

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 990 249**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/216** (2006.01)  
**A61K 31/40** (2006.01)  
**A61K 31/439** (2006.01)  
**A61P 17/00** (2006.01)  
**A61K 9/00** (2006.01)  
**A61K 9/06** (2006.01)  
**A61K 47/10** (2007.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.04.2023 PCT/EP2023/059763**  
87 Fecha y número de publicación internacional: **19.10.2023 WO23198876**  
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.04.2023 E 23715892 (8)**  
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.08.2024 EP 4333831**

54 Título: **Formulación tópica de un compuesto anticolinérgico para tratar la hiperhidrosis grave y la sudoración excesiva**

30 Prioridad:

**14.04.2022 EP 22168549**  
**10.06.2022 EP 22178325**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**29.11.2024**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**DR. MASUR, CLARISSA;**  
**DR. SCHULZE ZUR WIESCHE, ERIK y**  
**DR. NEUHAUS, BERNHARD**

74 Agente/Representante:

**ANGOLOTI BENAVIDES, Joaquín**

ES 2 990 249 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Formulación tópica de un compuesto anticolinérgico para tratar la hiperhidrosis grave y la sudoración excesiva

5 La presente invención se refiere a una formulación tópica que comprende al menos un compuesto anticolinérgico para su uso en el tratamiento de pacientes que padecen hiperhidrosis grave, en donde la administración de la formulación al paciente comprende: a) una fase inicial con una administración tópica de una cantidad predeterminada de la formulación de 5 a 7 veces por semana durante un período de tiempo total de menos de seis meses; seguida por b) una fase de mantenimiento con una administración tópica de la misma cantidad de la formulación de 1 a menos de 5  
10 veces por semana, en donde el compuesto anticolinérgico es una sal de glicopirronio (GP) que está contenida en una cantidad del 0,05 al 5 % en peso, basándose en el peso de la formulación total.

La hiperhidrosis es un trastorno de sudoración excesiva más allá de lo necesario para mantener la regulación térmica normal del cuerpo humano. Por tanto, la hiperhidrosis es una afección extremadamente incómoda que afecta  
15 negativamente a la vida diaria de una persona que la padece. La hiperhidrosis se puede dividir en hiperhidrosis focal y general. La focal es bilateralmente simétrica: manos, pies, axilas o ingles. La hiperhidrosis focal en la cara o la cabeza se produce, pero a menudo es parte de la forma general. La sudoración generalizada habitualmente implica tanto la cabeza como el tronco y, en casos graves, también las extremidades y las ingles/glúteos. Aunque la mayoría de los pacientes afectados tienen la forma primaria, que es hereditaria, también existe una forma secundaria, a menudo  
20 relacionada con una enfermedad subyacente.

La escala de gravedad de la enfermedad de hiperhidrosis (HDSS; para más detalles, véase, por ejemplo, Haider A, Solish N. Focal hyperhidrosis: diagnosis and management. CMAJ 2005; 172: 69-75; Solish N, Bertucci V, Dansereau A, Hong HC, Lynde C, Lupin M, et al. A comprehensive approach to the recognition, diagnosis, and severity-based  
25 treatment of focal hyperhidrosis: recommendations of the Canadian Hyperhidrosis Advisory Committee. Dermatol Surg 2007; 33(8): 908-23) es una escala de 4 puntos diseñada para evaluar la gravedad de la hiperhidrosis en la práctica clínica diaria y la eficacia del tratamiento de la hiperhidrosis. Es una herramienta de diagnóstico específica de la enfermedad que proporciona una medida cualitativa altamente fiable de la gravedad de la afección del paciente basándose en cómo afecta a las actividades diarias. Una puntuación de 3 o 4 indica hiperhidrosis grave. Una  
30 puntuación de 1 y 2 indica hiperhidrosis leve y moderada, respectivamente. Una mejora de 1 puntuación de HDSS corresponde a una reducción del 50 % y una mejora de 2 puntuaciones de HDSS a una reducción del 80 % en la producción de sudor.

Se han propuesto una variedad de tratamientos para tratar la sudoración excesiva/hiperhidrosis, que incluyen  
35 antitranspirantes que contienen aluminio, extirpación quirúrgica de las glándulas sudoríparas y tratamiento sistémico o local con compuestos anticolinérgicos. Sin embargo, cualquiera de estos tratamientos conlleva graves desventajas. Los antitranspirantes que contienen aluminio, en particular tras el uso continuo, manchan o decoloran los textiles que entran en contacto con el antitranspirante. Además, la creciente cantidad de aluminio en las aguas residuales también ha aumentado recientemente las preocupaciones medioambientales. Por otra parte, la extirpación de las glándulas  
40 sudoríparas supone una intervención quirúrgica que puede conllevar efectos secundarios cuanto menos incómodos o incluso graves.

Como alternativa a los tratamientos mencionados anteriormente, se han propuesto compuestos anticolinérgicos tales como las sales de glicopirronio (también llamadas glicopirrolatos; sales de GP) para el tratamiento de la sudoración  
45 excesiva y la hiperhidrosis. Abels C. et al: "A glycopyrronium bromide 1% cream for topical treatment of primary axillary hyperhidrosis: efficacy and safety results from a phase IIIa randomized controlled trial" divulga el uso de bromuro de glicopirronio en el tratamiento de la hiperhidrosis grave. De acuerdo con este documento, la formulación tópica de glicopirronio debe aplicarse diariamente para que sea eficaz en el tratamiento de pacientes con hiperhidrosis grave. Además, Glaser Dee Anna et al: "A-44-Week Open-Label Study Evaluating Safety and Efficacy of Topical Glycopyrronium Tosylate in Patients with Primary Axillary Hyperhidrosis" divulga el tratamiento seguro y eficaz una vez  
50 al día de la hiperhidrosis grave con tosilato de glicopirronio. El documento WO 2006/069998 divulga el uso de bromuro de glicopirronio junto con una gran variedad de otros principios activos para el tratamiento de la sudoración excesiva. El documento WO 2014/134510 se refiere a una sal de tosilato de glicopirronio específica para el tratamiento de la sudoración excesiva y la hiperhidrosis. El documento WO 2020/020879 divulga el tratamiento de pacientes que padecen solo hiperhidrosis leve/moderada (es decir, con una puntuación de 1 o 2 de acuerdo con la HDSS). Este  
55 documento no contiene ningún dato que respalde la transferencia de hiperhidrosis leve/moderada a hiperhidrosis grave.

Sin embargo, todas estas composiciones conocidas adolecen básicamente de al menos una insuficiencia seleccionada entre inestabilidad de la composición, aceptación cosmética y características de cuidado de la piel inadecuadas, exposición sistémica, efectos secundarios sistémicos y/o eficacia limitada en el tratamiento de la  
60 hiperhidrosis grave y/o la sudoración excesiva.

En vista de lo anterior, todavía existe la necesidad en la técnica de métodos mejorados para tratar la hiperhidrosis grave y/o la sudoración excesiva.  
65

Por lo tanto, el objeto subyacente de la presente invención es la provisión de un tratamiento mejorado de la

hiperhidrosis grave y/o la sudoración excesiva que requiere sólo una cantidad mínima de principio activo y que al mismo tiempo conduce a una eficacia máxima.

5 Este objeto se logra mediante una formulación tópica, una composición farmacéutica que la comprende y el uso de la formulación/composición farmacéutica en el tratamiento de la hiperhidrosis grave, como se define en las reivindicaciones adjuntas. En particular, se descubrió sorprendentemente que al dividir la administración (es decir, el régimen de administración) de una formulación tópica al paciente que padece hiperhidrosis grave particularmente en una fase inicial específica de administración y una fase de mantenimiento específica de administración, solo se requiere una cantidad mínima de principio activo mientras que, sin embargo, se proporciona una eficacia máxima.

10 Esto es particularmente importante en vista de que la hiperhidrosis (primaria) es una enfermedad crónica que requiere regularmente un tratamiento continuo. Al mismo tiempo se ha descubierto sorprendentemente que los efectos secundarios locales y sistémicos (tales como irritación de la piel o incluso inflamación en el sitio de aplicación, dolor en el sitio de aplicación, sequedad de boca, piel seca, ojos secos, visión borrosa, midriasis, estreñimiento, dificultad para orinar, retención urinaria y sequedad nasal, conocidos, por ejemplo, por composiciones que contienen sales de glicopirronio) se reducen significativamente, mientras que incluso mejora el cumplimiento terapéutico por parte del paciente. En otras palabras, de acuerdo con la presente invención se descubrió sorprendentemente que, incluso con la administración de la cantidad reducida de principio activo (es decir, sales de glicopirronio) de acuerdo con el régimen de administración de la presente invención, la ventana terapéutica del tratamiento de la hiperhidrosis grave se puede cumplir/lograr con éxito, en particular a largo plazo. El régimen de administración de la invención también permite un mejor cumplimiento terapéutico del paciente tras una aplicación a largo plazo, junto con una eficiencia económica mejorada. En la técnica anterior no era posible consumir de manera suficiente todas estas propiedades al mismo tiempo. Además, no existía ninguna motivación en la técnica anterior para reducir la frecuencia de tratamiento de las sales de glicopirronio a menos de una vez al día con la expectativa de una eficacia todavía suficiente en el tratamiento de la hiperhidrosis grave. De hecho, de acuerdo con la publicación de Glaser mencionada anteriormente,

25 se consideró necesario aplicar glicopirrolato una vez al día durante un período de 44 semanas para mantener un nivel de eficacia estable. Por tanto, el experto en la materia no tendría reducida la frecuencia de administración. Por el contrario, el experto en la materia habría esperado una eficacia limitada e insuficiente en el tratamiento de la hiperhidrosis grave al reducir el régimen de administración a menos de una vez al día.

30 De acuerdo con la presente invención el régimen de administración se divide en varias fases de administración distintas. Estas fases se diferencian básicamente en su frecuencia de aplicación tópica de la formulación a la piel del paciente (aplicación o administración por período de tiempo) y preferentemente comprenden, incluso más preferentemente consisten en, una fase inicial de administración (también definida en el presente documento como fase de iniciación) y una fase de mantenimiento de administración (también definida en el presente documento como fase de continuación o continua). La administración comienza con la fase inicial, seguida por la fase de mantenimiento. La fase de mantenimiento sigue preferentemente inmediatamente (directamente) a la fase inicial. Como alternativa, puede haber una "fase de transición" durante la cual el régimen de administración de la fase inicial se reduce gradualmente hasta alcanzar el régimen de administración de la fase de mantenimiento. Esto ayuda a los pacientes a adaptar cuidadosamente la administración de acuerdo con la invención maximizando al mismo tiempo el cumplimiento terapéutico y la eficacia. Las diversas fases también se denominan en el presente documento como las respectivas "fases de tiempo" o "períodos de tiempo" (tales como la fase de tiempo/período de tiempo inicial de administración y la fase de tiempo/período de tiempo de mantenimiento de administración). Sin limitarse a ello, la administración de la invención comprende preferentemente sólo una fase inicial y una fase de mantenimiento durante el tiempo total de tratamiento del paciente que padece hiperhidrosis grave. Sin embargo, también se incluye dentro de la invención volver desde la frecuencia de administración de la fase de mantenimiento a la frecuencia de administración de la fase inicial y nuevamente a la frecuencia de administración de la fase de mantenimiento, en caso de que consideraciones de eficacia del tratamiento lo requieran. En otras palabras, la presente invención también incluye la administración con "fases iniciales" y "fases de mantenimiento" intercambiadas repetidamente durante el tiempo total de tratamiento del paciente que padece hiperhidrosis grave.

50 De acuerdo con la invención, la cantidad de formulación tópica (y en consecuencia también la cantidad del principio activo, es decir, el compuesto anticolinérgico que es una sal de GP) aplicada por administración permanece igual, tanto en la fase inicial como en la fase de mantenimiento. La cantidad también se define en el presente documento como la "cantidad predeterminada". A este respecto, los términos "cantidad" de la formulación tópica, "dosis" de la formulación tópica y "dosificación" de la formulación tópica se consideran idénticos y se usan indistintamente. El experto en la materia entenderá que la cantidad respectiva también depende de la identidad del compuesto anticolinérgico aplicado.

60 La administración de la formulación tópica (también definida en el presente documento como frecuencia de administración o frecuencia de aplicación) durante la fase inicial es de 5 a 7 veces por semana (tal como 5, 6 o 7 veces por semana, por ejemplo, distribuida de manera uniforme/de manera equitativa o distribuida arbitrariamente a lo largo de la semana, de la manera más preferente distribuida de manera uniforme/de manera equitativa a lo largo de la semana, es decir, no más de una vez al día). El período de tiempo total (también llamado duración) de la fase inicial es inferior a seis meses, preferentemente de dos semanas a 4 meses, más preferentemente de 3 semanas a 2 meses, incluso más preferentemente 4-6 semanas, de la manera más preferente (aproximadamente) 4 semanas/un mes.

La administración de la formulación tópica (también definida en el presente documento como frecuencia de administración o frecuencia de aplicación) durante la fase de mantenimiento es de 1 a menos de 5 veces por semana, más preferentemente de 2 a 4 veces por semana, de la manera más preferente de 2 a 3 veces por semana y de manera particularmente preferente 2 veces por semana. La administración dentro de estos períodos se distribuye de manera aleatoria o uniforme, preferentemente se distribuye de manera uniforme por razones de cumplimiento terapéutico. La frecuencia de administración depende del efecto del tratamiento sobre la hiperhidrosis grave y puede adaptarse en consecuencia. El período de tiempo total (también llamado duración) de la fase de mantenimiento no está específicamente limitado, sino que depende de la duración que un individuo padece hiperhidrosis. La duración mínima es de varias semanas a varios años (por ejemplo, de 4 a 8 semanas a 1,5 a 2 años, por ejemplo, de 3 a 8 meses). La duración máxima no está particularmente limitada y varía desde varios meses hasta varios años. De la manera más preferente la administración de acuerdo con la invención es una administración continua a lo largo del tiempo.

De acuerdo con la invención, la administración (preferentemente tanto en la fase inicial como en la fase de mantenimiento) de la formulación tópica se aplica por la tarde/noche, por ejemplo antes de acostarse.

Un régimen de administración particularmente preferido de la formulación tópica de acuerdo con la invención es una vez al día de una cantidad predeterminada durante 4 semanas (fase inicial), seguida inmediatamente (es decir, comenzando en la semana 5) por la administración de la misma cantidad de 2 a 3 veces por semana (fase de mantenimiento). Como alternativa, existe una "fase de transición" entre la fase inicial y la fase de mantenimiento de 1 a 12 semanas, preferentemente de 2 a 10 semanas, más preferentemente de 3 a 8 semanas (tales como 4, 5, 6 o 7 semanas). Durante esta "fase de transición", la frecuencia de administración se reduce gradualmente (básicamente siguiendo consideraciones de eficacia y cumplimiento terapéutico del paciente). Una reducción particularmente preferida es una reducción homogénea ("suave" y/o "continua") de la frecuencia de administración durante los períodos de tiempo indicados anteriormente. En ambos casos la fase de mantenimiento continúa durante el resto del período de tratamiento de la hiperhidrosis.

De acuerdo con la presente invención se descubrió sorprendentemente que es posible reducir la frecuencia de administración de una formulación que comprende un compuesto anticolinérgico después de una fase inicial definida de administración y continuar con la frecuencia de administración reducida con la fase de mantenimiento hasta el final del período de tratamiento sin perder eficacia. Por el contrario, se descubrió que el tratamiento de la hiperhidrosis grave y/o la sudoración excesiva fue altamente eficaz siguiendo este régimen de administración. Esto fue inesperado porque debido a la frecuencia de administración reducida, la cantidad total de compuesto anticolinérgico aplicado se redujo significativamente en comparación con el tratamiento de la técnica anterior con una frecuencia de administración constante (y constantemente alta). Es importante destacar que se usó la misma formulación con la misma dosis por aplicación en la fase inicial y en la fase de mantenimiento de administración. Solamente se modificó la frecuencia de administración. La alta eficacia del tratamiento inventivo se demuestra mediante una reducción y mantenimiento de la puntuación HDSS en un valor de 1 o 2, preferentemente de 2 (es decir, de una puntuación HDSS de 3 o 4 a una puntuación HDSS de 1 o 2). Al mismo tiempo se descubrió sorprendentemente que los efectos secundarios locales y sistémicos se reducen significativamente al tiempo que se consigue un buen cumplimiento terapéutico por parte del paciente. Fue particularmente inesperado mantener la alta eficacia con un régimen de administración reducido incluso en pacientes que padecían hiperhidrosis grave y/o sudoración excesiva. En conclusión, la presente invención conduce inesperadamente a un rendimiento general mejorado del tratamiento de la hiperhidrosis grave y/o la sudoración excesiva.

Los compuestos anticolinérgicos usados de acuerdo con la presente invención son sales de glicopirronio (GP). Las sales de GP significan químicamente sales de (2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil)oxi]-1,1-dimetilpirrolidinio. Las sales que se pueden usar de acuerdo con la presente invención no están particularmente limitadas y, en realidad, se puede usar cualquier sal. Estas incluyen las sales de cloruro, bromuro, fluoruro, yoduro, nitrato, sulfato, sulfonato y fosfato de glicopirronio (GP). También son adecuadas las sales de acetato, propionato, glicolato, piruvato, oxalato, succinato, fumarato, tartrato, citrato, benzoato, metanosulfonato, 4-metilbencenosulfonato (tosilato) y salicilato de glicopirronio (GP). De manera particularmente preferente, las sales se seleccionan del grupo que consiste en las sales de bromuro, acetato y tosilato de glicopirronio (GP). La emulsión de la invención puede contener una, dos, tres o más sales de glicopirronio (GP) diferentes. Sin embargo, preferentemente contiene sólo una sal de GP, tal como las sales de bromuro, de acetato y de tosilato de glicopirronio (GP). De la manera más preferente, el compuesto anticolinérgico es bromuro de GP.

Las sales de glicopirronio (GP) de la presente invención incluyen las mezclas racémicas de las mismas. Por ejemplo, la sal de GP de acuerdo con la presente invención puede ser una mezcla racémica de las sales de (3R)-3-[(2S)-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil)oxi]-1,1-dimetilpirrolidinio y (3S)-3-[(2R)-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil)oxi]-1,1-dimetilpirrolidinio. Preferentemente se usa una mezcla racémica de bromuro de (3R)-3-[(2S)-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil)oxi]-1,1-dimetilpirrolidinio y bromuro de (3S)-3-[(2R)-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil)oxi]-1,1-dimetilpirrolidinio o una mezcla racémica de tosilato de (3R)-3-[(2S)-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil)oxi]-1,1-dimetilpirrolidinio y tosilato de (3S)-3-[(2R)-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil)oxi]-1,1-dimetilpirrolidinio.

La formulación de acuerdo con la presente invención contiene la sal de GP tal como el bromuro (GPB), en una cantidad del 0,05 al 5 % en peso, preferentemente del 0,1 al 3 % en peso, más preferentemente del 0,2 al 2 % en

peso, y aún más preferentemente del 0,5 al 1,5 % en peso, basándose en el peso de la formulación total. Cuando la sal de GP, tal como el bromuro (GPB), está contenida en una cantidad dentro de estos intervalos, se logra una alta eficacia en la reducción de la sudoración excesiva en pacientes que padecen hiperhidrosis grave calificada como 3 o 4, preferentemente como 4, en la Escala de Gravedad de la Enfermedad de Hiperhidrosis (HDSS), mientras que al mismo tiempo se pueden evitar los posibles efectos secundarios indeseables de las sales de GP. Además, sorprendentemente se puede obtener una formulación estable incluso con altas cantidades de sal de GP (es decir, incluso con del 2 al 5 % en peso y en particular con del 2 al 3 % en peso). En total, una cantidad de aproximadamente el 1,0 % en peso de sal de GP (en particular GPB o tosilato de GP, de la manera más preferente GPB) es la más preferida, especialmente desde una perspectiva de coste, eficacia y efectos secundarios (seguridad).

La formulación tópica que contiene GPB (por ejemplo, como una formulación del 0,5 al 2,0 % en peso, más preferentemente como una formulación del 1,0 % en peso, basándose en el peso de la formulación total) se administra preferentemente en una cantidad dentro de un intervalo de 200 a 800 mg, preferentemente de 400 a 600 mg, de la manera más preferente de 500 a 550 mg (tal como 540 mg) por aplicación. En una realización más preferida, la formulación se administra en una cantidad de 540 mg por aplicación por axila.

La formulación de la presente invención puede estar en cualquier forma que permita la aplicación tópica sobre la piel de un mamífero. Esto incluye, sin limitarse a ello, una emulsión (tal como una emulsión Ag/Ac, Ac/Ag, Ag/Ac/Ag, Ac/Ag/Ac), un gel, una solución y una forma mixta de un gel y una emulsión (emulgel). Preferentemente, la formulación es una emulsión. De acuerdo con la presente invención, una emulsión tópica puede ser una emulsión de agua en aceite (también denominada emulsión Ag/Ac) o una emulsión de aceite en agua (también denominada emulsión Ac/Ag). En una realización preferida, la emulsión tópica de la presente invención es una emulsión de aceite en agua (emulsión Ac/Ag) que comprende uno o más compuestos anticolinérgicos como principio activo, en donde la emulsión contiene una fase oleosa dispersa (interna), una fase acuosa continua (externa) que contiene el compuesto anticolinérgico y un emulsionante. Es decir, el compuesto anticolinérgico debido a su propiedad hidrófila y su solubilidad en agua está contenido principalmente en la propia fase acuosa y en particular en la interfase de las fases acuosa y oleosa de la emulsión.

La fase oleosa de la emulsión tópica de la presente invención, y preferentemente de la emulsión Ac/Ag, puede ser una fase oleosa típica de emulsiones conocidas en la técnica anterior. Sin embargo, como ingrediente principal (básico) de aceite de la fase oleosa se prefieren los alcoholes grasos de cadena larga lineales o ramificados que tienen de 6 a 36 átomos de carbono, preferentemente que tienen de 6 a 22 átomos de carbono. Más preferentemente de acuerdo con la presente invención, la fase oleosa contiene octildodecanol debido a sus efectos suavizantes e hidratantes de la piel y su estabilidad frente a la oxidación incluso en condiciones ácidas (por ejemplo, pH 4). El octildodecanol mejora aún más el comportamiento de permeación de la emulsión de la presente invención. Por tanto, se prefiere la fase oleosa que contiene octildodecanol porque proporciona mejores efectos de cuidado de la piel (por ejemplo, suavizante e hidratante) que corresponden a una mejor aceptación cosmética del paciente o usuario.

La fase acuosa comprende principalmente por agua como disolvente y el compuesto anticolinérgico como principio activo para el tratamiento de la hiperhidrosis. La fase acuosa también puede comprender compuestos solubles/miscibles en agua (por ejemplo, alcoholes inferiores tales como etanol o isopropanol), conservantes (tales como alcohol bencilico o fenoxietanol), agentes de ajuste de pH o tampones (tales como ácido cítrico/citrato), así como agentes humectantes (tales como propilenglicol) y otros excipientes farmacéuticos/cosméticos hidrófilos típicos. Sin embargo, se prefiere no incorporar glicerol en sí mismo a la emulsión de la invención porque se ha demostrado que el glicerol proporciona un efecto perjudicial sobre la estabilidad de la emulsión.

Las emulsiones tópicas, y preferentemente las emulsiones Ac/Ag, de la presente invención contienen una fase oleosa más pequeña en comparación con la fase acuosa. Preferentemente, la fase oleosa varía del 10 al 25 %, y la fase acuosa varía del 65 al 80 % en peso del peso total de la emulsión. A pesar de la proporción relativamente pequeña de la fase oleosa, la emulsión de la invención proporciona sorprendentemente tanto una mejor estabilidad (sin separación de fases) como características mejoradas para el cuidado de la piel, como ya se mencionó anteriormente. Al mismo tiempo, resultó inesperado que aumentara la tasa de liberación de compuestos anticolinérgicos a partir de la fase acuosa más grande. En realidad, se esperaba lo contrario, es decir, una tasa de liberación reducida debido a la fase acuosa más grande y a la alta solubilidad en agua y propiedades hidrófilas de los compuestos anticolinérgicos. Esto permite reducir aún más la cantidad del compuesto anticolinérgico, lo que conduce a un mejor perfil de efectos secundarios sin reducir la eficacia.

El emulsionante de la emulsión tópica puede ser cualquier emulsionante adecuado para proporcionar una emulsión Ag/Ac o Ac/Ag. Preferentemente el emulsionante proporciona una emulsión Ac/Ag.

Un emulsionante particularmente preferido de acuerdo con la presente invención es un sistema emulsionante que contiene al menos tres componentes diferentes, es decir, al menos un éster de ácido graso con glicerol Macrogol, al menos un éster de ácido graso con glicerol y al menos un alcohol graso. En la presente solicitud, el término "Macrogol", tal como es común en el campo farmacéutico, se usa como sinónimo de "polietilenglicol (PEG)". Esto también está respaldado por el conocimiento general común del experto en la materia. Preferentemente, el sistema emulsionante comprende una combinación de un éster de ácido graso con glicerol Macrogol, un éster de ácido graso con glicerol y un alcohol graso. Como alcohol graso se prefiere usar una mezcla de dos alcoholes grasos. Al usar el

5 sistema emulsionante específico en la emulsión tópica (Ac/Ag) de la presente invención, se pueden lograr los efectos mencionados anteriormente (es decir, eficacia con pacientes que padecen hiperhidrosis grave calificada como 3 o 4 en la Escala de Gravedad de la Enfermedad de Hiperhidrosis (HDSS), perfil mejorado de efectos secundarios, cumplimiento terapéutico y características de aceptación cosmética/cuidado de la piel mejorados que también incluyen estabilidad mejorada, mayor tasa de liberación).

10 Más preferentemente con respecto a los efectos descritos anteriormente, el sistema emulsionante comprende una combinación de monoestearato de glicerol Macrogol, monoestearato de glicerol y una mezcla de alcohol cetílico y alcohol estearílico (por ejemplo, con un mínimo del 40,0 % en peso de alcohol estearílico). Aún más preferentemente, el sistema emulsionante comprende una combinación de monoestearato de glicerol Macrogol 20, monoestearato de glicerol 40-55 y alcohol cetosteárico. El alcohol cetosteárico es una mezcla de alcoholes de ácidos grasos, en particular una mezcla de alcoholes cetílicos y estearílicos. De la manera más preferente el sistema emulsionante (esencialmente) consiste en estas combinaciones indicadas.

15 La emulsión tópica (Ac/Ag) de acuerdo con la presente invención puede contener los respectivos componentes del sistema emulsionante en las siguientes cantidades: del 4,0 al 10,0 % en peso, preferentemente del 5,0 al 9,0 % en peso, más preferentemente del 6,0 al 8,0 % en peso, e incluso más preferentemente del 6,5 al 7,5 % en peso del éster de ácido graso con glicerol Macrogol; del 1,5 al 7,5 % en peso, preferentemente del 2,5 al 6,5 % en peso, más preferentemente del 3,5 al 5,5 % en peso, e incluso más preferentemente del 4,0 al 5,0 % en peso de éster de ácido graso con glicerol; del 5,0 al 11,0 % en peso, preferentemente del 6,0 a 10,0 % en peso, más preferentemente del 7,0 al 9,0 % en peso, y aún más preferentemente del 7,5 al 8,5 % en peso de alcohol graso, basándose en el peso de la emulsión total, respectivamente. Al aplicar estos intervalos preferidos se mejora aún más la estabilidad, la aceptación cosmética y la eficacia.

25 El sistema emulsionante de la emulsión tópica (Ag/Ac) de acuerdo con la presente invención puede contener los respectivos componentes en las siguientes proporciones: del 21 al 51 % en peso, preferentemente del 26 al 46 % en peso, más preferentemente del 31 al 41 % en peso, e incluso más preferentemente del 33 al 38 % en peso de éster de ácido graso con glicerol Macrogol; del 8 al 38 % en peso, preferentemente del 13 al 33 % en peso, más preferentemente del 18 al 28 % en peso, e incluso más preferentemente del 21 al 26 % en peso de éster de ácido graso con glicerol; del 26 al 56 % en peso, preferentemente del 31 al 51 % en peso, más preferentemente del 36 al 46 % en peso, y aún más preferentemente del 38 al 44 % en peso de alcohol graso (o mezcla de alcoholes grasos), basándose en el peso del sistema emulsionante, respectivamente. Aplicando estas proporciones preferidas se mejora aún más la estabilidad, la aceptación cosmética y la eficacia.

35 La formulación tópica de la presente invención se puede usar como composición farmacéutica/medicamento o como composición cosmética, dependiendo de la indicación a tratar y de los respectivos requerimientos regulatorios.

40 Las formulaciones/composiciones de acuerdo con la presente invención pueden contener excipientes cosméticamente y farmacéuticamente/dermatológicamente aceptables conocidos por el experto en la materia. Estos incluyen, junto a los ya mencionados anteriormente, por ejemplo otros disolventes tales como disolventes orgánicos, agentes gelificantes, tampones, detergentes, emulsionantes, solubilizantes, humectantes, rellenos, bioadhesivos, emolientes, conservantes, bactericidas, tensioactivos, perfumes, espesantes, agentes suavizantes, agentes humectantes, aceites, grasas, ceras, agua, alcoholes, polioles, polímeros, estabilizantes de espuma, agentes espumantes, agentes antiespumantes u otros componentes adecuados de una preparación farmacéutica o cosmética.

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

50 Además, los excipientes farmacéuticamente/dermatológicamente aceptables de acuerdo con la presente invención pueden ser sustancias inorgánicas u orgánicas para administración tópica. El valor de pH de la formulación se puede estabilizar usando sistemas tampón que consisten en poliácidos y sus sales. Ejemplos de estos poliácidos son el ácido cítrico, el ácido tartárico y el ácido málico.

55 En la presente invención, la formulación es preferentemente una composición dermatológica adecuada para ser aplicada por vía tópica sobre la piel de un mamífero. La forma de la composición no está particularmente limitada. En realizaciones preferidas, las composiciones son emulsiones preferentemente en forma de lociones, cremas, aerosoles, champús, espumas o almohadillas, toallitas o paños saturados. Preferentemente se pueden aplicar usando un dispensador. En el documento WO 2020/208063 se divulga un dispensador particularmente adecuado que está diseñado para dispensar dosis fijas y constantes de formulación (por accionamiento de la bomba).

60 Los pacientes que serán tratados de acuerdo con la presente invención se definen como pacientes que padecen hiperhidrosis grave calificada como 3 o 4, preferentemente como 4, en la Escala de Gravedad de la Enfermedad de Hiperhidrosis (HDSS). Además de HDSS, existen definiciones alternativas en la técnica anterior para definir la hiperhidrosis grave. Estas también están incluidas en la presente invención. En el presente documento, "hiperhidrosis grave" pretende comprender todos los trastornos/indicaciones clínicas asociadas con la sudoración excesiva, en

particular la hiperhidrosis axilar primaria. Estos trastornos de hiperhidrosis pueden incluir formas graves de hiperhidrosis primaria y secundaria, sudoración gustativa asociada con el síndrome de Frey, sudoración gustativa asociada con la neuropatía autónoma diabética y sudoración excesiva en general. En particular, las siguientes indicaciones pueden ser tratadas de acuerdo con la presente invención y están asociadas con dermatología, por ejemplo nevo ecrino, hiperhidrosis focal unilateral idiopática, deformidades vasculares, mixedema pretibial; asociadas con ginecología, por ejemplo hiperhidrosis posmenopáusica; yatrógenas, tales como asociadas con medicamentos, a saber metadona u otros opiáceos, colinérgicos tales como galantamina, ISRS; asociadas con infección, por ejemplo brucelosis, VIH, malaria crónica, TBC, endocarditis; asociadas con cirugía, por ejemplo hiperhidrosis compensatoria después de simpatectomía; asociadas con medicamentos, tales como diabetes (hiperhidrosis debido a neuropatía o hipoglucemia), enfermedades endocrinas (acromegalia, feocromocitoma, hipertiroidismo, hipogonadismo, insulinoma, insuficiencia cardíaca, obesidad); asociadas con neurología, por ejemplo lesión central o periférica, síndrome de Arlequín, síndrome de Horner, hiperhidrosis compensatoria, síndrome de Ross, enfermedad de Parkinson, polineuropatías; asociadas con oncología, tales como carcinoide, linfoma, con varias neoplasias malignas; asociada con ortopedia, por ejemplo, hiperhidrosis del muñón de amputación; asociadas con psiquiatría, por ejemplo, trastorno de ansiedad, fármacos psicotrópicos, fobia social.

La formulación de la presente invención se aplica por vía tópica sobre la piel de un mamífero. Los sitios de aplicación típicos incluyen la cara (por ejemplo, frente, mentón, cuello y cuero cabelludo), el sobaco (axila), palmas de las manos, plantas de los pies, parte posterior de las rodillas, tronco e ingles. Un lugar de aplicación particularmente preferente de acuerdo con la invención es la axila.

Los siguientes ejemplos muestran realizaciones preferidas de la invención.

**Ejemplos**

Los siguientes ejemplos se han preparado combinando los ingredientes indicados usando un mezclador convencional (por ejemplo, (Becomix RW 320). Todos los ingredientes están disponibles en el mercado. El monoestearato de glicerol Macrogol 20 también se conoce como estearato de glicerilo Polietilenglicol (PEG)-20. El monoestearato de glicerol 40-55 también se conoce como monoestearato de glicerol 40-55 % (Tipo II). El alcohol cetosteárfilico es una mezcla de alcoholes cetílico y estearílico.

**Ejemplo de preparación 1:**

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

**Ejemplo de preparación 2:**

Posición	Sustancia	g/100 g
1	Monoestearato de glicerol Macrogol 20	7,00
2	Monoestearato de glicerol 40-55	4,50
3	Alcohol cetosteárfilico	8,00
4	Octildodecanol	8,00
5	Alcohol bencilico	1,00
6	Bromuro de glicopirronio	0,50
7	Ácido cítrico anhidro	0,32
8	Citrato de sodio	0,30
9	Propilenglicol	3,00
10	Agua purificada	67,38

**Ejemplo de preparación 3:**

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

5 Todos los ejemplos de preparación presentaron una buena estabilidad de las emulsiones Ac/Ag durante 36 meses durante las pruebas de estabilidad (estabilidad de la emulsión en términos de separación de fases y en términos de estabilidad del principio farmacéutico activo (API)).

**Ejemplo: Tratamiento de la hiperhidrosis grave en pacientes con una puntuación de 3 a 4 en la Escala de Gravedad de la Enfermedad de Hiperhidrosis (HDSS)**

10 Las formulaciones de acuerdo con la presente invención se probaron en un ensayo clínico para evaluar la tolerabilidad y eficacia local y sistémica del bromuro de glicopirronio (GPB) en una formulación tópica en un estudio con enmascaramiento doble controlado con placebo en sujetos con hiperhidrosis axilar grave. Se inscribieron en el estudio 518 pacientes con hiperhidrosis axilar primaria. De acuerdo con la presente invención, solo se evaluaron pacientes  
15 que padecían hiperhidrosis grave calificada como 3 o 4 en la Escala de Gravedad de la Enfermedad de Hiperhidrosis (HDSS) y al menos 50 mg de producción de sudor durante un período de 5 minutos.

20 Los pacientes recibieron la crema que contenía GPB al 1 % del ejemplo de preparación 1. Durante las primeras 4 semanas (fase inicial) los pacientes se aplicaron una dosis predeterminada de la crema (540 mg de crema, correspondiente a 4,4 mg de glicopirronio) por axila una vez al día. Tras la fase inicial, la frecuencia de aplicación se redujo a finalmente (de promedio) 3 veces por semana (fase de mantenimiento). Durante un período de 72 semanas (incluyendo la fase inicial y la fase de mantenimiento), el éxito del tratamiento se mantuvo o incluso mejoró ligeramente con la menor frecuencia de administración del producto de la fase de mantenimiento.

25 El éxito del tratamiento se demuestra mediante la reducción en HDSS y la reducción de la producción absoluta de sudor evaluada mediante mediciones gravimétricas. Sin embargo, también son posibles otros parámetros para definir el éxito del tratamiento, los ejemplos incluyen, pero sin limitarse a, otras herramientas de medición de la calidad de vida tales como DLQI, HidroQoL, Skindex-16, etc., u otros medios de medición objetiva del sudor, tales como pruebas menores y el tamaño de las manchas de sudor en la ropa, etc.

30 El cuestionario de HDSS (Haider y Solish 2005; Solish et al. 2007) se completó en la selección, el día 1, después de la semana 4, la semana 8, la semana 12, la semana 28, la semana 52 y la semana 72.

35 Se pidió a los pacientes que seleccionaran la afirmación que mejor reflejara su experiencia con la sudoración axilar de acuerdo con la pregunta que se muestra a continuación y las posibles respuestas. Una puntuación de 3 o 4 indica hiperhidrosis grave. Una puntuación de 1 o 2 indicó hiperhidrosis leve o moderada.

"Pregunta: ¿Cómo calificaría la gravedad de su hiperhidrosis?"	
Respuesta	Puntuación
La sudoración en mis axilas nunca se nota y nunca interfiere en mis actividades diarias	1
La sudoración en mis axilas es tolerable, pero a veces interfiere en mis actividades diarias	2
La sudoración en mis axilas es apenas tolerable y con frecuencia interfiere en mis actividades diarias	3
La sudoración en mis axilas es intolerable y siempre interfiere en mis actividades diarias	4

40 Se realizaron mediciones gravimétricas de la producción total de sudor en la selección, el día 1, después de la semana 4 y después de la semana 12. El sudor axilar total durante un período de tiempo definido se recogió usando un papel de filtro estandarizado y posteriormente se determinó la cantidad de sudor mediante gravimetría. Los resultados se muestran en las tablas 1 a 3 a continuación.

**Tabla 1:** Número medio de aplicaciones por semana calculado a partir de la cantidad de producto que se usó durante los períodos de tiempo indicados (véase también la figura 1).

	Número medio de aplicaciones por semana (n)
Semana 1-4	6
Semana 4-8	5
Semana 8-12	4
Semana 12-28	4
Semana 28-52	3
Semana 52-72	3

5 **Tabla 2:** Cambio medio de la puntuación de HDSS desde la situación inicial después de los períodos de tratamiento indicados (véase también la figura 2 que muestra el cambio absoluto medio en la puntuación de HDSS después de 4, 8, 12, 28, 52 y 72 semanas de tratamiento que comprenden la fase inicial de tratamiento y la fase de mantenimiento de tratamiento). El cambio de la puntuación de HDSS es estadísticamente significativo en comparación con la situación inicial en los puntos de medición ( $p < 0,0001$ )

	Cambio medio de HDSS desde la situación inicial
Semana 4	-0,8
Semana 8	-1
Semana 12	-1,1
Semana 28	-1,2
Semana 52	-1,3
Semana 72	-1,4

10 **Tabla 3:** Reducción absoluta de la producción total de sudor axilar desde la situación inicial después de los períodos de tratamiento indicados (véase también la figura 3, que muestra la reducción absoluta media de la producción total de sudor medida por gravimetría. Durante o después de la fase inicial, la producción de sudor se reduce en una media de 166,46 mg en comparación con los valores iniciales. Durante la fase de mantenimiento la reducción de la producción de sudor se mantiene con un valor medio de 156,67 mg en comparación con los valores iniciales a pesar de la reducción de la frecuencia de tratamiento. La reducción de la producción total de sudor es estadísticamente significativa en todos los puntos de medición ( $p < 0,0001$ ))

	Reducción absoluta media de la producción total de sudor [mg]
Semana 4	-166,46
Semana 12	-156,67

20 Los resultados mencionados anteriormente muestran claramente que la presente invención que usa un régimen de administración de múltiples partes como se define en las reivindicaciones es altamente eficaz incluso en el tratamiento a largo plazo (o crónico) de la hiperhidrosis grave (es decir, en pacientes que padecen hiperhidrosis calificada como 3 o 4, en particular como 4, en la HDSS).

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Una formulación tópica que comprende al menos un compuesto anticolinérgico para su uso en el tratamiento de pacientes que padecen hiperhidrosis grave, en donde la administración de la formulación al paciente comprende:
- 6 a) una fase inicial con una administración tópica de una cantidad predeterminada de la formulación de 5 a 7 veces por semana durante un período de tiempo total de menos de seis meses; seguida por
  - 7 b) una fase de mantenimiento con una administración tópica de la misma cantidad de la formulación de 1 a menos de 5 veces por semana,
- 10 en donde el compuesto anticolinérgico es una sal de glicopirronio (GP) que está contenida en una cantidad del 0,05 al 5 % en peso, basándose en el peso de la formulación total.
- 15 2. La formulación tópica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 en forma de una emulsión, preferentemente una emulsión de aceite en agua que comprende
- 16 a) una fase oleosa dispersa/interna;
  - 17 b) una fase acuosa continua/externa que contiene el compuesto anticolinérgico; y
  - 18 c) un emulsionante.
- 20 3. La formulación tópica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 y/o la reivindicación 2, en donde el compuesto anticolinérgico se selecciona del grupo que consiste en las sales de bromuro, acetato y tosilato de glicopirronio (GP).
- 25 4. La formulación tópica para su uso de acuerdo con la reivindicación 3, en donde la sal de GP es una mezcla racémica de bromuro de (3*R*)-3-[(2*S*)-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil)oxi]-1,1-dimetilpirrolidinio y bromuro de (3*S*)-3-[(2*R*)-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil)oxi]-1,1-dimetilpirrolidinio o una mezcla racémica de tosilato de (3*R*)-3-[(2*S*)-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil)oxi]-1,1-dimetilpirrolidinio y tosilato de (3*S*)-3-[(2*R*)-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil)oxi]-1,1-dimetilpirrolidinio.
- 30 5. La formulación tópica para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 3 y/o 4, en donde la sal de GP está contenida en una cantidad del 0,1 al 3 % en peso, preferentemente del 0,2 al 2 % en peso y, más preferentemente, del 0,5 al 1,5 % en peso, basándose en el peso de la formulación total.
- 35 6. La formulación tópica para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la administración de la formulación al paciente comprende:
- 36 a) una fase inicial con una administración tópica de una cantidad predeterminada de la formulación una vez al día durante un período de tiempo total de dos semanas a cuatro meses, preferentemente durante un período de tiempo total de tres semanas a dos meses, más preferentemente cuatro semanas; seguida por
  - 37 b) una fase de mantenimiento con una administración tópica de la misma cantidad de la formulación dos a cuatro veces, preferentemente dos a tres veces, más preferentemente dos veces por semana.
- 40 7. La formulación tópica para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde la cantidad de la formulación por administración está dentro de un intervalo de 200 a 800 mg, preferentemente de 400 a 600 mg, por sitio de aplicación.
- 45 8. La formulación tópica para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde la hiperhidrosis que se va a tratar se selecciona del grupo que consiste en hiperhidrosis primaria y secundaria, sudoración gustativa asociada con el síndrome de Frey, sudoración gustativa asociada con la neuropatía autónoma diabética y sudoración excesiva, preferentemente hiperhidrosis axilar.
- 50 9. Composición farmacéutica que comprende la formulación tópica para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

55

Figura 1

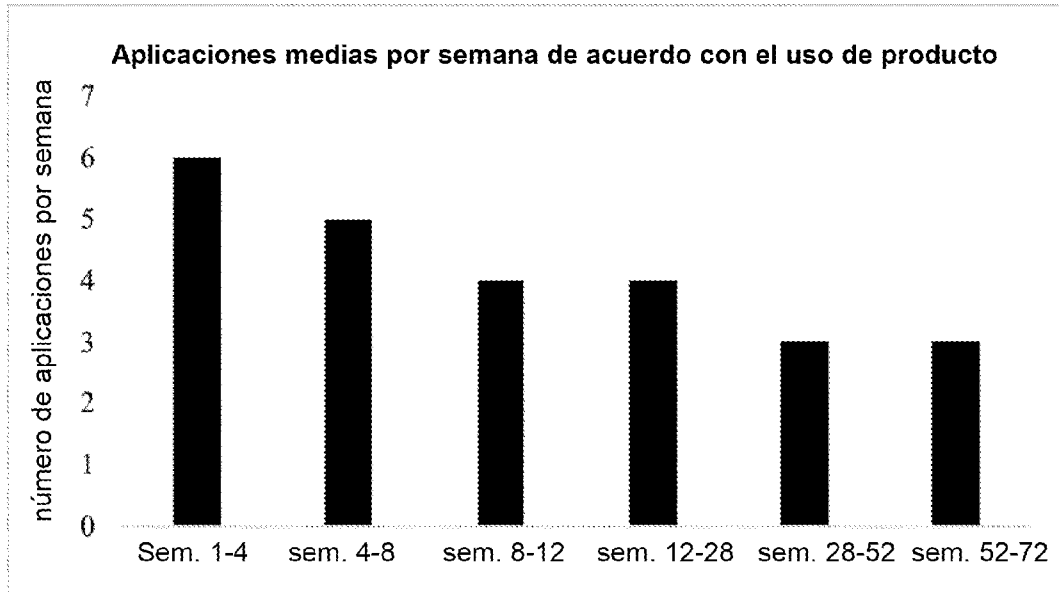


Figura 2

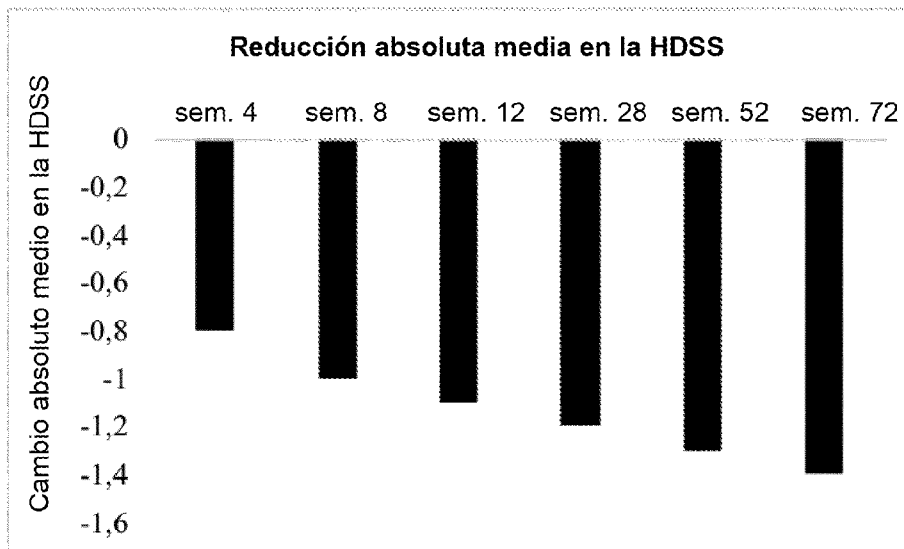


Figura 3

