

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 761 325**

51 Int. Cl.:

A61K 8/37 (2006.01)
A61K 8/06 (2006.01)
A61Q 15/00 (2006.01)
A61Q 19/00 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 9/107 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)
A61K 47/10 (2007.01)
A61K 47/14 (2007.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.07.2017** **E 17181684 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.11.2019** **EP 3431072**

54 Título: **Emulsión de aceite en agua**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.05.2020

73 Titular/es:

DR. AUGUST WOLFF GMBH & CO. KG
ARZNEIMITTEL (100.0%)
Sudbrackstrasse 56
33611 Bielefeld, DE

72 Inventor/es:

CHRISTIANS, THORSTEN;
KNIE, ULRICH y
ABELS, CHRISTOPH

74 Agente/Representante:

SALVÀ FERRER, Joan

ES 2 761 325 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

Emulsión de aceite en agua

5 **[0001]** La presente invención se refiere a una emulsión de aceite en agua que comprende una sal de glicopirronio (sal GP) y un sistema de emulsionante en el que el sistema emulsionante es una combinación de monoestearato de macrogol glicerol, monoestearato de glicerol y una mezcla de alcohol cetílico y glicerílico. Además, la presente invención se refiere a tal emulsión para uso como medicamento, en particular para tratar y prevenir enfermedades junto con sudoración excesiva (hiperhidrosis). Además, la presente invención se refiere al uso no
10 terapéutico (cosmético) de tal emulsión de aceite en agua para aplicación tópica sobre la piel de un mamífero con el fin de reducir la sudoración.

[0002] La sudoración excesiva o hiperhidrosis es una afección más allá de lo que se requiere fisiológicamente para mantener la regulación térmica normal del cuerpo humano. Por lo tanto, la hiperhidrosis es una afección
15 extremadamente incómoda que afecta negativamente a la vida diaria de una persona que la padece. La hiperhidrosis se puede dividir en hiperhidrosis primaria focal y general. El foco es bilateralmente simétrico: manos, pies, axilas o ingles. La hiperhidrosis focal de la cara/cabeza ocurre, pero a menudo es parte de la forma general. La sudoración generalizada usualmente implica tanto la cabeza como el torso y, en casos graves, también las extremidades y las ingles/glúteos. Mientras que la mayoría de los pacientes afectados tienen la forma primaria, que es hereditaria, también
20 hay una forma secundaria, a menudo relacionada con una enfermedad subyacente.

[0003] Se han propuesto una diversidad de tratamientos para tratar la sudoración excesiva/hiperhidrosis que incluyen antitranspirantes que contienen aluminio, eliminación quirúrgica de glándulas sudoríparas y tratamiento sistémico o local con compuestos anticolinérgicos. Sin embargo, cualquiera de estos tratamientos conlleva serias
25 desventajas. Los antitranspirantes que contienen aluminio, en particular con el uso continuo, manchan o decoloran los tejidos que entran en contacto con el antitranspirante. Además, la creciente cantidad de aluminio en las aguas residuales recientemente también ha aumentado las preocupaciones ambientales. Por otro lado, la extirpación de las glándulas sudoríparas significa una cirugía que puede estar acompañada de efectos secundarios al menos incómodos o incluso graves.

[0004] Como alternativa a los tratamientos mencionados anteriormente, se han propuesto sales de glicopirronio (también llamadas glicopirrolatos) para el tratamiento de la sudoración excesiva y la hiperhidrosis. El documento WO 2006/069998 describe el uso de bromuro de glicopirronio junto con una gran diversidad de otros principios activos para el tratamiento de la sudoración excesiva. El documento WO 2014/134510 se refiere a una sal de tosilato de
35 glicopirronio específica para el tratamiento de la sudoración excesiva y la hiperhidrosis. Sin embargo, todas estas composiciones conocidas tienen básicamente al menos una insuficiencia seleccionada de inestabilidad de la composición, aceptación cosmética inadecuada y características del cuidado de la piel, efectos secundarios sistémicos y/o eficacia limitada. Los documentos WO 2012/103038, US 2015/196490 y US 2017/087088 divulgan emulsiones que contienen glicopirrolato y un agente emulsionante específico para tratar la hiperhidrosis.

[0005] En vista de lo mismo, todavía existe la necesidad en la técnica anterior de nuevas composiciones que contengan sal de glicopirronio que tengan propiedades mejoradas.

[0006] Por lo tanto, el objeto subyacente a la presente invención es la provisión de nuevas composiciones que
45 contienen sal de glicopirronio para el tratamiento mejorado de la sudoración excesiva (hiperhidrosis) y en particular de la hiperhidrosis primaria.

[0007] Este objetivo se logra mediante la provisión de la emulsión de aceite en agua de la presente invención que comprende, junto a al menos una sal de glicopirronio, el sistema emulsionante específico que comprende el éster de ácido graso de macrogol glicerol, el éster de ácido graso de glicerol, y la mezcla de alcoholes grasos como se define en la reivindicación 1. En particular, sorprendentemente se ha encontrado que la emulsión de aceite en agua según la presente invención es altamente eficaz en el tratamiento de la sudoración excesiva y, en particular, de la hiperhidrosis. De hecho, de manera bastante inesperada, la presente invención permite una liberación mejorada de la sal de glicopirronio de la emulsión, siendo considerada como una de las razones de la eficacia mejorada. Además, la
55 emulsión de la invención proporciona tanto una mayor estabilidad (es decir, una emulsión estable sin separación de fases a lo largo del tiempo) como una aceptación cosmética que conduce a un producto bien equilibrado convenientemente aplicable con características favorables para el cuidado de la piel. También sorprendentemente, a pesar de la mayor liberación de las sales de glicopirronio, la emulsión está libre de los efectos secundarios típicos de las composiciones de glicopirronio comunes (es decir, efectos secundarios locales y sistémicos, tales como irritación
60 de la piel o incluso inflamación en el sitio de aplicación, dolor en el sitio de aplicación, boca seca, piel seca, ojo seco, visión borrosa, midriasis, estreñimiento, vacilación urinaria, retención urinaria y sequedad nasal). En la técnica anterior no era posible cumplir suficientemente todas estas propiedades al mismo tiempo.

[0008] Por lo tanto, la presente invención se refiere a una emulsión de aceite en agua (también denominada
65 emulsión Ac./Ag.) que comprende una o más sales de glicopirronio (también llamadas glicopirrolato o GP) y un sistema

de emulsionante específico. La emulsión contiene preferentemente una fase oleosa dispersa (interna) y una fase acuosa continua (externa) que contiene la sal de glicopirronio (GP). Concretamente, la sal de glicopirronio, debido a su propiedad hidrófila y su solubilidad en agua, está contenida principalmente en la propia fase acuosa y, en particular, en la interfaz de las fases acuosa y oleosa de la emulsión.

5

[0009] La fase oleosa de la emulsión Ac./Ag. de la presente invención puede ser una fase oleosa típica de las emulsiones Ac./Ag. conocidas en la técnica anterior. Sin embargo, se prefieren como el principal ingrediente oleoso (básico) de la fase oleosa, los alcoholes grasos de cadena larga lineales o ramificados que tienen de 6 a 36 átomos de carbono, preferentemente que tienen de 6 a 22 átomos de carbono. Más preferentemente según la presente

10

invención, la fase oleosa contiene octildodecanol debido a sus efectos suavizantes e hidratantes de la piel y estabilidad contra la oxidación incluso en condiciones ácidas (por ejemplo, pH 4). El octildodecanol mejora adicionalmente el comportamiento de permeación de la emulsión Ac./Ag. de la presente invención. Por lo tanto, se prefiere la fase oleosa que contiene octildodecanol porque proporciona efectos mejorados de cuidado de la piel (por ejemplo, suavizado e hidratación) correspondientes a una aceptación cosmética mejorada del paciente o usuario.

15

[0010] La fase acuosa comprende principalmente agua como disolvente y la sal GP como principio activo para tratar la hiperhidrosis. La fase acuosa también puede comprender compuestos solubles/miscibles en agua (por ejemplo, alcoholes inferiores tales como etanol o isopropanol), conservantes (tales como alcohol bencílico o fenoxietanol), agentes de ajuste del pH o tampones (tales como ácido cítrico/citrato), así como agentes humectantes (tal como propilenglicol) y otros excipientes farmacéuticos/cosméticos hidrófilos típicos.

20

[0011] Las emulsiones Ac./Ag. de la presente invención contienen una fase oleosa más pequeña en comparación con la fase acuosa. Preferentemente, la fase oleosa varía del 10 al 25 %, y la fase acuosa varía del 65 al 80 % en peso del peso total de la emulsión. A pesar de la relación relativamente pequeña de la fase oleosa, la emulsión de la invención sorprendentemente proporciona tanto una mejor estabilidad (sin separación de fases) como características mejoradas para el cuidado de la piel, como ya se ha mencionado anteriormente. Al mismo tiempo, era inesperado que aumentara la velocidad de liberación de sales GP de la fase acuosa más grande. En realidad, se esperaba lo contrario, concretamente, una disminución de la velocidad de liberación debido a la mayor fase acuosa y la alta solubilidad en agua y las propiedades hidrófilas de las sales GP. Esto permite reducir aún más la cantidad de sales GP, lo que conduce a un mejor perfil de efectos secundarios sin reducir la eficacia.

25

[0012] Las sales de glicopirronio (GP) que se pueden usar según la presente invención no están particularmente limitadas, y se puede usar cualquier sal GP. Sales GP se refieren químicamente a sales (2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil)oxi]-1,1-dimetil-pirrolidinio. Estas incluyen las sales de cloruro, bromuro, fluoruro, yoduro, nitrato, sulfato, sulfonato y fosfato de GP. También son adecuadas las sales de acetato, propionato, glicolato, piruvato, oxalato, succinato, fumarato, tartrato, citrato, benzoato, metanosulfonato, 4-metilbencenosulfonato (tosilato) y salicilato de GP. La emulsión de la invención puede contener una, dos, tres o más sales GP diferentes. Sin embargo, contiene preferentemente solo una sal GP. Las sales GP particularmente preferidas son bromuro de GP (GPB), acetato de GP y tosilato de GP.

30

[0013] La sal GP según la presente invención puede ser cualquier sal (2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil)oxi]-1,1-dimetilpirrolidinio y, en particular, una mezcla racémica de las sales (3R)-3-[(2S)-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil)oxi]-1,1-dimetilpirrolidinio y (3S)-3-[(2R)-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil)oxi]-1,1-dimetilpirrolidinio. Preferentemente, se usa una mezcla racémica de bromuro de (3R)-3-[(2S)-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil)oxi]-1,1-dimetilpirrolidinio y bromuro de (3S)-3-[(2R)-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil)oxi]-1,1-dimetilpirrolidinio o una mezcla racémica de tosilato de (3R)-3-[(2S)-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil)oxi]-1,1-dimetilpirrolidinio y tosilato de (3S)-3-[(2R)-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil)oxi]-1,1-dimetilpirrolidinio.

45

[0014] La emulsión de aceite en agua según la presente invención puede contener la sal GP, y en particular, el bromuro de GP (GPB), en una cantidad del 0,05 al 5 % en peso, preferentemente del 0,1 al 3 % en peso, más preferentemente del 0,2 al 2 % en peso, e incluso más preferentemente del 0,5 al 1,5 % en peso, basándose en el peso de la emulsión total. Cuando la sal de GP, y en particular GPB, está contenida en una cantidad dentro de estos intervalos, se puede lograr una alta eficacia en la reducción de la sudoración excesiva, mientras que al mismo tiempo se pueden evitar los posibles efectos secundarios no deseados de las sales GP. Además, sorprendentemente, se puede obtener una emulsión estable incluso con altas cantidades de sal GP (concretamente, incluso con el 2 al 5 % en peso y en particular con el 2 al 3 % en peso). En general, una cantidad de aproximadamente el 1,0% en peso de sal GP (en particular GPB o tosilato de GP, mucho más preferentemente GPB) es la más preferida, especialmente desde una perspectiva de coste, eficacia y efectos secundarios (seguridad).

55

[0015] El sistema de emulsionante según la presente invención contiene el éster de ácidos grasos de macrogol glicerol, el éster de ácidos grasos de glicerol, y la mezcla de alcoholes grasos como se define en la reivindicación 1. Mediante el uso del sistema de emulsionante específico en la emulsión Ac./Ag. de la presente invención, se pueden lograr los efectos mencionados anteriormente (es decir, estabilidad mejorada, mayor velocidad de liberación y eficacia, perfil mejorado de efectos secundarios y aceptación cosmética/características de cuidado de la piel).

60

[0016] Con respecto a los efectos descritos anteriormente, el sistema de emulsionante comprende una combinación de monoestearato de macrogol glicerol, monoestearato de glicerol y una mezcla de alcohol cetílico y alcohol estearílico con un mínimo del 40,0 % en peso de alcohol estearílico. Más preferentemente, el sistema emulsionante comprende una combinación de monoestearato de glicerol macrogol 20, monoestearato de glicerol 40-55 y alcohol cetosteárilico. El alcohol cetosteárilico es una mezcla de alcoholes de ácidos grasos, en particular una mezcla de alcohol cetílico y estearílico. Mucho más preferentemente, el sistema de emulsionante (esencialmente) consiste en estas combinaciones indicadas.

[0017] La emulsión de aceite en agua según la presente invención puede contener los componentes respectivos del sistema de emulsionante en las siguientes cantidades: 4,0 al 10,0 % en peso, preferentemente del 5,0 al 9,0 % en peso, más preferentemente del 6,0 al 8,0 % en peso, e incluso más preferentemente del 6,5 al 7,5 % en peso del éster de ácidos grasos de macrogol glicerol; 1,5 al 7,5 % en peso, preferentemente del 2,5 al 6,5 % en peso, más preferentemente del 3,5 al 5,5 % en peso, e incluso más preferentemente del 4,0 al 5,0 % en peso del éster de ácidos grasos de glicerol; 5,0 al 11,0 % en peso, preferentemente del 6,0 al 10,0 % en peso, más preferentemente del 7,0 al 9,0 % en peso, e incluso más preferentemente del 7,5 al 8,5 % en peso de alcohol graso, basándose en el peso de la emulsión total, respectivamente. Al aplicar estos intervalos preferidos, la estabilidad, la aceptación cosmética y la eficacia se mejoran aún más.

[0018] El sistema de emulsionante de la emulsión de aceite en agua según la presente invención puede contener los componentes respectivos en las siguientes relaciones: del 21 al 51 % en peso, preferentemente del 26 al 46 % en peso, más preferentemente del 31 al 41 % en peso, e incluso más preferentemente del 33 al 38 % en peso de éster de ácidos grasos de macrogol glicerol; del 8 al 38 % en peso, preferentemente del 13 al 33 % en peso, más preferentemente del 18 al 28 % en peso, e incluso más preferentemente del 21 al 26 % en peso de éster de ácidos grasos de glicerol; del 26 al 56 % en peso, preferentemente del 31 al 51 % en peso, más preferentemente del 36 al 46 % en peso, e incluso más preferentemente del 38 al 44 % en peso de alcohol graso (o mezcla de alcoholes grasos), basándose en el peso del sistema de emulsionante, respectivamente. Al aplicar estas relaciones preferidas, la estabilidad, la aceptación cosmética y la eficacia se mejoran aún más.

[0019] La emulsión de aceite en agua de la presente invención puede usarse como una composición farmacéutica/medicamento, como un dispositivo médico o como una composición cosmética, dependiendo de la indicación a tratar y los requisitos reglamentarios respectivos.

[0020] Las composiciones según la presente invención pueden contener excipientes cosmética y farmacéutica/dermatológicamente aceptables conocidos por el experto. Estos incluyen, además de los ya mencionados anteriormente, por ejemplo, disolventes adicionales tales como disolventes orgánicos, agentes gelificantes, tampones, detergentes, emulsionantes, solubilizantes, humectantes, cargas, bioadhesivos, emolientes, conservantes, bactericidas, tensioactivos, perfumes, espesantes, agentes suavizantes, agentes hidratantes, aceites, grasas, ceras, agua, alcoholes, polioles, polímeros, estabilizadores de espuma, agentes espumantes, agentes antiespumantes, agentes de recubrimiento capilar u otros componentes adecuados de una preparación farmacéutica o cosmética.

[0021] Ejemplos de bactericidas son ácidos orgánicos como ácido fórmico, ácido sórbico y ácido benzoico. Además, los ésteres de ácido p-hidroxibenzoico, agentes liberadores de formaldehído como DMDM hidantoína, imidazolidinilurea o metilcloroisotiazolinona, metilisotiazolinona, dibromodicianobutano, butilcarbamato de yodopropinilo, fenoxietanol o alcohol bencílico, pueden usarse como bactericidas.

[0022] Además, los excipientes farmacéutica/dermatológicamente aceptables según la presente invención pueden ser sustancias inorgánicas u orgánicas para administración tópica. El valor del pH de la formulación se puede estabilizar utilizando sistemas de tampón que consisten en poliácidos y sus sales. Ejemplos de tales poliácidos son ácido cítrico, ácido tartárico y ácido málico.

[0023] En la presente invención, la emulsión es preferentemente una composición dermatológica adecuada para aplicarse por vía tópica sobre la piel de un mamífero. La forma de la composición no está particularmente limitada. En realizaciones preferidas, las composiciones están en forma de lociones, cremas, aerosoles, champús, espumas o almohadillas saturadas. Preferentemente, se pueden aplicar usando un dispensador.

[0024] Los trastornos/indicaciones clínicas que pueden tratarse con la emulsión de la invención generalmente son indicaciones asociadas con la sudoración, en particular la sudoración excesiva. Estas incluyen hiperhidrosis primaria y secundaria, sudoración gustativa asociada con el síndrome de Frey, sudoración gustativa asociada con neuropatía autonómica diabética y sudoración excesiva en general. En particular, las siguientes indicaciones pueden tratarse de acuerdo con la presente invención y están asociadas con la dermatología, por ejemplo, nevo ecruino, hiperhidrosis focal unilateral idiopática, deformidades vasculares, mixedema pretibial; asociadas con la ginecología, por ejemplo, hiperhidrosis posmenopáusica; iatrogénicas, tales como las asociadas con medicamentos, concretamente, metadona u otros opiáceos, colinérgicos tal como galantamina, ISRS; asociadas con una infección, por ejemplo, brucelosis, VIH, malaria crónica, TBC, endocarditis; asociadas con una cirugía, por ejemplo, hiperhidrosis

compensatoria después de simpatectomía; asociadas con medicamentos, tales como diabetes (hiperhidrosis debida a neuropatía o hipoglucemia), enfermedades endocrinas (acromegalia, feocromocitoma, hipertiroidismo, hipogonadismo, insulinoma, insuficiencia cardíaca, obesidad); asociadas con la neurología, por ejemplo, lesión central o periférica, síndrome de arlequín, síndrome de Horner, hiperhidrosis compensatoria, síndrome de Ross, enfermedad de Parkinson, polineuropatías; asociadas con la oncología, tales como carcinoide, linfoma, con varias neoplasias; asociadas con la ortopedia, por ejemplo, hiperhidrosis por muñón de amputación; asociadas con la psiquiatría, por ejemplo, trastorno de ansiedad, drogas psicotrópicas, fobia social.

5
10 **[0025]** El uso no terapéutico (cosmético) de la emulsión de aceite en agua de la presente invención incluye la aplicación tópica de la emulsión en la piel de un mamífero en individuos que experimentan una sudoración incómoda (es decir, incluyen tanto sudoración ordinaria como sudoración excesiva).

15 **[0026]** La emulsión o composición de la presente invención se aplica preferentemente por vía tópica sobre la piel de un mamífero. Los sitios de aplicación típicos incluyen la cara (por ejemplo, frente, mentón, cuello y cuero cabelludo), axilas, antebrazos, palmas de las manos, plantas de los pies, parte posterior de las rodillas, torso e ingle.

20 **[0027]** La emulsión o composición de la presente invención se aplica preferentemente por vía tópica sobre la piel de un mamífero 1-4 veces al día, más preferentemente 1-2 veces al día, incluso más preferentemente 1 vez al día antes de acostarse, mucho más preferentemente 2- 3 veces por semana.

[0028] Los siguientes ejemplos muestran realizaciones preferidas de la invención.

Ejemplos

25 **[0029]** Los siguientes ejemplos se han preparado combinando los ingredientes indicados usando un mezclador convencional (por ejemplo, Becomix RW 320). Todos los ingredientes están disponibles comercialmente. El monoestearato de glicerol macrogol 20 también se conoce como estearato de glicerilo de polietilenglicol (PEG)-20. El monoestearato de glicerol 40-55 también se conoce como monoestearato de glicerol al 40-55 % (Tipo II). El alcohol cetoestearílico es una mezcla de alcohol cetílico y estearílico.

30

Ejemplo de preparación 1:

Posición	Sustancia	g/100 g
1	Monoestearato de glicerol macrogol 20	7,00
2	Monoestearato de glicerol 40-55	4,50
3	Alcohol cetoestearílico	8,00
4	Octildodecanol	8,00
5	Alcohol bencílico	1,00
6	Bromuro de glicopirronio	1,00
7	Ácido cítrico, anhidro	0,32
8	Citrato sódico	0,30
9	Propilenglicol	3,00
10	Agua purificada	66,88

Ejemplo de preparación 2:

Posición	Sustancia	g/100 g
1	Monoestearato de glicerol macrogol 20	7,00
2	Monoestearato de glicerol 40-55	4,50
3	Alcohol cetoestearílico	8,00
4	Octildodecanol	8,00
5	Alcohol bencílico	1,00
6	Bromuro de glicopirronio	0,50

(continuación)

Posición	Sustancia	g/100 g
7	Ácido cítrico, anhidro	0,32
8	Citrato sódico	0,30
9	Propilenglicol	3,00
10	Agua purificada	67,38

Ejemplo de preparación 3:

Posición	Sustancia	g/100 g
1	Monoestearato de glicerol macrogol 20	7,00
2	Monoestearato de glicerol 40-55	4,50
3	Alcohol cetosteárico	8,00
4	Octildodecanol	8,00
5	Alcohol bencílico	1,00
6	Bromuro de glicopirronio	2,00
7	Ácido cítrico, anhidro	0,32
8	Citrato sódico	0,30
9	Propilenglicol	3,00
10	Agua purificada	65,88

[0030] Todos los ejemplos de preparación exhibieron una buena estabilidad de las emulsiones Ac./Ag. durante 5 18 meses durante las pruebas de estabilidad (estabilidad de la emulsión en términos de separación de fases y en términos de estabilidad del principio farmacéutico activo (api)).

Ejemplo - Tratamiento de la hiperhidrosis

10 **[0031]** Las muestras de preparación según la presente solicitud se probaron en un ensayo clínico que evaluó la farmacocinética, la tolerabilidad local y sistémica y la eficacia local de concentraciones ascendentes de bromuro de glicopirronio (GPB) en una formulación tópica en un estudio doble ciego controlado con placebo en sujetos con hiperhidrosis axilar.

15 **[0032]** Se evaluó la eficacia de los Ejemplos de preparación 1 a 3 anteriores que contenían del 0,5 al 2,0 % en peso de GPB en el tratamiento de la hiperhidrosis. Se aplicaron por vía tópica una vez al día durante 14 días sobre la piel de pacientes con hiperhidrosis.

20 **[0033]** Los resultados ejemplares del Ejemplo de preparación 1 son los siguientes: la producción de sudor después de una aplicación se redujo hasta un 80 %. Además, la reducción de la producción de sudor después de 7 días de tratamiento en el día 8 fue de hasta >95 %. En la HDSS (escala de gravedad de la enfermedad de hiperhidrosis) de cuatro puntos se observó una mejora de dos puntos para >70 % de los pacientes el día 8 después de 7 días de tratamiento. Tal alta eficacia de una composición que contiene solo el 1,0 % en peso de GPB es evidencia de una tasa de liberación sorprendentemente aumentada de GPB de la emulsión Ac./Ag. de la presente invención. Esto se debe a 25 que en realidad se esperaba que GPB, debido a su propiedad hidrófila y su solubilidad significativa en agua, proporcionara una tasa de liberación reducida de la fase acuosa continua (externa) de la emulsión Ac./Ag.

[0034] Además de la eficacia, la emulsión de la presente invención mostró una excelente tolerabilidad local y principalmente un efecto local. Además, la aceptación cosmética de la emulsión Ac./Ag. fue alta. La emulsión 30 proporciona características mejoradas para el cuidado de la piel, incluyendo efectos suavizantes e hidratantes.

REIVINDICACIONES

1. Una emulsión de aceite en agua que comprende al menos una sal de glicopirronio (GP) y un sistema emulsionante, en la que la emulsión comprende como sistema emulsionante una combinación de:
- monoestearato de macrogol glicerol,
monoestearato de glicerol, y
una mezcla de alcohol cetílico y estearílico con un mínimo del 40,0 % en peso de alcohol estearílico.
2. La emulsión de aceite en agua según la reivindicación 1 que comprende
- a) una fase oleosa dispersa/interna;
b) una fase acuosa continua/externa que contiene la sal de glicopirronio (GP); y
c) el sistema de emulsionante.
3. La emulsión de aceite en agua según la reivindicación 1 y/o la reivindicación 2, en la que la sal GP se selecciona del grupo que consiste en bromuro de GP, acetato de GP y tosilato de GP.
4. La emulsión de aceite en agua según una de las reivindicaciones 1 a 3, en la que la sal GP es una mezcla racémica de bromuro de (3R)-3-[(2S)-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil)oxi]-1,1-dimetilpirrolidinio y bromuro de (3S)-3-[(2R)-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil)oxi]-1,1-dimetilpirrolidinio, o una mezcla racémica de tosilato de (3R)-3-[(2S)-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil)oxi]-1,1-dimetilpirrolidinio y tosilato de (3S)-3-[(2R)-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil)oxi]-1,1-dimetilpirrolidinio.
5. La emulsión de aceite en agua según una de las reivindicaciones 1 a 4, en la que la sal GP está contenida en una cantidad del 0,05 al 5 % en peso, preferentemente del 0,1 al 3 % en peso, más preferentemente del 0,2 al 2 % en peso, e incluso más preferentemente del 0,5 al 1,5 % en peso, basándose en el peso de la emulsión total.
6. La emulsión de aceite en agua según una de las reivindicaciones 1 a 5 que comprende como el sistema de emulsionante una combinación de
- monoestearato de glicerol macrogol 20,
monoestearato de glicerol 40-55, y
alcohol cetioestearílico.
7. La emulsión de aceite en agua según una de las reivindicaciones 1 a 6 que comprende una cantidad del 4,0 al 10,0 % en peso, preferentemente del 5,0 al 9,0 % en peso, más preferentemente del 6,0 al 8,0 % en peso, e incluso más preferentemente del 6,5 al 7,5 % en peso del monoestearato de macrogol glicerol, una cantidad del 1,5 al 7,5 % en peso, preferentemente del 2,5 al 6,5 % en peso, más preferentemente del 3,5 al 5,5 % en peso, e incluso más preferentemente del 4,0 al 5,0 % en peso de monoestearato de glicerol, y una cantidad del 5,0 al 11,0 % en peso, preferentemente del 6,0 al 10,0 % en peso, más preferentemente del 7,0 al 9,0 % en peso, e incluso más preferentemente del 7,5 al 8,5 % en peso de la mezcla de alcohol cetílico y estearílico, basándose en el peso de la emulsión total, respectivamente.
8. La emulsión de aceite en agua según una de las reivindicaciones 1 a 7, en la que el sistema de emulsionante comprende una cantidad del 21 al 51 % en peso, preferentemente del 26 al 46 % en peso, más preferentemente del 31 al 41 % en peso, e incluso más preferentemente del 33 al 38 % en peso de monoestearato de macrogol glicerol, una cantidad del 8 al 38 % en peso, preferentemente del 13 al 33 % en peso, más preferentemente del 18 al 28 % en peso, e incluso más preferentemente del 21 al 26 % en peso de monoestearato de glicerol, y una cantidad del 26 al 56 % en peso, preferentemente del 31 al 51 % en peso, más preferentemente del 36 al 46 % en peso, e incluso más preferentemente del 38 al 44 % en peso de la mezcla de alcohol cetílico y estearílico, basándose en el peso del sistema de emulsionante.
9. La emulsión de aceite en agua según una de las reivindicaciones 1 a 8 para su uso como medicamento.
10. La emulsión de aceite en agua para su uso según la reivindicación 9, en la que el trastorno clínico a tratar se selecciona del grupo que consiste en hiperhidrosis primaria y secundaria, sudoración gustativa asociada con el síndrome de Frey, sudoración gustativa asociada con neuropatía autonómica diabética y sudoración excesiva.
11. La emulsión de aceite en agua para su uso según una de las reivindicaciones 9 y/o 10, en la que la emulsión se aplica por vía tópica sobre la piel de un mamífero, preferentemente 1-4 veces al día, más preferentemente 1-2 veces al día, incluso más preferentemente 1 vez al día antes de acostarse, mucho más preferentemente 2-3 veces

por semana.

12. Composición farmacéutica que comprende la emulsión de aceite en agua según una de las reivindicaciones 1 a 8 y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

5

13. Composición cosmética que comprende la emulsión de aceite en agua según una de las reivindicaciones 1 a 8 y uno o más excipientes cosméticamente aceptables.

14. Uso no terapéutico de la emulsión de aceite en agua como se define en una de las reivindicaciones 1 a 10 8 como un cosmético, preferentemente para aplicación tópica en la piel de un mamífero, en particular para reducir la sudoración en individuos que experimentan sudoración ordinaria y/o sudoración excesiva.