor en comparación con las condiciones de referencia no tratadas, después de la administración de una composición que comprende una concentración equivalente de glicopirrolato.
6. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, en la que aplican una o más de las siguientes características:
- a) el sujeto es un ser humano;
- 25 b) la producción de sudor se reduce en aproximadamente un 25% hasta aproximadamente un 99%;
- c) la composición se formula como un sólido o semisólido, polvo, gel, crema, loción, espuma, solución, suspensión o emulsión;
- d) la producción de sudor se reduce desde aproximadamente 8 horas hasta aproximadamente 24 horas;
- e) R es metilo;
- 30 f) la composición debe aplicarse a la piel del sujeto en un área anatómica superficial seleccionada de un área de la palma de la mano, un área plantar del pie, un área de la ingle, un área de la axila o un área facial.
7. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 5 o 6, en la que aplican una o más de las siguientes características:
- a) la producción de sudor se reduce de aproximadamente 30% a aproximadamente 75%;
- 35 b) la composición se formula como un sólido o semisólido, polvo, gel, crema, loción, espuma, solución, suspensión o emulsión que comprende de aproximadamente 2% a aproximadamente 10% de dicho compuesto;
- c) la producción de sudor se reduce desde aproximadamente 8 horas hasta aproximadamente 12 horas;
- d) R es etilo.
8. La composición para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, en la que aplican una o
- 40 más de las siguientes características:
- a) la producción de sudor se reduce de aproximadamente 45% a aproximadamente 60%;

b) la composición se formula como una solución al 5% del compuesto en etanol al 70%.

9. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8, en la que la producción de sudor se reduce en aproximadamente un 50%.

5 10. La composición para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 9, en la que una segunda dosis de la composición se administra siguiendo el ciclo de sueño del sujeto, estando dicha administración de la segunda dosis dentro de aproximadamente 6 a 10 horas desde dicha administración inicial dentro de aproximadamente 1-2 horas antes del período de sueño del sujeto.

11. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

- 10 (i) bromuro de (2R)-3-(2-ciclopentil-2-fenil-2-hidroxiacetoxi)-1-(metoxicarbonilmetil)-1-metilpirrolidinio;
(ii) bromuro de (2R)-3-(2-ciclopentil-2-fenil-2-hidroxiacetoxi)-1-(etoxicarbonilmetil)-1-metilpirrolidinio;
(iii) bromuro de (2R,3'R)-3-(2-ciclopentil-2-fenil-2-hidroxiacetoxi)-1-(metoxicarbonilmetil)-1-metilpirrolidinio;
(iv) bromuro de (2R,3'S)-3-(2-ciclopentil-2-fenil-2-hidroxiacetoxi)-1-(metoxicarbonilmetil)-1-metilpirrolidinio;
(v) bromuro de (2R,3'R)-3-(2-ciclopentil-2-fenil-2-hidroxiacetoxi)-1-(etoxicarbonilmetil)-1-metilpirrolidinio;
15 (vi) bromuro de (2R,3'S)-3-(2-ciclopentil-2-fenil-2-hidroxiacetoxi)-1-(etoxicarbonilmetil)-1-metilpirrolidinio;
(vii) bromuro de (2R,1'R,3'S)-3-(2-ciclopentil-2-fenil-2-hidroxiacetoxi)-1-(etoxicarbonilmetil)-1-metilpirrolidinio;
(viii) bromuro de (2R,1'S,3'S)-3-(2-ciclopentil-2-fenil-2-hidroxiacetoxi)-1-(etoxicarbonilmetil)-1-metilpirrolidinio;
(ix) bromuro de (2R,1'R,3'R)-3-(2-ciclopentil-2-fenil-2-hidroxiacetoxi)-1-(etoxicarbonilmetil)-1-metilpirrolidinio;
(x) bromuro de (2R,1'S,3'R)-3-(2-ciclopentil-2-fenil-2-hidroxiacetoxi)-1-(etoxicarbonilmetil)-1-metilpirrolidinio;
20 (xi) bromuro de (2R,1'R,3'S)-3-(2-ciclopentil-2-fenil-2-hidroxiacetoxi)-1-(metoxicarbonilmetil)-1-metilpirrolidinio;
(xii) bromuro de (2R,1'S,3'S)-3-(2-ciclopentil-2-fenil-2-hidroxiacetoxi)-1-(metoxicarbonilmetil)-1-metilpirrolidinio;
(xiii) bromuro de (2R,1'R,3'R)-3-(2-ciclopentil-2-fenil-2-hidroxiacetoxi)-1-(metoxicarbonilmetil)-1-metilpirrolidinio; y
(xiv) bromuro de (2R,1'S,3'R)-3-(2-ciclopentil-2-fenil-2-hidroxiacetoxi)-1-(metoxicarbonilmetil)-1-metilpirrolidinio.

25 12. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, en la que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

bromuro de (2R)-3-(2-ciclopentil-2-fenil-2-hidroxiacetoxi)-1-(metoxicarbonilmetil)-1-metilpirrolidinio;
bromuro de (2R)-3-(2-ciclopentil-2-fenil-2-hidroxiacetoxi)-1-(etoxicarbonilmetil)-1-metilpirrolidinio;
bromuro de (2R,3'R)-3-(2-ciclopentil-2-fenil-2-hidroxiacetoxi)-1-(metoxicarbonilmetil)-1-metilpirrolidinio; y
bromuro de (2R,3'R)-3-(2-ciclopentil-2-fenil-2-hidroxiacetoxi)-1-(etoxicarbonilmetil)-1-metilpirrolidinio.

30 13. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 12, en la que el compuesto es:

bromuro de (2R,3'R)-3-(2-ciclopentil-2-fenil-2-hidroxiacetoxi)-1-(metoxicarbonilmetil)-1-metilpirrolidinio.

14. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 12, en la que el compuesto es:

bromuro de (2R,3'R)-3-(2-ciclopentil-2-fenil-2-hidroxiacetoxi)-1-(etoxicarbonilmetil)-1-metilpirrolidinio.