

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 942 361**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/40 (2006.01)
A61P 1/02 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/70 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.09.2016** **PCT/US2016/050385**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **16.03.2017** **WO17044412**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.09.2016** **E 16844930 (4)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.03.2023** **EP 3347007**

(54) Título: **Métodos y composiciones para ésteres anticolinérgicos blandos**

(30) Prioridad:

11.09.2015 US 201562217362 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
31.05.2023

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

BODOR, NICHOLAS, S.

(74) Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 942 361 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

Métodos y composiciones para ésteres anticolinérgicos blandos

Antecedentes

- 5 Se han descrito previamente diversos compuestos anticolinérgicos y formulaciones para esos compuestos. Los antagonistas de los receptores muscarínicos son agentes terapéuticos de uso frecuente que inhiben los efectos de la acetilcolina al bloquear su enlace a los receptores colinérgicos muscarínicos en los sitios neuroefectores sobre músculo liso, músculo cardíaco y células de las glándulas, así como en ganglios periféricos y en el sistema nervioso central (CNS). 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, 10 náuseas, estreñimiento y reacciones alérgicas graves, a menudo limitan su uso clínico. La administración local de agentes anticolinérgicos en áreas diana, como la mucosa oral, donde el bloqueo localizado de los receptores muscarínicos será de beneficio clínico, sería una estrategia terapéutica deseable. Sin embargo, los anticolinérgicos localmente activos utilizados actualmente pueden presentar efectos secundarios sistémicos no deseados que pueden limitar la dosificación que se puede administrar de forma segura.
- 15 15 El glicopirrolato se encuentra entre los anticolinérgicos de amonio cuaternario que han reducido los efectos secundarios relacionados con el CNS 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 y otra local a menudo se asocia con efectos secundarios sistémicos anticolinérgicos indeseables comunes. Para aumentar el índice terapéutico de los anticolinérgicos, la metodología de fármacos blandos se ha aplicado en varios diseños diferentes a partir de diversos 20 compuestos principales, pero existe la necesidad de otros anticolinérgicos blandos nuevos con actividad biológica clínicamente significativa. Estos nuevos antagonistas muscarínicos, al igual que todos los demás fármacos blandos, están diseñados para provocar el efecto farmacológico previsto en el sitio de aplicación, pero para ser rápidamente metabolizados en su metabolito inactivo diseñado al ingresar a la circulación sistémica y para ser eliminados rápidamente del cuerpo, lo que resulta en una reducción de los efectos secundarios sistémicos y un mayor índice terapéutico.
- 25 25 Los zwitteriones anticolinérgicos blandos se han descrito en la Publicación de patente de Estados Unidos No. 2012/0141401 (ahora USP 8,568,699), y sus patentes relacionadas, USP 8,071,639; 7,538,219; y 7,417,147. Se han descrito ésteres anticolinérgicos blandos en la Publicación de patente de Estados Unidos No. 2012/0177590 (ahora USP 8,628,759) y sus patentes relacionadas USP 8,147,809; 7,576,210; y 7,399,861. Se han descrito ésteres anticolinérgicos blandos para el tratamiento de la hiperhidrosis después de la administración tópica en la Publicación de patente de 30 Estados Unidos No. 2014/0275204. Aunque estas solicitudes y patentes publicadas identificaron el potencial para el uso de las formas anticolinérgicas de zwitterión o éster para tratar diversas afecciones, el hecho de que la actividad y duración de la acción contra la sialorrea sean inesperadamente altas aquí, en base a una comparación con los datos de midriasis publicados, fue no conocido o descrito previamente. De hecho, el tratamiento de la sialorrea con estos compuestos particulares no se sugirió anteriormente.
- 35 35 La sialorrea es un babeo persistente o excesivo y puede definirse como saliva más allá del margen del labio. Dicho babeo después de los 3 o 4 años se considera anormal y se encuentra típicamente en sujetos que tienen deficiencias motoras o disfunciones neurológicas. La sialorrea es un problema importante en los niños que tienen parálisis cerebral y en los adultos que tienen trastornos neurodegenerativos (como enfermedad de Parkinson, ALS o enfermedad de Lou Gehrig, distrofia muscular o esclerosis múltiple). La sialorrea también afecta a niños con retraso mental y pacientes de cualquier edad que han sufrido lesiones cerebrales o accidentes cerebrovasculares o que tienen cáncer de esófago u otros cánceres de la boca y del tubo digestivo. La sialorrea también puede ser el resultado de reacciones adversas farmacológicas a tranquilizantes, anticolinesterasas y anticonvulsivos.
- 40 40 La sialorrea puede causar diversas discapacidades físicas y sociales, como labios agrietados, deshidratación, mal olor, dificultad para hablar, problemas graves de alimentación y deglución, aspiración, piel, maceración y riesgo de infección, sin mencionar la vergüenza para el paciente y el cuidador.
- 45 45 Se han propuesto diversas metodologías para manejar el tratamiento de la sialorrea, que incluyen biorretroalimentación, refuerzo positivo y negativo, acupuntura, ciertos medicamentos anticolinérgicos, toxina botulínica, control del reflujo gastroesofágico, radioterapia y opciones quirúrgicas.
- 50 50 Con respecto a los agentes anticolinérgicos, el glicopirrolato se ha utilizado en forma de comprimidos orales para tratar la sialorrea en adultos y niños; un líquido oral también está disponible para uso pediátrico. Desafortunadamente, se producen los efectos secundarios clásicos de los anticolinérgicos como estreñimiento, sequedad oral excesiva, visión borrosa, retención urinaria, hiperactividad e irritabilidad. En los ensayos clínicos de la forma oral sólida en niños, la mayoría de los cuales tenían parálisis cerebral, más del 20 % abandonaron el estudio debido a los efectos adversos del medicamento. Si bien el glicopirrolato fue efectivo para reducir el babeo, tales eventos adversos afectaron al 69 % de los niños que 55 tomaban el fármaco. Según los datos, las dosis individuales de aproximadamente 0.1 mg/kg de glicopirrolato deberían mostrar una mejoría notable en los niños. [Ver MIER, RICHARD J. et al., Arch Pediatr Adolesc Med, 2000, 154:1214-1218 (American Medical Association, editorial).] En los ensayos clínicos de la forma oral líquida, más del 85 % de los niños tenían parálisis cerebral. La dosificación máxima recomendada de glicopirrolato fue de 0.1 mg/kg o 3 mg TID, la que fuera

menor. Los eventos adversos más comunes observados estaban relacionados con el mecanismo de acción del glicopirrolato como anticolinérgico, como en los estudios anteriores de la forma sólida. [Ver ZELLER, ROBERT S. et al., Ther Clin Risk Manag, 2012, 8, 15-23 [Dove Medical Press Ltd., editorial].] Los adultos, como los pacientes con enfermedad de Parkinson, suelen comenzar con 0.5 mg por vía oral, de una a tres veces al día.

5 La escopolamina, un anticolinérgico tópico, se ha utilizado para tratar la sialorrea en forma de parche transdérmico, pero los efectos secundarios incluyen prurito en el lugar del parche, retención urinaria, visión borrosa, mareos, irritabilidad y glaucoma. Excepto por el prurito, estos son los efectos secundarios sistémicos típicos de los anticolinérgicos. Ver HOCKSTEIN, et al., Am Fam Physician, 2004: 69: 26: 28-34 (American Academy of Family Physicians, editorial).

10 También se han propuesto películas intraorales de tropicamida para el tratamiento de la sialorrea al disminuir temporalmente la producción de saliva en un individuo. La tropicamida es un anticolinérgico con un inicio de acción relativamente rápido. Las composiciones de película de disolución rápida de una serie de anticolinérgicos conocidos, incluida la tropicamida, se describen en Morello et al. Publicación de solicitud de patente de Estados Unidos No. US2008/0102102 A1. También se han descrito ensayos clínicos de una composición de película intraoral de tropicamida en pacientes con enfermedad de Parkinson. Otras formas de dosificación intraoral también se describen en el documento 15 Morello et al. Ver también NH004 – Treatment of Sialorrhea, NH004 Program Summary - 2015, info@neurohealing.com.

20 El documento WO2001/0008681 A1, publicado el 8 de febrero de 2001, describe diversos métodos de administración de glicopirrolato. Para tratar la sialorrea, así como otras condiciones, se sugiere la administración sistémica a través de las membranas bucal y sublingual. Como se indica en la página 20 del documento WO, dicha administración sistémica proporciona un inicio de acción rápido, proporciona niveles elevados en sangre y evita el efecto de primer paso. Se pueden incluir potenciadores de la penetración para proporcionar una mejor administración transmucosa de glicopirrolato 25 sistémico.

25 También se han descrito comprimidos de desintegración oral que comprenden glicopirrolato para tratar la sialorrea en la Publicación de solicitud de patente Estados Unidos de Dillaha No. US2008/0260823, publicada el 23 de octubre de 2008. La solicitud publicada reivindica que los comprimidos de desintegración oral descritos en ella son especialmente útiles en pacientes que tienen dificultad para tragar y se desintegran en pocos minutos. También hay una sugerencia muy general 30 de efectos secundarios sistémicos reducidos, contrario a las enseñanzas del documento WO2001/0008681; sin embargo, en un sistema de administración bucal, Dillaha incluye un potenciador de la penetración, que tendería a aumentar la administración al torrente sanguíneo, no a disminuirlo.

35 Tapolsky et al. describen también un dispositivo portador farmacéutico adecuado para la administración de compuestos farmacéuticos a superficies mucosas. El dispositivo comprende una capa adhesiva y una capa de respaldo no adhesiva y el producto farmacéutico puede estar en una o ambas capas. Se reivindica un método para la administración transmucosal de un producto farmacéutico sistémico para lograr un comienzo rápido de la actividad o un nivel deseado de un producto farmacéutico sistémico en la sangre. Entre los muchos productos farmacéuticos, se mencionan generalmente los anticolinérgicos.

40 45 La saliva tiene un papel importante en la digestión, lubricación e inmunidad y mantenimiento de la homeostasis. Las principales glándulas salivales que secretan saliva incluyen la parótida (la más grande), las glándulas submandibulares y sublinguales. Cuando no está estimulado, el 70 % de la saliva es secretada por las glándulas submandibulares y sublinguales. Sin embargo, cuando está en estado estimulado, la glándula parótida secreta la mayor parte de la saliva. La sialorrea puede deberse a una mayor producción de saliva o puede ser causada por fallas en los mecanismos que eliminan o remueven la saliva de la cavidad oral. Por ejemplo, la falta de coordinación muscular inhibe el reflejo de tragar. Cuando la sialorrea ocurre en pacientes con trastornos neurológicos, la afección generalmente es causada por problemas para tragar. El tratamiento con anticolinérgicos se ha visto típicamente, pero desafortunadamente, limitado por sus efectos secundarios sistémicos.

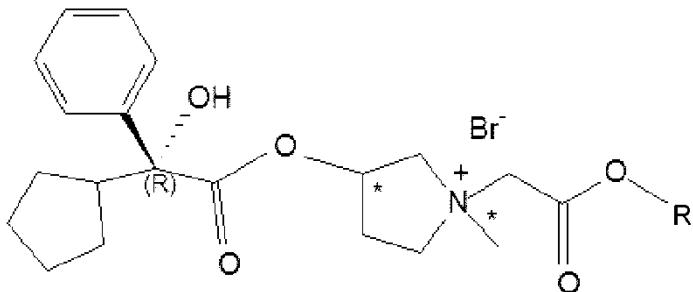
50 55 Los ésteres anticolinérgicos blandos de Patentes de Estados Unidos No. 8,628,729, No. 8,147,809, No. 7,576,210 y No. 7,399,861 se han propuesto previamente para uso en una variedad de formas farmacéuticas para diversas afecciones que requieren el uso de un agente anticolinérgico localmente activo, pero no sistémicamente activo. Es decir, estos anticolinérgicos, que son fármacos blandos, están diseñados para provocar el efecto farmacológico deseado en el sitio de aplicación, pero para ser rápidamente metabolizados en su metabolito inactivo diseñado al ingresar a la circulación sistémica, lo que produce efectos secundarios reducidos. Sin embargo, estos agentes anticolinérgicos blandos nunca se habían propuesto previamente para uso en el tratamiento de sialorrea. Esto se debió al hecho de que se encontró que los ésteres tenían una acción muy corta en estudios midriáticos. En el ojo, la función única del éster de alquilo de estos compuestos se hidrolizó y desactivó rápidamente, de modo que la actividad fue a muy corto plazo. Se enseñó que la función única de éster de alquilo de los ésteres blandos también se hidrolizaría y desactivaría rápidamente, de modo que estos compuestos no serían útiles en el tratamiento de la sialorrea.

55 Resumen

La presente solicitud se refiere a composiciones para uso en el tratamiento de la sialorrea por vía intraoral y formulaciones intraorales para el tratamiento de la sialorrea, en particular, en humanos que padecen sialorrea. Una composición aquí comprende al menos un agente anticolinérgico blando, que es un análogo de éster blando de glicopirrolato como se

describe con más detalle a continuación, en una cantidad o concentración eficaz que inhibe el babeo excesivo o la sialorrea.

La invención se dirige en un aspecto particular a una composición intraoral que comprende: (a) al menos un compuesto que tiene la siguiente fórmula estereoespecífica (2):



5 (2)

en donde R es metilo o etilo, teniendo dicho compuesto la configuración estereoisómera R en la posición 2 y teniendo la configuración estereoisómera R, S o RS en las posiciones 1' y 3' (designadas con asteriscos), o siendo una mezcla de los mismos, y ya sea (b) etanol anhídrido o el residuo seco de una solución o suspensión de aproximadamente 15 % a 10 aproximadamente 50 % del compuesto de fórmula (2) en etanol anhídrido; o (c) al menos un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable, no tóxico, anhídrido, siempre que dicha composición intraoral o al menos la porción o 15 porciones de la misma que están en contacto con dicho compuesto, es/son anhidros y que dicha composición comprende de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg por dosis del compuesto de fórmula (2), estando dicha composición en forma de un sólido o película que es capaz de disolverse en la boca. En una realización particular, R es etilo y el portador o excipiente farmacéuticamente aceptable (c) comprende etanol anhídrido. La cantidad de compuesto (2) es suficiente para inhibir la sialorrea.

Otra realización más proporciona una composición farmacéutica intraoral que comprende (a) uno o más compuestos R=etilo de la fórmula (2) anterior, (b) etanol anhídrido y (c) uno o más portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales, siempre que dicha composición intraoral es anhidra, que dicha composición intraoral está en forma sólida o de película en donde al menos la porción o porciones de la composición en contacto con dicho compuesto es/son anhidras. Otra realización más proporciona una composición intraoral que comprende (a) y (b) como anteriormente en este párrafo; (c) opcionalmente, al menos un ingrediente formador de película o gelificante o controlador de la viscosidad o mucoadhesivo; y (d) opcionalmente, al menos un portador o excipiente adicional; siempre que dicha composición intraoral sea anhidra, que dicha composición intraoral esté en forma sólida o de película en la que al menos la porción o porciones de la composición en contacto con dicho compuesto es/son anhidras, y comprenda una cantidad del compuesto 25 de fórmula (2) suficiente para disminuir significativamente el babeo excesivo, es decir, para inhibir la sialorrea. Todavía otra realización es el uso del compuesto de fórmula (2) en la preparación de una composición de medicamento intraoral para inhibir la sialorrea.

A pesar de lo anterior, mientras que una forma anhidra es apropiada para la estabilidad durante el almacenamiento, no es necesario que la formulación intraoral sea anhidra en el momento de la administración. Por ejemplo, se puede utilizar 30 una solución acuosa recién preparada. Por lo tanto, un polvo anhídrido o un comprimido en una forma de dosificación de empaque de aluminio sellado se puede disolver en agua o jugo y mantenerse en la boca y agitar. Una solución etanólica anhidra, si está demasiado concentrada para aplicar por aspersión en la boca, puede diluirse con agua en exceso inmediatamente antes de la administración.

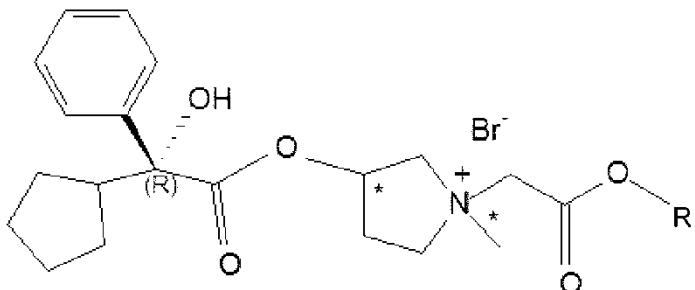
También se incluyen composiciones para uso en el tratamiento de la sialorrea por vía intraoral, que comprenden al menos 35 un compuesto de fórmula (2) anterior y un portador o excipiente no tóxico farmacéuticamente aceptable para el mismo o una composición intraoral como se describe aquí. Las composiciones para uso en el tratamiento de la sialorrea por vía intraoral comprenden, por ejemplo, administrar por vía intraoral a la mucosa oral (en particular, por vía bucal a la mucosa bucal, por vía sublingual a la mucosa sublingual o por vía lingual a la lengua o por vía gingival a la mucosa gingival) de un sujeto que padece sialorrea, al menos un compuesto de fórmula (2) o una formulación intraoral que comprende al 40 menos un éster alquílico de fórmula (2) anterior y al menos un portador o excipiente no tóxico farmacéuticamente aceptable anhídrido, siempre que dicha formulación intraoral es anhidra, o que dicha formulación intraoral está en forma sólida o de película en donde al menos la porción o porciones de la composición en contacto con dicho compuesto es/son anhidras, y que la cantidad del compuesto de fórmula (2) es suficiente para disminuir significativamente el babeo excesivo, es decir, para inhibir la sialorrea. El portador anhídrido puede ser o contener etanol cuando R es etilo; si no es etanol, debe elegirse de modo que no dé como resultado una transesterificación indeseable del grupo éster etílico.

Una composición de la presente solicitud se puede formular como un polvo sólido o semisólido, una composición de película, gel, crema, loción, espuma, solución, suspensión, aerosol, parche, toallita o emulsión, o similar, y se formula para aplicación intraoral para el tratamiento, inhibición o mejora de la sialorrea. Más preferiblemente, una composición como se define anteriormente se formula como una composición sólida o de película intraoral anhidra, o una composición sólida o de película en la que al menos la porción o porciones que están en contacto con el compuesto activo es/son anhidras, que puede contener etanol anhidro, lo que puede proporcionar ciertas ventajas, incluida una estabilidad superior o una mayor vida útil de la composición, así como el beneficio de minimizar o eliminar la necesidad de un conservante separado en la composición.

Las ventajas adicionales para una composición sólida o de película anhidra intraoral, o una composición sólida o de película en la que al menos la porción o porciones que están en contacto con el compuesto activo es/son anhidras, aquí se incluyen propiedades tales como disolución controlada y tiempos de absorción por vía bucal, sublingual, lingual y gingival, y la facilitación de la capacidad de ser dispensado en cantidades preestablecidas de producto por aplicación. Una formulación particular puede enmascarar aún más las propiedades de pegajosidad que pueden tener algunos anticolinérgicos blandos, como ciertos compuestos descritos aquí.

Una formulación de ejemplo comprende aproximadamente del 0.01 % a aproximadamente 10 % de un compuesto de éster etílico en 90 a 99.99 % del disolvente no acuoso, etanol. La formulación puede incluir además uno o más portadores o excipientes adicionales, tales como un excipiente formador de película o gelificante o de control de la viscosidad o mucoadhesivo, que en sí mismo es anhidro, es decir, no acuoso.

También se proporciona aquí una composición para uso en el tratamiento, inhibición o mejora de la sialorrea en un sujeto que padece sialorrea, que comprende la administración intraoral a dicho sujeto, al menos un compuesto que tiene la fórmula (2) a continuación o una composición intraoral que comprende: en una cantidad eficaz para tratar/inhibir la sialorrea de aproximadamente 0.01 mg a aproximadamente 10 mg por dosis, es decir, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg por dosis para adultos, o de aproximadamente 0.02 mg/kg a aproximadamente 1.0 mg/kg por dosis pediátrica, preferiblemente hasta tres veces al día, teniendo dicho compuesto la fórmula (2):



en donde R es metilo o etilo, teniendo dicho compuesto la configuración estereoisómera R en la posición 2 y la configuración estereoisómera R, S o RS en las posiciones 1' y 3', o siendo una mezcla de los mismos; comprendiendo dicha composición (a) dicho compuesto; (b) opcionalmente, etanol anhidro; (c) opcionalmente, al menos un ingrediente gelificante o controlador de la viscosidad o formador de película o mucoadhesivo; y (d) un portador o excipiente no tóxico farmacéuticamente aceptable para el mismo, preferiblemente al menos un portador o excipiente no tóxico farmacéuticamente aceptable anhidro; preferiblemente siempre que dicha composición intraoral sea anhidra, o que cuando dicha composición sea un sólido o una película, al menos la porción o porciones de la composición en contacto con dicho compuesto sean anhidras. De interés particular son tales composiciones intraorales en forma de un sólido o película adaptada para aplicación a la mucosa bucal, sublingual o gingival.

Ventajosamente, la composición para uso de acuerdo con la invención puede sorprendentemente proporcionar una reducción del babeo excesivo, en comparación con las condiciones iniciales, durante al menos aproximadamente seis (6) horas en una cantidad que es sustancialmente equivalente a la reducción del babeo resultante de la administración de una composición que comprende la misma cantidad de glicopirrolato, también en comparación con las condiciones de iniciales. Anteriormente se creía que los ésteres blandos se hidrolizaban demasiado rápido para proporcionar una actividad sustancialmente equivalente.

La presente composición para uso de acuerdo con la invención se lleva a cabo preferiblemente mediante la administración intraoral del compuesto o composición a un sujeto humano, en la mucosa oral del sujeto. Preferiblemente, el área anatómica para la aplicación o administración de la composición se selecciona de la mucosa bucal, la mucosa sublingual, la lengua y las encías, especialmente la mucosa bucal.

La composición en cuestión para uso de acuerdo con la invención puede reducir la producción de saliva en al menos un 25 %. En algunos ensayos clínicos de niños que usaron glicopirrolato para tratar la sialorrea, la reducción de la saliva se midió usando una escala de babeo de Teacher modificada (mTDS). Esta es una escala de 9 puntos en base a la frecuencia y el alcance de los efectos del babeo en la ropa y el área circundante. La escala va desde 1 (seco, nunca babea) a 4-5 (moderado; húmedo en los labios y el mentón de vez en cuando o con frecuencia) al 7 (grave, babea hasta el punto de que la ropa se humedece con frecuencia) al 9 (profuso, la ropa, manos y objetos se mojan con frecuencia). Una disminución de 3 puntos en esta puntuación desde el inicio se ha considerado una respuesta a la terapia en ensayos clínicos de solución oral de glicopirrolato. La administración de una cantidad igual de un éster de fórmula (2) a glicopirrolato puede proporcionar una respuesta equivalente, pero con un perfil de seguridad mejorado, como lo demuestra la incidencia extremadamente baja o incluso inexistente de los efectos secundarios sistémicos que plagan el uso de glicopirrolato. La mejora de tres puntos es, por lo tanto, un criterio de valoración clínicamente significativo para una indicación para el tratamiento de la sialorrea.

La composición para uso en el tratamiento de la sialorrea por vía intraoral puede emplear la composición formulada como una composición de película sólida o semisólida, polvo, gel, crema, loción, espuma, solución, suspensión, aerosol, parche, toallitas o emulsión, o similares y comprende de aproximadamente 0.01 mg a aproximadamente 10 mg del compuesto por dosis o por forma de dosificación unitaria, es decir, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg por dosis para adultos, o de aproximadamente 0.02 mg/kg a aproximadamente 1.0 mg/kg por dosis pediátrica. También como se indicó anteriormente, la composición para uso de acuerdo con la invención puede emplear una solución acuosa (en agua o jugo de frutas, por ejemplo) preparada inmediatamente antes de la administración a partir de un polvo anhidro o comprimido (por ejemplo, en un paquete de aluminio sellado), incluso de una solución o suspensión anhidra.

Una composición para uso de acuerdo con la presente descripción puede comprender la administración intraoral a un sujeto según sea necesario (prn), una composición (anhidra o no) como se define aquí. La administración es preferiblemente de una a tres veces al día, más preferiblemente dos veces al día, por la mañana y por la tarde, con un intervalo de aproximadamente 6 a 8 horas. Una dosis única para un adulto es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg, preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 mg. Para un niño, una dosis es de aproximadamente 0.02 mg/kg a aproximadamente 1.0 mg/kg, administrada 1, 2 o 3 veces al día, preferiblemente 2 veces al día.

Sorprendentemente, la composición en cuestión para uso de acuerdo con la invención, después de administraciones únicas o múltiples, puede reducir la sialorrea en un grado clínicamente efectivo y con menos efectos secundarios sistémicos que el glicopirrolato.

Una composición preferida aquí comprende:

uno o más ésteres blandos de fórmula (2) como ingrediente activo; y al menos un portador anhidro; siempre que dicha composición o, en el caso de un sólido o película, al menos la porción o porciones de esta en contacto con el ingrediente activo, es/son anhidras;

o una solución o suspensión acuosa preparada al mismo tiempo como se ha descrito anteriormente.

Como se describe aquí, la formulación en cuestión es preferiblemente una composición sólida o de película. Por consiguiente, una composición más preferida comprende:

uno o más ésteres blandos de fórmula (2) como ingrediente activo; y al menos un portador anhidro; y uno o más agentes gelificantes o de control de la viscosidad o formadores de película o mucoadhesivos, siempre que dicha formulación sea anhidra o, cuando la formulación sea un sólido o una película, al menos las porciones de esta en contacto con el ingrediente o ingredientes activos sean anhidras.

El éster blando de fórmula (2) es un éster anticolinérgico blando. La ausencia de agua da como resultado una estabilidad de almacenamiento mucho mayor. Aquí a continuación, se describirán formulaciones anhidras adecuadas y formulaciones en las que las porciones de estas que entran en contacto con el ingrediente activo son anhidras.

Ventajosamente, cuando R en la fórmula (2) es etilo, el etanol anhidro puede proporcionar una composición de autoconservación, que puede proporcionar estabilidad microbiana a la composición sin conservantes añadidos.

El etanol anhidro también puede inhibir el crecimiento bacteriano y proporcionar propiedades desodorantes a la composición.

Otra ventaja de tal composición de acuerdo con la presente descripción es el hecho de que el disolvente no acuoso, el etanol anhidro, es volátil. Por lo tanto, es posible utilizar etanol anhidro como disolvente para el fármaco en la preparación de una capa que contiene el fármaco que luego se incorpora a la película intraoral o composición sólida final.

Un agente gelificante o de control de la viscosidad preferido puede ser una celulosa modificada, por ejemplo, hidroxipropilcelulosa (HPC), como el KLUCEL™ comercialmente disponible, que preferiblemente puede proporcionar una viscosidad de la composición de aproximadamente 100 a aproximadamente 10,000 cps.

Descripción detallada

A lo largo de esta especificación y reivindicaciones, se aplican las siguientes definiciones, declaraciones generales e ilustraciones.

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

5 10 puede incluir características o componentes adicionales.

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, el proceso o la composición se limita a las etapas o materiales especificados y aquellos que no afectan materialmente las características básicas y novedosas del proceso o composición.

15

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

Tal como se usan aquí, las formas singulares "un/una" y "el/la" también abarcan específicamente las formas plurales de los términos a los que se refieren, a menos que el contenido indique claramente lo contrario.

20

El término "aproximadamente" se usa aquí para significar aproximadamente, en la región de, más o menos, o aproximadamente. Cuando el término "aproximadamente" se usa junto con un intervalo numérico, modifica ese intervalo al extender los límites por encima y por debajo de los valores numéricos establecidos. En general, el término "alrededor de" o "aproximadamente" se utiliza aquí para modificar un valor numérico por encima y por debajo del valor establecido en una desviación del 20 %.

25

Como se usa aquí, la recitación de un intervalo numérico para una variable pretende transmitir que la variable puede ser igual a cualquier valor 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 con 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 continuos.

30

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

35

Los términos técnicos y científicos utilizados aquí tienen el significado comúnmente entendido por una persona experimentada en la técnica a la que pertenece la presente descripción, a menos que se defina de otro modo. Se hace referencia aquí a diversas metodologías y materiales conocidos por las personas experimentadas en la técnica. Los trabajos de referencia estándar que establecen los principios generales de la farmacología incluyen Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10.^a edición, McGraw Hill Companies Inc., Nueva York (2001).

40

Como se usa aquí, "tratar" significa reducir, obstaculizar o inhibir el desarrollo, controlar, inhibir, aliviar y/o revertir los síntomas en el individuo al que ha sido administrado un compuesto de fórmula (2) o una composición que comprende un compuesto de fórmula (2), en comparación con los síntomas de un individuo al que no se le administra el compuesto o composición. Un médico apreciará que las combinaciones, composiciones, formas de dosificación y métodos descritos aquí deben utilizarse junto con evaluaciones clínicas continuas realizadas por un médico experto (médico o veterinario) para determinar la terapia posterior. Tal evaluación ayudará e informará al evaluar si se debe aumentar, reducir o continuar una dosis de tratamiento en particular, y/o alterar el modo de administración.

45

Los compuestos o composiciones en cuestión también pueden prevenir los síntomas, o prevenir la aparición de los síntomas, en el individuo al que se le ha administrado una composición que comprende un compuesto de fórmula (2) anterior, en comparación con los síntomas de un individuo al que no se le administra el compuesto o composición. Esto no es una prevención de sialorrea o babeo excesivo en el sentido absoluto; no previene la afección médica, sino que inhibe la manifestación de la afección durante el período de tiempo (horas) durante el cual la dosis administrada es eficaz.

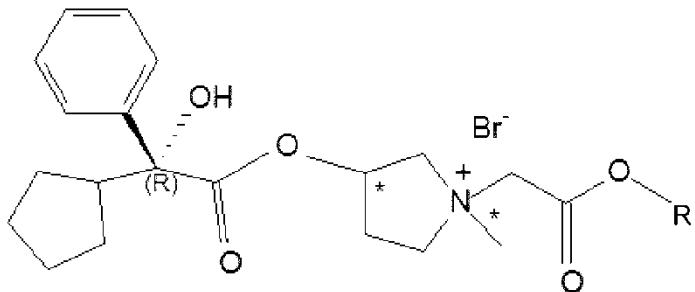
50

Las composiciones para uso descritas aquí están destinadas para uso con cualquier sujeto/paciente que pueda experimentar sus beneficios. Por lo tanto, los términos "sujetos" así como "pacientes", "individuos" y "animales de sangre caliente" y "mamíferos" incluyen sujetos humanos, así como no humanos, tales como animales que pueden experimentar babeo excesivo.

55

Los términos "intraoral" e "intraoralmente" se refieren a una vía de administración en la mucosa oral y la cavidad bucal, pero sin extenderse al canal alimentario. La administración intraoral abarca la administración bucal, lingual, sublingual y gingival, es decir, administración bucal [a la mucosa bucal (mejilla)], administración lingual (a la lengua), administración sublingual a la mucosa sublingual (debajo de la lengua) y la administración gingival [a la mucosa gingival (a las encías)].

- 5 Los compuestos útiles en una composición (para uso) de acuerdo con la presente invención incluyen aquí los de fórmula (2):



(2)

en donde R es metilo o etilo, teniendo dicho compuesto la configuración estereoisómera R en la posición 2 y la configuración estereoisómera R, S o RS en las posiciones 1' y 3' (designadas con asteriscos), o siendo una mezcla de estos.

Los siguientes compuestos son de particular interés para uso en una composición para uso de acuerdo con la invención de la presente descripción:

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

Los compuestos anteriores (i) a (xvi) se pueden usar solos o dos o más de los compuestos anteriores se pueden usar en combinación en una sola composición. En la técnica se describen diversos métodos para preparar los presentes compuestos. Un compuesto preferido para usar aquí es el compuesto (v) o (vii) anterior, también conocidos como BOD-06 y BOD-07, respectivamente.

Una cantidad anticolinérgicamente eficaz de dicho agente inhibe el efecto de la acetilcolina bloqueando su enlace 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, incluidos los sujetos que padecen sialorrea o babeo excesivo.

- 5 El compuesto de fórmula (2) se administra normalmente en forma de una composición farmacéutica que comprende una cantidad anticolinérgicamente eficaz del compuesto, etanol anhídro y/u otro portador o excipiente anhídro farmacéuticamente aceptable no tóxico, siempre que la composición en sí, o al menos la porción o porciones de la composición en contacto con el compuesto, es/son también anhidras. Los portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables son bien conocidos en la técnica. Los portadores pueden ser cualquier material inerte, orgánico o inorgánico, 10 polvos, líquidos o gases adecuados para la administración, tales como: alcohol como hexilenglicol, gelatina, goma arábiga, lactosa, celulosa microcristalina, almidón, almidón glicolato de sodio, hidrógeno fosfato de calcio, estearato de magnesio, talco, dióxido de silicio coloidal y similares, siempre que los ingredientes o al menos aquellos en contacto con el compuesto sean anhidros.

15 Se ha descubierto que las formulaciones instantáneas, que tienen propiedades ventajosas, resultan cuando no se añade agua o portador acuoso a la formulación. Por lo tanto, una composición aquí es una formulación anhidra. Por el término "anhidro" se entiende el significado científico ordinario de la palabra, es decir, que no se añade agua o excipiente acuoso a la formulación. Sin embargo, como se señaló anteriormente, en el momento de la administración, el polvo anhídrico, comprimido o similar se puede disolver o suspender en agua u otro portador acuoso.

20 Las composiciones anhidras también pueden contener aditivos convencionales tales como disolventes, estabilizantes, humectantes, emulsionantes, reguladores, aglomerantes, desintegrandes, fragancias, lubricantes, deslizantes, antiadherentes, propulsores y similares, siempre y cuando los aditivos y composiciones (o porciones del mismo en contacto con el compuesto) son anhidros, es decir, libres de agua en la medida necesaria para evitar un impacto negativo significativo en la estabilidad de almacenamiento de la composición (por hidrólisis del fármaco de éster metílico o etílico).

25 Cuando R en la fórmula (2) es etilo, el ingrediente activo se puede disolver fácilmente en etanol anhídrico como disolvente, en el que el compuesto es soluble o al menos ligeramente soluble, si se desea. A concentraciones más altas, se puede preparar una suspensión o lodo, por ejemplo, se puede hacer una solución o suspensión de aproximadamente 15 % a aproximadamente 50 % del éster etílico en etanol absoluto como parte de la preparación de una composición de película adecuada.

30 La composición anhidra aquí se puede formular como sólido, semisólido o líquido, como en forma de comprimidos, composiciones de películas, polvos, soluciones, lociones, cremas, geles, aspersores, aerosoles, soluciones, suspensiones o emulsiones y similares, y está formulado para administración intraoral. Sólo a modo de ilustración, para tratar la sialorrea, a menudo se prefiere una composición intraoral sólida o de película.

35 Al preparar una formulación, puede ser apropiado moler el compuesto activo para proporcionar el tamaño de partícula correcto antes de combinarlo con los demás ingredientes. El compuesto activo se puede moler hasta un tamaño de partícula inferior a 200 mallas.

40 Algunos ejemplos de portadores o excipientes intraorales adecuados para agregar a las composiciones aquí, incluyen alcoholes como propilenglicol, dimeticona, PGE, 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, metilcelulosa y ciclodextrinas, 45 incluidas las α -, β - y γ -ciclodextrinas y sus derivados alquilados y derivados hidroxialquilados tales como β -ciclodextrina aleatoriamente metilada, hidroxietil- β -ciclodextrina, hidroxietil- γ -ciclodextrina, hidroxipropil- β -ciclodextrina, hidroxipropil- γ -ciclodextrina, sulfobutilada- β -ciclodextrina y mezclas de estos. Los portadores particularmente preferidos son β -ciclodextrina, γ -ciclodextrina y β -ciclodextrina aleatoriamente metilada. Las formulaciones pueden incluir adicionalmente: agentes lubricantes tales como talco, estearato de magnesio y aceite mineral; agentes humectantes; agentes emulsionantes y de suspensión; y agentes conservantes tales como hidroxibenzoatos de metilo y propilo. Las composiciones se pueden formular para proporcionar una liberación o actividad rápida, modificada, sostenida o retardada del ingrediente activo después de la administración y/o aplicación al sujeto empleando procedimientos conocidos en la técnica. El uso de un agente conservante separado puede evitarse mediante una selección juiciosa de otros ingredientes, como se analiza con más detalle a continuación.

50 La composición puede contener adicionalmente uno o más aditivos opcionales tales como colorantes, agentes saborizantes, agentes edulcorantes y similares. En la práctica, cada uno de estos aditivos opcionales debería ser compatible con el compuesto activo. Los aditivos compatibles son aquellos que no evitan el uso de ni dan como resultado la degradación del compuesto de la manera descrita aquí.

55 Con fines ilustrativos, 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 lo contrario. Para las dosificaciones de formulación sólida, la concentración porcentual se puede expresar como mg/mg, o concentraciones p/p, a menos que se indique lo contrario. Una persona experimentada con la técnica comprendería fácilmente el porcentaje de concentración en el contexto del tipo de formulación descrita.

En general, una cantidad terapéuticamente eficaz o anticolinérgicamente eficaz de un compuesto de fórmula (2) aquí es una cantidad suficiente para disminuir significativamente el babeo excesivo/inhibir la sialorrea. En pacientes adultos, esta cantidad es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg, preferiblemente de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 2 mg, de una a tres veces al día. En los niños, esta cantidad es de aproximadamente 0.02 mg/kg a aproximadamente 1.0 mg/kg de peso corporal, de una a tres veces al día. La dosificación exacta de un compuesto en la presente composición puede variar dependiendo de su potencia, el modo de administración, el área de aplicación, la edad y el peso del sujeto y la naturaleza y gravedad de la condición a tratar.

La administración de una composición como se describe aquí puede proporcionar una respuesta clínica sustancialmente idéntica o similar (disminución de la frecuencia y profusión del babeo) 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 estudios midiárticos publicados previamente que sugirieron que los compuestos en cuestión en una composición debían estar presentes en una concentración de 5 veces a 10 veces la concentración de una composición de glicopirrolato que presentaba una respuesta clínica con efecto similar o sustancialmente idéntica.

Además, los resultados de este descubrimiento son en especial sorprendentes porque anteriormente se creía que los ésteres de alquilo blando se hidrolizaban demasiado rápido para ser útiles en el tratamiento de la sialorrea. De hecho, se sabía que estos ésteres tenían una vida media en plasma de unos 10 minutos y se creía que serían hidrolizados rápidamente en la saliva por la enzima butirilcolinesterasa (BChE). Ahora se ha encontrado inesperadamente que estos ésteres son hidrolizados por paraoxonasa 1. Aunque la paraoxonasa 2 está presente en la saliva, la paraoxonasa 1 no lo está. Por lo tanto, los ésteres de fórmula (2), sorprendentemente, no son hidrolizados por la saliva y pueden administrarse con éxito en la mucosa oral (bucal, lingual, sublingual o gingival) para actuar en las glándulas salivales para tratar la sialorrea. La ausencia de paraoxonasa 1 en las glándulas salivales fomenta una actividad de acción particularmente prolongada en el tratamiento de la sialorrea. Al mismo tiempo, cuando el fármaco llega al torrente sanguíneo, la descomposición diseñada en entidades no tóxicas por hidrólisis evita o minimiza en gran medida los efectos secundarios sistémicos que caracterizan a los anticolinérgicos como el glicopirrolato. Aún más, la paraoxonasa 1 tampoco está presente en el tracto gastrointestinal o en el estómago, lo que sorprendentemente permite el tratamiento de afecciones tales como úlceras, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa con los compuestos de fórmula (2).

Las composiciones de ejemplo para uso aquí en el tratamiento de la sialorrea pueden incluir uno o más excipientes seleccionados del grupo que consiste en un plastificante, un mucoadhesivo, un estabilizador, un agente que enmascara el sabor (como un edulcorante), un sabor, un refrescante del aliento, un colorante, un agente de relleno inerte, un conservante, un polímero no iónico, un polímero aniónico, un suavizante, un agente de hinchamiento, un agente quelante, un agente espumante y un agente efervescente. Las formas de dosificación convenientes incluyen un aerosol o gota oral, una película, un caramelo, una goma, un parche bucal, un comprimido lingual, un comprimido sublingual y un comprimido de disolución rápida, especialmente una película, un caramelo (como un comprimido masticable o piruleta, pastilla o trocisco) y una goma.

Cualquiera que sea la forma de dosificación final, la naturaleza fácilmente hidrolizable del éster de fórmula (2) debe tenerse en cuenta en la preparación de la forma de dosificación. Se debe tener cuidado de que el método de preparación no combine el fármaco con un ingrediente que contenga agua que hidrolizaría el fármaco durante la preparación o almacenamiento de la forma de dosificación. Además, para evitar la introducción de un éster diferente y menos deseable a través de la transesterificación, debe usarse alcohol etílico anhídrico para disolver, o suspender a altas concentraciones, el fármaco de éster etílico cuando R es etilo. Esto no significa que el etanol deba permanecer en la composición final, o que no se pueda usar agua en la preparación de partes de la composición que no contengan fármacos. A modo de ejemplo, una película o comprimido u otra forma de dosificación se puede preparar en capas. Una o más de las propias capas pueden haber utilizado agua o ingredientes que contienen agua en su preparación. Despues del secado, una o más capas se pueden recubrir con una solución o suspensión etanólica absoluta (anhidra) del fármaco (el fármaco se encuentra en una concentración del 15 % al 50 % en peso). Luego se evapora el etanol, dejando una capa del fármaco sobre una o más de las capas construidas previamente, que luego se pueden combinar. También es posible combinar el éster metílico o etílico de fórmula (2) con una o más ciclodextrinas anhidras (amorfas o cristalinas dependiendo de la elegida en particular) como se identificó aquí anteriormente mediante el método de amasado que es bien conocido en la técnica de las ciclodextrinas. Este método de combinación no introduce agua. Se pueden introducir otros ingredientes portadores anhidros durante el método de amasado o después. El producto se puede secar y comprimir o moldear por inyección o extruir en una forma de dosificación como un comprimido intraoral (por ejemplo, bucal), que se puede envasar en papel de aluminio para proteger su naturaleza anhidra. Alternativamente, puede pulverizarse y usarse para formar una capa en un comprimido o película en capas, por ejemplo, o pulverizarse y colocarse en un paquete de papel de aluminio para proteger su naturaleza anhidra hasta la administración (momento en el cual puede mezclarse con agua u otro portador acuoso inmediatamente antes de la dosificación).

Los plastificantes para uso en las composiciones de película descritas aquí pueden incluir glicerina, sorbitol, propilenglicol, polietilenglicol, triacetina, citrato de trietilo, citrato de acetiltrietilo y otros ésteres de citrato.

Los estabilizadores para uso en las composiciones de película descritas aquí incluyen antioxidantes, agentes quelantes e inhibidores de enzimas tales como ácido ascórbico, vitamina E, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, galato de propilo, tioldipropionato de dilaurilo, ácido tioldipropiónico, goma arábiga, ácido cítrico y sus sales y glutatión.

Las formas de dosificación de película pueden variar en tamaño dependiendo de la colocación en la boca.

Algunas formas de dosificación de película preferidas tienen una capa o propiedad adhesiva, tal como una capa o propiedad mucoadhesiva, que al humedecerse sirve para adherir la composición a la superficie epitelial de la boca.

5 También se puede diseñar una capa adherente para liberar preferentemente el compuesto de fórmula (2) a la cavidad oral y minimizar la liberación sistémica del fármaco en el torrente sanguíneo (donde se desactivaría). Preferiblemente, tales formas de dosificación adherentes no se pegan a los dedos cuando están secas, para facilitar la inserción.

10 Los sabores o saborizantes naturales y artificiales que se pueden usar en las composiciones de película incluyen aquellos conocidos por las personas experimentadas en la técnica. Los sabores se seleccionarán en función de su incapacidad para aumentar la respuesta salival y/o su capacidad para enmascarar el sabor del principio activo. Los saborizantes típicos se pueden seleccionar de aceites saborizantes sintéticos, saborizantes aromáticos, oleoresinas y extractos derivados de plantas, hojas, flores y frutos. Los aceites de sabor representativos incluyen aceite de menta verde, aceite de canela, aceite de menta, aceite de clavo, aceite de laurel, aceite de tomillo, aceite de hoja de cedro, aceite de nuez moscada, aceite de salvia y aceite de almendras amargas. También son útiles los sabores de frutas artificiales, naturales o sintéticos tales como vainilla, chocolate, café, cacao, uva y diversos aceites cítricos, tales como limón, naranja, lima y pomelo.

15 15 También son útiles las esencias de frutas que incluyen manzana, pera, melocotón, fresa, frambuesa, cereza, ciruela, piña, albaricoque y similares. Los agentes saborizantes también se pueden usar individualmente o en combinación. Otros agentes saborizantes que se pueden usar en las composiciones aquí incluyen aldehídos y ésteres que incluyen acetato de cinamilo, cinamaldehído, citral, dietilacetal, formato de eugenilo, p-metilanisol y similares. Otros ejemplos de saborizantes de aldehído incluyen, por ejemplo, acetaldehído (manzana); benzaldehído (cereza, almendra); aldehído cinámico (canela); citral, por ejemplo, alfa citral (limón, lima); neral, es decir, beta citral (limón, lima); decanal (naranja, limón); etil vainillina (vainilla, crema); heliotropina, por ejemplo, piperonal (vainilla, crema); vainillina (vainilla, crema); alfa-amilo cinamaldehído (sabores afrutados especiados); decanal (frutos cítricos); aldehído C-8 (frutas cítricas); aldehído C-9 (frutos cítricos); aldehído C-12 (frutos cítricos); 2-etil butiraldehído (bayas); hexenal, por ejemplo, trans-2 (bayas); tolil aldehído (cereza, almendra); vertraldehído (vainilla); 2,6-dimetil-5-heptenal, por ejemplo, melonal (melón); 2,6-dimetiloctanal (fruto verde); y 2-dodecenal (cítricos, mandarina); cereza; uva y combinaciones de los mismos. En general,

20 25 20 25 cualquier saborizante o aditivo alimentario, como los descritos en Chemicals Used in Food Processing, publicación 1274 de la Academia Nacional de Ciencias, páginas 63-258, puede ser usado. El efecto de los sabores se puede mejorar utilizando potenciadores del sabor como ácido tartárico, ácido cítrico, vainillina y alcoholes superiores.

30 Los agentes refrescantes del aliento de uso en las composiciones de película incluyen mentol y otros sabores o fragancias comúnmente utilizados para la higiene bucal o la limpieza bucal e incluyen diversas bases de amonio cuaternario.

Las composiciones de película también pueden contener uno o más agentes colorantes (colores, colorantes). Estos colorantes se conocen en la técnica como colorantes y lacas "FD&C".

35 Los polímeros no iónicos adecuados para uso en las composiciones de película incluyen, por ejemplo, polímeros de celulosa tales como carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmethylcelulosa; polivinilpirrolidona (PVP); alcohol polivinílico (PVA); óxido de polietileno; almidón modificado; gelatina; agar; goma de guar; goma de algarrobo; bentonita; y combinaciones de estos. Los polímeros no iónicos preferidos útiles en las composiciones de películas son polivinilpirrolidona, hidroxipropilmethylcelulosa, hidroxipropilcelulosa, alcohol polivinílico, gelatina, óxido de polietileno o una combinación de estos. Un polímero no iónico especialmente útil aquí es alcohol polivinílico, gelatina, hidroxipropilmethylcelulosa o una combinación de estos. También son muy preferidas para su uso aquí las ciclodextrinas mencionadas anteriormente.

40 Los polímeros aniónicos útiles en las composiciones de película incluyen ácido poliacrílico tal como carbopol, policarbófilo, poli(metil vinil éter-co-ácido metacrílico), poli(metacrilato de 2-hidroxietilo), poli(metilmacrilato), poli(isobutilcianoacrilato), poli(isohexilcianoacrilato) y metacrilato de polidimetilaminoetilo; acacia; alginato; carragenina; derivado de goma guar; goma karaya; pectina; goma de tragacanto; goma de xantano; dextrano; carboximetilcelulosa de sodio ("CMC sódica"); ácido hialurónico; y combinaciones de los mismos. Preferiblemente, un polímero aniónico útil aquí es carbopol, policarbófilo, alginato, carragenano, pectina, CMC de sodio o una combinación de estos. Lo más preferiblemente, un polímero aniónico útil aquí es carbopol, policarbófilo, alginato, carragenano, CMC de sodio o una combinación de estos.

45 50 Los agentes suavizantes adecuados para uso en la preparación de las composiciones de película pueden incluir propilenglicol, agua, polietilenglicol, glicerina, triacetina, monoglicerídos diacetilados, ftalato de dietilo, citrato de trietilo y combinaciones de estos. Más preferiblemente, un agente suavizante útil en las composiciones es propilenglicol, agua, glicerina, polietilenglicol o una combinación de estos. Lo más preferiblemente, un agente suavizante adecuado para uso en la composición es agua, propilenglicol, glicerina o una combinación de estos. Sin embargo, como con todos los ingredientes, se debe tener cuidado de eliminar el agua o alcohol distintos del etanol anhídrido para que la composición final sea anhidra (o al menos las porciones en contacto con el ingrediente activo), y se evitan los peligros de hidrolizar el grupo éster del fármaco o cambiarlo por un éster menos deseable.

55 Los agentes quelantes adecuados para uso en la película incluyen, por ejemplo, ácido etilendiaminetetraacético ("EDTA") y sales de este tales como EDTA disódico, EDTA tetrasódico y EDTA disódico de calcio; ácido dietilentriaminopentaacético ("DTPA") y sales de este; ácido hidroxietil etilendiaminotriacético ("HEDTA") y sales de este; ácido nitrilotriacético ("NTA");

y combinaciones de estos. Preferiblemente, un agente quelante útil aquí es EDTA, HEDTA, sales de estos o una combinación de estos. Lo más preferiblemente, un agente quelante útil en la invención es EDTA o una de sus sales.

Otro tipo de composición de película proporcionada aquí es un dispositivo de película erosionable por agua para la adhesión a superficies mucosas, por ejemplo, un disco de película en capas que tiene una capa de respaldo y una capa adhesiva y que tiene el compuesto de fórmula (2) en una o más de las capas o entre ellas.

En otra realización, el dispositivo de película erosionable por agua comprende además una tercera capa entre la primera capa adhesiva y la segunda capa de respaldo. La tercera capa es una capa adhesiva erosionable por agua que tiene un área superficial suficiente para abarcar la primera capa adhesiva y contactar con la superficie de la mucosa. De esta manera, la administración localizada del éster blando puede lograrse de manera unidireccional hacia la capa mucosa.

10 La capa o capas adhesivas comprenden un polímero formador de película tal como hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetylcelulosa, hidroxietilmetylcelulosa, alcohol polivinílico, polietilenglicol, óxido de polietileno, copolímeros de óxido de etileno-óxido de propileno, colágeno y derivados, gelatina, albúmina, poliaminoácidos y derivados, polifosfatos, polisacáridos y derivados, quitina o quitosano, solos o combinados y un polímero bioadhesivo como ácido poliacrílico, polivinilpirrolidona o carboximetilcelulosa de sodio, solos o combinados.

15 La capa o capas de respaldo no adhesivas comprenden hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilmetylcelulosa, hidroxipropilmetylcelulosa, alcohol polivinílico, polietilenglicol, óxido de polietileno o copolímeros de óxido de etileno-óxido de propileno, solos o combinados.

20 En otra realización, el número de capas del dispositivo de película erosionable por agua se puede variar aún más para ajustar la cinética de la erosionabilidad y proporcionar una manera conveniente de alterar la liberación del producto farmacéutico y la vida útil del dispositivo.

En una realización preferida, la capa de respaldo comprende dos o más capas que tienen diferentes cinéticas de erosionabilidad.

Además, a diferencia de los comprimidos bioadhesivos que se conocen en la técnica, el dispositivo de película bioerosionable de este documento minimiza la incomodidad asociada con la aplicación de una sustancia extraña durante un período de tiempo suficiente para proporcionar una administración eficaz del fármaco al sitio de tratamiento. A menudo, los usuarios de los comprimidos bioadhesivos de la técnica anterior experimentan sensaciones desagradables debido a su solidez, voluminosidad y lento tiempo de disolución si son erosionables, especialmente cuando se usan en la cavidad bucal. Además, debido al grosor típico de los comprimidos bioadhesivos, que pueden o no ser solubles en agua, el lugar de aplicación preferido es el área gingival superior. Este sitio suele ser insatisfactorio para la administración local ya que el tipo de compuestos a administrar, su biodisponibilidad y farmacocinética son limitadas. En contraste con los comprimidos, el dispositivo de película aquí ofrece las ventajas de un tiempo de residencia efectivo con mínima incomodidad y facilidad de uso, y es un vehículo apropiado para la administración local del éster blando, dada su forma más delgada y flexible.

35 A diferencia de los sistemas de película conocidos en la técnica que se utilizan para administrar productos farmacéuticos a través de la piel o la mucosa, el dispositivo de película proporcionado aquí está hecho de componentes erosionables por agua y, por lo tanto, es bioerosionable. El uso de componentes erosionables por agua permite que el dispositivo se erosione durante un período de tiempo, con fluidos corporales naturales (saliva) que disuelven o erosionan lentamente el portador, mientras que el ingrediente activo permanece en el sitio de aplicación. A diferencia de los vendajes y otros sistemas de película que no se erosionan con agua, el sujeto o el cuidador no necesitan retirar el dispositivo de película 40 después del tratamiento. Además, el sujeto no experimenta la sensación de la presencia de un objeto extraño en la superficie de la mucosa o en la boca, dado que, tras la aplicación, la absorción de agua ablanda el dispositivo y, con el tiempo, el dispositivo se disuelve o erosiona lentamente.

45 El tiempo de residencia del dispositivo de película bioerosionable instantáneo depende de la tasa de erosión de los polímeros erosionables por agua usados en la formulación y sus concentraciones. La tasa de erosión se puede ajustar, por ejemplo, mezclando componentes con diferentes propiedades de solubilidad o polímeros químicamente diferentes, por ejemplo, hidroxietilcelulosa e hidroxipropilcelulosa; usando diferentes grados de peso molecular del mismo polímero, por ejemplo, mezclando hidroxietilcelulosa de peso molecular bajo y medio; mediante el uso de excipientes o plastificantes de varias lipofilicidades o características de solubilidad en agua (incluyendo componentes esencialmente insolubles); mediante el uso de sales inorgánicas y orgánicas solubles en agua; mediante el uso de agentes de entrecruzamiento 50 como el gioxal con polímeros como la hidroxietilcelulosa para el entrecruzamiento parcial; o por irradiación o curado post tratamiento, que puede alterar el estado físico de la película, incluida su cristalinidad o transición de fase, una vez obtenida. Estos métodos pueden emplearse solos o en combinación para modificar la cinética de erosión del dispositivo.

55 Tras la aplicación, el dispositivo de administración de película se adhiere a la superficie de la mucosa y se mantiene en su lugar. La absorción de agua ablanda el dispositivo, disminuyendo así la sensación de cuerpo extraño. A medida que el dispositivo descansa sobre la superficie de la mucosa, se produce la administración del fármaco. Los tiempos de residencia se pueden ajustar en un amplio intervalo dependiendo del momento deseado de la administración del compuesto y la vida útil deseada del portador. Preferiblemente, el tiempo de residencia se ajusta desde aproximadamente 1 hora hasta aproximadamente 8 horas.

En una realización, se proporciona un disco de película que tiene una capa adhesiva y una capa de respaldo no adhesiva que puede estar compuesta por componentes que tienen hidrofilias similares o diferentes. El ingrediente activo se puede incluir en cualquiera de las dos capas, aunque preferiblemente se incluye en la capa adhesiva, que es la más cercana al sitio de tratamiento y que tendrá un tiempo de erosión más lento, dado que la capa de respaldo protege el interior, la capa adhesiva y normalmente se erosionan primero.

La capa adhesiva puede comprender al menos un polímero erosionable con agua formador de película (el "polímero formador de película") y al menos un polímero farmacológicamente aceptable conocido por sus capacidades bioadhesivas (el "polímero bioadhesivo"). El polímero formador de película puede comprender hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilmelilcelulosa, alcohol polivinílico, polietilenglicol, óxido de polietileno, copolímeros de óxido de etileno-óxido de propileno, colágeno y derivados, gelatina, albúmina, poliaminoácidos y derivados, polifosfacenos, polisacáridos y derivados, quitina y quitosano, solos o combinados. Preferiblemente, el polímero formador de película comprende hidroxietilcelulosa e hidroxipropilcelulosa. Preferiblemente, en el caso de la hidroxietilcelulosa, el peso molecular promedio (Mw estimado a partir de mediciones de viscosidad intrínseca) está en el intervalo de 10^2 a 10^6 y más preferiblemente en el intervalo de 10^3 a 10^5 , mientras que, en el caso de la hidroxipropilcelulosa, el peso molecular promedio (Mw obtenido a partir de medidas de cromatografía de exclusión por tamaño) está en el intervalo de 50×10^3 a 1.5×10^6 , y más preferiblemente entre 80×10^3 a 5×10^5 .

El polímero bioadhesivo de la capa adhesiva puede comprender ácido poliacrílico (PAA), parcialmente entrecruzado o no, carboximetilcelulosa de sodio (NaCMC) y polivinilpirrolidona (PVP), o combinaciones de estos. Se prefieren estos polímeros bioadhesivos porque tienen propiedades mucoadhesivas buenas e instantáneas en un estado de película seco. En el caso de la carboximetilcelulosa de sodio, los pesos moleculares promedio típicos comprenden de 50,000 a 700,000, y preferiblemente de 60,000 a 500,000, con un grado de sustitución de 0.7. El intervalo de sustitución varía entre 0.5 y 1.5, y preferiblemente entre 0.6 y 0.9. La polivinilpirrolidona se puede caracterizar de acuerdo con su peso molecular promedio y está generalmente entre 5,000 y 150,000, preferentemente entre 10,000 y 100,000. El uso simultáneo de PAA con algunos grados de PVP puede resultar en la precipitación de uno o ambos componentes. Esta precipitación puede no ser ideal para obtener una capa homogénea y puede alterar ligeramente las propiedades adhesivas generales del dispositivo.

La proporción del polímero bioadhesivo al polímero formador de película en la capa adhesiva puede variar, dependiendo de la cantidad de compuesto de fórmula (2) a usar. Sin embargo, el contenido de componentes combinados en la capa adhesiva se encuentra normalmente entre el 5 % y el 95 % en peso, preferentemente entre el 10 % y el 80 % en peso. En términos de porcentaje en peso de los diferentes polímeros bioadhesivos PAA, NaCMC y PVP, una persona experimentada en la técnica podrá ajustar fácilmente los porcentajes para obtener un dispositivo de película que tenga las características deseadas para su uso aquí. Las combinaciones preferidas incluyen PAA y NaCMC, NaCMC y PVP, o PAA y PVP, y también incluyen el uso de diferentes grados del mismo polímero.

La capa de respaldo no adhesiva puede comprender un polímero farmacéuticamente aceptable formador de película, erosionable por agua, tal como hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilmelilcelulosa, polivinilalcohol, polietilenglicol, óxido de polietileno, copolímeros de óxido de etileno-óxido de propileno, colágeno y derivados, gelatina, albúmina, poliaminoácidos y derivados, polifosfacenos, polisacáridos y derivados, quitina y quitosano, solos o combinados. El componente de la capa de respaldo puede o no estar entrecruzado dependiendo de la cinética de erosión deseada. En una realización, el componente de la capa de respaldo preferido comprende hidroxietilcelulosa o hidroxipropilcelulosa, y más preferiblemente comprende hidroxietilcelulosa. Preferiblemente, en el caso de la hidroxietilcelulosa, el peso molecular promedio (Mw estimado a partir de mediciones de viscosidad intrínseca) está en el intervalo de 10^2 a 10^6 , y más preferiblemente en el intervalo de 10^3 a 10^5 , mientras que, en el caso de la hidroxipropilcelulosa, el peso molecular promedio (Mw obtenido a partir de medidas de cromatografía de exclusión por tamaño) está en el intervalo de 50×10^3 a 1.5×10^6 y más preferiblemente de 80×10^3 a 5×10^5 .

Además, se ha descubierto que una combinación particularmente preferible para la capa de respaldo comprende hidroxipropilcelulosa y una alquilcelulosa tal como metilcelulosa o etilcelulosa. Tal combinación comprende una cantidad formadora de película de alquilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y un disolvente adecuado. Ventajosamente, las características de la película formada a partir del gel pueden modificarse en función de la proporción de hidroxipropilcelulosa a alquilcelulosa. Tales características modificables incluyen ventajosamente la cinética de erosionabilidad.

Típicamente, la proporción de hidroxipropilcelulosa a alquilcelulosa es la necesaria para formar una película adecuada. Esta proporción puede variar según los otros componentes y el tipo de alquilcelulosa. Sin embargo, si se emplea etilcelulosa, entonces la proporción de hidroxipropilcelulosa a etilcelulosa es normalmente de aproximadamente 1000:1 a aproximadamente 3:1, preferiblemente de aproximadamente 200:1 a aproximadamente 4:1, más preferiblemente de aproximadamente 200:1 a aproximadamente 8:1. Típicamente, a medida que aumenta la proporción de hidroxipropilcelulosa a alquilcelulosa, aumenta la erosiónabilidad del agua, es decir, las películas se eliminan más fácilmente por lavado. Así, la etilcelulosa es un componente que actúa para ajustar la cinética de erosiónabilidad del dispositivo.

Los agentes de entrecruzamiento conocidos en la técnica son apropiados para uso en el dispositivo de película y pueden incluir gioxal, propilenglicol, glicerol, dihidroxipolietilenglicol de diferentes tamaños, butilenglicol y combinaciones de estos.

La cantidad de agente de entrecruzamiento utilizada puede variar, dependiendo de los polímeros particulares y el agente de entrecruzamiento, pero normalmente no debe exceder el 5 % de equivalente molar del material polimérico, y preferiblemente comprende del 0 % al 3 % de equivalente molar del material polimérico.

Además, en el caso de los materiales poliméricos insolubles en agua como la familia de los poliésteralifáticos (copolímeros de láctido-glicólido, caprolactona, etc.) el peso molecular promedio (M_w) está en el intervalo de 10^2 a 10^5 y, más preferiblemente, 10^3 a 10^4 , mientras que en el caso de la familia celulósica (etilcelulosa, acetato de celulosa, etc.), el peso molecular promedio (M_w estimado a partir de medidas de viscosidad intrínseca) está en el intervalo de 10^2 a 10^6 y más preferiblemente en el intervalo de 10^3 a 10^5 .

Todavía otra forma de modificar la cinética de erosión de cualquier capa es empleando excipientes que plastifican la película concomitantemente. El excipiente o plastificante a menudo mejora las propiedades mecánicas del dispositivo y/o modifica el perfil de liberación o el tiempo de desintegración del activo. Los excipientes o plastificantes adecuados que modifican el comportamiento de erosión de la capa o capas pueden incluir alquilglicoles tales como propilenglicol, polietilenglicoles, oleato, sebacato, estearato o ésteres de glicerol, ftalato y otros. Otros plastificantes adecuados incluyen ésteres tales como citrato de acetilo, oleato de amilo, acetato de miristilo, oleato y estearato de butilo, sebacato de dibutilo, ésteres de ftalato tales como ftalato de dietilo, dibutilo y dietoxietilo y similares, ácidos grasos tales como ácido oleico y esteárico, alcoholes grasos tales como alcohol cetílico, miristílico y estearílico. Además, en algunos casos, un residuo de polímero o disolvente puede actuar como plastificante.

También es posible modificar la cinética de erosión del dispositivo de película aquí presente ajustando el grosor y el número de capas. Normalmente, cuanto más gruesas son las capas, más lenta es la liberación del compuesto de fórmula (2) y más largo el perfil de liberación. En consecuencia, cuantas más capas haya, más lenta será la liberación del fármaco blando y más largo será el perfil de liberación. En una realización preferida, la capa de respaldo comprende dos o más capas con diferentes cinéticas de erosión.

Además, se pueden usar combinaciones de diferentes polímeros o polímeros similares con características definidas de peso molecular para lograr capacidades de formación de película, propiedades mecánicas y cinética de disolución preferidas en cualquier capa. Algunas combinaciones para uso aquí pueden incluir 3/4 de hidroxietilcelulosa y 1/4 de hidroxipropilcelulosa; 4/5 de hidroxietilcelulosa de bajo peso molecular y 1/5 de hidroxietilcelulosa de peso molecular medio; y 8/9 de hidroxietilcelulosa de bajo peso molecular y 1/9 de hidroxietilcelulosa de alto peso molecular. Se pueden emplear combinaciones de polímeros erosionables por agua para modificar la cinética de erosión del dispositivo. Una combinación particularmente preferida incluye 1/2 de hidroxietilcelulosa, 1/6 de hidroxipropilcelulosa y 2/6 de un pseudolátex, es decir, una emulsión de polímero, de copolímero de láctido-glicólido.

También se pueden incluir plastificantes, agentes saborizantes y colorantes y conservantes en el dispositivo de administración de película instantánea en la capa adhesiva, la capa de respaldo o en ambas. Las cantidades de cada uno pueden variar, pero típicamente estos componentes comprenden no más del 50 %, preferiblemente no más del 30 %, más preferiblemente no más del 15 % del peso total del dispositivo.

El grosor del dispositivo puede variar, dependiendo del grosor de cada una de las capas y del número de capas. Como se indicó anteriormente, tanto el grosor como la cantidad de capas se pueden ajustar para variar la cinética de erosión. Preferiblemente, si el dispositivo tiene solo dos capas, el espesor oscila entre 0.05 mm y 3 mm, preferiblemente entre 0.1 y 1 mm, y más preferiblemente entre 0.1 y 0.5 mm. El grosor de cada capa puede variar del 10 % al 90 % del grosor total del dispositivo en capas, y preferiblemente varía del 30 % al 60 %. Así, el espesor preferido de cada capa puede variar de 0.01 mm a 0.9 mm, y más preferentemente de 0.03 a 0.6 mm.

Mientras que el dispositivo de película solo requiere dos capas, es decir, una capa adhesiva y una capa de respaldo, a menudo es preferible tener capas adicionales. Un caso en el que esto puede ser ventajoso es cuando se requiere un flujo unidireccional específico del compuesto de fórmula (2) hacia una capa mucosa. El dispositivo en capas descrito anteriormente proporciona cierta liberación direccional, es decir, la liberación será principalmente hacia la mucosa y no, por ejemplo, hacia la cavidad bucal. Sin embargo, debido a las características de hinchamiento de la película delgada, también se puede liberar una pequeña cantidad de fármaco blando a través de los lados del dispositivo y la capa de respaldo si todas las capas tienen aproximadamente la misma superficie y están esencialmente encima una de otra.

En tales casos, cuando se desea una liberación unidireccional, se puede colocar una capa adicional entre la primera capa adhesiva y la segunda capa de respaldo. La tercera capa es una capa adhesiva erosionable por agua que tiene un área superficial suficiente para abarcar dicha primera capa adhesiva y contactar con la superficie de la mucosa. La tercera capa puede estar compuesta por cualquiera de los componentes descritos anteriormente para la primera capa adhesiva y, por lo tanto, puede ser igual o diferente a la primera capa adhesiva.

Si una capa bioadhesiva va a tener un área superficial más pequeña que las otras capas, normalmente será entre aproximadamente 5 % y aproximadamente 50 %, preferiblemente entre aproximadamente 10 % y aproximadamente 30 % más pequeña que las otras capas.

Otra forma de dosificación adecuada aquí es un comprimido intraoral que se desintegra después del contacto con la saliva para liberar el éster metílico o etílico blando en la mucosa oral y glándulas salivales.

Dado que el comprimido de desintegración intraoral se desintegra o disuelve en la boca, el sabor del fármaco blando y otros ingredientes auxiliares se enmascara preferentemente. El enmascaramiento del sabor se puede lograr de cualquier manera adecuada, incluida la adición de agentes saborizantes y/o edulcorantes, compactación con rodillos con otros excipientes para minimizar el área de superficie presentada del fármaco blando, secado por aspersión, sellado con un material de recubrimiento adecuado (por ejemplo, hidroxipropil metilcelulosa, etilcelulosa, metacrilatos, Kollicoat™ y polivinilpirrolidona), y encapsulación. Kollicoat™ comprende un copolímero de ácido metilacrílico y acrilato de etilo.

Por ejemplo, los gránulos finos del fármaco y el desintegrante (por ejemplo, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución) se pueden recubrir con un polímero insoluble en agua (por ejemplo, etilcelulosa) para enmascarar el sabor del fármaco blando.

10 Los agentes saborizantes adecuados incluyen los descritos aquí anteriormente. El agente aromatizante o mezcla de este está típicamente presente en una cantidad de aproximadamente 0.0001 % en peso a aproximadamente 5 % en peso.

Los edulcorantes adecuados incluyen, por ejemplo, azúcares tales como sacarosa, lactosa y glucosa, ciclamato y sales de los mismos, sacarina y sales de estos, glicirricinato de amonio y aspartamo. Otros posibles edulcorantes son sucralosa y stevia. El edulcorante o las mezclas de estos típicamente está o están presentes en una cantidad de aproximadamente 15 0.001 % en peso a aproximadamente 70 % en peso.

20 Los comprimidos que se desintegran intraoralmente se pueden preparar mediante métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia, por ejemplo, utilizando métodos como los descritos en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21^a edición. Filadelfia, Pensilvania: Lippincott Williams & Wilkins, 2005. Dichos métodos incluyen la etapa de poner en asociación con el ingrediente activo un portador (es decir, un portador farmacéuticamente aceptable) que constituye uno o más ingredientes accesorios. Dichos ingredientes accesorios incluyen los convencionales en la técnica, tales como 25 agentes de relleno (por ejemplo, alcoholes polihídricos, como manitol, sorbitol y xilitol, o mezclas de estos); aglomerantes (por ejemplo, acacia, tragacanto, gelatina, sacarosa, almidón pregelatinizado, almidón, alginato de sodio, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa, hidroxipropilmelcelulosa, polivinilpirrolidona y poliacrilamida); diluyentes; desintegrantes; lubricantes (por ejemplo, talco, estearato de magnesio, aceite mineral y mezclas de estos); colorantes; 30 agentes saborizantes; conservantes (por ejemplo, hidroxibenzoatos de alquilo o sales de estos, tales como hidroxibenzoatos de metilo, etilo, propilo y/o butilo; ácido sóblico o una sal de este; ácido benzoico o una sal de este y mezclas de los mismos); agentes humectantes; y ciclodextrinas, especialmente β -ciclodextrina, γ -ciclodextrina y β -ciclodextrina aleatoriamente metilada.

35 En particular, el comprimido de desintegración intraoral se puede preparar mediante procesos que incluyen, pero no limitándose a, moldeo de comprimidos, compresión directa, extrusión en masa y microencapsulación.

Se puede aplicar compresión directa a comprimidos que se desintegran intraoralmente si se incluyen disgregantes y/o 40 excipientes a base de azúcar en el proceso de formación de comprimidos. Los métodos para preparar comprimidos que se desintegran por vía oral por compresión directa son conocidos en la técnica. La celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa de sodio entrecruzada, polivinilpirrolidona entrecruzada e hidroxipropilcelulosa baja o parcialmente sustituida absorben agua y se hinchan debido a la acción capilar, lo que los convierte en desintegrantes efectivos en la 45 preparación de comprimidos de desintegración intraoral. El polvo de agar también se puede usar como desintegrante porque el polvo absorbe agua y se hincha considerablemente sin formar un gel a temperaturas fisiológicas. Los excipientes a base de azúcar, como dextrosa, fructosa, isomalta, maltitol, maltosa, manitol, sorbitol, hidrolizados de almidón, polidextrosa y xilitol, también se pueden usar en el proceso de compresión directa para lograr solubilidad acuosa y dulzura. 50 Además, la rápida desintegración de los comprimidos se puede lograr, si se desea, incorporando agentes disgregantes efervescentes, que generan gas.

55 Los agentes desintegrantes efervescentes adecuados incluyen agentes que desprenden gas por medio de una reacción química que tiene lugar tras la exposición del agente desintegrante efervescente al agua en la saliva de la boca. La reacción suele ser el resultado de la reacción de una fuente de ácido soluble y una fuente de monocarbonato o carbonato alcalino, que produce gas de dióxido de carbono al entrar en contacto con el agua de la saliva. Las fuentes de ácido pueden ser cualquiera que sea segura para el consumo humano incluyendo ácido cítrico, ácido tartárico, ácido málico, ácido fumérico, ácido adipico y ácido succínico. Las fuentes de carbonato incluyen carbonato sólido seco y sal de bicarbonato, tal como bicarbonato de sodio, carbonato de sodio, bicarbonato de potasio, carbonato de potasio y carbonato de magnesio. También son adecuados los reactivos que generan oxígeno u otros gases que son seguros para el consumo humano.

60 En otra realización, el comprimido que se desintegra intraoralmente para su administración aquí, preferiblemente para sistemas de administración bucal, comprende una capa adhesiva que comprende un polímero hidrofílico con una superficie adaptada para contactar con un primer tejido de la cavidad oral y adherirse al mismo cuando está húmedo y una superficie opuesta en contacto con y adhiriéndose a una capa de fármaco adyacente que comprende la composición de éster blando. La capa de fármaco contacta y está en relación de transferencia de fármaco con la mucosa bucal cuando la capa adhesiva contacta y se adhiere al primer tejido, preferiblemente la encía. Normalmente, el polímero hidrofílico comprende compuestos seleccionados del grupo que consiste en hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmelcelulosa, hidroxietilcelulosa, etilcelulosa, carboximetilcelulosa, dextrano, goma guar, polivinilpirrolidona, pectinas, almidones, gelatina, caseína, polímeros de ácido acrílico, polímeros de ésteres de ácido acrílico, copolímeros de ácido acrílico,

polímeros vinílicos, copolímeros vinílicos, polímeros de alcoholes vinílicos, polímeros alcoxi, polímeros de óxido de polietileno, poliéteres y mezclas de estos.

La capa adhesiva puede contener adicionalmente uno o más miembros que incluyen, por ejemplo, agentes de relleno, excipientes de formación de comprimidos, lubricantes, sabores y colorantes. La capa de fármaco puede contener además uno o varios miembros, tales como excipientes de formación de comprimidos, agentes de relleno, saborizantes, agentes enmascarantes del sabor, colorantes, estabilizantes, inhibidores de enzimas y lubricantes.

Los siguientes EJEMPLOS ilustran adicionalmente las composiciones descritas aquí. Estos son ilustrativos y no deben considerarse limitativos de ningún modo, ya que muchas modificaciones en los materiales y métodos serán evidentes para las personas experimentadas en la técnica.

10 Ejemplo 1

Se mezclan 77.8 gramos de óxido de polietileno utilizando un mezclador mecánico y se añaden los siguientes ingredientes adicionales durante la mezcla: compuesto (v), es decir, BOD-06, o compuesto (vii), es decir, BOD-07 (5.5 g), menta (3.7 g), propilenglicol (3.7 g), aspartamo (3.0 g), ácido cítrico (2.6 g), aceite de ricino polioxietileno hidrogenado CREMOPHOR™ EL40 (3.7 g) y ácido benzoico (0.05 g). Se permite que la combinación se mezcle mientras se mantiene a aproximadamente 70 ° C hasta que sea uniforme. Luego se fuerza a través de una matriz de extrusión para formar una película de 0.125 mm de espesor. A continuación, la película se corta en formas de dosificación listas para empaquetar.

Ejemplo 2

Una preparación de una capa de respaldo utilizando 42.49 % en peso de agua, 43.49 % en peso de alcohol etílico, 0.02 % de colorante rojo FD&C 40, 10 % en peso de hidroxietilcelulosa (peso molecular 9×10^4), 4 % en peso de hidropipcelulosa (peso molecular 5×10^5) se recubre utilizando una técnica de cuchillo sobre rodillo. Luego, directamente sobre la película seca anterior (la primera capa tenía un espesor de 0.07 mm), una preparación de respaldo hecha de 42.49 % en peso de agua, 42.49 % en peso de alcohol etílico, 0.02 % de colorante rojo FD&C 40, 12 % en peso de hidroxietilcelulosa (peso molecular 9×10^4) y 3% en peso de ácido oleico, se cuela y se seca. La película bicapa de respaldo resultante tiene un espesor de 0.15 mm.

25 Ejemplo 3

Se realiza una preparación para la capa adhesiva utilizando 45.6 % en peso de agua USP, 45 % en peso de alcohol etílico, 2 % en peso de hidroxietilcelulosa, NATROSOL® 99-250 L NF (Aqualon), 2.9 % en peso de ácido poliacrílico, NOVEON® AA1 USP (BF Goodrich), y 4.5 % en peso de carboximetilcelulosa de sodio, goma de celulosa 7 LF PH (Aqualon). Esta preparación es una preparación bioadhesiva pero no contiene ningún ingrediente activo.

30 Ejemplo 4

Se prepara una solución de 100 ml para la capa adhesiva utilizando 45.1 % en peso de agua USP, 46 % en peso de alcohol etílico, 1.8 % en peso de hidroxietilcelulosa, NATROSOL® 99-250 L NF (Aqualon), 2.6 % en peso de ácido poliacrílico, NOVEON® AA1 USP (BF Goodrich), 4.5 % de carboximetilcelulosa de sodio, goma de celulosa 7 LF PH (Aqualon).

35 Ejemplo 5

La película obtenida siguiendo el EJEMPLO 2 se utiliza como sustrato para la película multicapa final de este ejemplo. La preparación bioadhesiva del EJEMPLO 3 se vierte directamente sobre la película del EJEMPLO 2 y se seca. Se obtiene así una película tricapa, siendo la última capa bioadhesiva pero sin contenido activo. A continuación, la preparación del EJEMPLO 4 se recubre con una máscara y se seca (la máscara es una película de poliéster de 0.500 mm en la que se han troquelado elipsoides depositados sobre el laminado tricapa). Luego se aplica una solución del compuesto (vii), es decir, BOD-07, 20 % en peso en etanol anhídrico, y se deja secar. Una o ambas de las etapas anteriores se pueden repetir si es necesario. A continuación, la máscara se delamina. La película resultante es una película multicapa compuesta por una capa de respaldo laminada y una capa bioadhesiva laminada en la que el componente final incluye el activo y tiene una superficie más pequeña. Con este sistema, la difusión tanto por los lados como por la parte posterior está limitada y permite una liberación unidireccional del ingrediente activo en los tejidos de las mucosas.

Ejemplo 6

Se prepara un gel para las capas de respaldo que contiene 79.44 % en peso de agua, 0.01 % en peso de colorante rojo FD&C 40, 0.05 % en peso de benzoato de sodio, 2.5 % en peso de sabor a menta, 13.5 % en peso de hidroxietilcelulosa y 4.5 % en peso de hidroxipropilcelulosa. A continuación, el gel se convierte en una película de respaldo flexible de dos capas de 0.17 mm de espesor recubriendo primero una capa de 0.8 mm de espesor de la formulación sobre un sustrato y luego secándola a 80 ° C durante 8 minutos. A continuación, se recubre una segunda capa de 0.8 mm de espesor directamente encima de la primera capa y se seca a 80 ° C durante 8 minutos.

Se prepara un gel para las capas bioadhesivas que contiene 45.2 % en peso de agua USP, 47.2 % en peso de alcohol etílico, 1.6 % en peso de hidroxietilcelulosa, 0.6 % en peso de hidroxipropilcelulosa, 2.8 % en peso de ácido poliacrílico

5 NOVEON® AA1 USP, 2.5 % en peso de carboximetilcelulosa de sodio y 0.1 % en peso de dióxido de titanio. Utilizando el gel, se recubre una primera capa bioadhesiva de 0.5 mm directamente sobre la película de respaldo flexible de dos capas y se seca a 60 ° C durante 8 minutos o hasta que se elimine suficiente agua. Luego se aplica una solución del compuesto (vii), es decir, BOD-07, disuelta al 20 % en peso en etanol anhidro, y se seca para evaporar el etanol. Luego se recubre una segunda capa de bioadhesivo de 0.7 mm directamente encima de la capa de BOD-07 y se seca a 60 ° C durante 20 minutos, o hasta la evaporación de suficiente agua.

Ejemplo 7

10 Se prepara un gel para las capas de respaldo que contiene 42.49 % en peso de agua, 42.49 % en peso de alcohol etílico, 0.02 % en peso de colorante rojo FD&C 40, 14 % en peso de hidroxietilcelulosa (mw 9x10⁴), y 1 % en peso de menta dulce. Usando el gel, una primera capa de respaldo de 0.7 mm se recubre sobre un sustrato usando una técnica de cuchillo sobre rodillo. La capa se seca a 60 ° C durante 8 minutos. A continuación, se recubre una segunda capa de respaldo de 0.8 mm directamente sobre la primera capa de respaldo y se seca a 60 ° C durante 8 minutos, o hasta que se elimine suficiente agua. El respaldo final de película de dos capas tiene un espesor de aproximadamente 0.20 mm.

15 Se prepara un gel para las capas bioadhesivas que contiene 45.95 % en peso de agua USP, 46.85 % en peso de alcohol etílico, 1.6 % en peso de hidroxietilcelulosa NATROSOL® 99-250 L NF (Aqualon), 2.2 % en peso de ácido poliacrílico NOVEON® AA1 USP (BF Goodrich) y 3.4 % en peso de goma de celulosa de carboximetilcelulosa de sodio 7 LF PH (Aqualon). Utilizando el gel, una primera capa bioadhesiva de 0.5 mm se recubre sobre las dos capas de respaldo y se seca a 60 ° C durante 10 minutos, o hasta que se elimine el agua. Luego se aplica una mezcla del compuesto (vii) o BOD-07, disuelta al 20 % en peso en etanol anhidro y se seca para evaporar el etanol. Una segunda capa de bioadhesivo de 20 0.8 mm se recubre sobre la capa de compuesto (vii) y se seca a 60 ° C durante 20 minutos, o hasta que se elimine suficiente agua.

Ejemplo 8

25 Se mezclan 500 mg de BOD-06 con 5 g de β-ciclodextrina, se distribuyen en bolsas de aluminio, cada una con 5 mg de BOD-06 y 50 mg de β-ciclodextrina, y se sellan. Inmediatamente antes de su uso, el contenido de la bolsa se disuelve en 50 ml de agua y se enjuaga/agita en la boca.

Ejemplo 9

Se mezclan 500 mg de BOD-07 con 5 g de γ-ciclodextrina, se distribuyen en bolsas de aluminio, cada una con 5 mg de BOD-07 y 50 mg de γ-ciclodextrina, y se sellan. Inmediatamente antes de la administración, el contenido de la bolsa se disuelve en 50 ml de agua y se enjuaga o se agita en la boca.

30 Ejemplo 10

Los siguientes ingredientes se mezclan usando una licuadora en V con una barra intensificadora y se mezclan durante unos cinco a diez minutos:

Ingrediente	Cantidad
BOD-06 o BOD-07	2.0 g
Sorbitol N.F.	988.0 g
Dodecilo de sodio	10.0 g
Sulfato	
	1000.0 g

35 Se forman comprimidos que pesan aproximadamente 0.05 g/comprimido usando una fuerza de compresión de aproximadamente 1000 psi. Estos son adecuados para uso bucal.

Ejemplo 11

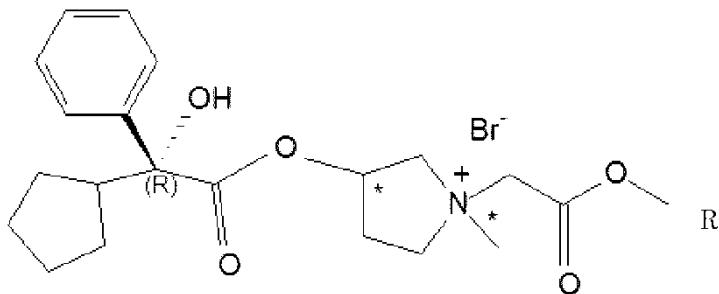
40 Todos los ingredientes enumerados a continuación se mezclan y luego se forman comprimidos mediante un método de formación de comprimidos directo con una máquina formadora de comprimidos de tipo rotativo con un punzón de moldeo que tiene un borde biselado, de 10 mm de diámetro, a una presión de 1.2 ton/cm², para proporcionar comprimidos bucales con un peso de 400 mg cada una y un contenido de 5 mg de ingrediente activo:

ES 2 942 361 T3

Ingrediente	Cantidad
BOD-06 o BOD-07	10 g
Eritritol	255 g
Manitol	255 g
Celulosa cristalina	240 g
Crospovidona o croscarmelosa de sodio	40 g
	800 g

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende al menos un compuesto que tiene la fórmula:



(2)

5 en donde 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 las posiciones 1' y 3', o siendo una mezcla de los mismos, y un portador no tóxico farmacéuticamente aceptable o excipiente del mismo, para uso en el tratamiento de la sialorrea por vía intraoral, en una cantidad de compuesto de fórmula (2) de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg por dosis para adultos, o de aproximadamente 0.02 mg/kg a aproximadamente 1.0 mg/kg por dosis pediátrica.

10 2. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto de fórmula (2) se selecciona del grupo que consiste en:

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

25 3. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el compuesto de fórmula (2) es bromuro de (2R,3'R) 3-(2-ciclopentil-2-fenil-2-hidroxiacetoxi)-1-(etoxicarbonilmetil)-1-metilpirrolidinio o bromuro de (2R,3'R) 3-(2-ciclopentil-2-fenil-2-hidroxiacetoxi)-1-(metoxicarbonilmetil)-1-metilpirrolidinio.

4. La composición para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el compuesto de fórmula (2) está presente en una cantidad de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 2 mg por dosis para adultos.

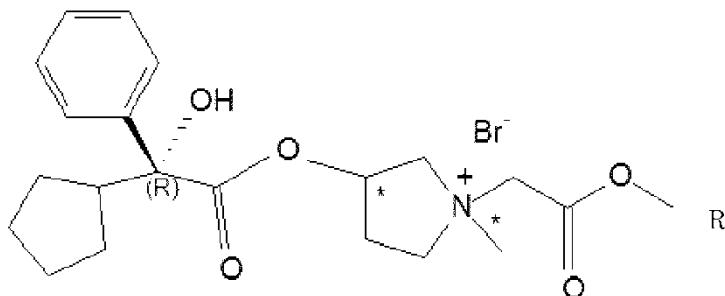
30 5. La composición para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el compuesto de fórmula (2) está presente en una cantidad de aproximadamente 0.02 mg/kg a aproximadamente 1.0 mg/kg por dosis pediátrica.

6. La composición para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde dicho uso se lleva a cabo de 1 a 3 veces al día.

35 7. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 5, en donde dicho uso se lleva a cabo dos veces al día, por la mañana y por la tarde, con un intervalo de aproximadamente 6 a 8 horas.

8. Una composición intraoral, comprendiendo dicha composición:

(a) al menos un compuesto que tiene la fórmula:



(2)

en donde R es metilo o etilo, teniendo dicho compuesto la configuración estereoisómera R en la posición 2 y la configuración estereoisómera R, S o RS en las posiciones 1' y 3', o siendo una mezcla de estos; y cualquiera

- 5 (b) etanol anhídrido o el residuo seco de una solución o suspensión de aproximadamente 15 % a aproximadamente 50 % del compuesto de fórmula (2) en etanol anhídrido; o
 (c) al menos un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable anhídrido, no tóxico;

siempre que dicha composición intraoral o al menos la porción o porciones de esta que están en contacto con dicho compuesto, sea o sean anhidras y que dicha composición comprenda de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg por dosis del compuesto de fórmula (2), estando dicha composición en forma de un sólido o película que es capaz de 10 disolverse en la boca.

9. La composición de acuerdo con la reivindicación 8, que comprende además al menos un ingrediente gelificante o controlador de la viscosidad o formador de película o mucoadhesivo, y/o en donde el portador o excipiente comprende una ciclodextrina.

10. La composición de acuerdo con la reivindicación 8 o 9, en donde el compuesto de fórmula (2) se selecciona del grupo 15 que consiste en:

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

30 11. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, en donde el compuesto de fórmula (2) es bromuro de (2R, 3'R) 3-(2-ciclopentil-2-fenil-2-hidroxiacetoxi)-1-(etoxicarbonilmetil)-1-metilpirrolidinio o bromuro de (2R,3'R) 3-(2-ciclopentil-2-fenil-2-hidroxiacetoxi)-1-(metoxicarbonilmetil)-1-metilpirrolidinio.

12. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11, en donde el compuesto de fórmula (2) está presente en una cantidad de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 2 mg por dosis.

35 13. La composición de acuerdo con la reivindicación 10 u 11, en donde el compuesto de fórmula (2) es de aproximadamente 1 % a aproximadamente 20 % de la composición.

14. La composición de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el ingrediente gelificante o controlador de la viscosidad o formador de película o mucoadhesivo es hidroxipropilcelulosa, y/o en donde la ciclodextrina comprende uno o más miembros seleccionados del grupo que consiste en α -ciclodextrina, β -ciclodextrina, γ -ciclodextrina, β -ciclodextrina aleatoriamente metilada, hidroxipropil- β -ciclodextrina, hidroxietil- β -ciclodextrina, hidroxipropil- γ -ciclodextrina, hidroxietil- γ -ciclodextrina y sulfobutilada- β -ciclodextrina.

40 15. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 14, estando dicha composición en forma de una película bucal o en forma de un sólido intraoral que es un caramelo o goma, preferiblemente para uso en el tratamiento de la sialorrea por vía intraoral.