

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 710 292**

51 Int. Cl.:

A61K 47/10 (2007.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 31/40 (2006.01)

A61K 31/56 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.03.2015 PCT/US2015/020253**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.09.2015 WO15138776**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.03.2015 E 15762178 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.12.2018 EP 3116498**

54 Título: **Formulación para análogos anticolinérgicos suaves**

30 Prioridad:

13.03.2014 US 201461952505 P
22.05.2014 US 201414285488

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.04.2019

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

BODOR, NICHOLAS S.;
KOLENG, JOHN J. y
ANGULO, DAVID

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 710 292 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

Formulación para análogos anticolinérgicos suaves

5 Antecedentes de la invención

Se han descrito previamente diversos compuestos anticolinérgicos y formulaciones para esos compuestos. 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 fármaco inalterado o metabolito activo, su administración tópica se asocia a menudo 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 diseños diferentes a partir de diversos compuestos principales.

15 Se han descrito zwitteriones anticolinérgicos suaves en la patente de los Estados Unidos Núm. 8,568,699, y sus patentes relacionadas, US 8,071,639; 7,538,219; y 7,417,147. Se han descrito ésteres anticolinérgicos suaves en la patente de los Estados Unidos Núm. 8,628,759 y sus patentes relacionadas US 8,147,809; 7,576,210; y 7,399,861.

20 Recientemente, se ha descubierto que los análogos anticolinérgicos suaves pueden aplicarse tópicamente en el tratamiento de la hiperhidrosis. La hiperhidrosis es una afección patológica idiopática caracterizada por una sudoración excesiva e incontrolable más allá de la requerida para enfriar el cuerpo. Se ha descrito como causas posibles de esta afección la función hiperactiva de las glándulas sudoríparas y la alteración de su estimulación colinérgica.

25 La hiperhidrosis implica con mayor frecuencia una o varias áreas anatómicas, especialmente las manos, las axilas, los pies o la cara, aunque puede implicar incluso a todo el cuerpo. La hiperhidrosis axilar es la forma más común, seguida por la hiperhidrosis palmar. El aluminio y otros antitranspirantes a base de policationicos solos no son eficaces generalmente para tratar esta transpiración excesiva. Los medicamentos orales son beneficiosos ocasionalmente, pero pueden tener efectos secundarios.

30 Otras alternativas terapéuticas incluyen la inyección de la toxina botulínica, la iontoforesis y procedimientos quirúrgicos tales como la simpatectomía torácica endoscópica. Las inyecciones de toxina botulínica son dolorosas, caras y necesitan repetirse cada 6 meses para alcanzar el beneficio deseado. La iontoforesis tiene una eficacia limitada y no puede usarse para áreas axilares y, aunque la cirugía ofrece un beneficio permanente en alrededor del 40 % al 90 % de los individuos afectados, es invasiva, requiere anestesia general y no carece de efectos secundarios potenciales. Hasta el 50 % de las personas que se han sometido a una simpatectomía torácica desarrollan una sudoración compensatoria y molesta del tronco o los muslos.

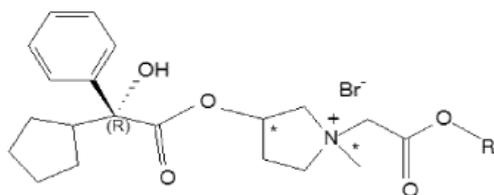
35 Un tratamiento no invasivo, conveniente y eficaz con actividad alta de reducción del sudor, de larga duración y con menos efectos secundarios sería una alternativa bienvenida para el tratamiento de la hiperhidrosis. Se han propuesto formulaciones tópicas que comprenden análogos anticolinérgicos suaves, tales como ésteres de glicopirrolato, para su uso en el tratamiento de la hiperhidrosis; sin embargo, han sido esquivas formulaciones estables y aceptables farmacéuticamente que puedan cumplir con los requisitos reglamentarios o proporcionar una vida útil viable comercialmente para dichos productos. Por lo tanto, lo que se necesita en la técnica es una formulación estable, aceptable farmacéuticamente y viable comercialmente para una composición administrada por vía tópica que comprende un análogo anticolinérgico suave.

Resumen

40 Cualquier referencia en la descripción a tratamientos o métodos de tratamiento se refiere a las composiciones de la presente invención para su uso en un método de tratamiento.

La presente invención se refiere a formulaciones tópicas para el tratamiento de afecciones de sudoración excesiva en sujetos, tales como seres humanos que padecen de hiperhidrosis. La composición de la invención es una composición de gel tópico anhidro que comprende los ingredientes siguientes:

55 (a) un compuesto que tiene la siguiente fórmula estereoespecífica (2):



65 (2)

en donde, R es metilo o etilo, dicho compuesto tiene la configuración estereoisomérica R en la posición 2 y tiene una configuración estereoisomérica R, S o RS en la posición 1' y 3' (designada por asteriscos), o es una mezcla de estos;

(b) etanol como un solvente no acuoso para el compuesto de fórmula (2), presente en una cantidad de 70-99,9 % p/p o p/v de la composición;

5 (c) al menos un ingrediente gelificante o que controla la viscosidad; y

(d) opcionalmente, al menos un portador o excipiente adicional; en donde dicha composición de gel tópico anhidro comprende de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 30 % p/p o p/v del compuesto de fórmula (2).

10 La presente invención incluye, además, una composición farmacéutica tópica que comprende uno o más de los compuestos de la fórmula anterior, y uno o más portadores o excipientes aceptables farmacéuticamente. Una composición de la invención puede comprender, además, uno o más de los compuestos de la fórmula anterior y, opcionalmente, otro agente activo, tal como un antitranspirante, por ejemplo, cloruro de aluminio.

15 Los métodos para tratar o inhibir o mejorar la sudoración excesiva, lo que incluye afecciones tales como la hiperhidrosis, mediante el uso de una composición tópica como se describe en la presente, se incluyen también como parte de esta invención.

20 Una composición de la presente invención es un gel tópico anhidro y se formula preferentemente para su aplicación tópica para el tratamiento, prevención o mejoría de la hiperhidrosis. El gel tópico anhidro puede proporcionar ciertas ventajas, lo que incluye una estabilidad superior o una mayor vida útil de la composición, así como también el beneficio de minimizar o eliminar la necesidad de un conservante separado en la composición.

25 Las ventajas adicionales de una composición de gel tópico anhidro de la invención incluyen propiedades tales como un tiempo de secado rápido, un residuo limitado sobre la piel o la ropa, y la facilitación de una capacidad para dispensarse en cantidades medidas de producto por aplicación. Una formulación de la invención puede enmascarar además las propiedades de adherencia que pueden tener algunos anticolinérgicos suaves, tales como ciertos compuestos descritos en la presente.

30 La formulación comprende 0,1 % a 30 % del compuesto en 70-99,9 % de etanol como solvente no acuoso. La formulación de la invención puede incluir además uno o más excipientes adicionales, lo que incluye un excipiente gelificante o que controla la viscosidad, el cual puede, por sí mismo, ser anhidro o no acuoso.

Un método para tratar, prevenir o mejorar la hiperhidrosis en un sujeto puede comprender:

35 a) proporcionar una composición tópica y anhidra como se define en las reivindicaciones

b) administrar tópicamente la composición a un sujeto que sufre de sudoración excesiva, tal como hiperhidrosis.

40 Ventajosamente, el método puede proporcionar una reducción de la sudoración excesiva por hasta aproximadamente 48 horas. Además, sorprendentemente, la administración tópica de la composición puede proporcionar inesperadamente una reducción en la producción de sudor, en comparación con las condiciones iniciales, durante al menos aproximadamente seis (6) horas por una cantidad que es equivalente sustancialmente a la reducción de la producción de sudor que resulta de la administración de una composición que comprende una concentración equivalente de glicopirrolato, también en comparación con las condiciones iniciales. Anteriormente se creía que los

45 análogos de ésteres suaves de glicopirrolato requerían hasta 5-10 veces la concentración de glicopirrolato para proporcionar una actividad equivalente sustancialmente.

50 Un método de la invención se lleva a cabo preferentemente mediante la administración de la composición a un sujeto humano, aplicado tópicamente, a la piel del sujeto en un área anatómica superficial que necesita reducción de sudor. Preferentemente, el área anatómica para la aplicación o administración de la composición se selecciona 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 un área facial del sujeto.

55 El método en cuestión puede reducir la producción de sudor en aproximadamente un 25 % a aproximadamente un 99 %, preferentemente en aproximadamente un 30 % a aproximadamente un 90 %, con mayor preferencia en al menos un 50 %, lo que puede ser un punto final significativo clínicamente para una indicación para tratar la hiperhidrosis.

60 Como se describió anteriormente, el método puede emplear la composición formulada como un gel y comprende 0,1 % a 30 % de concentración del compuesto, con mayor preferencia de aproximadamente 1 % a aproximadamente 20 % de concentración del compuesto, y con la máxima preferencia de aproximadamente 2 % a aproximadamente 10 % de concentración del compuesto.

65 Un método de acuerdo con la presente invención puede comprender administrar tópicamente a un sujeto según sea necesario (prn), una composición de la invención. Las administraciones son preferentemente al menos una vez por semana, con mayor preferencia al menos tres a cuatro veces por semana (por ejemplo, en días alternos), o pueden administrarse con mayor frecuencia, tal como una vez al día (QD), por ejemplo, antes de acostarse (típicamente, por la noche) o después de que el sujeto se despierta (generalmente por la mañana, y preferentemente después de un baño o

ducha); dos veces al día (BID), por ejemplo, cada 10-12 horas; tres veces al día (TID), por ejemplo, cada 6-9 horas; cuatro veces al día (QID), por ejemplo, cada 3-5 horas; con un límite superior preferido de aproximadamente 6-8 dosis o aplicaciones por día.

5 Sorprendentemente, el presente método, después de aplicaciones únicas o múltiples, puede reducir la producción de sudor durante un período de aproximadamente 4 horas a aproximadamente 24 horas, y preferentemente durante un período de aproximadamente 6 horas a aproximadamente 12 horas.

10 Ventajosamente, un solvente alcohólico puede proporcionar una composición autoconservante, lo cual puede proporcionar estabilidad microbiana a la composición sin conservantes añadidos.

Los alcoholes y otros ingredientes pueden inhibir, además, el crecimiento bacteriano y proporcionar propiedades desodorantes a la composición.

15 Una ventaja adicional de una composición de acuerdo con la presente invención puede proporcionarse por un solvente no acuoso que es volátil, especialmente a temperaturas localizadas generadas por el calor corporal, de manera que, cuando se aplica tópicamente a un sujeto, proporciona una composición de secado rápido.

20 Un agente de gelificación o de control de la viscosidad preferido puede ser una celulosa modificada, por ejemplo, hidroxipropilcelulosa (HPC), tal como el Klucel® disponible comercialmente, el cual puede proporcionar preferentemente una viscosidad de la composición de aproximadamente 100 a aproximadamente 10.000 cps.

Descripción detallada

25 A lo largo de esta especificación, se aplican las siguientes definiciones, declaraciones generales e ilustraciones: Como se usa en la presente, ya sea en una frase de transición o en el cuerpo de una reivindicación, los términos "comprende(n)" 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 puede incluir además características o componentes adicionales.

35 Los términos "consiste esencialmente en" o "que consiste esencialmente en" tienen un significado cerrado parcialmente, 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 descritas en la presente, es decir, el proceso o la composición se limita a las etapas o materiales especificados y aquellos que no afectan materialmente las características básicas y novedosas de la invención.

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

45 Como se usa en la presente, las formas singulares "un", "uno, una" y "el, la" abarcan específicamente además las formas plurales de los términos a los que se refieren, a menos que el contenido lo indique claramente de cualquier otra manera.

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

55 Como se usa en la presente, 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 discreta inherentemente, la variable puede ser igual a cualquier valor entero del intervalo numérico, lo que incluye los puntos finales del intervalo. De manera similar, para una variable que es continua inherentemente, la variable puede ser igual a cualquier valor real del intervalo numérico, lo que incluye los puntos finales del intervalo. Como ejemplo, una variable que se describe como que tiene valores entre 0 y 2, puede ser 0, 1 o 2 para variables que son discretas inherentemente, y puede ser 0,0, 0,1, 0,01, 0,001, o cualquier otro valor real para variables que son continuas inherentemente.

60 En la descripción y las reivindicaciones, las formas singulares incluyen los referentes plurales a menos que el contexto lo indique claramente de cualquier otra manera. Como se usa en la presente, a menos que se indique específicamente de cualquier otra manera, la palabra "o" se usa en el sentido "inclusivo" de "y/o" y no el sentido "exclusivo" de "uno u otro/o".

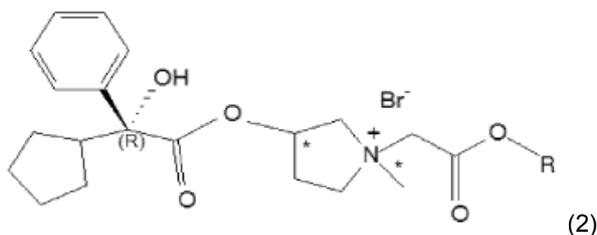
Los términos técnicos y científicos usados en la presente descripción tienen el significado entendido comúnmente por un experto en la técnica a la que se refiere la presente invención, a menos que se defina de cualquier otra manera. En la presente descripción se hace referencia a diversas metodologías y materiales conocidos por los expertos en la técnica. Los trabajos de referencia estándar que exponen los principios generales de la farmacología incluyen Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10a Ed., McGraw Hill Companies Inc., Nueva York (2001).

Como se usa en la presente, "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 que comprende un compuesto de la invención, en comparación con los síntomas de un individuo al que no se le administra el compuesto o composición. Un profesional apreciará que las combinaciones, composiciones, formas de dosificación y métodos descritos en la presente deben usarse al mismo tiempo con evaluaciones clínicas continuas por parte de un profesional experto (médico o veterinario) para determinar la terapia posterior. Dicha evaluación ayudará e informará para evaluar si se aumenta, reduce o continúa una dosis de tratamiento en particular, y/o se modifica el modo de administración.

Los presentes compuestos o composiciones pueden prevenir además los síntomas, o prevenir la aparición de los síntomas en el individuo al que se ha administrado una composición que comprende un compuesto de la invención, en comparación con los síntomas de un individuo al que no se le administra el compuesto o la composición.

Los métodos descritos en la presente se destinan para usarse con cualquier sujeto/paciente que pueda experimentar sus beneficios. Por lo tanto, los términos "sujetos", así como también "pacientes", "individuos" y "animales de sangre caliente" incluyen seres humanos así como también sujetos no humanos, tales como animales que pueden experimentar sudoración excesiva.

Los compuestos de la invención que tienen la configuración R con respecto al centro quiral 2 son de particular interés. El compuesto útil en una composición de la invención tiene la fórmula estereoespecífica (2):



en donde R es metilo o etilo, dicho compuesto tiene la configuración estereoisomérica R en la posición 2 y la configuración estereoisomérica R, S o RS en las posiciones 1' y 3' (designadas por asteriscos), o es una mezcla de estas.

Los siguientes compuestos son de particular interés para su uso en una composición de la invención:

- (i) bromuro de 3-[2-ciclopentilfenilhidroxiacetoxi]-1'-metil-1'-metoxicarbonilmetilpirrolidinio;
- (ii) bromuro de 3-[2-ciclopentilfenilhidroxiacetoxi]-1'-metil-1'-etoxicarbonilmetilpirrolidinio;
- (iii) bromuro de 3-[2(R)-ciclopentilfenilhidroxiacetoxi]-1'-metil-1'-metoxicarbonilmetilpirrolidinio;
- (iv) bromuro de 3-[2(R)-ciclopentilfenilhidroxiacetoxi]-1'-metil-1'-etoxicarbonilmetilpirrolidinio;
- (v) bromuro de 3'(R)-[2(R)-ciclopentilfenilhidroxiacetoxi]-1'-metil-1'-metoxicarbonilmetilpirrolidinio;
- (vi) bromuro de 3'(S)-[2(R)-ciclopentilfenilhidroxiacetoxi]-1'-metil-1'-metoxicarbonilmetilpirrolidinio;
- (vii) bromuro de 3'(R)-[2(R)-ciclopentilfenilhidroxiacetoxi]-1'-metil-1'-etoxicarbonilmetilpirrolidinio;
- (viii) bromuro de 3'(S)-[2(R)-ciclopentilfenilhidroxiacetoxi]-1'-metil-1'-etoxicarbonilmetilpirrolidinio;
- (ix) bromuro de 1'(R)-3'(R)-[2(R)-ciclopentilfenilhidroxiacetoxi]-1'-metil-1'-etoxicarbonilmetilpirrolidinio;
- (x) bromuro de 1'(R)-3'(S)-[2(R)-ciclopentilfenilhidroxiacetoxi]-1'-metil-1'-etoxicarbonilmetilpirrolidinio;
- (xi) bromuro de 1'(S)-3'(R)-[2(R)-ciclopentilfenilhidroxiacetoxi]-1'-metil-1'-etoxicarbonilmetilpirrolidinio;
- (xii) bromuro de 1'(S)-3'(R)-[2(R)-ciclopentilfenilhidroxiacetoxi]-1'-metil-1'-etoxicarbonilmetilpirrolidinio;
- (xiii) bromuro de 1'(R)-3'(R)-[2(R)-ciclopentilfenilhidroxiacetoxi]-1'-metil-1'-metoxicarbonilmetilpirrolidinio;
- (xiv) bromuro de 1'(R)-3'(S)-[2(R)-ciclopentilfenilhidroxiacetoxi]-1'-metil-1'-metoxicarbonilmetilpirrolidinio;
- (xv) bromuro de 1'(S)-3'(R)-[2(R)-ciclopentilfenilhidroxiacetoxi]-1'-metil-1'-metoxicarbonilmetilpirrolidinio; y
- (xvi) bromuro de 1'(S)-3'(R)-[2(R)-ciclopentilfenilhidroxiacetoxi]-1'-metil-1'-metoxicarbonilmetilpirrolidinio.

Se observa que los compuestos anteriores son idénticos a los descritos originalmente con un esquema de denominación correcto, pero diferente, en la solicitud de patente provisional de los Estados Unidos Núm. de serie 61/952,505. Los compuestos se describieron previamente y respectivamente como:

- (i) bromuro de 3-(2-ciclopentilfenilhidroxiacetoxi)-1'-metil-1'-metoxicarbonilmetilpirrolidinio;
- (ii) bromuro de 3-(2-ciclopentilfenilhidroxiacetoxi)-1'-metil-1'-etoxicarbonilmetilpirrolidinio;
- (iii) bromuro de (2R) 3-(2-ciclopentilfenilhidroxiacetoxi)-1'-metil-1'-metoxicarbonilmetilpirrolidinio;

- (iv) bromuro de (2R) 3-(2-ciclopentilfenilhidroxiacetoxi)-1'-metil-1'-etoxicarbonilmetilpirrolidinio;
 (v) bromuro de (2R,3'R) 3-(2-ciclopentilfenilhidroxiacetoxi)-1'-metil-1'-metoxicarbonilmetilpirrolidinio;
 (vi) bromuro de (2R,3'S) 3-(2-ciclopentilfenilhidroxiacetoxi)-1'-metil-1'-metoxicarbonilmetilpirrolidinio;
 5 (vii) bromuro de 3'(R)-[2(R)-ciclopentilfenilhidroxiacetoxi]-1'-metil-1'-etoxicarbonilmetilpirrolidinio;
 (viii) bromuro de (2R,3'S) 3-(2-ciclopentilfenilhidroxiacetoxi)-1'-metil-1'-etoxicarbonilmetilpirrolidinio;
 (ix) bromuro de (2R,1'R,3'S) 3-(2-ciclopentilfenilhidroxiacetoxi)-1'-metil-1'-etoxicarbonilmetilpirrolidinio;
 (x) bromuro de (2R,1'S,3'S) 3-(2-ciclopentilfenilhidroxiacetoxi)-1'-metil-1'-etoxicarbonilmetilpirrolidinio;
 (xi) bromuro de (2R,1'R,3'R) 3-(2-ciclopentilfenilhidroxiacetoxi)-1'-metil-1'-etoxicarbonilmetilpirrolidinio;
 10 (xii) bromuro de (2R,1'S,3'R) 3-(2-ciclopentilfenilhidroxiacetoxi)-1'-metil-1'-etoxicarbonilmetilpirrolidinio;
 (xiii) bromuro de (2R,1'R,3'S) 3-(2-ciclopentilfenilhidroxiacetoxi)-1'-metil-1'-metoxicarbonilmetilpirrolidinio;
 (xiv) bromuro de (2R,1'S,3'S) 3-(2-ciclopentilfenilhidroxiacetoxi)-1'-metil-1'-metoxicarbonilmetilpirrolidinio;
 (xv) bromuro de (2R,1'R,3'R) 3-(2-ciclopentilfenilhidroxiacetoxi)-1'-metil-1'-metoxicarbonilmetilpirrolidinio; y
 (xvi) bromuro de (2R,1'S,3'R) 3-(2-ciclopentilfenilhidroxiacetoxi)-1'-metil-1'-metoxicarbonilmetilpirrolidinio.
- 15 Los compuestos anteriores (i)-(xvi) pueden usarse solos o pueden usarse dos o más de los compuestos anteriores en combinación en una sola composición. En la técnica se describen diversos métodos para preparar los presentes compuestos.
- 20 Una cantidad eficaz anticolinérgicamente de dicho agente inhibe el efecto de la acetilcolina mediante el bloqueo de su unión a los receptores colinérgicos muscarínicos en los sitios neuroefectores. Los sujetos que necesitan un método para provocar una respuesta anticolinérgica son aquellos que padecen afecciones que responden al tratamiento con un agente anticolinérgico, lo que incluye los sujetos que padecen de sudoración excesiva o hiperhidrosis.
- 25 Un compuesto incluido en una composición de la invención puede usarse solo o en combinación con otras sustancias inactivas o activas de acuerdo con la invención. Estas incluyen, en particular, sustancias activas antitranspirantes tales como cloruro de aluminio, clorhidrato de aluminio o similares.
- 30 Independientemente de si el compuesto de la invención se usa o no junto con otras sustancias activas, se administra típicamente en forma de una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz anticolinérgicamente del compuesto y un portador no tóxico aceptable farmacéuticamente para este. Los portadores o diluyentes aceptables farmacéuticamente se conocen bien en la técnica. Los portadores pueden ser cualquier material inerte, orgánico o inorgánico, polvos, líquidos o gases adecuados para la administración, tales como: alcoholes, gelatina, goma arábiga, lactosa, celulosa microcristalina, almidón, glicolato de almidón de sodio, hidrógeno fosfato de calcio, estearato de magnesio, talco, dióxido de silicio coloidal, y similares.
- 35 Sorprendentemente, se ha descubierto que las formulaciones preferidas, que tienen propiedades ventajosas, se producen cuando no se añade agua o portador acuoso a la formulación. Por lo tanto, una composición preferida de la presente invención es una formulación anhidra. Por el término "anhidro", se entiende que no se añade agua o excipiente acuoso en la formulación. El análisis de la formulación final puede identificar la presencia de agua, debido a la higroscopicidad de uno o más compuestos activos o uno o más excipientes, la presencia de una forma hidratada de uno o más ingredientes en la formulación u otra presencia inherente de agua. Sin embargo, debido a que no se añade específicamente agua, excipiente acuoso, portador u otro componente, se considera y se entiende que una formulación de la presente invención es "anhidra".
- 40 Por lo tanto, al no haber añadido agua libre o sin unir, una composición de la invención está, por lo tanto, "libre sustancialmente de agua" y está libre sustancialmente de excipientes acuosos, aunque las formas hidratadas de los ingredientes, tales como el clorhidrato de aluminio usado como antitranspirante, pueden incluirse en dicha formulación anhidra.
- 45 Dichas composiciones pueden contener además otros agentes activos farmacéuticamente, como se indicó anteriormente, y/o aditivos convencionales tales como solventes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, tampones, aglutinantes, desintegrantes, fragancias, lubricantes, deslizantes, antiadherentes, propelentes y similares.
- 50 El portador, por ejemplo, el ingrediente no activo, comprende etanol como solvente, en el cual el compuesto es soluble o al menos soluble ligeramente. Se prefiere que el pH aparente de la composición sea ácido (es decir, pH aparente <7). Cuando el compuesto es ligeramente, moderadamente o altamente insoluble en agua, pueden usarse solventes o cosolventes orgánicos aceptables farmacéuticamente y no tóxicos. El etanol puede usarse solo o como un cosolvente con otro solvente no acuoso.
- 55 Al preparar una formulación, puede necesitarse moler el compuesto activo para proporcionar el tamaño de partícula adecuado antes de combinarlo con los otros ingredientes. Si el compuesto activo es insoluble sustancialmente, se muele normalmente hasta un tamaño de partícula de menos de malla 200.
- 60 Algunos ejemplos de excipientes tópicos adecuados incluyen alcoholes, gel de aloe vera, hexilenglicol, propilenglicol, dimeticona, PGE, alantoína, glicerina, aceites de vitamina A y E, aceite mineral, PPG2, propionato de miristilo, lactosa,
- 65

dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma arábica, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa y metilcelulosa.

5 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 de la invención pueden formularse para proporcionar una liberación o actividad rápida, modificada, sostenida o retardada del ingrediente activo después de la administración y/o aplicación al sujeto mediante el empleo de procedimientos conocidos en la técnica.

10 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 compatible con el compuesto activo. Los aditivos compatibles son aquellos que no impiden el uso de o resultan en la degradación del compuesto de la manera descrita en la presente.

15 Otras formulaciones adecuadas para su uso en la presente invención pueden encontrarse en publicaciones tales como Remington's Pharmaceutical Sciences.

20 Para fines de ilustración, las dosificaciones de formulación líquida se expresan en base a una solución porcentual (g/100 ml) o una concentración porcentual (p/v) a menos que se indique de cualquier otra manera. Para las dosificaciones de formulación sólida, la concentración porcentual puede expresarse como mg/mg, o p/p, a menos que se indique de cualquier otra manera. Un experto en la técnica entenderá fácilmente la concentración porcentual en el contexto del tipo de formulación descrita.

25 En general, una cantidad eficaz terapéuticamente o eficaz anticolinérgicamente de un compuesto de la invención es de aproximadamente solución al 0,1 % (1 mg/ml) a aproximadamente solución al 100 % (1.000 mg/ml). Preferentemente, la dosis de la composición tópica es de aproximadamente concentración al 0,1 % a aproximadamente concentración al 30 %, y se prefiere más mediante el uso de un volumen de aplicación de dosis de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1,0 ml de una composición que comprende de aproximadamente 3 % a aproximadamente 6 %, por ejemplo, aproximadamente 5 % del compuesto por área tratada.

30 La dosificación exacta de un compuesto de la invención puede variar en dependencia de su potencia, el modo de administración, el área de aplicación, la edad y el peso del sujeto y la gravedad de la afección a tratar. La dosis diaria puede administrarse individualmente o se multiplica de una a cuatro veces al día o más.

35 La administración antes de acostarse no implica de noche o una hora particular o momento del día; más bien, antes o previamente a la hora de acostarse significa que la composición se administra preferentemente, generalmente dentro de aproximadamente 1-2 horas antes del período normal de reposo o sueño de una persona (típicamente de 4 a 10 horas). Un tiempo de administración antes de acostarse puede proporcionar una respuesta o actividad preferida de los compuestos activos de la invención.

40 La administración de una composición de la invención puede proporcionar una respuesta clínica (reducción de la sudoración) similar o idéntica sustancialmente en un sujeto, en comparación con la administración de una composición que contiene la misma concentración de glicopirrolato. Por lo tanto, los resultados de este descubrimiento son sorprendentes en vista de los estudios midriáticos publicados previamente que sugirieron que los compuestos presentes en una composición debían estar presentes en una concentración de 5 a 10 veces la concentración de una composición de glicopirrolato que exhibe una respuesta clínica similar o idéntica sustancialmente.

45 Además, la administración de una segunda dosis dentro de aproximadamente 6-10 horas después de la dosis inicial también puede ser un método de administración o régimen de dosificación preferido.

50 La composición tópica para el tratamiento de la hiperhidrosis puede ser una solución líquida, semisólida o sólida. Las soluciones se preparan de la manera habitual, por ejemplo, con la adición de excipientes, y pueden incluir conservantes tales como p-hidroxibenzoatos, o estabilizadores tales como sales de metales alcalinos de ácido etilendiaminotetraacético, mediante el uso opcionalmente de emulsionantes y/o dispersantes, y pueden usarse opcionalmente solventes orgánicos como agentes solvatantes o auxiliares de disolución, y transferirse a viales, ampollas, botellas, tubos, jeringas o similares.

55 Sin embargo, la composición anhidra de la invención puede tener la ventaja de minimizar, o eliminar, la necesidad de incluir un conservante adicional en la formulación. Por lo tanto, una modalidad preferida de una composición de la invención es una composición "libre de conservantes" sustancialmente. Por "libre de conservantes" se entiende que la composición, aunque contiene un alcohol u otro solvente orgánico que puede proporcionar algunas propiedades conservantes, no se añade ningún componente conservante adicional, añadido específicamente por su propiedad conservante, a la composición.

60 Pueden usarse excipientes adicionales en una composición de la invención, lo que incluye, por ejemplo, solventes orgánicos aceptables farmacéuticamente tales como parafinas (por ejemplo, fracciones de petróleo), aceites vegetales

(por ejemplo, aceite de cacahuete o de sésamo), alcoholes mono o polifuncionales (por ejemplo, etanol o glicerol), portadores tales como 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).

Las composiciones de la invención pueden formularse mediante el uso de técnicas conocidas, y se aceptan generalmente como formuladas con excipientes comúnmente conocidos, lo que incluye conservantes si es necesario. Por ejemplo, la bibliografía de patentes describe que los compuestos de glicopirrolato suave son solubles en agua, o al menos solubles parcialmente en agua. En consecuencia, los compuestos de glicopirrolatos suaves, tales como los análogos anticolinérgicos suaves (por ejemplo, los ésteres) se describieron anteriormente como capaces de formularse en soluciones tampón (acuosas o basadas en agua). Sin embargo, esta invención se refiere al descubrimiento de que los componentes acuosos añadidos a la formulación pueden aumentar las impurezas encontradas en la composición, pueden disminuir la estabilidad del compuesto activo y, en consecuencia, pueden disminuir la vida útil del producto en comparación con las formulaciones anhidras que comprenden un análogo anticolinérgico suave como ingrediente activo.

Además, la estabilidad disminuida y el aumento de las impurezas encontradas para un análogo anticolinérgico suave formulado en una composición acuosa o a base de agua sugerirían o incluso requerirían que se incluyera la adición de un conservante en la composición.

Además de la preferencia general o la necesidad de disminuir la exposición a los químicos conservantes por parte del sujeto que se trata, ciertos conservantes, tales como el antioxidante ácido ascórbico, pueden tener desventajas adicionales cuando se aplican tópicamente en una preparación acuosa. Por ejemplo, se encontró que una preparación acuosa que comprende ácido ascórbico produce un residuo de color rosa en la piel de individuos luego de unas pocas a varias horas después de la exposición a la preparación.

Una composición libre de conservantes, tal como una composición libre de ácido ascórbico, puede por lo tanto proporcionar una ventaja adicional de mantener una preparación incolora después de la aplicación y durante su permanencia en la piel de un sujeto. Una composición que comprende ácido cítrico no dio como resultado un residuo de color rosa después de la aplicación de la composición a la piel; por lo tanto, una composición de la invención puede incluir ácido cítrico como antioxidante.

Los siguientes datos experimentales demuestran que las composiciones acuosas o basadas en agua dan como resultado la presencia de un aumento de las impurezas identificadas en la composición y una estabilidad disminuida de la composición, lo que puede conducir a una vida útil reducida para un producto que comprende la composición. Una vida útil adecuada puede ser un factor ventajoso para la aprobación regulatoria, así como también para el éxito comercial de una composición de gel tópico.

Los datos experimentales presentados más abajo demuestran, además, la reducción de las impurezas identificadas y una mayor estabilidad para un producto que comprende un gel tópico anhidro de acuerdo con la presente invención.

Ejemplo 1- Formulaciones acuosas (ejemplo comparativo)

Las formulaciones tópicas acuosas o basadas en agua son las más comunes en vista de la disponibilidad de componentes formadores de gel que interactúan con el agua para formar hidrogeles. Los ejemplos siguientes se realizaron mediante el uso del compuesto, bromuro de 3'(R)-[2(R)-ciclopentilfenilhidroxiacetoxi]-1'-metil-1'-etoxicarbonilmetilpirrolidinio, (compuesto (vii) en la lista anterior), que se designa como "BBI-4000" por conveniencia de referencia.

La Tabla I siguiente muestra los componentes incluidos en una formulación acuosa que comprende BBI-4000, un éster anticolinérgico suave, preparado y sometido a pruebas de impureza y estabilidad:

Tabla I

Material	Número de lote (% p/p)				
	BB-61-1	BB-62-1	BB-63-1	BB-64-1	BB-65-1
BBI-4000	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
Hidroxietilcelulosa	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Hexilenglicol	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
Alcohol bencílico	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00

ES 2 710 292 T3

5	Etanol 95 %	26,31	26,32	26,32	26,32	26,32
	Polisorbato 80	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
	Mezcla de dimeticonol 20	2,50	2,50	2,50	2,50	2,50
	Fosfato de sodio dibásico, seco		0,09	0,09	0,09	
	Fosfato de sodio monobásico, anhidro		0,53	0,53	0,53	
10	Ácido cítrico, anhidro					0,20
	Citrato trisódico dihidrato					1,16
	Agua	61,19	60,56	60,56	60,56	59,83
15	HCl 2N	para pH 5	para pH 4,5	para pH 5	para pH 5,5	para pH 5
	NaOH 2N	para pH 5	para pH 4,5	para pH 5	para pH 5,5	para pH 5

20 Se desarrolló un método por HPLC en un laboratorio comercial para analizar el análogo anticolinérgico suave y sustancias relacionadas (impurezas):

Aparatos:

- 25 ▪ Sistema de cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) sistema de datos de cromatografía
- Columna HPLC XBridge Shield RP18, 4,6 x 150 mm, 3,5 µm
- Balanza analítica capaz de pesar hasta 0,00001 g
- Baño ultrasónico
- Matraces volumétricos, 1,5 ml
- 30 ▪ Filtro de jeringa: 25 mm, 0,45 µm, HPF Millex-HV, Millipore o una alternativa adecuada

Reactivos, Suministros, Medios y Soluciones:

- 35 ▪ Estándar de BBI-4000
- Agua, grado HPLC
- Acetonitrilo (lata), grado Optima
- Ácido trifluoroacético (TFA, por sus siglas en inglés), Fisher
- Fase móvil "A": TFA al 0,1 % en agua
- Fase móvil "B": TFA al 0,1 % en acetonitrilo
- 40 ▪ Purga del Automuestreador: Agua:Acetonitrilo 1:1
- Diluyente: Acetonitrilo

Preparación estándar de BBI-4000 (2 mg/ml en diluyente):

45 Los estándares se prepararon por duplicado mediante el pesaje de $2,0 \pm 0,1$ mg de BBI-4000 en matraces volumétricos de 1 ml. Se disolvió y se diluyó hasta volumen con acetonitrilo y se mezcló por inversión.

Preparación de la muestra (geles de BBI-4000):

50 Las muestras de gel se prepararon por duplicado a una concentración objetivo de 2 mg/ml en un matraz volumétrico de 5 ml. Se añadieron 1,5 ml de H₂O y se mezcló para dispersar la muestra. Se diluyó hasta volumen con acetonitrilo y se filtró una alícuota a través de un filtro de jeringa.

Condiciones de HPLC:

55 El sistema de cromatografía líquida se configuró de la manera siguiente:

Columna de HPLC: XBridge Shield RP18, 4,6 x 150 mm, 3,5 µm
 Temp. de la columna: 25 ± 1 °C
 Temp. de la Muestra: ambiente
 60 Régimen de flujo: 1,5 ml/min
 Volumen de inyección: 10 µl
 Detección UV: 220 nm
 Tiempo de ejecución: 20 minutos

65 El ensayo se realizó en formulaciones a diferentes valores de pH, y los resultados se muestran en la Tabla II, más abajo, para "Tiempo cero" y a los 7 días a 40 °C:

Tabla-II : Ensayo de HPLC e impurezas por HPLC en el Tiempo Cero:

Descripción de la muestra		Sin tamponar	Fosfato pH 4,5	Fosfato pH 5,0	Fosfato pH 5,5	Citrato pH 5,0
Número de lote		BB-61-1	BB-62-1	BB-63-1	BB-64-1	BB-65-1
BBI-4000	Ensayo (% en peso)	1,68 %	2,08 %	1,84 %	2,13 %	2,10 %
	% TAN	59,27 %	80,36 %	73,48 %	84,68 %	82,24 %
Impurezas (área %)	RRT 0,15	13,22 %	13,35 %	13,71 %	13,67 %	13,33 %
	RRT 0,16	-	-	-	-	2,98 %
	RRT 0,76	16,41 %	2,27 %	7,09 %	0,11 %	0,38 %
	RRT 0,81	9,11 %	2,28 %	4,43 %	0,74 %	0,34 %
	RRT 1,05	0,12 %	-	-	-	-
	RRT 1,08	0,32 %	0,77 %	0,49 %	0,71 %	0,70 %
	RRT 1,26	0,19 %	0,21 %	0,14 %	-	-
	RRT 1,27	1,11 %	0,12 %	0,59 %	-	-
	RRT 1,45	-	0,57 %	-	-	-
	RRT 1,51	0,06 %	0,07 %	0,07 %	0,09 %	0,06 %
RRT 1,87	0,19 %	-	-	-	-	
Impurezas Totales		40,73 %	19,64 %	26,52 %	15,32 %	17,76 %

Tabla-II : Ensayo de HPLC e impurezas por HPLC a los 7 días:

Descripción de la muestra		Sin tamponar	Fosfato pH 4,5	Fosfato pH 5,0	Fosfato pH 5,5	Citrato pH 5,0
Número de lote		BB-61-1	BB-62-1	BB-63-1	BB-64-1	BB-65-1
BBI-4000	Ensayo (% en peso)	1,44 %	1,90 %	1,70 %	1,91 %	1,85 %
	% TAN	63,52 %	84,14 %	75,51 %	85,60 %	84,61 %
Impurezas (área %)	RRT 0,13	4,78 %	4,93 %	5,00 %	4,90 %	5,12 %
	RRT 0,80	18,93 %	5,78 %	11,14 %	4,65 %	5,11 %
	RRT 0,84	10,70 %	4,30 %	6,98 %	4,00 %	4,28 %
	RRT 1,05	0,16 %	-	0,08 %	0,05 %	0,06 %
	RRT 1,08	0,13 %	0,11 %	0,10 %	0,08 %	0,05 %
	RRT 1,13	0,05 %	0,03 %	0,04 %	0,06 %	0,09 %
	RRT 1,17	0,05 %	0,03 %	0,03 %	0,06 %	0,04 %
	RRT 1,19	0,06 %	0,06 %	0,06 %	0,05 %	0,05 %
	RRT 1,21	0,04 %	-	0,02 %	-	-
	RRT 1,23	0,18 %	0,08 %	0,12 %	0,11 %	0,14 %
	RRT 1,25	1,24 %	0,34 %	0,73 %	0,18 %	0,20 %
	RRT 1,27	0,02 %	0,02 %	0,02 %	0,02 %	0,03 %
	RRT 1,30	0,05 %	0,05 %	0,05 %	0,06 %	0,05 %
	RRT 1,38	0,09 %	0,13 %	0,12 %	0,16 %	0,15 %
	RRT 1,40	-	-	-	0,02 %	0,02 %
Impurezas Totales		36,48 %	15,86 %	24,49 %	14,40 %	15,39 %

Por lo tanto, a partir del "tiempo cero" de las pruebas de estabilidad, se identificaron un número sustancial de sustancias relacionadas (impurezas y productos de degradación). Hacia el día 7, la cantidad de la muestra de ensayo disminuyó, lo que indica una degradación del BBI-4000, y algunos productos de degradación aumentaron notablemente (RRT 0,84 y RRT 0,80), lo que indica una falta de estabilidad de este sistema de formulación. El ajuste del pH, por sí solo, aunque proporcionó un menor porcentaje de degradación en la formulación tamponada, no resolvió el problema.

Se realizó un segundo experimento mediante el uso de una preparación que comprende 2 % de un éster de glicopirrolato suave (SGE, por sus siglas en inglés) en un sistema de tampón acuoso, que se probó para determinar la estabilidad en refrigeración, 25 °C (RT) y 40 °C, durante 7 días, y mostró la misma tendencia o resultados similares.

- 5 Por lo tanto, independientemente del pH, cuando el agua o el tampón acuoso están presentes, el SGE se degrada relativamente rápido y se reduce sustancialmente en menos de una semana.

Ejemplo 2 - Formulaciones anhidras

- 10 Para preparar una formulación anhidra, se señala que no se añade agua ni solución acuosa a la preparación. Debido a que las materias primas, los excipientes y similares no se secan ni se someten a ningún proceso de secado, puede presentarse algo de agua, como humedad residual.

- 15 Las formulaciones anhidras se basan en: etanol (solvente), hexilenglicol (humectante) e hidroxipropilcelulosa (HPC, por sus siglas en inglés, agente gelificante), en cantidades o relaciones variables. A cada formulación se le asignó un número de identificación de la manera siguiente:

- 69-1 = sin antioxidante
 73-2 = sin antioxidante pero con polisorbato 80
 72-2 = adición de propilenglicol y polisorbato 80
 78-1 y 78-2 = cantidades diferentes de HPC
 79-1 = con ácido ascórbico como agente antioxidante/acidificante
 79-2 = con vitamina E como antioxidante
 84-1 = con ácido cítrico como agente antioxidante/acidificante

- 25 La formulación 84-1 que tiene la formulación mostrada en la Tabla III: mostró buena estabilidad y se evaluó in vivo.

Tabla III

Componente	A 84-1 % (p/p)
BBI-4000	10
Klucel MF	1,25
Hexilenglicol	10
Mezcla de dimeticonol 20	2,5
Ácido cítrico, Anh,	0,1
Etanol (100 %)	76,15

Estudios de dosis repetidas hasta 14 días

- 45 Se realizó un estudio de toxicidad dérmica y sistémica y toxicocinética de 14 días en minicerdos Göttingen mediante el uso de una formulación basada en las Formulaciones 79-1 y 84-1, anteriores, pero con una concentración relativamente alta del fármaco activo para evaluar la tolerabilidad. Específicamente, la composición de la preparación usada en este estudio incluyó BBI-4000 como ingrediente activo (excepto en el control de solo vehículo), hidroxipropilcelulosa como agente gelificante, hexilenglicol como emoliente, ácido ascórbico o ácido cítrico como antioxidante/ajuste de pH y etanol como el vehículo anhidro.

- 50 Tres grupos de un animal macho y un animal hembra se incluyeron en el estudio principal, el Grupo 1 recibió el vehículo, el Grupo 2 recibió el gel de BBI-4000 a una concentración del 10 % y el Grupo 3 recibió el gel de BBI-4000 a una concentración del 20 %. Todos los grupos recibieron 2 ml de formulación de gel, una vez al día, durante 14 días consecutivos, aplicados a aproximadamente el 10 % de su superficie corporal en el lomo.

- 55 El estudio incluyó observaciones diarias del sitio de aplicación y puntuación de eritema y edema (de estar presente), exámenes generales diarios que incluyeron frecuencia cardíaca así como evaluaciones del tamaño de la pupila en los días 1, 2, 3, 5, 7, 10 y 14. Las observaciones frecuentes de la frecuencia cardíaca y el tamaño de la pupila se destinaron para identificar cualquier posible efecto anticolinérgico sistémico. Se evaluaron durante la necropsia los órganos principales y se completó una evaluación histopatológica de la piel tratada y no tratada. Se recolectaron muestras de sangre para análisis de química y hematología, así como también muestras para PK.

- 65 Los resultados indicaron que la composición se toleró bien, no hubo evidencia de eritema o edema en la piel tratada de ninguno de los animales. La observación diaria no informó ninguna anomalía en la frecuencia cardíaca ni en ningún otro parámetro. Las evaluaciones del tamaño de la pupila se informaron como normales en todos los tiempos en todos

los animales. Los parámetros de química sanguínea y hematología se informaron dentro de los intervalos normales. La necropsia no reveló ninguna anomalía en ninguno de los animales.

5 El análisis histopatológico de la piel tratada con una composición anhidra que comprende BBI-4000 fue normal e idéntico a la piel no tratada y tratada con vehículo. Todas las muestras de piel de los diferentes grupos fueron similares con pequeños cambios inespecíficos que no parecen relacionarse con el tratamiento. La inflamación superficial leve reportada en la dermis de la mayoría de las muestras de piel de todos los grupos y de las áreas no tratadas, sugiere que este hallazgo no se relaciona con el fármaco o la composición, sino que se asocia con el alojamiento de los animales.

10 La dosis estimada de BBI-4000 aplicada a la piel en este estudio fue de 40 mg/kg/día para el Grupo 3 y 20 mg/kg/día para el Grupo 2.

15 El análisis de PK reveló una exposición sistémica variable relacionada con la dosis de BBI-4000. La concentración más alta se observó 2 horas después de la dosificación del día 14 en un minicerdo que recibió la concentración de BBI-4000 al 20 %. La mayoría de los valores de PK para el metabolito ácido carboxílico estaban más abajo del límite más bajo de cuantificación (LLOQ = 4,75 ng/ml para este ensayo), consistente con la vida media corta de este metabolito. El Grupo 1 (vehículo) no informó ningún valor por encima del LLOQ, como se esperaba.

20 Se constató durante el estudio que se observó un residuo de formulación rojiza en la piel de todos los animales que recibieron la formulación que contenía ácido ascórbico. Aunque el residuo podría eliminarse mediante limpieza de la piel, este tipo de residuo no sería aceptable para un sujeto humano; por lo tanto, se evaluaron formulaciones adicionales. Se realizó un nuevo experimento en 2 cerdos nuevos con una nueva formulación mediante la eliminación del ácido ascórbico, y la adición de ácido cítrico y la mezcla de dimeticonol 20. La evaluación de la formulación que contenía ácido cítrico también se toleró bien y no se observó ningún residuo de color rosado o rojizo.

25 Las formulaciones siguientes, que se muestran en la Tabla IV, se evaluaron para determinar su estabilidad:

Tabla IV

30

Componente	A 84-1 % (p/p)	B 84-2 % (p/p)	C 84-3 % (p/p)
BBI-4000	10	10	10
Kluacel MF	1,25	1,25	1,25
Hexilenglicol	10	10	10
Mezcla de dimeticonol 20	2,5	2,5	2,5
BHT	--	0,1	--
Galato de propilo	--	--	0,05
Ácido cítrico, Anh,	0,1	0,1	0,1
Etanol (100 %)	76,15	76,05	76,1

45

Los niveles de impureza determinados en el "tiempo cero" se muestran en la Tabla V, más abajo:

Tabla V

50

55

60

65

ES 2 710 292 T3

Resultados del día 0		BB-84-1		BB-84-2			BB-84-3			
5	BBI-4000	Ensayo (% en peso)	9,81 %		9,89 %			9,72 %		
		% de TAN	98,19		95,15 %			92,17 %		
10	Impurezas	RRT	Área %	RRT	Área %	Área	RRT	Área %	Área	
		RRT 0,80	0,67 %							
		RRT 0,96	0,10 %	RRT 0,80	0,62 %		RRT 0,64	6,07 %	39617.03	
		RRT 1,09	0,86 %	RRT 0,96	0,07 %		RRT 0,80	0,69 %		
		RRT 1,48	0,19 %	RRT 1,09	0,79 %		RRT 0,96	0,09 %		
				RRT 1,49	0,16 %		RRT 1,09	0,81 %		
				RRT 2,05	0,90 %	39245.56	RRT 1,49	0,17 %		
15				RRT 2,07	2,31 %	100774.43				
	Impurezas totales		1,82 %		4,85 %			7,83 %		
20										

Los niveles de impureza determinados a los 7 días, en condiciones aceleradas, 40 °C, se muestran en la Tabla VI, más abajo:

Tabla VI

Resultados del Día 7		BB-84-1		BB-84-2			BB-84-3			
30	BBI-4000	Ensayo (% en peso)	10,32 %		10,18 %			10,08 %		
		% de TAN	97,89 %		94,75 %			93,84 %		
40	Impurezas	RRT	Área %	RRT	Área %	Área	RRT	Área %	Área	
		RRT 0,80	0,59 %	RRT 0,80	0,42 %		RRT 0,64	4,28 %		
		RRT 0,82	0,03 %	RRT 0,91	0,16 %		212713.37			
		RRT 0,91	0,17 %	RRT 0,96	0,15 %		RRT 0,80	0,58 %		
		RRT 0,96	0,29 %	RRT 1,09	0,96 %		RRT 0,96	0,20 %		
		RRT 1,08	0,04 %	RRT 1,49	0,18 %		RRT 1,09	0,90 %		
		RRT 1,09	0,80 %	RRT 1,50	0,02 %		RRT 1,49	0,18 %		
		RRT 1,49	0,19 %	RRT 2,05	0,88 %	44108.37	RRT 1,50	0,02 %		
		RRT 1,50	0,01 %	RRT 2,07	2,49 %	125413.63				
50	Impurezas totales		2,11 %		5,25 %			6,16 %		

Todas las formulaciones mostraron una buena estabilidad, sin embargo, se identificaron menos impurezas en las formulaciones donde los antioxidantes galato de propilo o BTH estaban ausentes de la formulación.

Se completó una evaluación de estabilidad adicional durante un período de 3 meses, mediante el uso de la Formulación Núm. 84-1, evaluada a tres temperaturas: acelerada (40 °C), temperatura ambiente (25 °C) y en refrigeración (aproximadamente 4 °C). La Formulación Núm. 84-1 se preparó específicamente mediante el uso de las instrucciones de preparación siguientes:

- a) Combinar el hexilenglicol y el etanol en un recipiente adecuado y mezclar.
 b) Añadir el ácido cítrico y agitar para disolver.
 c) Añadir el activo (BBI-4000) y agitar para disolver.
 d) Añadir Klucel MF y agitar para disolver, para aumentar la viscosidad del producto.
 e) Por último, añadir la mezcla de dimeticonol 20 y dispersar brevemente.
 f) Homogeneizar la mezcla de las etapas a) a e). Para lotes pequeños, la homogeneización puede realizarse mediante paso/mezcla entre 2 jeringas conectadas con una aguja microemulsionante. Para lotes más grandes, puede requerirse un homogeneizador en línea o en la parte superior.

Los resultados del estudio de estabilidad de 3 meses se proporcionan en la Tabla VII, más abajo:

Tabla VII

Día	0	7D-40C	14D-40C	30D-40C	30D-5C	90D-5C	30D-25C	90D-25C
Ensayo	9,81	10,32	10,21	10,25	9,32	10,50	10,26	10,63
Impurezas totales	1,82	2,12	2,12	3,48	2,77	2,35	3,29	3,87

Ejemplo 3 - Estudio clínico

Se planea un estudio clínico para evaluar esta formulación, y puede incluir lo siguiente:

Los objetivos de este estudio son:

- Evaluar la seguridad del BBI-4000 en sujetos con hiperhidrosis, y
- Evaluar el efecto del tratamiento en la producción de sudor evaluada gravimétricamente y la Escala de Gravedad de la Enfermedad de Hiperhidrosis (HDSS, por sus siglas en inglés) del BBI-4000 cuando se aplica tópicamente en sujetos con hiperhidrosis axilar.

Se realizará un estudio de centro único, aleatorizado, doble ciego, controlado por vehículo, con cuerpo dividido, en sujetos con hiperhidrosis axilar. El estudio constará de hasta 2 cohortes consecutivas, de la manera siguiente:

La cohorte 1 comparará el gel al 5 % de BBI-4000 frente al vehículo en 6-12 sujetos después de un diseño de cuerpo dividido (es decir, una axila recibirá gel al 5 % de BBI-4000 y la otra recibirá vehículo);

La cohorte 2 se iniciará después de garantizar una buena tolerabilidad y ningún evento adverso limitante de la dosis significativo a partir de la cohorte 1 y comparará el gel al 10 % de BBI-4000 frente a, gel al 5 % de BBI-4000 frente al vehículo en 18 sujetos mediante un diseño paralelo.

En todas las cohortes, la medicación de estudio se aplicará una vez al día durante 14 días consecutivos. Las visitas para cada cohorte se programarán en la selección (día -3 a -7) inicial (Día 1), Día 3, Día 8, Día 15 y Día 16.

Los sujetos deben cumplir con todos los criterios siguientes para ser elegibles para la admisión al estudio:

- Sujetos masculinos o femeninos de 18 a 45 años de edad con buena salud general.
- Diagnóstico de hiperhidrosis axilar primaria que cumple los criterios siguientes:

Puntuación de HDSS de 3 o 4

Prueba gravimétrica al inicio que indica al menos 50 mg de producción de sudor en reposo por cada axila, en 5 minutos (temperatura ambiente, 25 °C)

Bilateral y simétrico

Al menos 6 meses de duración

La capacidad de comprender y firmar un formulario de consentimiento informado por escrito, que debe obtenerse antes del tratamiento.

La capacidad de comprender y firmar un formulario de autorización de la Ley de Portabilidad y Responsabilidad de Seguros de Salud (HIPAA, por sus siglas en inglés) que permitirá el uso y la divulgación de la información de salud identificable individualmente del sujeto.

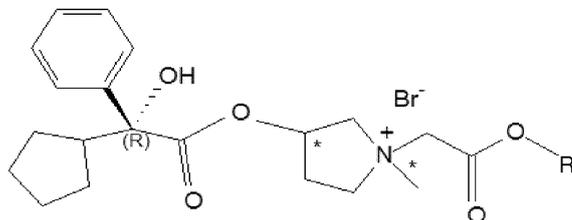
La capacidad de comprender y seguir todos los procedimientos relacionados con el estudio, lo que incluye la administración del fármaco del estudio.

Una composición que comprende el BBI-4000 o que comprende solo el vehículo se aplicará una vez al día por la noche (inmediatamente antes de acostarse). Los sujetos aplicarán 0,5 ml del producto de estudio correspondiente que cubra la axila completa, según el programa de aleatorización. Los sujetos no deben ducharse, bañarse ni aplicar ningún otro producto en el área axilar dentro de las 6 horas posteriores a la administración del fármaco en estudio.

La eficacia se evaluará mediante la medición del cambio en la producción de sudor medida gravimétricamente desde el inicio hasta el final del tratamiento y el cambio en la HDSS desde el inicio hasta el final del tratamiento. Además, se llevarán a cabo evaluaciones de tolerabilidad local (descamación, sequedad, eritema, ardor y picazón).

REIVINDICACIONES

1. Una composición de gel tópico anhidro, dicha composición comprende los ingredientes siguientes:
(a) un compuesto que tiene la fórmula:



(2)

- en donde R es metilo o etilo, dicho compuesto tiene la configuración estereoisomérica R en la posición 2 y la configuración estereoisomérica R, S o RS en las posiciones 1' y 3', o es una mezcla de estos;
- (b) etanol como un solvente no acuoso para el compuesto de fórmula (2), presente en una cantidad de 70-99,9 % p/p o p/v de la composición;
- (c) al menos un ingrediente gelificante o que controla la viscosidad; y
- (d) opcionalmente, al menos un portador o excipiente adicional;
- en donde dicha composición de gel tópico anhidro comprende del 0,1 % al 30 % p/p o p/v del compuesto de fórmula (2).
2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde está presente al menos un portador o excipiente adicional.
3. La composición de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en donde el compuesto de fórmula (2) se selecciona del grupo que consiste en:
- (a) bromuro de (2R,3'R) 3-(2-ciclopentil-2-fenil-2-hidroxiacetoxi)-1-(etoxicarbonilmetil)-1-metilpirrolidinio;
- (b) bromuro de (2R,3'S) 3-(2-ciclopentil-2-fenil-2-hidroxiacetoxi)-1-(etoxicarbonilmetil)-1-metilpirrolidinio;
- (c) bromuro de (2R,1'R,3'S) 3-(2-ciclopentil-2-fenil-2-hidroxiacetoxi)-1-(etoxicarbonilmetil)-1-metilpirrolidinio;
- (d) bromuro de (2R,1'S,3'S) 3-(2-ciclopentil-2-fenil-2-hidroxiacetoxi)-1-(etoxicarbonilmetil)-1-metilpirrolidinio;
- (e) bromuro de (2R,1'R,3'R) 3-(2-ciclopentil-2-fenil-2-hidroxiacetoxi)-1-(etoxicarbonilmetil)-1-metilpirrolidinio;
- (f) bromuro de (2R,1'S,3'R) 3-(2-ciclopentil-2-fenil-2-hidroxiacetoxi)-1-(etoxicarbonilmetil)-1-metilpirrolidinio;
- (g) bromuro de (2R,3'R) -3-(2-ciclopentil-2-fenil-2-hidroxiacetoxi)-1-metil-1-metoxicarbonilmetilpirrolidinio;
- (h) bromuro de (2R,3'S) -3-(2-ciclopentil-2-fenil-2-hidroxiacetoxi)-1-metil-1-metoxicarbonilmetilpirrolidinio;
- (i) bromuro de (2R,1'R,3'R) 3-(2-ciclopentil-2-fenil-2-hidroxiacetoxi)-1-metil-1-metoxicarbonilmetilpirrolidinio;
- (j) bromuro de (2R,1'R,3'S) 3-(2-ciclopentil-2-fenil-2-hidroxiacetoxi)-1-metil-1-metoxicarbonilmetilpirrolidinio;
- (k) bromuro de (2R,1'S,3'R) 3-(2-ciclopentil-2-fenil-2-hidroxiacetoxi)-1-metil-1-metoxicarbonilmetilpirrolidinio; y
- (l) bromuro de (2R,1'S,3'S) 3-(2-ciclopentil-2-fenil-2-hidroxiacetoxi)-1-metil-1-metoxicarbonilmetilpirrolidinio.
4. La composición de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde el compuesto de fórmula (2) está en una concentración de 1 % a 20 % p/p o p/v de la composición.
5. La composición de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde el compuesto de fórmula (2) está en una concentración de 2 % a 10 % p/p o p/v de la composición.
6. La composición de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, empaquetada en un recipiente de dosis múltiple que mide una dosis de 0,5 ml a 1,0 ml de la composición que comprende 3 % a 6 % p/p o p/v del compuesto por área tratada.
7. La composición de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, empaquetada en un recipiente de dosis única o individual que suministra una dosis única o unitaria de 0,5 ml a 1,0 ml de la composición que comprende del 3 % al 6 % p/p o p/v del compuesto por área tratada.
8. La composición de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el compuesto de Fórmula (2) es bromuro de (2R,3'R) 3-(2-ciclopentil-2-fenil-2-hidroxiacetoxi)-1-(etoxicarbonilmetil)-1-metilpirrolidinio.

ES 2 710 292 T3

9. La composición de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde el ingrediente gelificante o que controla la viscosidad es hidroxipropilcelulosa.
- 5 10. La composición de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, que comprende además ácido cítrico.
- 10 11. La composición de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, que comprende uno o más excipientes tópicos seleccionados del grupo que consiste en alcoholes, gel de aloe vera, hexilenglicol, propilenglicol, dimeticona, prostaglandina E, 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 y metilcelulosa.
- 15 12. La composición de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde la composición consiste en:
- | | | |
|----|------------|---|
| 20 | 10 % p/p | de bromuro de (2R,3'R) 3-(2-ciclopentil-2-fenil-2-hidroxiacetoxi)-1-(etoxicarbonilmetil)-1-metilpirrolidinio; |
| | 1,25% p/p | de hidroxipropilcelulosa; |
| | 10 % p/p | de hexilenglicol; |
| | 2,5 % p/p | de mezcla de dimeticonol 20; |
| | 0,1 % p/p | de ácido cítrico; y |
| 25 | 76,15% p/p | de etanol como el vehículo anhidro |
- 30 13. La composición como se define de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 para su uso en el tratamiento de la hiperhidrosis, en donde dicha composición debe administrarse tópicamente a un área de piel afectada de un sujeto.
14. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 13, en donde dicha composición debe administrarse en un régimen de una a cuatro veces al día.
- 35 15. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 14, en donde dicha composición debe administrarse dentro de 1-2 horas antes del período de sueño del sujeto.