

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 699 257**

51 Int. Cl.:

**C07D 207/12** (2006.01)

**A61K 31/40** (2006.01)

**A61P 43/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.02.2014 PCT/US2014/019552**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.09.2014 WO14134510**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.02.2014 E 14716654 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.09.2018 EP 2961734**

54 Título: **Sales de glicopirrolato**

30 Prioridad:

**28.02.2013 US 201361770920 P**

**28.02.2013 US 201361770925 P**

**11.09.2013 US 201314024480**

**11.09.2013 US 201314024484**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**08.02.2019**

73 Titular/es:

**DERMIRA, INC. (100.0%)  
275 Middlefield Road, Suite 150  
Menlo Park, CA 94025, US**

72 Inventor/es:

**STATLER, JOHN, ALLAN;  
SHAW, ANTHONY ADRIAN;  
IMBERT, DELPHINE, CAROLINE;  
NELSON, JENNIFER, LEIGH;  
ANDRES, PATRICIA;  
MCQUEEN, LISA, LYNN;  
BOERRIGTER, STEPHAN, XANDER, MATTHEUS;  
SELBO, JON, GORDON y  
ANDRES, MARK, CHRISTOPHER**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

**ES 2 699 257 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

## Sales de glicopirrolato

5 El glicopirrolato es un catión de amonio cuaternario del grupo anticolinérgico muscarínico. El glicopirrolato, por lo general como una sal de bromuro, se ha usado en el tratamiento de una variedad de condiciones que incluyen diarrea (Patentes de los Estados Unidos Nos. 6,214,792 y 5,919,760), incontinencia urinaria (Patentes de los Estados Unidos Nos. 6,204,285 y 6,063,808), y ansiedad (Patente de los Estados Unidos No. 5,525,347). Además, la Patente de los Estados Unidos No. 5,976,499 describe un método para diagnosticar la fibrosis quística en un paciente, en parte, estimulando la producción de sudor a través de la inyección de una solución de glicopirrolato en un paciente. El glicopirrolato también se ha usado para el tratamiento de la hiperhidrosis en el documento US 20100276329.

15 La hiperhidrosis afecta a 8.8 millones de individuos solo en los Estados Unidos, de los cuales se estima que el 50.8% tiene hiperhidrosis axilar y el 25-34% tiene hiperhidrosis palmar o plantar. La hiperhidrosis a menudo se trata con sales de aluminio. La aplicación de sales de aluminio, tal como el cloruro de aluminio, causa irritación frecuente en la piel y tiene una eficacia limitada. Se ha demostrado que el bromuro de glicopirrolato aplicado por vía tópica causa menos irritación de la piel y tiene una mayor efectividad sobre el cloruro de aluminio.

20 El glicopirrolato tiene una farmacología bien conocida (anticolinérgico) y actúa como un antagonista de los receptores muscarínicos. Al igual que con otros agentes anticolinérgicos, el glicopirrolato inhibe la acción de la acetilcolina en estructuras inervadas por nervios colinérgicos posganglionares, tales como las glándulas sudoríparas. En condiciones fisiológicas, las sales de glicopirrolato se disocian; por lo tanto, la actividad farmacológica de glicopirrolato es mediada por la unidad estructural catiónica activa, también conocido como glicopirronio.

25 El glicopirrolato se ha puesto a disposición previamente como una sal de bromuro o una sal de acetato. La sal de bromuro de glicopirrolato se vende como Rubinol®. El término "glicopirrolato", como se usa en la etiqueta para Rubinol®, se refiere a la sal de bromuro que se denomina más formalmente bromuro de glicopirronio.

30 Un inconveniente de usar sales de bromuro de compuestos farmacéuticos es el potencial para inducir bromismo que puede resultar de una ingesta demasiado alta de bromuro. Los síntomas del bromismo pueden incluir anomalías neurológicas, tal como deterioro de la visión y trastornos de las neuronas motoras superiores, y afecciones dermatológicas tales como erupciones papulares y maculares. Los síntomas se desarrollan más a menudo debido al uso crónico que a la toxicidad aguda.

35 **Resumen de la invención**

40 El tema para el que se protege la protección es como se define en las reivindicaciones. En un aspecto de la invención, se proporciona una solución acuosa farmacéuticamente aceptable que comprende una mezcla racémica de 4-metilbencenosulfonato de (R)-3-((S)-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetoxi)-1,1-dimetilpirrolidinio y 4-metilbencenosulfonato de (S)-3-((R)-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetoxi)-1,1-dimetilpirrolidinio o un solvato del mismo, etanol y al menos un aditivo farmacéuticamente aceptable, en la que dicho aditivo incluye ácido cítrico, citrato de sodio o una combinación de los mismos como una solución reguladora.

45 En una realización de la invención, el pH de la solución farmacéuticamente aceptable está entre 3.5 y 5.5.

En una realización adicional de la invención, la solución farmacéuticamente aceptable es transparente e incolora o de color amarillo pálido a un pH de entre aproximadamente 4.0 y aproximadamente 5.0 a 25 °C.

50 En una realización adicional de la invención, la solución farmacéuticamente aceptable comprende además al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

55 En una realización adicional de la invención, la solución farmacéuticamente aceptable tiene un pH de entre aproximadamente 4.0 y aproximadamente 5.0 a 25 °C y comprende además etanol y una solución reguladora que comprende ácido cítrico, citrato de sodio o una combinación de los mismos.

60 En una realización adicional de la invención, la solución farmacéuticamente aceptable comprende además povidona como agente aglutinante y un éster butílico de un copolímero polivinilmetiléter/anhídrido de ácido maleico como un agente formador de película.

65 En una realización adicional de la invención, la solución farmacéuticamente aceptable comprende 0.15% en peso de ácido cítrico anhidro, 0.06% en peso de citrato de sodio, entre 57% a 59.5% en peso de etanol deshidratado, y entre 1% y 6% en peso de la mezcla racémica de 4-metilbencenosulfonato de (R)-3-((S)-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetoxi)-1,1-dimetilpirrolidinio y 4-metilbencenosulfonato de (S)-3-((R)-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetoxi)-1,1-dimetilpirrolidinio o solvato del mismo.

- Se describe el tosilato de glicopirrolato, que incluye polimorfos, cocristales, hidratos y solvatos de los mismos.
- Se describe el tosilato de glicopirrolato sólido, que incluye polimorfos, solvatos, hidratos y cocristales de los mismos y el tosilato de glicopirrolato amorfo.
- 5 Se describe el monohidrato de tosilato de glicopirrolato.
- Se describe el tosilato de glicopirrolato cristalino, que incluye polimorfos, cocristales, hidratos y solvatos de los mismos.
- 10 Se describen monohidrato de tosilato de glicopirrolato cristalino y polimorfos de los mismos.
- Se describe la forma C de tosilato de glicopirrolato.
- 15 Se describe el monohidrato de tosilato de glicopirrolato cristalino deshidratado, en lo que sigue denominado forma D deshidratada.
- Se describen los procedimientos para elaborar las formas C y D del tosilato de glicopirrolato, al igual que la forma C del tosilato de glicopirrolato y la forma D elaboradas por dichos procedimientos.
- 20 Se describen los procedimientos para hacer tosilato de glicopirrolato treo.
- Se describe el tosilato de glicopirrolato.
- 25 Se describe el tosilato de glicopirrolato treo.
- Se describen los métodos de tratamiento de la hiperhidrosis usando las formas C o D de tosilato de glicopirrolato.
- Se describe el tosilato de glicopirrolato amorfo.
- 30 Se describen dispersiones sólidas que comprenden tosilato de glicopirrolato.
- En un aspecto adicional de la invención, se proporciona una composición tópica que comprende tosilato de glicopirrolato, que comprende una mezcla racémica de 4-metilbencenosulfonato de (R)-3-((S)-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetoxi)-1,1-dimetilpirrolidinio y (S)-3-((R)-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetoxi)-1,1 -dimetilpirrolidinio 4-metilbencenosulfonato o un solvato del mismo, etanol y al menos un aditivo farmacéuticamente aceptable, en el que dicho aditivo incluye ácido cítrico, citrato de sodio, o una combinación de los mismos como una solución reguladora.
- 35 En una realización adicional de la invención, la composición tópica comprende una solución acuosa con un pH entre 3.5 y 5.5.
- En una realización adicional de la invención, la composición tópica tiene un porcentaje en peso de tosilato de glicopirrolato, de entre aproximadamente el 1% y aproximadamente el 4%, entre aproximadamente el 1.25% y aproximadamente el 4%, o entre aproximadamente el 2.5% y aproximadamente el 3.75%.
- 45 En una realización adicional de la invención, la composición tópica tiene un porcentaje en peso de dicho tosilato de glicopirrolato que es aproximadamente 1.25%, aproximadamente 2.5% o aproximadamente 3.75%.
- En una realización adicional de la invención, la composición tópica es un ungüento, un gel, una loción, un aerosol, una crema, una pasta o un lavado.
- 50 En una realización adicional de la invención, la composición tópica es un parche, un apósito, una máscara, una gasa, un vendaje, un hisopo o una almohadilla.
- 55 En una realización adicional de la invención, la composición tópica comprende además povidona como agente aglutinante.
- En una realización adicional de la invención, la composición tópica comprende además un éster butílico de un copolímero polivinilmetiléter/anhídrido de ácido maleico como agente formador de película.
- 60 En una realización adicional de la invención, la composición tópica comprende 0.15% en peso de ácido cítrico anhidro, 0.06% en peso de citrato de sodio, entre 57% y 59.5% en peso de etanol deshidratado, y entre 1% y 6% en peso de la mezcla racémica de 4-metilbencenosulfonato de (R)-3-((S)-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetoxi)-1,1-dimetilpirrolidinio y (S)-3-((R)-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetoxi)-1, 1-dimetilpirrolidinio 4-metilbencenosulfonato o solvato del mismo.
- 65

- En otro aspecto más de la invención, se proporciona una almohadilla absorbente que contiene una solución acuosa de glicopirrolato en la que la solución comprende una mezcla racémica de 4-metilbencenosulfonato de (R)-3-((S)-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetoxi)-1,1-dimetilpirrolidinio y 4-metilbencenosulfonato de (S)-3-((R)-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetoxi)-1,1-dimetilpirrolidinio o un solvato del mismo, aproximadamente 0.15% en peso de ácido cítrico anhidro, aproximadamente 0.06% en peso de citrato de sodio dihidratado, y entre aproximadamente el 57 y aproximadamente el 59.5% en peso de etanol deshidratado, en la que dicha solución de glicopirrolato comprende entre aproximadamente el 1% y aproximadamente el 6% en peso de tosilato de glicopirrolato y el pH de dicha solución acuosa de glicopirrolato está entre 3.5 y 5.5.
- En una realización adicional de la invención, el pH de la solución acuosa de glicopirrolato contenida en la almohadilla absorbente está entre aproximadamente 4.0 y 5.0, entre aproximadamente 4.0 y 4.7, o entre aproximadamente 4.1 y 4.6.
- En una realización adicional de la invención, la almohadilla absorbente comprende polipropileno.
- En una realización adicional de la invención, el pH de la solución acuosa de glicopirrolato contenida en la almohadilla absorbente está entre aproximadamente 4.0 y aproximadamente 5.0 a 25 °C y dicha solución acuosa de glicopirrolato comprende además una solución reguladora que comprende ácido cítrico, citrato de sodio o una combinación de los mismos.
- Breve descripción de los dibujos
- La figura 1 es el dibujo de ORTEP de la forma D del monohidrato de tosilato de glicopirrolato.
- La figura 2 es un patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma D del monohidrato de tosilato de glicopirrolato.
- La figura 3 es un espectro infrarrojo ("IR") de forma D del monohidrato de tosilato de glicopirrolato.
- La figura 4 es el patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma C del tosilato de glicopirrolato.
- La figura 5 es el espectro de IR de la forma C del tosilato de glicopirrolato.
- La figura 6 es la solución de indexación para la forma C del tosilato de glicopirrolato con refinamiento de Pawley.
- La figura 7 incluye un termograma DSC y TGA para la forma C del tosilato de glicopirrolato.
- La figura 8 es la difracción de rayos X en polvo para la forma D del tosilato de glicopirrolato deshidratado.
- La figura 9 es una superposición de la forma D y la forma D deshidratada del tosilato de glicopirrolato.
- La figura 10 es la solución de indexación para la forma D deshidratada del tosilato de glicopirrolato con refinamiento de Pawley.
- La figura 11 es la solución de indexación para la forma D del monohidrato de tosilato de glicopirrolato con refinamiento de Pawley.
- La figura 12 es la difracción de rayos X en polvo para el benzoato de glicopirrolato cristalino.
- La figura 13 es el termograma de DSC para benzoato de glicopirrolato cristalino.
- La figura 14 es la difracción de rayos X en polvo para el edisilato de diglicopirrolato cristalino.
- La figura 15 es un termograma de DSC para el edisilato de diglicopirrolato cristalino.
- La figura 16 es la difracción de rayos X en polvo para el oxalato de glicopirrolato cristalino.
- La figura 17 es la difracción de rayos X en polvo para hidrogenosulfato de glicopirrolato cristalino.
- La figura 18 es el termograma de DSC para hidrógeno sulfato de glicopirrolato cristalino.
- La figura 19 es un patrón de difracción amorfo de rayos X de tosilato de glicopirrolato.
- La figura 20 es una superposición DSC/TGA de un tosilato de glicopirrolato amorfo de rayos X.
- La figura 21 es el patrón de difracción de rayos X en polvo para el bromuro de glicopirrolato.

La figura 22 es el patrón de difracción de rayos X en polvo para acetato de glicopirrolato.

La figura 23 es el termograma de DSC modulado de un tosilato de glicopirrolato amorfo de rayos X.

5 La figura 24 es una superposición de una parte del espectro infrarrojo de una dispersión sólida de HPMCAS: tosilato de glicopirrolato (1:1) y sus componentes respectivos.

La figura 25 es el termograma DSC modulado de una dispersión sólida de HPMCAS: tosilato de glicopirrolato (1:1).

10 La figura 26 es el termograma de DSC modulado de una dispersión sólida de sacarosa: tosilato de glicopirrolato (9:1).

La figura 27a es una superposición de una parte del espectro infrarrojo de una dispersión sólida de Kollicoat® IR: tosilato de glicopirrolato (1:1) y sus componentes respectivos.

15 La figura 27b es una superposición de una parte del espectro infrarrojo de una dispersión sólida de Kollicoat® IR: tosilato de glicopirrolato (1:1) y sus componentes respectivos.

20 La figura 28 es el termograma DSC modulado de una dispersión sólida de Kollicoat® IR: tosilato de glicopirrolato (1:1).

La figura 29 es el termograma DSC modulado de una dispersión sólida de Kollicoat® IR: tosilato de glicopirrolato (9:1).

25 La figura 30a es una superposición de una parte del espectro infrarrojo de una dispersión sólida de Soluplus®: tosilato de glicopirrolato (1:1) y sus componentes respectivos.

La figura 30b es una superposición de una parte del espectro infrarrojo de una dispersión sólida de Soluplus®: tosilato de glicopirrolato (1:1) y sus componentes respectivos.

30 La figura 30c es una superposición de una parte del espectro infrarrojo de una dispersión sólida de Soluplus®: tosilato de glicopirrolato (1:1) y sus componentes respectivos.

35 La figura 31 es el termograma DSC modulado de una dispersión sólida de Soluplus®: tosilato de glicopirrolato (1:1).

La figura 32a es una superposición de una parte del espectro infrarrojo de una dispersión sólida de PVP K29/32: tosilato de glicopirrolato (1:1) y sus componentes respectivos.

40 La figura 32b es una superposición de una parte del espectro infrarrojo de una dispersión sólida de PVP K29/32: tosilato de glicopirrolato (1:1) y sus componentes respectivos.

La figura 32c es una superposición de una parte del espectro infrarrojo de una dispersión sólida de PVP K29/32: tosilato de glicopirrolato (1:1) y sus componentes respectivos.

45 La figura 32d es una superposición de una parte del espectro infrarrojo de una dispersión sólida de PVP K90: tosilato de glicopirrolato (1:1) y sus componentes respectivos

La figura 33 es el termograma DSC modulado de una dispersión sólida de PVP K29/32: tosilato de glicopirrolato (1:1).

50 La figura 34 es el termograma DSC modulado de una dispersión sólida de PVP K29/32: tosilato de glicopirrolato (8:1).

La figura 35 es el termograma DSC modulado de una dispersión sólida de PVP K90: tosilato de glicopirrolato (1:1).

55 La figura 36a es una superposición de una parte del espectro infrarrojo de una dispersión sólida de Kollidon® VA 64: tosilato de glicopirrolato (1:1) y sus componentes respectivos.

60 La figura 36b es una superposición de una parte del espectro infrarrojo de una dispersión sólida de Kollidon® VA 64: tosilato de glicopirrolato (1:1) y sus componentes respectivos.

La figura 36c es una superposición de una parte del espectro infrarrojo de una dispersión sólida de Kollidon® VA 64: tosilato de glicopirrolato (1:1) y sus componentes respectivos.

65

La figura 37 es el termograma DSC modulado de una dispersión sólida de Kollidon® VA 64: tosilato de glicopirrolato (1:1).

#### Descripción detallada de la invención

5 El término "forma sólida" se usa a menudo para referirse a una clase o tipo de material de estado sólido. Un tipo de la forma sólida es un "polimorfo" que se refiere a dos o más compuestos que tienen la misma fórmula química pero que difieren en la estructura del estado sólido. Las sales pueden ser polimórficas. Cuando los polimorfos son elementos, se denominan alótropos. El carbono posee los bien conocidos alótropos de grafito, diamante y buckminsterfullereno. Los polimorfos de compuestos moleculares, tales como los ingredientes farmacéuticos activos ("API"), a menudo se preparan y estudian para identificar compuestos que satisfacen necesidades científicas o comerciales que incluyen, pero no se limitan a, solubilidad mejorada, tasa de disolución, higroscopicidad y estabilidad.

10  
15 Otras formas sólidas incluyen solvatos e hidratos de compuestos que incluyen sales. Un solvato es un compuesto en el que una molécula de solvente está presente en la estructura cristalina junto con otro compuesto, tal como un API. Cuando el solvente es agua, el solvente se denomina hidrato. Los solvatos e hidratos pueden ser estequiométricos o no estequiométricos. Un monohidrato es el término usado cuando hay una molécula de agua, estequiométricamente, con respecto a, por ejemplo, un API, en celda unitaria.

20 Con el fin de identificar la presencia de una forma sólida particular, un experto en el arte normalmente usa una técnica analítica apropiada para recopilar datos en la forma de análisis. Por ejemplo, la identidad química de las formas sólidas a menudo se puede determinar con técnicas de estado de solución tales como la espectroscopia de  $^{13}\text{C}$ -RMN o  $^1\text{H}$ -RMN y tales técnicas también pueden ser valiosas para determinar la estequiometría y la presencia de "huéspedes" tales como el agua o el solvente en un hidrato o solvato, respectivamente. Estas técnicas espectroscópicas también se pueden usar para distinguir, por ejemplo, formas sólidas sin agua o solvente en la celda unitaria (a menudo denominadas "anhidratos"), de hidratos o solvatos.

25  
30 Las técnicas analíticas de estado de solución no proporcionan información sobre el estado sólido como sustancia y, de este modo, por ejemplo, se pueden usar técnicas de estado sólido para distinguir entre formas sólidas tales como los anhidratos. Los ejemplos de técnicas de estado sólido que se pueden usar para analizar y caracterizar formas sólidas, incluyendo anhidratos e hidratos, incluyen difracción de rayos X de cristal único, difracción de rayos X en polvo ("XRPD"),  $^{13}\text{C}$ -RMN de estado sólido, espectroscopia infrarrojo ("IR"), espectroscopia Raman y técnicas térmicas tales como la calorimetría diferencial de barrido (DSC), el punto de fusión y la microscopía de etapa caliente.

35 Los polimorfos son un subconjunto de las formas cristalinas que comparten la misma estructura química, pero difieren en la forma en que las moléculas se empaquetan en un sólido. Cuando se intenta distinguir polimorfos basados en datos analíticos, se buscan datos que caracterizan la forma. Por ejemplo, cuando hay dos polimorfos de un compuesto (por ejemplo, la forma I y la forma II), se pueden usar picos de difracción de rayos X en polvo para caracterizar las formas cuando se encuentra un pico en un patrón de la forma I en ángulos donde no existe tal pico. Está presente en el patrón de la forma II. En tal caso, ese pico único para la forma I lo distingue de la forma II y puede actuar además para caracterizar la forma I. Cuando hay más formas presentes, entonces también se realiza el mismo análisis para los otros polimorfos. De este modo, para caracterizar la forma I contra los otros polimorfos, uno buscaría picos en la forma I en ángulos donde tales picos no están presentes en los patrones de difracción de rayos X en polvo de los otros polimorfos. La colección de picos, o de hecho un solo pico, que distingue la forma I de los otros polimorfos conocidos es una colección de picos que se puede usar para caracterizar la forma I. Si, por ejemplo, dos picos caracterizan un polimorfo, luego esos dos picos se pueden usar para identificar la presencia de ese polimorfo y, por consiguiente, caracterizar el polimorfo. Los expertos en el arte reconocerán que a menudo existen múltiples formas, incluidas múltiples formas que usan la misma técnica analítica, para caracterizar polimorfos polimórficos. Por ejemplo, uno puede encontrar que tres picos de difracción de rayos X en polvo caracterizan a un polimorfo. También se podrían usar picos adicionales, pero no son necesarios, para caracterizar el polimorfo hasta e incluyendo un patrón de difracción completo. Aunque todos los picos dentro de un difractograma completo se pueden usar para caracterizar una forma cristalina, uno puede, en cambio, y por lo general hace lo que se describe en este documento, usar un subconjunto de esos datos para caracterizar dicha forma cristalina dependiendo de las circunstancias.

40  
45  
50  
55 Cuando se analizan datos para distinguir un anhidrato de un hidrato, por ejemplo, uno puede confiar en el hecho de que las dos formas sólidas tienen diferentes estructuras químicas, una que tiene agua en la celda unitaria y la otra que no. De este modo, esta característica sola se puede usar para distinguir las formas del compuesto y puede no ser necesario identificar picos en el anhidrato, por ejemplo, que no están presentes en el hidrato o viceversa.

60 Los patrones de difracción de rayos X en polvo son algunas de las técnicas analíticas de estado sólido más usadas para caracterizar formas sólidas. Un patrón de difracción de rayos X en polvo es un gráfico de x-y con  $2\theta$  (ángulo de difracción) en el eje x e intensidad en el eje y. Los picos dentro de esta gráfica se pueden usar para caracterizar una forma sólida cristalina. Los datos a menudo se representan por la posición de los picos en el eje x en lugar de la

intensidad de los picos en el eje y porque la intensidad del pico puede ser particularmente sensible a la orientación de la muestra (véase *Pharmaceutical Analysis*, Lee & Web, pp. 255-257 (2003)). De este modo, por lo general los expertos en el arte no usan la intensidad para caracterizar formas sólidas.

5 Como con cualquier medición de datos, existe una variabilidad en los datos de difracción de rayos X en polvo. Además de la variabilidad en la intensidad de los picos, también existe una variabilidad en la posición de los picos en el eje x. Sin embargo, esta variabilidad se puede tener en cuenta por lo general cuando se informan las posiciones de los picos a efectos de caracterización. Tal variabilidad en la posición de los picos a lo largo del eje x se deriva de  
10 varias fuentes. Procede de la preparación de la muestra. Las muestras del mismo material cristalino, preparadas en diferentes condiciones pueden producir difractogramas ligeramente diferentes. Factores tales como el tamaño de partícula, el contenido de humedad, el contenido de solvente y la orientación pueden afectar la forma en que una muestra difracta los rayos X. Otra fuente de variabilidad proviene de los parámetros del instrumento. Los diferentes instrumentos de rayos X operan usando diferentes parámetros y estos pueden conducir a patrones de difracción ligeramente diferentes de la misma forma sólida cristalina. Del mismo modo, diferentes paquetes de software  
15 procesan los datos de rayos X de manera diferente y esto también conduce a la variabilidad. Estas y otras fuentes de variabilidad son conocidas por los expertos en las artes farmacéuticas.

Debido a tales fuentes de variabilidad, es común recitar los picos de difracción de rayos X usando la palabra "aproximadamente" antes del valor pico en  $^{\circ}2\theta$ , que presenta los datos dentro de 0.1 o 0.2  $^{\circ}2\theta$  del valor máximo  
20 indicado en función de las circunstancias. Los datos de difracción de rayos X en polvo correspondientes a las formas sólidas de glicopirrolato, incluido el tosilato de glicopirrolato de la divulgación, se recogieron en instrumentos que fueron calibrados y operados de la forma rutinaria por científicos expertos. De acuerdo con lo anterior, se esperaría que la variabilidad asociada con estos datos sea más cercana a  $\pm 0.1^{\circ}2\theta$  que a  $\pm 0.2^{\circ}2\theta$  y, de hecho, menos de 0.1 con los instrumentos usados en este documento. Sin embargo, para tener en cuenta que los instrumentos usados en  
25 otros lugares por los expertos en el arte se pueden no mantener, por ejemplo, todos los picos de difracción de rayos X en polvo citados en este documento se han reportado con una variabilidad del orden de  $\pm 0.2^{\circ}2\theta$  y se pretende que se informen con dicha variabilidad siempre que se describa en este documento y se reporten en la especificación a una cifra significativa después del decimal, aunque la salida analítica pueda sugerir una mayor precisión en su cara.

30 La difracción de rayos X de cristal único proporciona información estructural tridimensional sobre las posiciones de los átomos y enlaces en un cristal. Sin embargo, no siempre es posible o factible obtener dicha estructura a partir de un cristal, debido, por ejemplo, a un tamaño de cristal insuficiente o dificultad para preparar cristales de calidad suficiente para la difracción de rayos X de cristal único.

35 Los datos de difracción de rayos X en polvo también se pueden usar, en algunas circunstancias, para determinar la celda unitaria cristalográfica de la estructura cristalina. El método por el cual se hace esto se llama "indexación". La indexación es el procedimiento de determinar el tamaño y la forma de la celda unitaria cristalográfica de acuerdo con las posiciones de los picos en un patrón de difracción de rayos X en polvo apropiado. La indexación proporciona  
40 soluciones para las tres longitudes de celda unitaria (a, b, c), tres ángulos de celda unitaria ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ) y tres etiquetas de índice de Miller (h, k, l) para cada pico. Las longitudes se reportan por lo general en unidades de Angstrom y los ángulos en unidades de grado. Las etiquetas de índice de Miller son números enteros sin unidades. La indexación exitosa indica que la muestra está compuesta de una fase cristalina y, por lo tanto, no es una mezcla de fases cristalinas.

45 La espectroscopia IR es otra técnica que se puede usar para caracterizar formas sólidas junto con o por separado de la difracción de rayos X en polvo. En un espectro IR, la luz absorbida se representa en el eje x de una gráfica en las unidades de "número de onda" ( $\text{cm}^{-1}$ ), con intensidad en el eje y. La variación en la posición de los picos de IR también existe y puede deberse a las condiciones de la muestra, así como a la recolección y procesamiento de  
50 datos. La variabilidad típica en los espectros de IR reportada en este documento es del orden de más o menos 2.0  $\text{cm}^{-1}$ . De este modo, el uso de la palabra "aproximadamente" cuando se hace referencia a los picos de IR tiene el fin de incluir esta variabilidad y todos los picos de IR descritos en este documento tienen el fin de ser informados con tal variabilidad.

55 Los métodos térmicos son otra técnica típica para caracterizar formas sólidas. Diferentes polimorfos del mismo compuesto a menudo se funden a diferentes temperaturas. De este modo, el punto de fusión de un polimorfo, medido por métodos tales como el punto de fusión capilar, la DSC y la microscopía de etapa caliente, solo o en combinación con técnicas tales como la difracción de rayos X en polvo, la espectroscopia IR o ambos, se puede usar para caracterizar polimorfos u otras formas sólidas.

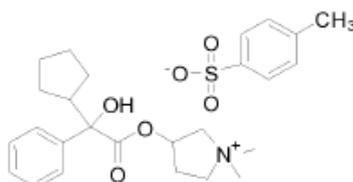
60 Como con cualquier técnica analítica, las determinaciones del punto de fusión también están sujetas a variabilidad. Las fuentes comunes de variabilidad, además de la variabilidad instrumental, se deben a las propiedades coligativas, tales como la presencia de otras formas sólidas u otras impurezas dentro de una muestra cuyo punto de fusión se está midiendo.

65

Como se usa en este documento, el término "glicopirrolato" se refiere al catión glicopirronio de la misma sal. En otras palabras, como se usa en este documento, el glicopirrolato y el glicopirronio se usan de manera intercambiable. Por ejemplo, el tosilato de glicopirrolato y el tosilato de glicopirronio se refieren a la misma sal.

5 La presente invención proporciona la sal de tosilato de glicopirrolato o un solvato del mismo, que incluye la solución y diversas formas sólidas de la misma, el procedimiento de preparación de tosilato de glicopirrolato y el uso terapéutico del tosilato de glicopirrolato.

10 Por "tosilato de glicopirrolato" se entiende una sal de tosilato de glicopirrolato o una sal de tosilato de glicopirronio que tiene el nombre químico de 3-[(ciclopentilhidroxifenilacetil)oxi]-1,1-dimetil-pirrolidinio tosilato, también conocido como "3-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetoxi)-1,1-dimetilpirrolidinio 4-metilbencenosulfonato," y una estructura como se muestra a continuación:



15 Adicionalmente, el término "tosilato de glicopirrolato", como se usa en este documento, a menos que se especifique lo contrario explícita o implícitamente, tal como un tosilato de glicopirrolato que resulta de un material de partida de glicopirrolato con diastereoisómeros específicos (por ejemplo, bromuro de glicopirrolato usado en este documento que fue una mezcla de diastereoisómeros R,S y S,R), incluye uno cualquiera de los cuatro diastereómeros que se enumeran a continuación, así como cualquier mezcla de dos, tres o cuatro de los diastereómeros:

4-metilbencenosulfonato de (R)-3-((S)-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetoxi)-1,1-dimetilpirrolidinio;

4-metilbencenosulfonato de (S)-3-((R)-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetoxi)-1,1-dimetilpirrolidinio;

25 (R)-3-((R)-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetoxi)-1,1-dimetilpirrolidinio 4-metilbencenosulfonato; y

(S)-3-((S)-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetoxi)-1,1-dimetilpirrolidinio 4-metilbencenosulfonato.

30 En una realización de la divulgación, el "tosilato de glicopirrolato" es 4-metilbencenosulfonato de (R)-3-((S)-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetoxi)-1,1-dimetilpirrolidinio. En otra realización de la divulgación, el "tosilato de glicopirrolato" es 4-metilbencenosulfonato de (S)-3-((R)-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetoxi)-1,1-dimetilpirrolidinio. En otra realización de la divulgación, el "tosilato de glicopirrolato" es 4-metilbencenosulfonato de (R)-3-((R)-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetoxi)-1,1-dimetilpirrolidinio. En otra realización de la divulgación, el "tosilato de glicopirrolato" es 4-metilbencenosulfonato de (S)-3-((S)-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetoxi)-1,1-dimetilpirrolidinio. En una realización de la invención, el "tosilato de glicopirrolato" es una mezcla racémica de 4-metilbencenosulfonato de (R)-3-((S)-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetoxi)-1,1-dimetilpirrolidinio y 4-metilbencenosulfonato de (S)-3-((R)-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetoxi)-1,1-dimetilpirrolidinio. En una realización de la divulgación, el "tosilato de glicopirrolato" es una mezcla racémica de 4-metilbencenosulfonato de (R)-3-((R)-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetoxi)-1,1-dimetilpirrolidinio y 4-metilbencenosulfonato de (S)-3-((S)-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetoxi)-1,1-dimetilpirrolidinio. El solvato, tal como hidrato, del "tosilato de glicopirrolato", puede ser un solvato, por ejemplo, un hidrato, de una cualquiera de los cuatro diastereoisómeros enumerados anteriormente o cualquier mezcla de dos, tres o cuatro de los diastereoisómeros. Cuando se hace referencia a "treo" tosilato de glicopirrolato, los expertos en el arte reconocerán que se refiere a una mezcla de diastereómeros R, S y S, R. Por lo tanto, el tosilato de glicopirrolato treo se refiere a una mezcla racémica de 4-metilbencenosulfonato de (R)-3-((S)-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetoxi)-1,1-dimetilpirrolidinio y 4-metilbencenosulfonato de (S)-3-((R)-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetoxi)-1,1-dimetilpirrolidinio.

50 Se debe entender que la invención incluye además la sustitución isotópica. Por ejemplo, los glicopirrolatos deuterados se incluyen dentro de la definición de glicopirrolato.

55 En una realización de la divulgación, se proporciona una sal de glicopirrolato en la que el anión se selecciona entre benzoato, edisilato, oxalato, hidrogenosulfato y tosilato, incluidos hidratos y solvatos de la misma. En una realización adicional, se proporciona una sal sólida de glicopirrolato en la que el anión se selecciona de benzoato, edisilato, oxalato, hidrogenosulfato y tosilato que incluye polimorfos, hidratos, solvatos, las correspondientes formas amorfas de cada sal y cocrisales de la misma.

60 En una realización adicional de la divulgación, se proporciona una sal cristalina de benzoato de glicopirrolato. Se puede usar un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente igual al patrón de la figura 12 para caracterizar una realización de benzoato de glicopirrolato cristalino. Se puede usar un subconjunto más pequeño de

los picos para caracterizar el benzoato de glicopirrolato cristalino. Por ejemplo, uno cualquiera o más de los picos, por ejemplo, a aproximadamente 8.0, 11.8, 16.1, 17.8, 18.8, 20.1, o 23.8 °2θ se pueden usar para caracterizar el benzoato de glicopirrolato cristalino. Por ejemplo, los picos a aproximadamente 8.0 °2θ y 16.0 °2θ se pueden usar para caracterizar el benzoato de glicopirrolato. En otra realización, se puede usar una endoterma por DSC a aproximadamente 79 °C como se muestra en la figura 13 para caracterizar el benzoato de glicopirrolato cristalino. Las combinaciones de datos de rayos X y datos de DSC también se pueden usar para caracterizar el benzoato de glicopirrolato. Por ejemplo, uno cualquiera o más de los picos a aproximadamente 8.0, 11.8, 16.1, 17.8, 18.8, 20.1, o 23.8 °2θ, tales como los picos a aproximadamente 8.0 °2θ y 18.8 °2θ en conjunto con una endoterma por DSC a aproximadamente 79 °C se puede usar para caracterizar el benzoato de glicopirrolato.

En una realización adicional de la divulgación, se proporciona una sal cristalina de edisilato de diglicopirrolato. Se puede usar un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente igual al patrón de la figura 14 para caracterizar una realización de edisilato de diglicopirrolato cristalino. Se puede usar un subconjunto más pequeño de los picos para caracterizar el edisilato de diglicopirrolato cristalino. Por ejemplo, uno cualquiera o más de los picos, por ejemplo, a aproximadamente 5.2, 9.2, 10.4, 11.2, 12.9, 15.3, 17.9, 18.6, 20.9, 22.3, o 23.7 °2θ se puede usar para caracterizar edisilato de diglicopirrolato cristalino. Por ejemplo, los picos a aproximadamente 11.2 y 17.9 °2θ se pueden usar para caracterizar el edisilato de diglicopirrolato. En otra realización, se puede usar una endoterma por DSC a aproximadamente 103 °C como se muestra en la figura 15 para caracterizar el edisilato de diglicopirrolato cristalino. Las combinaciones de datos de rayos X y datos de DSC también se pueden usar para caracterizar el edisilato de diglicopirrolato. Por ejemplo, además, uno cualquiera o más de los picos en aproximadamente 5.2, 9.2, 10.4, 11.2, 12.9, 15.3, 17.9, 18.6, 20.9, 22.3, o 23.7 °2θ, tales como los picos en aproximadamente 11.2 y 17.9 °2θ junto con una endoterma por DSC a aproximadamente 103 °C, se puede usar para caracterizar el edisilato de diglicopirrolato.

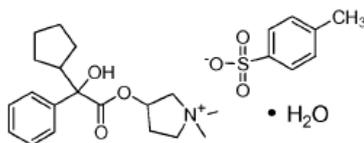
En una realización adicional de la divulgación, se proporciona una sal cristalina de oxalato de glicopirrolato. Se puede usar un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente igual al patrón de la figura 16 para caracterizar una realización de oxalato de glicopirrolato cristalino. Se puede usar un subconjunto más pequeño de los picos para caracterizar el oxalato de glicopirrolato cristalino. Por ejemplo, uno cualquiera o más de los picos, por ejemplo, a aproximadamente 5.0, 8.4, 10.7, o 12.1 °2θ se pueden usar para caracterizar el oxalato de glicopirrolato cristalino. Por ejemplo, los picos a aproximadamente 5.0 y 8.4 °2θ se pueden usar para caracterizar el oxalato de glicopirrolato.

En una realización adicional de la divulgación, se proporciona una sal cristalina de hidrogenosulfato de glicopirrolato. Se puede usar un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente igual al patrón de la figura 17 para caracterizar una realización de hidrogenosulfato de glicopirrolato cristalino. Se puede usar un subconjunto más pequeño de los picos para caracterizar hidrogenosulfato de glicopirrolato cristalino. Por ejemplo, uno cualquiera o más de los picos, por ejemplo, a aproximadamente 5.6, 13.1, 14.5, 17.2, 18.2, 19.9, 20.2, 21.4, 21.6, 22.7, o 28.9 °2θ se puede usar para caracterizar glicopirrolato cristalino hidrógeno sulfato. Por ejemplo, los picos a aproximadamente 5.6 y 13.1 °2θ se pueden usar para caracterizar el sulfato de glicopirrolato. En otra realización, se puede usar una endoterma por DSC a aproximadamente 160 °C y/o una segunda endoterma a aproximadamente 169 °C como se muestra en la figura 18 para caracterizar hidrogenosulfato de glicopirrolato cristalino. Las combinaciones de datos de rayos X y datos de DSC también se pueden usar para caracterizar hidrogenosulfato de glicopirrolato. Por ejemplo, además, uno o más de los picos a aproximadamente 5.6, 13.1, 14.5, 17.2, 18.2, 19.9, 20.2, 21.4, 21.6, 22.7, o 28.9, tales como los picos a aproximadamente 5.6 y 13.1 °2θ, junto con una endoterma por DSC a aproximadamente 160 °C o una segunda endoterma a aproximadamente 169 °C o ambos se pueden usar para caracterizar el hidrogenosulfato de glicopirrolato.

En una realización adicional de la divulgación, se proporciona una sal cristalina de acetato de glicopirrolato. Se puede usar un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente igual al patrón de la figura 22 para caracterizar una realización de acetato de glicopirrolato cristalino. Se puede usar un subconjunto más pequeño de los picos para caracterizar el acetato de glicopirrolato cristalino. Por ejemplo, uno cualquiera o más de los picos, por ejemplo, a aproximadamente 5.2, 10.4, 10.8, 11.3, 12.6, 15.4, 17.5, 19.1, o 23.6 °2θ se pueden usar para caracterizar el acetato de glicopirrolato cristalino. Por ejemplo, los picos a aproximadamente 5.2 y 11.3 °2θ se pueden usar para caracterizar el acetato de glicopirrolato.

En otra realización de la divulgación, se proporciona monohidrato de tosilato de glicopirrolato cristalino, también denominado en este documento como forma D del tosilato de glicopirrolato o forma D o monohidrato de tosilato de glicopirronio cristalino. Las preparaciones de ejemplo de forma D del tosilato de glicopirrolato incluyen los ejemplos 8 y 9 en este documento. El dibujo de ORTEP de la forma D del tosilato de glicopirrolato, basado en su estructura cristalina, se representa en la figura 1. La estructura química de la forma D del tosilato de glicopirrolato se representa a continuación como fórmula I:

Fórmula I



5 El patrón XRPD correspondiente a la forma D del tosilato de glicopirrolato se representa en la figura 1. La estructura cristalina de la forma D monoclinica de tosilato de glicopirrolato se presenta en este documento con el parámetro de adquisición y datos de cristal proporcionados en la tabla 1.

Tabla 1. Datos del cristal y parámetros de recolección de datos para la forma D del tosilato de glicopirrolato

fórmula	C <sub>26</sub> H <sub>37</sub> NO <sub>7</sub> S
peso de fórmula	507.65
grupo especial P <sub>2</sub> <sub>1</sub> /n (No. 14)	
a	8.8715(5) Å
b	11.5849(7) Å
c	25.5323(14) Å
β	96.9 grado
V	2604.9(3) Å <sup>3</sup>
Z	4
d <sub>calc</sub> , g cm <sup>-3</sup>	1.294
dimensiones del cristal, mm	0.23 x 0.20 x 0.18
temperatura, K	150.
radiación (longitud de onda, Å)	Cu K <sub>α</sub> (1.54184)
monocromador	óptica confocal
coef abs lineal, mm <sup>-1</sup>	1.479
corrección de la absorción aplicada	empírico <sup>a</sup>
a los factores de transmisión: min, max	0.592, 0.766
difractómetro	Rigaku RAPID-II
rango h, k, l	0 a 10 0 a 13 -31 a 30
rango 2θ, grado	3.49-140.48
mosaicidad, grado	0.76
programas usados	SHELXTL
F <sub>000</sub>	1088.0
Ponderación	
1/[σ <sup>2</sup> (F <sub>o</sub> <sup>2</sup> )+(0.1231P) <sup>2</sup> +0.8250P] donde P=(F <sub>o</sub> <sup>2</sup> +2F <sub>c</sub> <sup>2</sup> )/3	
datos recogidos	24514
datos únicos	4024
R <sub>int</sub>	0.086
datos usados en el refinamiento	4024
corte usado en los cálculos del factor R	$F_o^2 > 2.0\sigma(F_o^2)$
datos con I > 2.0σ (I)	3812
número de variables	331
cambio mayor/esd en el ciclo final	0.00
R(F <sub>o</sub> )	0.064
Rw (F <sub>o</sub> <sup>2</sup> )	0.185
bondad de ajuste	1.098

<sup>a</sup> Otwinowski, Z.; Minor, W. Methods Enzymol. 1997, 276, 307.

<sup>b</sup> Flack, H. D. Acta Cryst., 1983 A39, 876.

<sup>c</sup> Hoof, R. W. W., Straver, L. H., y Spek, A. L. J. Appl. Cryst., 2008, 41, 96-103.

10 Se encontró que la forma D del tosilato de glicopirrolato era monoclinica con el grupo espacial P<sub>2</sub><sub>1</sub>/n. A 150K, la densidad calculada fue de 1.294 gramos por centímetro cúbico. A dos cifras significativas después del decimal, las dimensiones de las celdas unitarias se determinaron a: a es igual a aproximadamente 8.87Å; b es igual a aproximadamente 11.58Å; y c es igual a aproximadamente 25.53Å, con sus correspondientes ángulos de celdas unitarias de α = 90.00 °, β = 96.9 °, y γ = 90.00 °. La celda unitaria de Forma D se encontró que era racémica con ambos diastereómeros R, S y S, R de glicopirrolato en la celda unitaria.

15

Un patrón sustancialmente igual al patrón de la figura 2 se puede usar para caracterizar la forma D del tosilato de glicopirrolato. En su lugar, se puede usar un subconjunto más pequeño de los picos identificados en la figura 2 para caracterizar la forma D del tosilato de glicopirrolato. Por ejemplo, uno cualquiera o más de los picos en aproximadamente 6.9, 10.3, 12.6, 13.7, 14.9, 15.3, 15.7, 16.4, 17.7, 18.2, o 20.6 °2θ se puede usar para caracterizar la forma D del tosilato de glicopirrolato. Por ejemplo, el pico único a aproximadamente 6.9 o 10.3 o 12.6, o 20.6 °2θ se puede usar para caracterizar la forma D del tosilato de glicopirrolato. En otro ejemplo, los picos a aproximadamente 6.9 y 10.3 °2θ se pueden usar para caracterizar la forma D del glicopirrolato. En un ejemplo adicional, los picos a aproximadamente 6.9, 10.3, y 12.6 °2θ se pueden usar para caracterizar la forma D del tosilato de glicopirrolato. En otro ejemplo más, los picos de aproximadamente 10.3 y 12.6 °2θ caracterizan la forma D del tosilato de glicopirrolato. La tabla 2 identifica los picos seleccionados de la figura 2. La intensidad se proporciona para que la información sea exhaustiva.

Tabla 2 - Picos seleccionados de la figura 2

Ángulo de difracción °(2θ)	espaciado d (Å)	Intensidad (%)
6.87 ± 0.20	12.867 ± 0.385	100
10.26 ± 0.20	8.620 ± 0.171	16
12.55 ± 0.20	7.052 ± 0.114	85
13.72 ± 0.20	6.454 ± 0.095	15
14.91 ± 0.20	5.943 ± 0.080	29
15.31 ± 0.20	5.788 ± 0.076	18
15.68 ± 0.20	5.653 ± 0.073	17
16.43 ± 0.20	5.396 ± 0.066	14
17.73 ± 0.20	5.002 ± 0.057	19
18.15 ± 0.20	4.888 ± 0.054	25
18.60 ± 0.20	4.770 ± 0.051	53
18.82 ± 0.20	4.716 ± 0.050	28
19.59 ± 0.20	4.532 ± 0.046	16
20.21 ± 0.20	4.395 ± 0.043	26
20.62 ± 0.20	4.307 ± 0.042	63
21.09 ± 0.20	4.212 ± 0.040	19
21.63 ± 0.20	4.109 ± 0.038	19
23.50 ± 0.20	3.786 ± 0.032	14
25.15 ± 0.20	3.541 ± 0.028	27

Además, la forma D del tosilato de glicopirrolato se distingue de la forma C del tosilato de glicopirrolato y la forma deshidratada de la forma D del tosilato de glicopirrolato por la presencia de agua en la celda unitaria de la forma D y se puede caracterizar así.

La forma D del tosilato de glicopirrolato también se puede caracterizar por el espectro de IR en la figura 3. Cuando se considera solo la espectroscopia de IR, se puede usar todo el espectro de IR para caracterizar la forma D del tosilato de glicopirrolato o un subconjunto del espectro puede ser tan usado. Por ejemplo, uno cualquiera o más de los picos en aproximadamente 1734, 1196, 1125, 1036, 1013, y 682 cm<sup>-1</sup> u otros se pueden usar solos o en combinación para caracterizar la forma D del tosilato de glicopirrolato. Los picos seleccionados del espectro de IR en la figura 3 se representan a continuación en la tabla 3.

Tabla 3 - Picos seleccionados en el espectro IR de la forma D desde la figura 3 en cm<sup>-1</sup>

682	1230
703	1265
713	1281
735	1312
750	1320
801	1329
815	1361
850	1373
856	1382

880	1445
908	1464
934	1476
940	1488
954	1495
975	1599
1013	1636
1024	1734
1036	2868
1075	2954
1084	2967
1125	3033
1139	3057
1155	3422
1182	3568
1196	

La forma D del tosilato de glicopirrolato se puede caracterizar por los datos tanto de IR como de XRPD como se representa en este documento. Por ejemplo, la forma D del tosilato de glicopirrolato se puede caracterizar por uno o más picos de XRPD seleccionados de, por ejemplo, aproximadamente 6.9, 10.3, 12.6, 13.7, 14.9, 15.3, 15.7, 16.4, 17.7, 18.2, o 20.6 °2θ y uno o más de los picos de IR seleccionados, por ejemplo, aproximadamente 1734, 1196, 1125, 1036, 1013, y 682 cm<sup>-1</sup>.

La forma D se puede preparar por varios métodos. En un método, el bromuro de glicopirrolato se trata con una sal metálica tal como sal de plata, de tosilato para formar una sal de glicopirrolato. En particular, la forma D del tosilato de glicopirrolato se puede preparar mediante el tratamiento del tosilato de Ag con glicopirrolato-X en un solvente apropiado para formar una lechada; retirar los sólidos de la lechada para obtener una solución; liofilizar la solución para formar un sólido; disolver el sólido en un solvente de cristalización; y eliminar el solvente de cristalización para formar la forma D del tosilato de glicopirrolato, en la que X es un haluro. Los solventes apropiados son aquellos que proporcionarán una lechada al tratar el tosilato de Ag con glicopirrolato-X. Un ejemplo de un solvente apropiado es un alcohol tal como isopropanol. Un solvente de cristalización es un solvente, o mezclas de los mismos, que disolverá suficiente sólido provisto después de la etapa de liofilización de tal manera que cuando se elimina el solvente de cristalización, el sólido resultante es la forma D del glicopirrolato. Un ejemplo de un solvente de cristalización es una mezcla de acetonitrilo y agua. Las realizaciones incluidas donde X es un haluro tal como yoduro o bromuro.

En algunas realizaciones de la divulgación, el solvente de cristalización se elimina disminuyendo la temperatura del sólido obtenido después de liofilizar en solución y decantar el solvente. En estas y otras realizaciones, se añade un antisolvente, tal como tolueno, a la solución que contiene el sólido disuelto.

La forma D del tosilato de glicopirrolato también se puede preparar mediante el tratamiento del glicopirrolato-Y y el ácido p-toluensulfónico en un solvente apropiado; eliminación del solvente para formar un sólido; redisolución del sólido en un solvente de cristalización para formar una solución y eliminación del solvente de cristalización para formar la forma D del tosilato de glicopirrolato en la que Y es un anión orgánico. Un ejemplo de Y es acetato.

En algunas realizaciones de la divulgación, se añade un antisolvente, tal como tolueno, a la solución que contiene el sólido disuelto.

Como se describe en el documento US 20100276329, el bromuro de glicopirrolato se puede usar para tratar la hiperhidrosis, tal como usando una toallita que contiene una solución de bromuro de glicopirrolato. Es el catión glicopirrolato (glicopirronio) de la sal de bromuro que es la unidad estructural clínica activo porque el glicopirronio tiene una afinidad de unión equivalente para el receptor de acetilcolina muscarínica M3 in vitro cuando se administra como ya sea el bromuro u otra sal tal como la sal de tosilato. En un estudio, los pacientes que padecían hiperhidrosis se trataron con formulaciones que contenían un 2% y un 4% de glicopirrolato basado en una preparación de bromuro de glicopirrolato. Se observó que la sudoración axilar se redujo en los pacientes durante este estudio y también se observó una tendencia dependiente de la dosis en las respuestas de eficacia. Tal dependencia de la dosis es consistente con la actividad antimuscarínica de glicopirrolato. De acuerdo con lo anterior, el tosilato de glicopirrolato también se puede usar para tratar la hiperhidrosis en pacientes, tales como, mediante la administración de un tópico que contiene tosilato de glicopirrolato. Por tópico, lo que se quiere decir es un material o formulación que comprende o contiene tosilato de glicopirrolato que se puede usar para administrar tosilato de glicopirrolato, que incluye una cantidad farmacéuticamente eficaz de tosilato de glicopirrolato, a un paciente. En muchas realizaciones, el tosilato de glicopirrolato es tosilato de glicopirrolato treo. Los ejemplos de un tópico

incluyen, pero no se limitan a, soluciones, ungüentos, geles, lociones, polvos, aerosoles, cremas, bases de crema, parches, pastas, lavados, apósitos, mascarillas, gasas, vendas, hisopos, cepillos o almohadillas. La aplicación del tópico se puede controlar mediante el control de la dosis o la velocidad de liberación. La dosis se puede controlar disolviendo o dispensando tosilato de glicopirrolato treo, por ejemplo, en el medio apropiado. Estas y otras formulaciones que controlan la dosis se pueden usar para administrar dosis controladas, tales como dosis unitarias específicas, dosis medidas o dosis múltiples del tópico.

En una realización, el tópico es una almohadilla absorbente. En tales realizaciones, dicha almohadilla absorbente puede contener otro tópico tal como una solución. Como se usa en este documento, las almohadillas absorbentes y las toallitas no tejidas son intercambiables y tienen el mismo significado. En otra realización, se puede usar una almohadilla absorbente que contiene tosilato de glicopirrolato treo en solución para tratar la hiperhidrosis. Además, las almohadillas o toallitas que contienen uno o más de benzoato de glicopirrolato, edisilato, oxalato o hidrogenosulfato en solución se pueden usar de manera similar para tratar la hiperhidrosis en pacientes. En otra realización de la invención, la solución farmacéuticamente aceptable de tosilato de glicopirrolato treo es un tópico.

En otra realización, se describe el anhidrato de tosilato de glicopirrolato cristalino, también denominado en este documento como la forma C del tosilato de glicopirrolato o forma C. Preparaciones de ejemplo de la forma C del tosilato de glicopirrolato incluyen los ejemplos 11, 12 y 13 en este documento.

El patrón de difracción de rayos X en polvo correspondiente a la forma C del tosilato de glicopirrolato se proporciona en la figura 4. El espectro infrarrojo correspondiente a la forma C del tosilato de glicopirrolato se proporciona en la figura 5. La forma C se indexó para determinar las dimensiones de las celdas unitarias y la solución de indización se presenta como figura 6.

Se puede usar un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente igual al patrón de la figura 4 para caracterizar la forma C del tosilato de glicopirrolato. Se puede usar un subconjunto más pequeño de los picos identificados en la figura 4 para caracterizar la forma C del tosilato de glicopirrolato. Por ejemplo, uno cualquiera o más de los picos en aproximadamente 5.5, 11.0, 11.8, 13.9, 14.9, 17.8, 19.6, 20.4, 21.6 y 22.1 °2θ se pueden usar para caracterizar la forma C del tosilato de glicopirrolato. Por ejemplo, los picos individuales a aproximadamente 5.5 u 11.0 o 14.9 °2θ se pueden usar para caracterizar la forma C del tosilato de glicopirrolato, o cualquier combinación de los tres. En otro ejemplo, los picos a aproximadamente 5.5 y 11.0 °2θ se pueden usar para caracterizar la forma C del glicopirrolato. En un ejemplo adicional, los picos a aproximadamente 5.5, 11.0 y 14.9 °2θ se pueden usar para caracterizar la forma C del tosilato de glicopirrolato. La tabla 4 identifica los picos seleccionados de la figura 4. Además, la forma C del tosilato de glicopirrolato se distingue de la forma D del tosilato de glicopirrolato, ya que la forma C carece de agua en la celda unitaria. La intensidad se proporciona para que la información sea exhaustiva.

Tabla 4 Picos seleccionados de la figura 4

Ángulo de difracción °(2θ)	espaciado d (Å)	Intensidad (%)
5.47 ± 0.20	16.168 ± 0.614	100
10.98 ± 0.20	8.057 ± 0.149	34
11.82 ± 0.20	7.489 ± 0.128	13
13.87 ± 0.20	6.384 ± 0.093	20
14.86 ± 0.20	5.963 ± 0.081	82
17.75 ± 0.20	4.997 ± 0.056	67
17.92 ± 0.20	4.951 ± 0.055	53
18.12 ± 0.20	4.897 ± 0.054	35
19.60 ± 0.20	4.528 ± 0.046	51
20.39 ± 0.20	4.356 ± 0.043	42
21.59 ± 0.20	4.116 ± 0.038	27
22.14 ± 0.20	4.014 ± 0.036	26

El tosilato de glicoprolato de la forma C también se puede caracterizar por el espectro de IR en la figura 5. Cuando se considera solo la espectroscopia de IR, se puede usar todo el espectro de IR para caracterizar el tosilato de glicoprolato de la forma C o se puede usar un subconjunto del espectro. Por ejemplo, uno o más de los picos a aproximadamente 1733, 1236, 1211, 1198, 1186, 1177, 1120, 1032, 1008 y 682 cm<sup>-1</sup> u otros se pueden usar solos o en combinación para caracterizar la forma C del tosilato de glicopirrolato. Los picos seleccionados del espectro de IR en la figura 5 se representan a continuación en la tabla 5.

Tabla 5 Picos seleccionados de la figura 5 en  $\text{cm}^{-1}$ 

682	1120
706	1177
714	1186
742	1198
755	1211
786	1236
801	1293
821	1317
849	1446
886	1464
929	1475
938	1485
956	1597
980	1733
1008	2867
1032	2961
1075	3032

5 La forma C del tosilato de glicopirrolato se puede caracterizar por los datos tanto de IR como de XRPD como se representan en este documento. Por ejemplo, la forma C del tosilato de glicopirrolato se puede caracterizar por uno o más picos de XRPD seleccionados de, por ejemplo, aproximadamente 5.5, 11.0, 11.8, 13.9, 14.9, 17.8, 19.6, 20.4, 21.6, y 22.1  $^{\circ}2\theta$  y uno cualquiera o más de los picos de IR seleccionados de, por ejemplo, 1733, 1236, 1211, 1198, 1186, 1177, 1120, 1032, 1008, y 682  $\text{cm}^{-1}$ .

10 La forma C también se puede caracterizar por sus características térmicas. Por ejemplo, la forma C presenta una endoterma de fusión a aproximadamente 168  $^{\circ}\text{C}$  cuando se mide con una configuración tipo pan Tzero <sup>TM</sup> a una velocidad de calentamiento de 10  $^{\circ}\text{C}$  por minuto desde -30  $^{\circ}\text{C}$  hasta 250  $^{\circ}\text{C}$ .

15 La forma C se puede caracterizar por su termograma de DSC solo o en combinación con los datos de difracción de rayos X en polvo, los datos de IR o ambos. Por ejemplo, la forma C del tosilato de glicopirrolato se puede caracterizar por un termograma de DSC que tiene una endoterma a aproximadamente 168  $^{\circ}\text{C}$  y el patrón de difracción de rayos X en polvo de la figura 4 y el espectro de IR de la figura 5. Sin embargo, no es necesario usar todos de estos datos para caracterizar la forma C cuando se usa DSC. Por ejemplo, el pico único a aproximadamente 5.5  $^{\circ}2\theta$  y la endoterma por DSC a aproximadamente 168  $^{\circ}\text{C}$  se pueden usar para caracterizar la forma C del tosilato de glicopirrolato (véase la figura 7). En otro ejemplo, el pico a aproximadamente 168  $^{\circ}\text{C}$  y el pico de IR a aproximadamente 1733  $\text{cm}^{-1}$  se pueden usar para caracterizar la forma C del tosilato de glicopirrolato. En otro ejemplo más, la endoterma a 168  $^{\circ}\text{C}$ , el pico de difracción de rayos X en polvo a aproximadamente 5.5  $^{\circ}2\theta$  y el pico de IR a aproximadamente 1733  $\text{cm}^{-1}$  se pueden usar para caracterizar la forma C del tosilato de glicopirrolato.

25 La forma C se puede preparar deshidratando la forma D. Alternativamente, la forma C se puede preparar disolviendo una sal de glicopirrolato tal como, por ejemplo, a temperaturas elevadas, tales como aproximadamente 50  $^{\circ}\text{C}$ . El enfriamiento lento de la solución a temperatura ambiente, seguido de la filtración al vacío y el lavado en un solvente orgánico apropiado, tal como la acetona, da como resultado la formación de la forma C.

30 En una realización adicional de la divulgación, se proporcionan formas deshidratadas de la forma D. Una preparación de ejemplo de la forma D deshidratada incluye el ejemplo 10 en este documento. En una de tales realizaciones, se proporciona una forma deshidratada de la forma D, en lo que sigue denominada forma D deshidratada, en la que no hay agua en la celda unitaria. En la figura 8 se proporciona un patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma D deshidratada. En la figura 9 se proporciona una superposición del patrón de difracción que muestra la forma D deshidratada y la forma D.

35 La solución de indexación, con un refinamiento de Pawley, para deshidratar la forma D se presenta en la figura 10 e indica una celda unitaria que es de las mismas proporciones, dentro de la variación experimental, como con la solución de indexación de la forma D, también con un refinamiento de Pawley (Figura 11) excepto por una pérdida de volumen, que es consistente con la pérdida de agua, y que resulta en una celda unitaria más pequeña. La solución de indexación de la figura 11 presenta los parámetros a, b y c que corresponden, respectivamente, a los parámetros c, b, y los parámetros a del estudio de cristal único (realizado a 150 K) como se muestra en la tabla 1.

El patrón de superposición de la forma D y la forma D deshidratada muestra que hay algunos cambios entre las dos formas y que también se pueden ver en la comparación de las posiciones de los picos para los índices de Miller seleccionados, como se representa en la tabla 6 a continuación. Las diferencias en los índices de Miller entre la forma D y la forma D deshidratada confirman que son formas sólidas diferentes.

5

Tabla 6 - índices de Miller seleccionados y las comparaciones de picos entre la forma D y la forma D deshidratada

h	k	l	Forma D (2θ)	Deshidratada (2θ)	Δ
2	0	0	6.84873	6.74897	-0.09976
1	1	0	8.16348	8.21407	0.05059
2	1	0	10.09605	10.08663	-0.00942
1	0	-1	10.22338	10.50517	0.28179
1	0	1	11.02323	11.37050	0.34727
0	1	1	12.50656	12.83560	0.32904
1	-1	-1	12.63742	12.91262	0.2752
2	0	2	22.15015	22.85492	0.70477
1	1	2	22.21449	22.92323	0.70874

10 La forma D deshidratada se puede distinguir además de la forma D, ya que carece de agua de cristalización, mientras que la forma D es un monohidrato y de la forma C porque los picos de la forma D deshidratada (un anhidrato) difieren sustancialmente de los de la forma C (anhidrato). Por ejemplo, como indica la Tabla 6, la forma D deshidratada tiene un pico de aproximadamente 6.75 °2θ, mientras que el pico más cercano de la forma C se encuentra a aproximadamente 6.30 °2θ, una diferencia de 0.45 °2θ. Además, la solución de indexación para la forma C muestra que la celda unitaria es triclinica, mientras que la celda unitaria de la forma D deshidratada es monoclinica.

15

En otra serie de realizaciones de la divulgación, se proporcionan hidratos variables, cada uno con diferente contenido de agua entre la forma D deshidratada y la forma D monohidrato. Tales realizaciones proporcionan un continuo de contenido de agua entre la forma D deshidratada y la forma D como se ilustra con un ejemplo en la figura 9. Uno esperaría que otros materiales con un contenido de agua intermedio presentan generalmente un patrón de difracción de rayos X en polvo que produzca picos que son intermedios entre la forma D y la forma D deshidratada.

20

25 En una realización adicional de la divulgación, el tosilato de glicopirrolato amorfo tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que muestra una figura sustancialmente igual a la de la figura 19. En otra realización, el tosilato de glicopirrolato amorfo de la divulgación tiene una temperatura de transición vítrea de aproximadamente 11.6 °C. En otra realización más, el tosilato de glicopirrolato amorfo de la divulgación tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente igual al de la figura 19 y una temperatura de inicio de la transición vítrea de aproximadamente 11.6 °C. En todavía una realización adicional, el tosilato de glicopirrolato amorfo de la divulgación tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que muestra un halo amorfo pero que no es sustancialmente similar al de la figura 19.

30

Se observó que el tosilato de glicopirrolato amorfo de la divulgación es amorfo por difracción de rayos X en que contenía el "halo amorfo" asociado con sólidos amorfos. Dicho material a menudo se llama "rayos X amorfo". Como se usa en este documento, "amorfo" cuando se describe tosilato de glicopirrolato significa amorfo según lo determinado por la difracción de rayos X en polvo, tales como, por ejemplo, como se muestra en la figura 19. Los datos de DSC y termogravimétricos para una forma amorfa de rayos X se muestran en la figura 20 mientras que el termograma DSC modulado se representa en la figura 23.

35

40 Se encontró que el tosilato de glicopirrolato amorfo es extremadamente higroscópico, que se delega fácilmente cuando se expone a condiciones atmosféricas estándar. Además, la transición vítrea extremadamente baja hace que la forma amorfa del glicopirrolato sea un reto para formular con éxito. Sin embargo, los solicitantes han podido elevar la temperatura de transición vítrea y reducir la probabilidad de deliquesencia mediante la preparación de dispersiones sólidas de tosilato de glicopirrolato.

45

Las dispersiones sólidas se pueden prepararse en un número de métodos diferentes conocidos en la técnica, que incluyen liofilización y secado por pulverización. Las dispersiones sólidas en este documento fueron creadas por liofilización. Las dispersiones sólidas preparadas en este documento se representan en los ejemplos y se pueden preparar combinando una solución de tosilato de glicopirrolato con una solución de un excipiente en uno o más solventes donde ambos componentes son solubles. Las soluciones se pueden filtrar y luego enfriar para que las soluciones se congelen. Después de la congelación, las soluciones se secan, tal como en un liofilizador, para formar dispersiones. La presencia de una dispersión sólida se puede verificar comparando, por ejemplo, los espectros de los materiales de partida con la dispersión supuesta u observando una temperatura de vidrio diferente a cualquiera

50

de los componentes. Una mezcla sería evidente por una combinación simplemente lineal de los picos de los dos materiales de partida, mientras que, en una dispersión, los desplazamientos de los picos indican la preparación de un material diferente, a saber, una dispersión sólida. Una dispersión sólida también es evidente por la presencia de una temperatura de transición vítrea única.

5 Se puede formar una dispersión sólida que comprende tosilato de glicopirrolato y excipientes que incluyen monosacáridos, disacáridos y polímeros farmacéuticamente aceptables que contienen unidades estructurales de éter cíclico en condiciones apropiadas, tal como mediante liofilización. En algunas realizaciones de la divulgación, tales dispersiones sólidas tienen una temperatura de transición vítrea de al menos aproximadamente 25 °C, 10 incluyendo al menos aproximadamente 40 °C y al menos aproximadamente 60 °C. En estas y otras realizaciones de la divulgación, la proporción en peso de sacarosa a tosilato de glicopirrolato es aproximadamente 9:1. En otras realizaciones de la divulgación, los éteres cíclicos son anillos de seis miembros, tales como succinato de acetato de hipromelosa (HPMCAS) y tales dispersiones sólidas tienen una temperatura de transición vítrea de al menos 15 aproximadamente 25 °C, incluyendo al menos aproximadamente 40 °C y al menos aproximadamente 60 °C. En estas y otras realizaciones de la divulgación, la proporción en peso de HPMCAS a tosilato de glicopirrolato es aproximadamente 1:1.

20 Una dispersión sólida que comprende tosilato de glicopirrolato y excipientes que incluyen polímeros farmacéuticamente aceptables que contienen unidades estructurales de polietilenglicol, tales como un copolímero de alcohol polivinílico-polietilenglicol injerto, tal como Kollicoat® IR, o un copolímero de polivinil caprolactama-polivinil acetato-polietilén glicol injerto tal como Soluplus®, se puede formar en condiciones apropiadas, tal como por liofilización. En algunas realizaciones de la divulgación, tales dispersiones sólidas tienen una temperatura de transición vítrea de al menos aproximadamente 30 °C, incluyendo al menos aproximadamente 40°C.

25 Se puede formar una dispersión sólida que comprende tosilato de glicopirrolato y excipientes que incluyen polímeros farmacéuticamente aceptables que contienen unidades estructurales de vinilpirrolidona tales como polivinilpirrolidona o vinil pirrolidona-acetato de vinilo en condiciones apropiadas, tales como liofilización. En algunas realizaciones de la divulgación, tales dispersiones sólidas tienen una temperatura de transición vítrea de al menos aproximadamente 25 30 °C que incluye al menos aproximadamente 35 °C y que incluye además aproximadamente 60 °C. Los ejemplos de polímeros de polivinilpirrolidona usados en este documento incluyen PVP K29/32 y PVP K90. Los ejemplos de un copolímero de vinil pirrolidona - acetato de vinilo usado en este documento incluyen Kollidon® VA 64.

35 Como se usa en este documento, el término "un polímero farmacéuticamente aceptable" significa un polímero aprobado para uso en humanos en formulaciones farmacéuticas que incluyen aquellos polímeros aún no aprobados pero para los cuales está pendiente la aprobación.

Se puede usar HPMCAS para formar una dispersión sólida con tosilato de glicopirrolato, por ejemplo, en una proporción de aproximadamente 1 a 1 de HPMCAS a glicopirrolato en peso. Un ejemplo de dicha preparación se puede encontrar en el ejemplo 19. La figura 24 es un espectro infrarrojo superpuesto de una región del espectro que muestra las diferencias entre la dispersión y las partes de componente. Por ejemplo, hay un pico de aproximadamente 1211 cm<sup>-1</sup> en el espectro de tosilato de glicopirrolato y un pico de aproximadamente 1235 cm<sup>-1</sup> en el espectro de HPMCAS. En comparación, en el espectro de dispersión sólida, aparece un solo pico a aproximadamente 1228 cm<sup>-1</sup>, lo que indica que el material no es una mezcla física. Esto se confirma con la figura 25, que muestra una temperatura de transición vítrea única (también denominada a veces Tg) a aproximadamente 4 2 45 °C.

La dispersión sólida 1:1 de HPMCAS y el tosilato de glicopirrolato se puede caracterizar por su espectro infrarrojo, temperatura de transición vítrea o ambos. Por ejemplo, una dispersión sólida 1:1 de HPMCAS: tosilato de glicopirrolato se puede caracterizar por un pico a aproximadamente 1228 cm<sup>-1</sup>, una temperatura de transición vítrea de aproximadamente 42 °C, o ambas.

La sacarosa se puede usar para formar una dispersión sólida con tosilato de glicopirrolato, por ejemplo, en una proporción de aproximadamente 9 a 1 de sacarosa a glicopirrolato en peso. Un ejemplo de dicha preparación se puede encontrar en el ejemplo 20. La figura 26 muestra una temperatura de transición vítrea única a aproximadamente 62 °C que confirma la presencia de una dispersión sólida. Esta temperatura de transición vítrea se puede usar para caracterizar la dispersión.

Se puede usar un copolímero de alcohol polivinílico-polietilenglicol para formar una dispersión sólida con tosilato de glicopirrolato, en, por ejemplo, proporciones de entre aproximadamente 1:1 y 9:1. Se puede encontrar un ejemplo de la preparación de dispersión 1:1 en el ejemplo 21 y una dispersión 9:1 en el ejemplo 22. Las figuras 27a y 27b son espectros infrarrojos superpuestos de dos regiones del espectro que muestran diferencias entre la dispersión 1:1 y las partes del componente. Por ejemplo, hay picos a aproximadamente 1107 cm<sup>-1</sup> y 1322 cm<sup>-1</sup> en el espectro de tosilato de glicopirrolato y picos a aproximadamente 1092 cm<sup>-1</sup> y 1331 cm<sup>-1</sup> en el espectro de copolímero de alcohol polivinílico-polietilenglicol. En comparación, en el espectro de dispersión sólida, ahora aparece un solo pico a aproximadamente 1099 cm<sup>-1</sup> y 1324 cm<sup>-1</sup> respectivamente, lo que indica que el material no es una mezcla física. Esto se confirma con la figura 28 que muestra una temperatura de transición vítrea única (Tg) a aproximadamente

32 °C. La figura 29 muestra una temperatura de transición vítrea única de la dispersión 9:1 a aproximadamente 35 °C.

5 La dispersión sólida 1:1 de un copolímero de alcohol polivinílico-polietilenglicol y tosilato de glicopirrolato se puede caracterizar por su espectro infrarrojo, temperatura de transición vítrea, o ambos. Por ejemplo, se pueden usar uno o más picos en el espectro infrarrojo de la dispersión a aproximadamente 1099  $\text{cm}^{-1}$  y 1324  $\text{cm}^{-1}$ , una temperatura de transición vítrea a aproximadamente 32 °C, o una combinación de los mismos para caracterizar la dispersión sólida. La dispersión sólida 9:1 se puede caracterizar por una temperatura de transición vítrea a aproximadamente 35 °C.

10 Se puede usar un copolímero de injerto de polivinil caprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol para formar una dispersión sólida con tosilato de glicopirrolato, por ejemplo, en una proporción de aproximadamente 1 a 1 del polímero a glicopirrolato en peso. Un ejemplo de dicha preparación se puede encontrar en el ejemplo 23. Las figuras 30a, 30b y 30c son espectros infrarrojos superpuestos de regiones del espectro que muestran diferencias entre la dispersión y las partes del componente. Por ejemplo, hay picos a aproximadamente 938  $\text{cm}^{-1}$ , aproximadamente 1190  $\text{cm}^{-1}$  y aproximadamente 1448  $\text{cm}^{-1}$  en el espectro del tosilato de glicopirrolato y picos a aproximadamente 947  $\text{cm}^{-1}$  y 947  $\text{cm}^{-1}$ , aproximadamente 1197  $\text{cm}^{-1}$  y aproximadamente 1442  $\text{cm}^{-1}$  en el espectro de copolímero de injerto de polivinil caprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol. En comparación, en el espectro de dispersión sólida, aparece un solo pico a aproximadamente 942  $\text{cm}^{-1}$ , aproximadamente 1195  $\text{cm}^{-1}$ , y aproximadamente 1445  $\text{cm}^{-1}$ , respectivamente, lo que indica que el material no es una mezcla física. Esto se confirma con la figura 31, que muestra una temperatura de transición vítrea única a aproximadamente 40 °C.

25 La dispersión 1:1 sólida de un copolímero de injerto de polivinil caprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol y tosilato de glicopirrolato se puede caracterizar por su espectro infrarrojo, temperatura de transición vítrea o ambos. Por ejemplo, una dispersión sólida 1:1 de un copolímero de injerto de polivinil caprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol: tosilato de glicopirrolato se puede caracterizar por uno o más picos a aproximadamente 942  $\text{cm}^{-1}$ , aproximadamente 1195  $\text{cm}^{-1}$  o aproximadamente 1445  $\text{cm}^{-1}$ , una temperatura de transición vítrea de aproximadamente 40 °C, o una combinación de los mismos.

30 Se puede usar un polímero de polivinilpirrolidona para formar una dispersión sólida con tosilato de glicopirrolato, por ejemplo, en una proporción de aproximadamente 1 a 1 del polímero a glicopirrolato en peso o una proporción de aproximadamente 8 a 1 en peso. Un ejemplo de dicha preparación se puede encontrar en los ejemplos 24, 25 y 26. Las figuras 32a, 32b y 32c son espectros infrarrojos superpuestos de regiones del espectro que muestran diferencias entre la dispersión y las partes de componente para el ejemplo 24. Por ejemplo, hay picos a aproximadamente 1283  $\text{cm}^{-1}$  y 1651  $\text{cm}^{-1}$  en el espectro de tosilato de glicopirrolato y picos a aproximadamente 1294  $\text{cm}^{-1}$ , aproximadamente 1465  $\text{cm}^{-1}$ , y aproximadamente 1641  $\text{cm}^{-1}$  en el espectro de polivinilpirrolidona del ejemplo 24. Por comparación en el espectro de dispersión sólida, los picos se producen a aproximadamente 1288  $\text{cm}^{-1}$ , aproximadamente 1461  $\text{cm}^{-1}$  y aproximadamente 1664  $\text{cm}^{-1}$ , lo que indica que el material no es una mezcla física. Además, la dispersión muestra un pico a aproximadamente 1438  $\text{cm}^{-1}$ , que no tiene picos equivalentes ni en el polímero ni en el tosilato de glicopirrolato. Además, la figura 33 indica una dispersión sólida que muestra una temperatura de transición vítrea única a aproximadamente 38 °C para la dispersión del ejemplo 24. La dispersión 8:1 del ejemplo 25 muestra una temperatura de transición vítrea única de aproximadamente 26 °C como se ve en la figura 34.

45 La dispersión sólida 1:1 que usa la polivinilpirrolidona del ejemplo 24 se puede caracterizar por su espectro infrarrojo, temperatura de transición vítrea, o ambos. Por ejemplo, se puede caracterizar por uno o más picos en el espectro infrarrojo a 1288  $\text{cm}^{-1}$ , aproximadamente 1461  $\text{cm}^{-1}$ , aproximadamente 1664  $\text{cm}^{-1}$ , o aproximadamente 1438  $\text{cm}^{-1}$ , una temperatura de transición vítrea de aproximadamente 38 °C, o una combinación de los mismos. La dispersión sólida 8:1 que usa el polímero del ejemplo 25 se puede caracterizar por una temperatura de transición vítrea de aproximadamente 26 °C.

50 La polivinilpirrolidona del ejemplo 26 se usó para preparar aproximadamente dispersión sólida 1 a 1 de polivinilpirrolidona en tosilato de glicopirrolato. La figura 32d es un espectro infrarrojo superpuesto de una región del espectro que muestra las diferencias entre la dispersión y las partes de componente. Por ejemplo, hay un pico a aproximadamente 1650  $\text{cm}^{-1}$  en el espectro de tosilato de glicopirrolato y un pico a aproximadamente 1658  $\text{cm}^{-1}$  en el espectro de polivinilpirrolidona. En comparación, en el espectro de dispersión sólida, aparece un solo pico a aproximadamente 1664  $\text{cm}^{-1}$ , lo que indica que el material no es una mezcla física. Esto se confirma con la figura 35, que muestra una temperatura de transición vítrea única a aproximadamente 36 °C.

60 La dispersión sólida 1:1 de un polímero de polivinilpirrolidona del ejemplo 26 y tosilato de glicopirrolato se puede caracterizar por su espectro infrarrojo, temperatura de transición vítrea o ambos. Por ejemplo, la dispersión sólida se puede caracterizar por un pico a aproximadamente 1664  $\text{cm}^{-1}$ , una temperatura de transición vítrea de aproximadamente 36 °C, o ambas.

65 Se puede usar un copolímero de vinilpirrolidona - acetato de vinilo para formar una dispersión sólida con tosilato de glicopirrolato, por ejemplo, en una proporción de aproximadamente 1 a 1 de un compuesto del copolímero a glicopirrolato en peso. Un ejemplo de dicha preparación se puede encontrar en el ejemplo 27. Las figuras 36a, 36b y

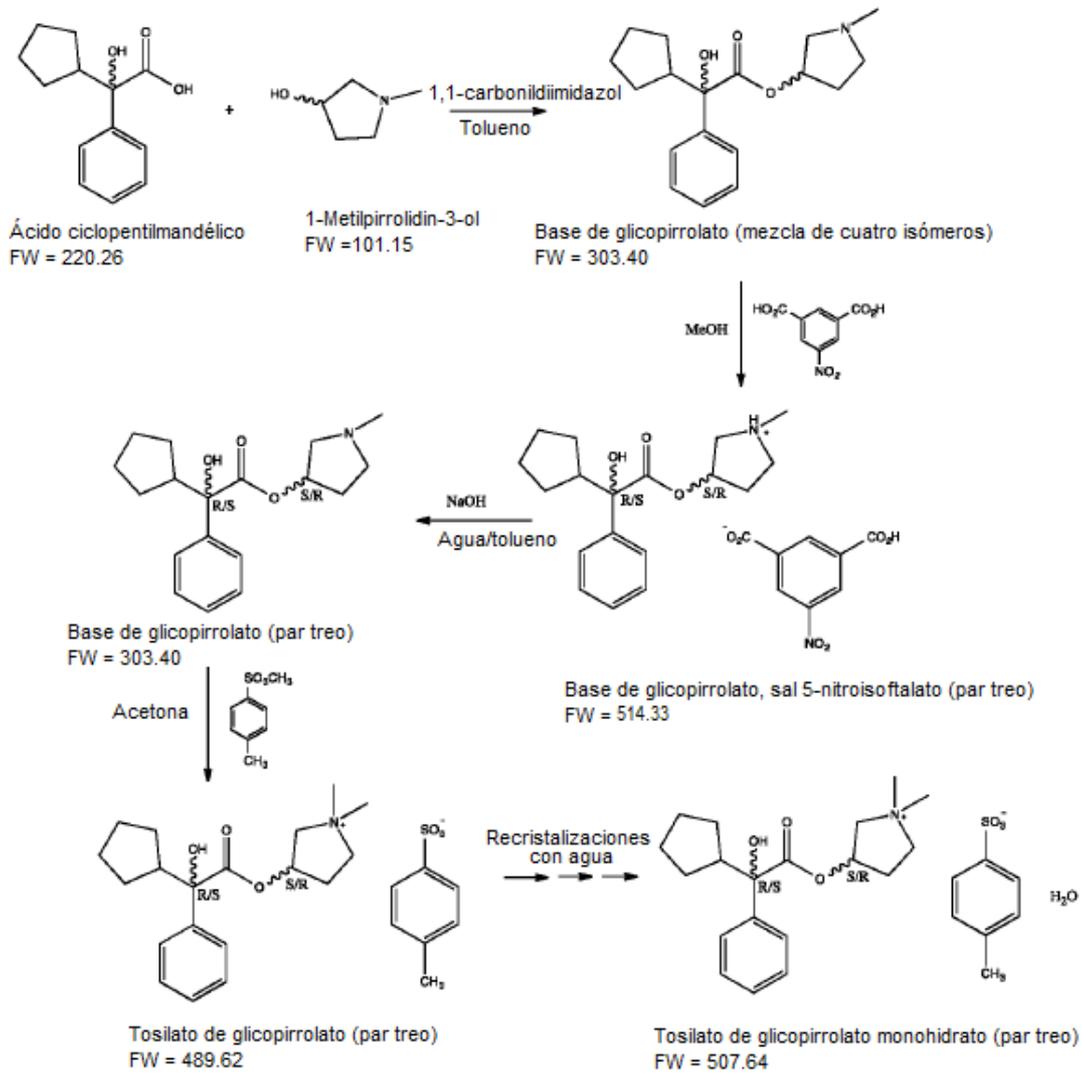
36c son espectros infrarrojos superpuestos de regiones del espectro que muestran diferencias entre la dispersión y las partes de componente. Por ejemplo, hay picos a aproximadamente  $1381\text{ cm}^{-1}$ ,  $1300\text{ cm}^{-1}$ ,  $1283\text{ cm}^{-1}$  y  $1651\text{ cm}^{-1}$  en el espectro de tosilato de glicopirrolato y picos a aproximadamente  $1377\text{ cm}^{-1}$ ,  $1293\text{ cm}^{-1}$  y  $1641\text{ cm}^{-1}$  en el espectro del copolímero. En comparación, en el espectro de dispersión sólida, aparece un solo pico a aproximadamente  $1371\text{ cm}^{-1}$ ,  $1287\text{ cm}^{-1}$  y  $1673\text{ cm}^{-1}$  respectivamente, lo que indica que el material no es una mezcla física. Esto se confirma con la figura 37, que muestra una temperatura de transición vítrea a aproximadamente  $64\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

La dispersión 1:1 sólida de un compuesto de un copolímero de vinilpirrolidona - acetato de vinilo y tosilato de glicopirrolato se puede caracterizar por su espectro infrarrojo, temperatura de transición vítrea o ambos. Por ejemplo, una dispersión sólida 1:1 de tosilato de glicopirrolato de vinilpirrolidona - acetato de vinilo se puede caracterizar por uno o más picos a aproximadamente  $1371\text{ cm}^{-1}$ ,  $1287$  y  $1673\text{ cm}^{-1}$ , una temperatura de transición vítrea de aproximadamente  $64\text{ }^{\circ}\text{C}$ , o una combinación de los mismos.

El tosilato de glicopirrolato treo se puede preparar mediante el tratamiento del ácido ciclopentilmandelico racémico con 1-metilpirrolidin-3-ol racémico y 1,1' carbonildiimidazol en un solvente apropiado, tal como un solvente orgánico, para formar una base de glicopirrolato; tratamiento de la base de glicopirrolato en un solvente apropiado, tal como un alcohol, con un ácido de resolución para formar una sal de glicopirrolato treo; tratamiento de la sal de la sal de glicopirrolato treo con una base apropiada en un solvente apropiado, tal como una mezcla de solventes orgánicos y agua, para formar una base de glicopirrolato treo; y el tratamiento de la base de glicopirrolato treo con éster metílico del ácido p-toluensulfónico, también conocido como tosilato de metilo o 4-bencenosulfonato de metilo en un solvente apropiado, tal como un solvente orgánico, para formar tosilato de glicopirrolato treo. El tratamiento posterior como se describe en este documento se puede usar para preparar, por ejemplo, las formas C, D, D deshidratada o el tosilato de glicopirrolato amorfo. En el caso de la forma D, tal tratamiento adicional puede incluir la recristalización en agua. Se debe tener cuidado al trabajar con compuestos de tosilato, ya que se sabe en la técnica que los ácidos arilsulfónicos, por ejemplo, el ácido tosílico, pueden reaccionar con los alcoholes para formar ésteres de sulfonato, que son agentes alquilantes. Además, el equilibrio de la reacción se desplaza tan sorprendentemente de manera significativa hacia el anión tosilato disociado que, incluso después de agregar una cantidad tan baja como  $1\text{ ppm}$  de tosilato de etilo en una formulación de tosilato de glicopirrolato treo al 3%, los niveles de tosilato de etilo disminuyen con el tiempo en condiciones de estabilidad a largo plazo ( $25\text{ }^{\circ}\text{C}/60\%$  de humedad relativa) y aceleradas ( $40\text{ }^{\circ}\text{C}/75\%$  de humedad relativa) y ya no son detectables a las pocas semanas del refuerzo.

Los solventes apropiados para la preparación de la base de glicopirrolato incluyen aquellos en los que el ácido ciclopentilmandelico, 1-metilpirrolidin-3-ol y 1,1' carbonildiimidazol son solubles tales como el tolueno. El ácido de resolución se elige de modo que se forme la base de glicopirrolato, que es una mezcla de cuatro isómeros, cuando se trata con el ácido de resolución da como resultado una sal que produce sustancialmente el par treo de isómeros. El ácido de resolución se puede disolver en solventes tales como un alcohol, siendo un ejemplo el metanol. Esta reacción se basa en las diferentes solubilidades de las sales producidas. Uno de estos ácidos de resolución es el ácido 5-nitroisoftálico y se puede disolver en metanol. Las bases apropiadas para formar la base de glicopirrolato treo a partir de la sal de la base de glicopirrolato treo y el ácido de resolución incluyen hidróxidos tales como hidróxido de sodio y tal tratamiento se puede realizar en una mezcla de, por ejemplo, tolueno y agua. El tratamiento de la base resultante con éster metílico del ácido p-toluensulfónico da como resultado el tosilato de glicopirrolato treo deseado. Los solventes apropiados incluyen acetona y acetato de etilo. Las recristalizaciones en agua se pueden usar para formar la forma D de monohidrato de tosilato de glicopirrolato. En algunas realizaciones, la siembra con la forma D puede ayudar en la formación de la forma D. La forma D puede luego secarse en algunas realizaciones de la divulgación. Un esquema general para la síntesis de tosilato de glicopirrolato treo se puede encontrar en el esquema 1 que muestra la formación definitiva de la forma D.

Esquema 1- diagrama de flujo de la síntesis del tosilato de glicopirrolato



En otra realización, la presente invención proporciona tosilato de glicopirrolato treo en un tópicos que no es una solución tal como un ungüento o una crema. Un ejemplo de tal crema sería la crema de cetomacrogol. En otra realización, el tópicos es un gel.

5 En una realización, el tópicos comprende tosilato de glicopirrolato treo. En algunas de estas realizaciones, el tópicos comprende además soluciones reguladoras y/o puede estar en una solución acuosa. Cuando se utilizan soluciones reguladoras, dichas soluciones reguladoras pueden ser, por ejemplo, ácido cítrico y citrato de sodio. El tópicos regulado puede comprender además un alcohol tal como etanol.

10 En otra realización, la presente invención proporciona una solución acuosa farmacéuticamente aceptable que comprende tosilato de glicopirrolato treo o un solvato del mismo y uno o más aditivos farmacéuticamente aceptables. Tales aditivos pueden incluir tales cosolventes tales como etanol y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

15 En otra realización, la solución farmacéuticamente aceptable que comprende tosilato de glicopirrolato treo o un solvato del mismo es acuosa y además comprende una o más soluciones reguladoras. Los ejemplos de soluciones reguladoras incluyen, pero no se limitan a, ácido cítrico y citrato de sodio dihidrato. El ácido cítrico incluye ácido cítrico anhidro. La solución también puede contener uno o más alcoholes tales como etanol. El etanol deshidratado es un alcohol que se puede usar. En una realización de la invención, la solución acuosa farmacéuticamente aceptable que comprende tosilato de glicopirrolato comprende aproximadamente 0.15% en peso de ácido cítrico

20

anhidro, aproximadamente 0.06% de citrato de sodio dihidratado en peso, entre aproximadamente 57 y aproximadamente 59.5% en peso de etanol deshidratado, y entre aproximadamente 1% y aproximadamente 6% en peso de tosilato de glicopirrolato.

5 En otra realización más, el tópico se prepara para formar una película. En tales realizaciones, se usa un agente aglutinante. Los ejemplos de agentes aglutinantes incluyen povidonas tales como povidona K90. Tales soluciones formadoras de película comprenden además uno o más agentes formadores de película. Los ejemplos de agentes formadores de película incluyen ésteres butílicos de un copolímero de copolímero polivinilmetiléter/anhídrido de ácido maleico. Un ejemplo de dicho agente formador de película es el copolímero de éster butílico Gantrez™ ES-425.

10 En otra realización más, la solución acuosa farmacéuticamente aceptable se prepara para que sea una formación de película. En tales realizaciones, se usa un agente aglutinante. Los ejemplos de agentes aglutinantes incluyen povidonas tales como povidona K90. Tales soluciones formadoras de película comprenden además uno o más agentes formadores de película. Los ejemplos de agentes formadores de película incluyen ésteres butílicos de un copolímero polivinilmetiléter/anhídrido de ácido maleico. Un ejemplo de dicho agente formador de película es el copolímero de éster butílico Gantrez™ ES-425.

15 En algunas realizaciones, la solución farmacéuticamente aceptable se absorbe sobre un portador. Por ejemplo, dicho portador puede ser una almohadilla tal como una almohadilla absorbente o una toallita no tejida apropiado para contener dicha solución cuando está almacenada, así como para la aplicación de la solución a las áreas deseadas de la piel.

20 Según la presente invención, la almohadilla absorbente se puede basar en tela de algodón o tela no de algodón. En una realización, la almohadilla absorbente se basa en tela no tejida sintética, tal como tela de rayón y polipropileno no tejida. En una realización, la almohadilla absorbente es una almohadilla de rayón y polipropileno 75:25.

25 En algunas realizaciones, el material de la almohadilla absorbente comprende polipropileno. En otras realizaciones, la almohadilla absorbente es sustancialmente todo polipropileno y en otras, la almohadilla es 100% polipropileno. Dichas almohadillas pueden ser de tela no tejida con las siguientes características:

Tabla 7 Propiedades de la almohadilla

Propiedad física	Características
Peso básico	1.231-1.254 onzas/yarda <sup>2</sup>
Dirección de la máquina agarre de tracción	15.495-18.862 lbf (libras-fuerza)
Agarre de tracción de dirección transversal	14.425-16.190 lbf
Denier de fibra	2.443-2.569 dpf (denier por filamento)

35 El pH de un tópico tal como una solución de tosilato de glicopirrolato, absorbido en una almohadilla está entre 3.5 y 5.5 y con frecuencia entre aproximadamente 4.0 y 5.0, incluyendo aproximadamente 4 a 4.7 y aproximadamente 4.1 a 4.6. Para un tópico de monohidrato tosilato de glicopirrolato, tales como para una almohadilla, la cantidad de solución de monohidrato de tosilato de glioxirrolato usada en una almohadilla por lo general estar entre aproximadamente 2 g y 4 g incluyendo aproximadamente 2.8 g u otras cantidades farmacéuticamente aceptables.

40 Un tópico tal como una solución puede contener porcentajes en peso variable de tosilato de glicopirrolato tales como tosilato de glicopirrolato monohidrato. En algunas realizaciones, el porcentaje en peso del tosilato de glicopirrolato, tal como el monohidrato de tosilato de glicopirrolato, está entre aproximadamente 1% y aproximadamente 4%, incluyendo entre 1.25% y aproximadamente 4%, incluyendo entre 2.5% y 3.75% e incluyendo cada uno de aproximadamente 1.25 %, 2.5% y aproximadamente 3.75%. Los porcentajes en peso de tosilato de glicopirrolato, incluido el monohidrato de tosilato de glicopirrolato, también se pueden expresar en porcentaje de peso de glicopirronio solamente. Para estos porcentajes en peso, los porcentajes en peso pueden variar entre aproximadamente el 0.6% y aproximadamente el 3.2%, incluyendo entre aproximadamente el 1.6% y aproximadamente el 2.4% e incluyendo cada uno de aproximadamente el 0.6%, 1.6% y aproximadamente el 2.4%. Estos pesos se convierten fácilmente en porcentajes en peso de la forma D. Por ejemplo, el 1.6% del ion glicopirronio se traduce en el 2.5% de la forma D. El tosilato de glicopirrolato en cualquiera de las realizaciones en la que se absorben en las almohadillas o están contenidos o comprendidos dentro de los otros tópicos pueden ser tosilato de glicopirrolato treó. Los tópicos, tales como la almohadilla absorbente que contiene una solución farmacéuticamente aceptable, se pueden aplicar al área del cuerpo que se va a tratar.

55 Los procedimientos de preparación de soluciones acuosas de tosilato de glicopirrolato incluyen el tratamiento de tosilato de glicopirrolato sólido en solución con agua para disolver el tosilato de glicopirrolato sólido en solución. También se puede añadir uno o más soluciones reguladoras y/o alcohol a la solución. La solución así obtenida

puede humedecerse luego sobre una almohadilla absorbente de modo que una cantidad farmacéuticamente aceptable de tosilato de glicopirrolato se haya absorbido sobre la almohadilla. El alcohol puede ser etanol tal como etanol deshidratado. Las soluciones reguladoras pueden ser ácido cítrico y citrato de sodio. En algunas realizaciones de la divulgación, el tosilato de glicopirrolato o un solvato que se va a disolver está en forma cristalina. Los ejemplos de tales formas cristalinas incluyen la forma C o la forma D. En algunas realizaciones, el tosilato de glicopirrolato o un solvato del mismo está en una forma amorfa de rayos X. En otras realizaciones, se proporcionan almohadillas que contienen una solución acuosa farmacéuticamente aceptable de tosilato de glicopirrolato fabricada mediante tales procedimientos. La humectación se puede hacer mientras la almohadilla está en una bolsa. En muchas realizaciones, la bolsa se sella térmicamente después de la humectación. Un material de bolsa típico es el laminado que contiene papel de aluminio como una capa. El tosilato de glicopirrolato de los procedimientos en este documento puede ser tosilato de glicopirrolato treo.

En otra realización de la divulgación, se puede preparar una solución acuosa farmacéuticamente aceptable de tosilato de glicopirrolato disolviendo tosilato de glicopirrolato en una mezcla de agua con etanol. Se pueden añadir uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables antes o después de la adición del tosilato de glicopirrolato o un solvato del mismo y el solvente acuoso. Dicho tosilato de glicopirrolato puede ser tosilato de glicopirrolato treo.

La solución farmacéuticamente aceptable de tosilato de glicopirrolato o un solvato del mismo es terapéuticamente útil. Por ejemplo, la solución farmacéuticamente aceptable se puede usar para tratar la hiperhidrosis o reducir la sudoración en los mamíferos. La solución farmacéuticamente aceptable se aplica por lo general desde una almohadilla en la que se absorbe la solución. En una realización, la presente divulgación describe un método para tratar la hiperhidrosis en un mamífero mediante la administración por vía tópica a la piel del mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de una solución farmacéuticamente aceptable de tosilato de glicopirrolato o un solvato del mismo. En una realización, el mamífero es un humano. La solución farmacéuticamente aceptable se puede aplicar a una o varias áreas o incluso a todo el cuerpo, incluyendo, pero no se limitan a, las manos, por ejemplo, las palmas; axilas; pies, por ejemplo, plantas del pie; ingle; cara, por ejemplo, mejillas y frente; y tronco, por ejemplo, espalda y abdomen, o cuero cabelludo. En algunas realizaciones, los métodos de tratamiento de la hiperhidrosis axilar primaria con tosilato de glicopirrolato o un solvato del mismo que comprende administrar por vía tópica una cantidad terapéuticamente eficaz de una solución acuosa de tosilato de glicopirrolato a la piel de un mamífero que la necesite. En muchas realizaciones, dicha administración puede ser con una almohadilla absorbente. En otras realizaciones, se proporcionan métodos de tratamiento de la hiperhidrosis palmar o plantar con tosilato de glicopirrolato o un solvato del mismo. La dosificación de tosilato de glicopirrolato puede ser diaria. Dicha solución farmacéuticamente aceptable de tosilato de glicopirrolato puede ser tosilato de glicopirrolato treo.

Técnicas instrumentales utilizadas en los ejemplos

Difracción de rayos X en polvo (XRPD)

Difracción de rayos X en polvo (XRPD) - Geometría de reflexión

Los patrones de XRPD se recolectaron con un difractómetro PANalytical X'Pert PRO MPD usando un haz incidente de radiación Cu  $K\alpha$  producido usando una fuente larga de foco fino y un filtro de níquel. El difractómetro se configuró usando la geometría simétrica de Bragg-Brentano. Antes del análisis, se analizó una muestra de silicón (NIST SRM 640d) para verificar que la posición observada del pico de Si 111 coincide con la posición certificada por el NIST. Se preparó una muestra de la muestra como una capa delgada y circular centrada en un sustrato de fondo de silicio cero. Se usaron ranuras de descontaminación (SS) para minimizar el fondo generado por el aire. Las ranuras de Soller para los haces incidentes y difractados se usaron para minimizar el ensanchamiento de la divergencia axial. Los patrones de difracción se recolectaron usando un detector sensible a la posición de escaneo (X'Celerator) ubicado a 240 mm de la muestra y el software Data Collector v. 2.2b. Los parámetros de adquisición de datos para cada patrón fueron: tubo de rayos X de Cu (1.54059Å), voltaje de 45 kV, amperaje de 40 mA, rango de escaneo de 3.50 - 40.00 °2 $\theta$ , tamaño de etapa 0.017 o 0.08 °2 $\theta$ , tiempo de recolección 1835 - 1947 s, velocidad de escaneo 1.1 o 1.2 °/min, ranura de divergencia (DS) de 1/8 °, ranura de descontaminación (SS) de haz incidente de 1/4 °, tiempo de revolución nula 0.0.

Difracción de rayos X en polvo (XRPD) - Geometría de transmisión

Los patrones de XRPD se recolectaron con un difractómetro PANalytical X'Pert PRO MPD usando un haz incidente de radiación de Cu producido usando una fuente Optix larga y de foco fino. Se usó un espejo multicapa graduado elípticamente para enfocar los rayos X Cu  $K\alpha$  a través de la muestra y sobre el detector. Antes del análisis, se analizó una muestra de silicón (NIST SRM 640d) para verificar que la posición observada del pico de Si 111 coincide con la posición certificada por el NIST. Una muestra de la muestra se colocó entre películas de 3  $\mu$ m de espesor y se analizó en la geometría de transmisión. Para minimizar el fondo generado por el aire, se usaron una parada del haz, una extensión corta antidispersión y un borde de cuchilla antidispersión. Las ranuras de Soller para los haces incidentes y difractados se usaron para minimizar el ensanchamiento de la divergencia axial. Los patrones de difracción se recolectaron usando un detector sensible a la posición de escaneo (X'Celerator) ubicado a 240 mm de la muestra y el software Data Collector v. 2.2b. Los parámetros de adquisición de datos para cada patrón fueron:

tubo de rayos X de Cu (1.54059Å), voltaje de 45 kV, amperaje de 40 mA, rango de escaneo de 1.0 - 39.99 °2θ, tamaño de etapa 0.017 °2θ, tiempo de recolección 717 - 721 s, velocidad de escaneo 3.3 o 3.2 °/min, ranura de divergencia (DS) de 1/2 °, ranura de descontaminación (SS) de haz incidente, tiempo de revolución nula 1.0.

#### 5 Difracción de polvo de rayos X de temperatura variable (VT-XRPD)

Los patrones de XRPD se recolectaron con un difractor PANalytical X'Pert PRO MPD usando un haz incidente de radiación Cu K $\alpha$  producido usando una fuente larga de foco fino y un filtro de níquel. El difractor se configuró usando la geometría simétrica de Bragg-Brentano. Los datos se recogieron y analizaron usando el software Data Collector v. 2.2b. Antes del análisis, se analizó una muestra de silicón (NIST SRM 640d) para verificar la posición del pico de Si 111. Una muestra de la muestra se empaquetó en un pozo de cobre recubierto de níquel. Se usaron ranuras anticontaminantes (SS) para minimizar el fondo generado por la dispersión del aire. Las ranuras de Soller para los haces incidentes y difractados se usaron para minimizar el ensanchamiento de la divergencia axial. Los patrones de difracción se recolectaron usando un detector sensible a la posición de escaneo (X'Celerator) ubicado a 240 mm de la muestra. Los parámetros de adquisición de datos para cada patrón fueron: tubo de rayos X de Cu (1.54059Å), voltaje de 45 kV, amperaje de 40 mA, rango de escaneo de 3.50 - 26.00 °2θ, tamaño de etapa 0.008 °2θ, tiempo de recolección 1869 s, velocidad de escaneo 0.7 °/min, ranura de divergencia (DS) de 1/8 °, ranura de descontaminación (SS) de haz incidente 1/4°, tiempo de revolución nula 0.0.

20 Se usó una etapa Anton Paar TTK 450 para recoger los patrones de XRPD in situ a temperaturas no ambientales. La muestra se calentó con un calentador de resistencia ubicado directamente debajo del soporte de la muestra, y la temperatura se controló con un sensor de resistencia de platino 100 ubicado directamente debajo de la muestra. La alimentación del calentador fue suministrada y controlada por un Anton Paar TCU 100 interconectado con el recopilador de datos.

#### 25 Espectroscopia infrarroja (IR)

Los espectros IR se adquirieron en el espectrofotómetro de infrarrojo de transformada de Fourier Nicolet 6700 (FT-IR) (Thermo Nicolet) equipado con una fuente de IR medio/lejano Ever-Glo, un divisor de haz de bromuro de potasio (KBr) de rango extendido y un detector sulfato de triglicina deuterado (DTGS). La verificación de la longitud de onda se realizó usando NIST SRM 1921b (poliestireno). Se utilizó un accesorio de reflectancia total atenuada (ATR) (Thunderdome™, Thermo Spectra-Tech), con un cristal de germanio (Ge) para la adquisición de datos. Cada espectro representa 256 exploraciones coañadidas recolectadas a una resolución espectral de 2 cm<sup>-1</sup>. Se adquirió un conjunto de datos de fondo con un cristal Ge limpio. Se obtuvo un espectro de Log 1/R (R = reflectancia) tomando una proporción de estos dos conjuntos de datos entre sí.

#### Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

40 La DSC se realizó usando un calorímetro de barrido diferencial TA Instruments 2920. La calibración de la temperatura se realizó usando indio metal trazable por NIST. La muestra se colocó en una bandeja de aluminio DSC, se cubrió con una tapa y el peso se registró con precisión. Se colocó una bandeja de aluminio pesada configurada como bandeja de muestra en el lado de referencia de la celda. Los datos de DSC modulados (ver, por ejemplo, la figura 23) se obtuvieron en un calorímetro de barrido diferencial TA Instruments Q2000 equipado con un sistema de enfriamiento refrigerado (RCS). La calibración de la temperatura se realizó usando metal indio trazable por NIST. La muestra se colocó en una bandeja de aluminio DSC, y el peso se registró con precisión. La bandeja se cubrió con una tapa perforada con un orificio láser, y la tapa se cerró herméticamente. Una bandeja de aluminio prensada y pesada se colocó en el lado de referencia de la celda. Los datos se obtuvieron usando una amplitud de modulación de  $\pm 1$  °C y un período de 60 segundos con una velocidad de calentamiento subyacente de 2 °C/minuto de -50 a 220 °C. Las temperaturas de transición vítrea informadas se obtienen a partir del punto de inflexión del cambio escalonado en la curva de flujo de calor inverso frente a temperatura.

#### Resonancia magnética nuclear de protones (1H RMN)

55 Los espectros de RMN en solución se adquirieron con un espectrómetro Varian UNITYINOVA-400. Las muestras se prepararon disolviendo una pequeña cantidad de muestra en DMSO-d6 que contenía TMS.

#### Refinamiento de Pawley

60 La indexación y el posterior refinamiento de Pawley proporcionan la determinación más precisa del volumen de la celda unitaria y los parámetros de la celda a partir de los datos de XRPD. Estos cálculos se realizaron usando TOPAS 4.2, 2009, Bruker AXS GmbH, Karlsruhe, Alemania. El fondo fue modelado usando un polinomio de Chebychev de 3er orden. La forma de pico se modeló usando una ampliación de tamaño de cristalita de Lorentzian y la divergencia axial se modeló usando el modelo axial completo. Se permitió que las posiciones de pico variaran ajustando los parámetros de celda unitaria. Patrón completo de refinamiento de Pawley se realizó en todos los parámetros simultáneamente a una convergencia de 0.001 en  $\chi^2$ .

## Análisis termogravimétrico (TGA)

Los análisis de TG se realizaron usando un analizador termogravimétrico TA Instruments 2950. La calibración de la temperatura se realizó usando níquel y Alumel™. Cada muestra se colocó en una bandeja de aluminio y se insertó en el horno TG. El horno se calentó bajo una purga de nitrógeno. Los parámetros de adquisición de datos se muestran sobre cada termograma en la sección de datos de este informe. El código del método en el termograma es una abreviatura de la temperatura inicial y final, así como la velocidad de calentamiento; por ejemplo, 25-350-10 significa "desde 25 a 350 °C, a 10 °C/min".

## 10 Ejemplos

### Ejemplo 1 – Selección de sal

Se seleccionaron catorce sales; sin embargo, solo se aislaron y caracterizaron con éxito seis sales de glicopirrolato: acetato, benzoato, edisilato, oxalato, hidrogenosulfato y tosilato. Estas sales se formaron mediante (1) reacción de bromuro de glicopirrolato con sales de plata de los formadores de sal, o (2) reacción de acetato de glicopirrolato con ácidos formadores de sal.

### 20 Ejemplo 2 - Benzoato de glicopirrolato

La sal de benzoato de glicopirrolato se preparó solo una vez usando la ruta (1) del ejemplo 1. Se generó benzoato de glicopirrolato al hacer reaccionar soluciones acuosas saturadas de cada bromuro de glicopirrolato con benzoato de plata a aproximadamente 92 °C, seguido de filtración y posterior liofilización de licor madre. El material se recristalizó luego en acetona/MTBE (1/2, vol/vol) y se sometió a sonicación para formar sólidos cristalinos de color blanco. Un patrón de XRPD asociado con este material se encuentra en la figura 12. La RMN de protones mostró la presencia de cantidades equimolares de las especies de glicopirrolato y benzoato, así como agua. El análisis térmico de la muestra mostró una única endoterma con un máximo pico de 79 °C en el termograma de DSC concomitante con una pérdida del 3.5% en peso entre 25 y 80 °C en la traza de TG. La pérdida de peso fue equivalente a aproximadamente un mol de agua, lo que indica la formación de un monohidrato.

### 30 Ejemplo 3 - Edisilato de di-glicopirrolato

Se formó sal edisilato de di-glicopirrolato usando el procedimiento (2) del ejemplo 1. Se añadió un segundo equivalente molar de acetato de glicopirrolato a la mezcla de reacción de acetato de glicopirrolato y una cantidad menor de acetato de plata y un equivalente molar de ácido 1,2-etanodisulfónico en acetato de etilo/isopropanol (83/17, vol/vol). La mezcla se agitó durante aproximadamente cinco minutos antes de aislar los sólidos de color gris resultantes y se secó al vacío a temperatura ambiente durante un día. Los sólidos secados fueron cristalinos con una cantidad menor de acetato de plata por XRPD (Figura 14). El patrón XRPD se indexó con éxito, lo que indicaba que el material estaba compuesto de una sola fase cristalina. La espectroscopia de RMN de protón confirmó la presencia de dos moles de glicopirrolato por mol de edisilato y agua. El análisis térmico de la muestra mostró una pérdida del 3.8% en peso entre 25 y 95 °C en la traza de TG y una endoterma con un pico máximo de 103 °C en el termograma de DSC. La pérdida de masa equivale a aproximadamente dos moles de agua que indican un dihidrato.

### 45 Ejemplo 4 - oxalato de glicopirrolato

El oxalato de glicopirrolato se preparó usando el procedimiento (2) del ejemplo 1. Se disolvieron cantidades equimolares de ácido oxálico y acetato de glicopirrolato en metanol, luego se evaporaron rápidamente y se secaron al vacío. El material vítreo, semejante a un gel, se recristalizó mediante suspensión en acetato de etilo para producir sólidos grises que luego se secaron al vacío antes del análisis por XRPD y espectroscopia de RMN de protones. El patrón de XRPD se puede encontrar en la figura 16.

### 50 Ejemplo 5 - Hidrogenosulfato de glicopirrolato

El hidrogenosulfato de glicopirrolato se preparó como una mezcla con una cantidad traza de sulfato de plata usando el procedimiento (2) del ejemplo 1. Se agitaron cantidades equimolares de acetato de glicopirrolato y ácido sulfúrico en acetato de etilo anhidro durante aproximadamente un día antes de que el material resultante se aisló y secado al vacío. Los sólidos se caracterizaron por XRPD, espectroscopia de RMN de protones, técnicas térmicas y análisis elementales. El patrón XRPD era único y contenía una cantidad traza de sulfato de plata (Figura 17). El patrón de XRPD se indexó con éxito, excepto por el pico de sulfato de plata en 28.35 °2θ, lo que indica que la sal de hidrogenosulfato de glicopirrolato estaba compuesta de una sola fase cristalina. El sulfato de plata probablemente se formó a partir del acetato de plata presente en el material de partida acetato de glicopirrolato. El espectro de RMN fue consistente con una proporción 1:1 de un glicopirrolato e hidrogenosulfato. El análisis térmico mostró una importante endoterma aguda con un pico máximo a 160 °C y una segunda endoterma con un pico máximo a 169 °C y una pérdida de peso insignificante de 0.2% en peso entre 25 y 180 °C. El análisis elemental confirmó la estequiometría de la sal anhidra.

## Ejemplo 6 - Tosilato de glicopirrolato

En un cuarto oscuro, se disolvió tosilato de plata (3.5 g) en agua (~100 mL) por sonicación. La solución se calentó a aproximadamente 40 °C y se añadió agua adicional (~15 mL). Se añadió una cantidad equimolar de bromuro de glicopirrolato (5 g) (mezcla de diastereómeros R, S y S, R) e inmediatamente dio como resultado un precipitado de color amarillo. La lechada se agitó a aproximadamente 40 °C, durante la noche, y luego se enfrió lentamente mientras se agitaba a temperatura ambiente. A temperatura ambiente, los sólidos se filtraron al vacío y la torta húmeda se lavó tres veces con aproximadamente 10 mL de agua. El licor madre se recolectó y filtró dos veces a través de un filtro de nylon de 0.2 µm con microfibra de vidrio (GMF). Se observó una solución transparente después de la filtración y se liofilizó a aproximadamente -50 °C. Después de 6 días, se observó una mezcla de sólidos vítreos de color blanco, con forma de aguja y ligeramente pegajosos. Se añadió tolueno (~20 mL) y la lechada se sometió a sonicación brevemente y luego se agitó a temperatura ambiente. Se añadió tolueno adicional (~80 mL) para agitar más fácilmente, y la mezcla se dejó reposar en condiciones ambientales durante 1 día. Los sólidos de tosilato de glicopirrolato se recogieron mediante filtración al vacío y secado al vacío a temperatura ambiente durante 1 día.

## Ejemplo 7 - Preparación de tosilato de glicopirrolato

Se preparó una lechada de cantidades equimolares de acetato de glicopirrolato y ácido p-toluensulfónico en isopropanol (1 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente. Se añadió isopropanol adicional (0.5 mL) para mejorar la agitación, y la mezcla se agitó durante la noche. Los sólidos de tosilato de glicopirrolato se aislaron por filtración al vacío y se analizaron.

## Ejemplo 8 - Preparación de la forma D del tosilato de glicopirrolato

El tosilato de glicopirrolato (1.0569 g) preparado a partir del ejemplo 6 se disolvió en 4 mL de ACN/H<sub>2</sub>O (50/50 vol/vol) por sonicación. La solución se filtró a través de un filtro de nailon de 0.2 µm en un vial limpio. Se dejó evaporar parcialmente el solvente de un vial abierto en condiciones ambientales. Posteriormente se realizó una evaporación adicional bajo un flujo de gas nitrógeno. Se obtuvo un gel que se secó al vacío a 40 °C, durante 1 día. Se añadió tolueno (5 mL) y la mezcla se trató con ultrasonidos durante aproximadamente 10 minutos, lo que provocó la precipitación de sólidos de color blanco. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 día. Los sólidos se aislaron por filtración al vacío y la torta húmeda se lavó con aproximadamente 10 mL de tolueno. Los sólidos se secaron al vacío a temperatura ambiente durante 1 día. Después del secado al vacío, los sólidos se colocaron en un vial que permaneció sin tapar y se colocó dentro de una cámara de humedad relativa (~97%). La cámara se colocó dentro de un horno a 41 °C. Después de 6 días, los sólidos se analizaron por XRPD mostrando la forma D.

## Ejemplo 9 - Preparación de un solo cristal de la forma D

El tosilato de glicopirrolato (54.9 mg) preparado a partir del ejemplo 6 se disolvió en EtOAc/DMF (87/13 vol/vol) a aproximadamente 55 °C a 24 mg/ml. La solución se filtró en caliente a través de un filtro de nailon de 0.2 µm en un vial precalentado. El vial que contenía la solución se colocó primero en un baño de hielo seco/acetona y luego en un congelador (aproximadamente -25 a -10 °C). Después de 3 días, la solución se recalentó a aproximadamente 50 °C y se añadió EtOAc adicional para 96/4 EtOAc/DMF (vol/vol) a 7 mg/ml. La solución se retiró rápidamente de la temperatura elevada y se colocó en el congelador. Los sólidos se aislaron decantando el solvente y secando los sólidos en condiciones ambientales.

## Recolección de datos de Cristal único

Una parte incolora de C<sub>26</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>7</sub>S [C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>O<sub>3</sub>S, C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O] que tiene dimensiones aproximadas de 0.23 X 0.20 X 0.18 mm, se montó en una fibra en orientación aleatoria. El examen preliminar y la recopilación de datos se realizaron con radiación de Cu K $\alpha$  ( $\lambda$  = 1.54184 Å) en un difractómetro Rigaku Rapid II equipado con óptica confocal. Los refinamientos se realizaron usando SHELX97.

## Ejemplo 10 Preparación de la forma D deshidratada

Una mezcla de sólidos de tosilato de glicopirrolato, incluidas la forma C y la forma D, y una cantidad traza de tosilato de plata se mantuvo sobre P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> a temperatura ambiente durante 18 días. Los sólidos resultantes se componían de una mezcla de la forma D deshidratada con un rastro de tosilato de plata como se muestra en el análisis XRPD.

## Ejemplo 11 - Preparación de la forma C del tosilato de glicopirrolato

La forma D del tosilato de glicopirrolato, que contenía trazas de la forma C y tosilato de plata, se calentó en una etapa Anton Paar TTK 450 y los patrones de XRPD se recolectaron in situ en el rango de 3.5-26 ° (2 $\theta$ ). Todas las etapas de calentamiento fueron a aproximadamente 10 °C/min. La etapa se calentó en etapas incrementales de 20 °C de 25 a 125 °C. En cada etapa, se recogió un patrón de XRPD durante aproximadamente 4 minutos. La etapa se calentó luego a 135°C y se recogió un patrón de XRPD durante aproximadamente 16 minutos y, después de seguir

calentando a 145°C, se recogió un patrón en aproximadamente 31 minutos. La muestra se enfrió posteriormente a 25°C a aproximadamente 24°C/min, después de lo cual se recogió un patrón de XRPD final durante aproximadamente 16 min. El patrón de XRPD de este patrón final se indexó como la forma C.

#### 5 Ejemplo 12 - Preparación de la forma C del tosilato de glicopirrolato

La forma D del tosilato de glicopirrolato del ejemplo 6 se calentó a una temperatura aproximada en el intervalo de 143-149 °C bajo una purga continua de nitrógeno durante aproximadamente 3.3 horas. El vial que contenía los sólidos se tapó, se colocó en un banco de laboratorio y se dejó enfriar a temperatura ambiente. A temperatura ambiente, el vial se colocó en un recipiente que contenía P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. La muestra se preparó para el análisis de XRPD bajo nitrógeno que confirmó la producción de la forma C.

#### Ejemplo 13 - Preparación de la forma C del tosilato de glicopirrolato

15 El tosilato de glicopirrolato (59.5 mg) del ejemplo 6 se disolvió en acetona a aproximadamente 50°C a 27 mg/ml. La solución se filtró en caliente a través de un filtro de nailon de 0.2 µm en un vial precalentado. El vial se tapó y se dejó en la placa caliente, que posteriormente se apagó para permitir que la muestra se enfríe lentamente a temperatura ambiente. A temperatura ambiente, la solución se agitó provocando que precipitaran sólidos de color blanco. Los sólidos se aislaron por filtración al vacío y la torta húmeda se lavó con aproximadamente 2 ml de acetona. El análisis de XRPD dio como resultado la forma C.

#### Ejemplo 14 - Tosilato de glicopirrolato amorfo

25 El tosilato de glicopirrolato del ejemplo 6 se fundió y enfrió repetidamente hasta que la mayoría de los sólidos tuvieron la apariencia de un vidrio por microscopía. El análisis de XRPD indicó que se observó que la muestra "vítrea" era amorfa. Se observó una pérdida de peso del 2.2% por TGA desde 25 a 250 °C del tosilato de glicopirrolato amorfo. El inicio de la temperatura de transición vítrea se midió a 11.6 °C.

#### Ejemplo 15 - Preparación de tosilato de glicopirrolato treo en bruto

30 El ácido ciclopentilmandélico se combina con 1,1'-carbonildiimidazol en tolueno y se calienta y se agita. Se añade N-metil-3-pirrolidinol mientras se agita y se calienta en tolueno. La mezcla de reacción se enfría y se lava con agua purificada. La capa de tolueno aislada se reduce luego a un concentrado de la base de glicopirrolato.

35 El ácido 5-nitroisoftálico (1 eq.) Se disuelve en metanol (20 vol) a temperatura ambiente con agitación moderada. Luego se añade la base de glicopirrolato (1 eq.) obtenida anteriormente. Una vez iniciada la cristalización, la mezcla se agita a temperatura ambiente. Los sólidos se recuperan luego en una centrifugadora de filtración y se lavan con metanol. El producto en bruto se suspende luego en metanol y se agita a aproximadamente 65 °C, durante una hora, luego se enfría a 20 °C y se agita durante 4 horas más. El producto se recupera de nuevo, se lava con metanol, se seca parcialmente y se descarga como glicopirrolato 5-nitroisofalato húmedo. La proporción de pares diastereoméricos treo: eritro es por lo general 96: 4. La base treo-glicopirrolada se obtiene por tratamiento de la sal húmeda de 5-nitroisofalato con hidróxido de sodio acuoso y tolueno.

45 La base de treo-glicopirrolato se disuelve en acetona y se trata con un ligero exceso de metil-p-toluensulfonato. La finalización de la reacción se controla por TLC hasta que la base restante es 2% de NMT. El tosilato de glicopirronio en bruto se recupera y se lava dos veces con acetona. La torta húmeda obtenida se seca al vacío a temperatura elevada.

#### Ejemplo 16 Tosilato de glicopirrolato treo puro

50 El producto del ejemplo 15 se tritura en agua purificada y se recupera y se lava con agua purificada fría. La torta húmeda se disuelve entonces en agua con agitación. La solución obtenida se enfría y se mantiene hasta que comienza la cristalización. A continuación, la mezcla se enfría y agita adicionalmente y el producto se recupera y se lava con agua purificada en frío. El producto se somete luego a una segunda recristalización en condiciones similares. El producto se seca en la bandeja a no más de 40 °C sin vacío durante un tiempo mínimo hasta que el contenido de agua se encuentre entre aproximadamente 2.5% - 4.0%.

#### Ejemplo 17a - Preparación de una solución acuosa de tosilato de glicopirrolato

60 A un recipiente de tamaño apropiado, añadir agua purificada, ácido cítrico y citrato de sodio dihidratado y disolver mezclando. Añadir alcohol deshidratado; iniciar la mezcla y continuar mezclando hasta obtener una solución transparente homogénea. Continúe mezclando y añadir el tosilato de glicopirrolato sólido y mezcle hasta que el tosilato de glicopirrolato se disuelva y la solución sea homogénea. La solución debe ser transparente e incolora o de color amarillo pálido con un pH de entre aproximadamente 4.0 y aproximadamente 5.0 a aproximadamente 25 °C.

65 .

## Ejemplo 17b - Preparación de una solución acuosa de tosilato de glicopirrolato treo usando la forma D

5 A un recipiente de tamaño apropiado, añadir agua purificada, ácido cítrico y citrato de sodio dihidratado y disolver mezclando. Añadir alcohol deshidratado; iniciar la mezcla y continuar mezclando hasta obtener una solución transparente homogénea. Continuar mezclando y añadir la forma D del tosilato de glicopirrolato y mezclar hasta que el tosilato de glicopirrolato se disuelva y la solución sea homogénea. La solución debe ser transparente e incolora o de color amarillo pálido con un pH de entre aproximadamente 4.0 y aproximadamente 5.0 a aproximadamente 25 °C.

## Ejemplo 18 - Llenar una bolsa y una almohadilla

10 Se forma cada bolsa, se sella por calor en tres lados; abajo, y bordes exteriores. Una almohadilla se dobla y se corta a medida, y con un pliegue final por la mitad, se inserta una almohadilla en cada bolsa preformada a través de la parte superior abierta. Se añaden aproximadamente 2.8 g del producto de tosilato de glicopirrolato del ejemplo 15 a través de la parte superior abierta de cada bolsa que humedece la almohadilla incluida. El lado superior de la bolsa está sellada al calor.

## Preparación general de dispersiones sólidas

20 Las disoluciones de la forma D del tosilato de glicopirrolato y excipiente se disolvieron en agua, etanol/agua o dioxano/agua, se filtraron a través de una membrana de fibra de nailon de 0.2 µm, gota a gota, en un vial sumergido en un baño de nitrógeno líquido. La velocidad de adición de la solución se controló de manera que cada gota de la muestra se congeló antes de añadir la siguiente gota. Las muestras se colocaron en hielo seco y se transportaron inmediatamente a un liofilizador de la Serie Triad de LABCONCO y se secaron. Después del secado, los sólidos se aislaron y se almacenaron sobre un desecante en un congelador. Todas las muestras se retiraron del congelador y se calentaron a temperatura ambiente en un desecador antes del análisis. Se hicieron intentos para limitar la cantidad de tiempo que la muestra experimentó a la humedad ambiental antes del análisis. Los excipientes se compraron a proveedores comerciales y se usaron tal como se recibieron, incluidos: PVP K-29/32 ISP Technologies, Inc. Wayne N.J; Kollicoat IR, Kollidon VA 64: BASF SE, Ludwigshafen, Germany; HPMCAS: Shin-Etsu Chemical Company Ltd., Tokyo, Japan; PVP K-90: Sigma-Aldrich, Inc., St. Louis MO., USA. Este procedimiento general se siguió en los ejemplos que se muestran en la tabla 8 a continuación, usando los pesos de excipiente, tosilato de glicopirrolato y la elección del solvente como se indica.

Tabla 8 Ejemplos de dispersión de sólidos

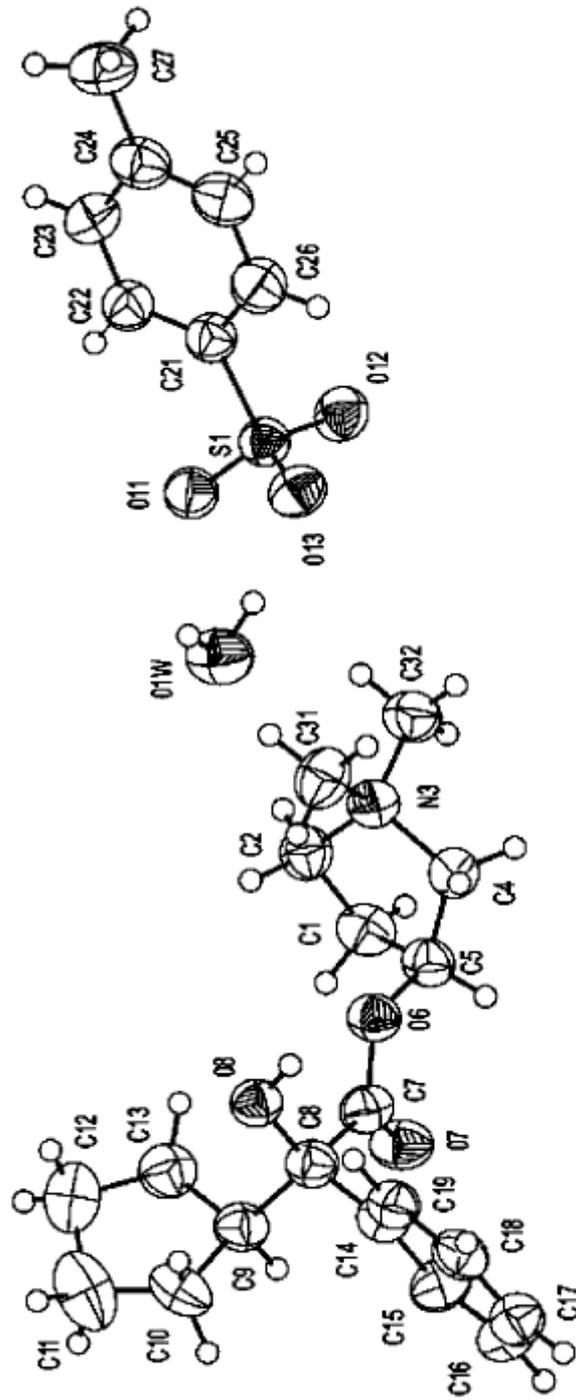
Número de ejemplo	Excipiente (carga)	Peso del tosilato de glicopirrolato (mg)	Peso del excipiente (mg)	Solvente
19	HPMCAS (1:1)	79.1	79.6	H <sub>2</sub> O/ Dioxano [1:3]
20	Sacarosa (9:1)	10.3	89.7	H <sub>2</sub> O
21	Kollicoat® IR (1:1)	82.0	80.1	H <sub>2</sub> O
22	Kollicoat® IR (9:1)	10.5	90.2	H <sub>2</sub> O
23	Soluplus® (1:1)	78.2	79.5	H <sub>2</sub> O/ Dioxano [1:1]
24	PVP K-29/32 (1:1)	80.4	80.5	H <sub>2</sub> O
25	PVP K-29/32 (8:1)	11.3	89.5	H <sub>2</sub> O
26	PVP K-90 (1:1)	79.5	80.4	H <sub>2</sub> O/ EtOH [5:1]
27	Kollidon® VA 64(1:1)	78.5	79.8	H <sub>2</sub> O

35

## REIVINDICACIONES

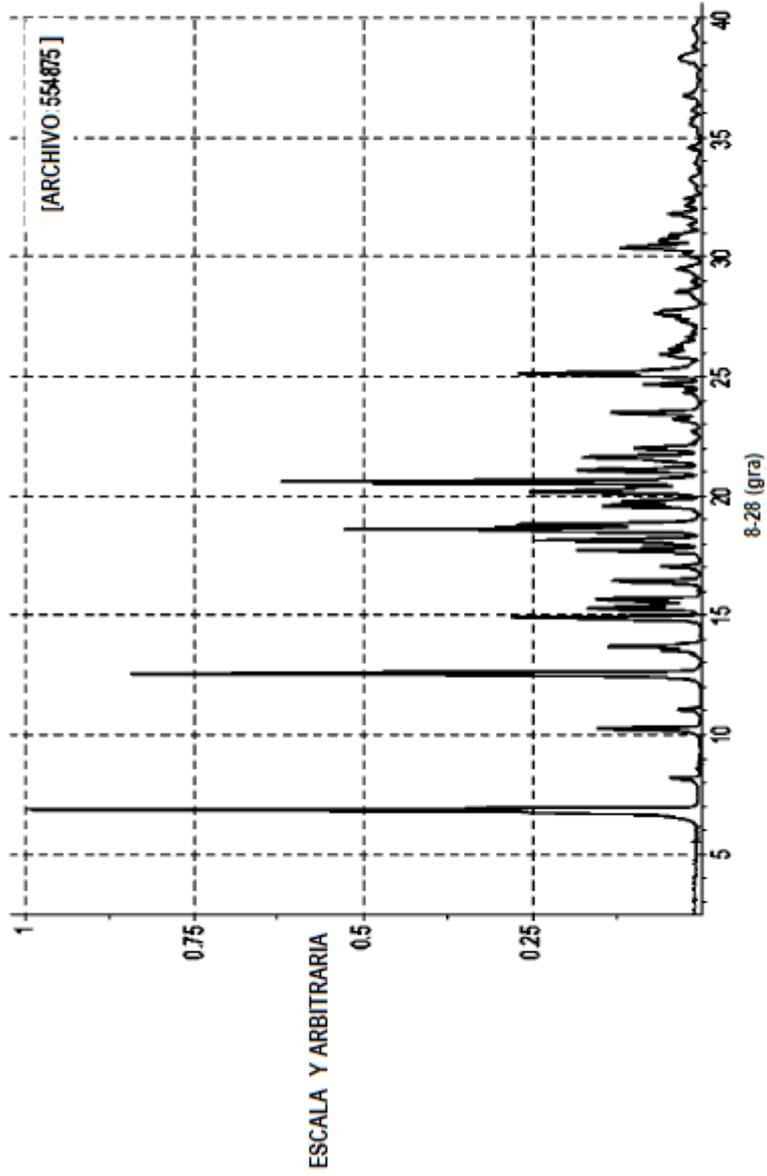
1. Una solución acuosa farmacéuticamente aceptable que comprende una mezcla racémica de (4-metilbencenosulfonato de (R)-3-((S)-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetoxi)-1,1-dimetilpirrolidinio y 4-metilbencenosulfonato de (S)-3-((R)-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetoxi)-1,1-dimetilpirrolidinio o un solvato del mismo, etanol y al menos un aditivo farmacéuticamente aceptable, en la que dicho aditivo incluye ácido cítrico, citrato de sodio, o una combinación de los mismos como una solución reguladora.
2. La solución farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 1, en la que el pH de dicha solución farmacéuticamente aceptable está entre 3.5 y 5.5.
3. La solución farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 2, en la que dicha solución farmacéuticamente aceptable es transparente e incolora o de color amarillo pálido a un pH de entre aproximadamente 4.0 y aproximadamente 5.0 a 25°C.
4. La solución farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 3, que comprende además al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
5. La solución farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 1, en la que dicho pH está entre aproximadamente 4.0 y aproximadamente 5.0 a 25°C y comprende además etanol y una solución reguladora que comprende ácido cítrico, citrato de sodio o una combinación de los mismos.
6. La solución farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 4 o 5, que comprende además povidona como agente aglutinante y un éster butílico de un copolímero de polivinilmetiléter/anhídrido de ácido maleico como agente formador de película.
7. La solución farmacéuticamente aceptable de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que la solución comprende 0.15% en peso de ácido cítrico anhidro, 0.06% en peso de citrato de sodio, entre 57% y 59.5% en peso de etanol deshidratado, y entre 1% y 6% en peso de la mezcla racémica de 4-metilbencenosulfonato de (R)-3-((S)-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetoxi)-1,1-dimetilpirrolidinio y 4-metilbencenosulfonato de (S)-3-((R)-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetoxi)-1,1-dimetilpirrolidinio o solvato del mismo.
8. Una composición tópica que comprende un tosilato de glicopirrolato que comprende una mezcla racémica de 4-metilbencenosulfonato de (R)-3-((S)-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetoxi)-1,1-dimetilpirrolidinio y 4-metilbencenosulfonato de (S)-3-((R)-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetoxi)-1,1-dimetilpirrolidinio o un solvato del mismo, etanol y al menos un aditivo farmacéuticamente aceptable, en la que dicho aditivo incluye ácido cítrico, citrato de sodio, o una combinación de los mismos como una solución reguladora.
9. La composición tópica de la reivindicación 8, en la que la composición tópica comprende una solución acuosa con un pH entre 3.5 y 5.5.
10. La composición tópica de la reivindicación 8, en la que el porcentaje en peso de dicho tosilato de glicopirrolato está entre aproximadamente 1% y aproximadamente 4%, entre aproximadamente 1.25% y aproximadamente 4%, o entre aproximadamente 2.5% y aproximadamente 3.75%.
11. La composición tópica de la reivindicación 10, en la que dicho porcentaje en peso de dicho tosilato de glicopirrolato es aproximadamente 1.25%, aproximadamente 2.5%, o aproximadamente 3.75%.
12. La composición tópica de la reivindicación 10, en la que dicha composición tópica es un ungüento, un gel, una loción, un aerosol, una crema, una pasta o un lavado.
13. La composición tópica de la reivindicación 10, en la que dicha composición tópica es un parche, un apósito, una máscara, una gasa, un vendaje, un hisopo o una almohadilla.
14. La composición tópica de la reivindicación 8, que comprende además povidona como un agente aglutinante.
15. La composición tópica de la reivindicación 8, que comprende además un éster butílico de un copolímero de polivinilmetiléter/anhídrido de ácido maleico como agente formador de película.
16. La composición tópica de una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 15, en la que la composición comprende 0.15% en peso de ácido cítrico anhidro, 0.06% en peso de citrato de sodio, entre 57% y 59.5% en peso de etanol deshidratado, y entre 1% y 6% en peso de la mezcla racémica de 4-metilbencenosulfonato de (R)-3-((S)-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetoxi)-1,1-dimetilpirrolidinio y 4-metilbencenosulfonato de (S)-3-((R)-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetoxi)-1,1-dimetilpirrolidinio o solvato del mismo.

- 5 17. Una almohadilla absorbente que contiene una solución acuosa de glicopirrolato que comprende una mezcla racémica de 4-metilbencenosulfonato de (R)-3-((S)-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetoxi)-1,1-dimetilpirrolidinio y 4-metilbencenosulfonato de (S)-3-((R)-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetoxi)-1,1-dimetilpirrolidinio o un solvato del mismo, aproximadamente 0.15% en peso de ácido cítrico anhidro, aproximadamente 0.06% de citrato de sodio dihidrato en peso, y entre aproximadamente el 57 y aproximadamente el 59.5% en peso de etanol deshidratado, en la que dicha solución de glicopirrolato comprende entre aproximadamente el 1% y aproximadamente el 6% en peso de tosilato de glicopirrolato y el pH de dicha solución acuosa de glicopirrolato está entre 3.5 y 5.5.
- 10 18. La almohadilla absorbente de la reivindicación 17, en la que el pH de dicha solución acuosa de glicopirrolato está entre aproximadamente 4.0 y 5.0, entre aproximadamente 4.0 y 4.7, o entre aproximadamente 4.1 y 4.6.
- 15 19. La almohadilla absorbente de la reivindicación 17, en la que dicha almohadilla comprende polipropileno.
20. La almohadilla absorbente de la reivindicación 17, en la que dicho pH está entre aproximadamente 4.0 y aproximadamente 5.0 a 25 °C y dicha solución acuosa de glicopirrolato comprende además una solución reguladora que comprende ácido cítrico, citrato de sodio o una combinación de los mismos.



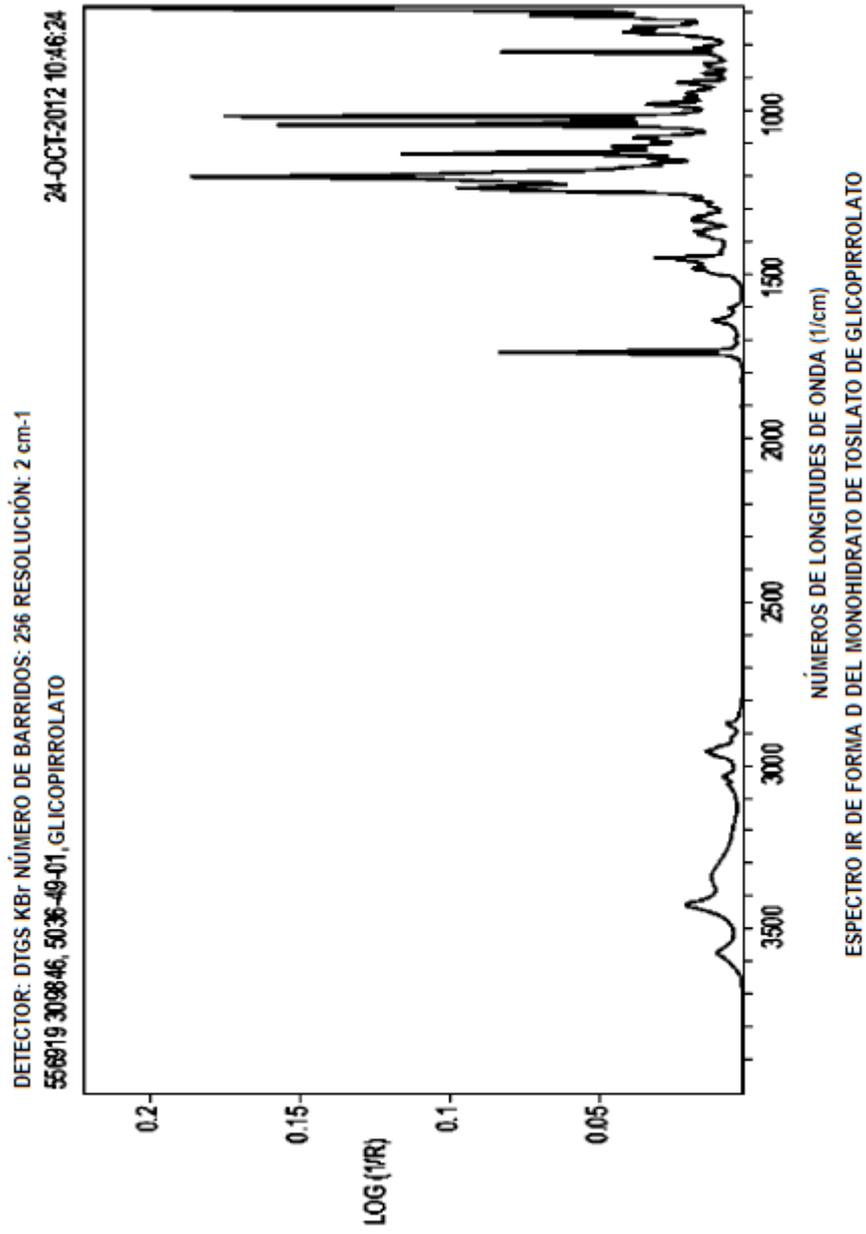
ORTEP DE LA FORMA D DEL MONOHIDRATO DE TOSILATO DE GLICOPIRROLATO

**FIG. 1**

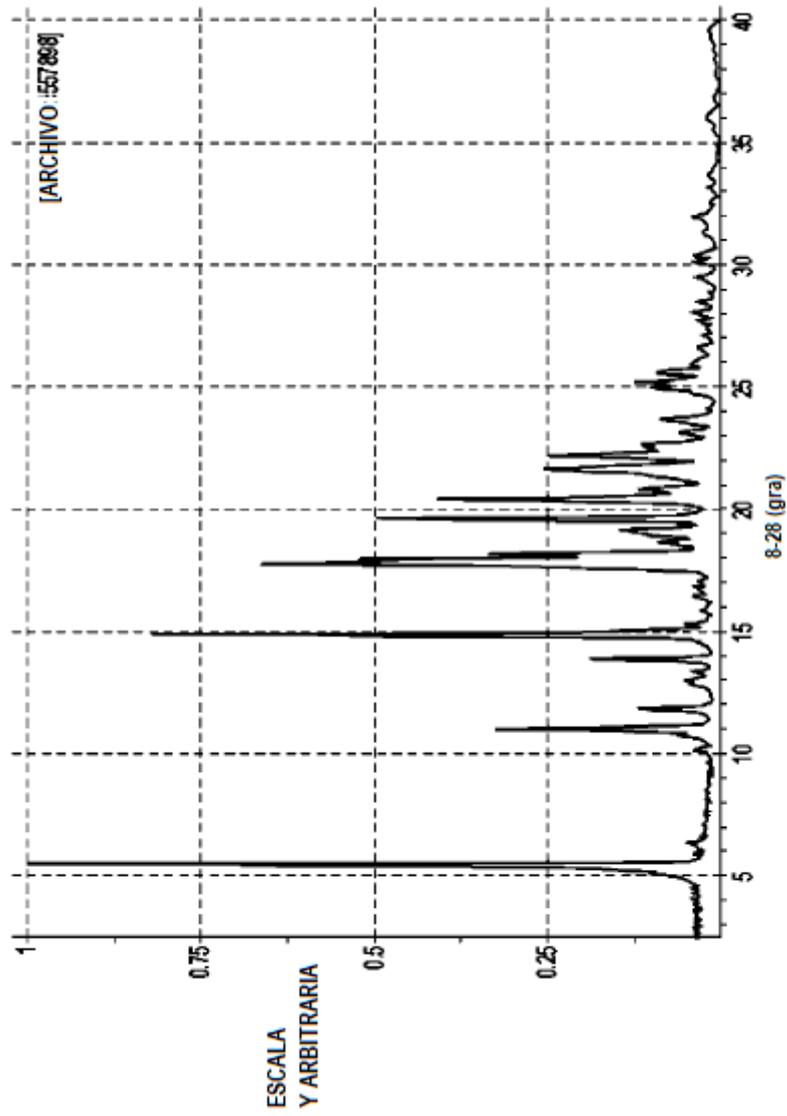


PATRÓN DE DIFRACCIÓN DE RAYOS X EN POLVO DE LA FORMA D DEL MONOHIDRATO DE TOSILATO DE GLICOPIRROLATO

**FIG. 2**

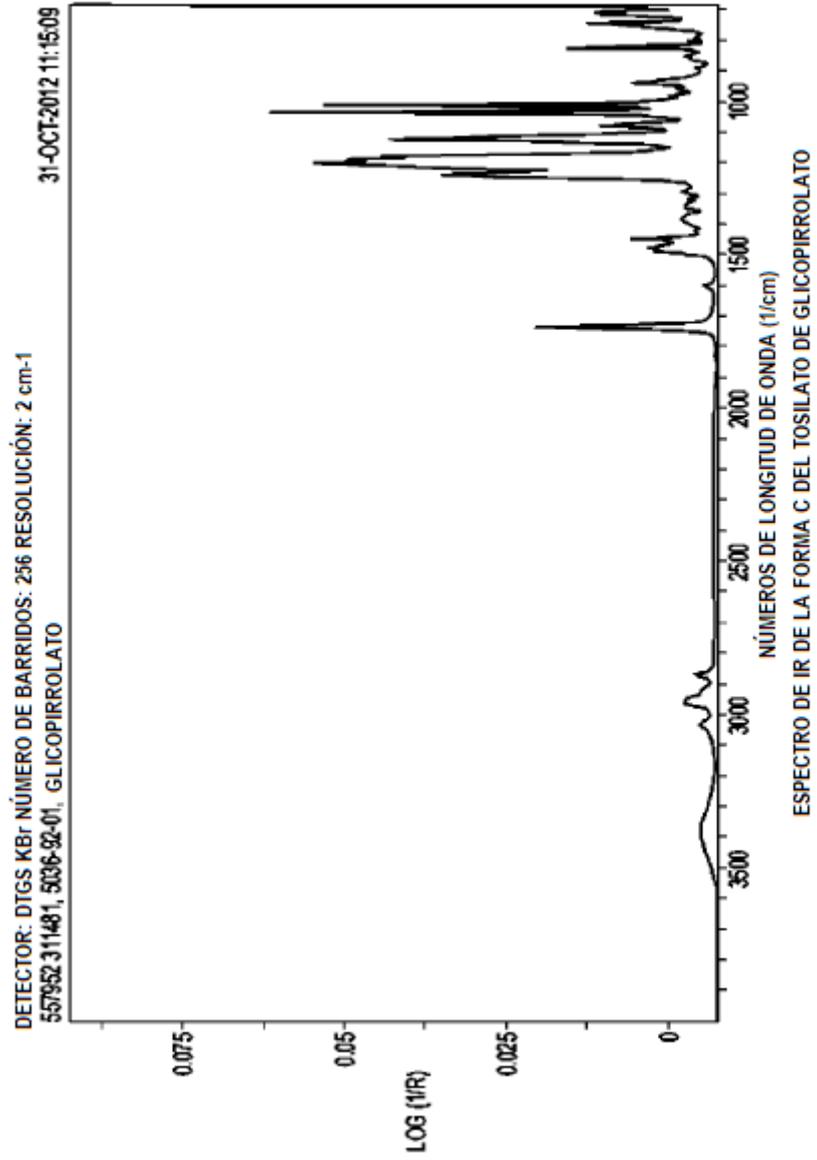


**FIG. 3**

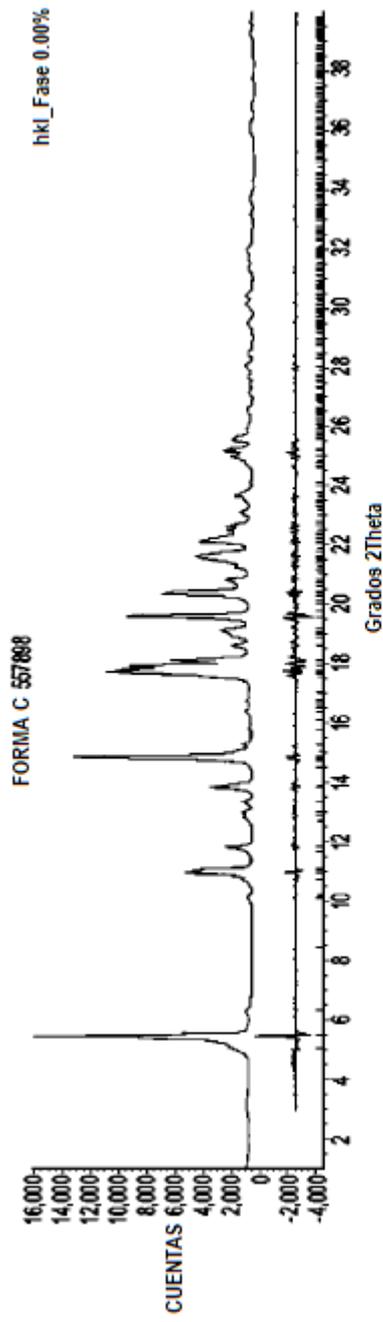


PATRÓN DE DIFRACCIÓN DE RAYOS X EN POLVO DE LA FORMA C DEL TOSILATO DE GLICOPIRROLATO.

**FIG. 4**



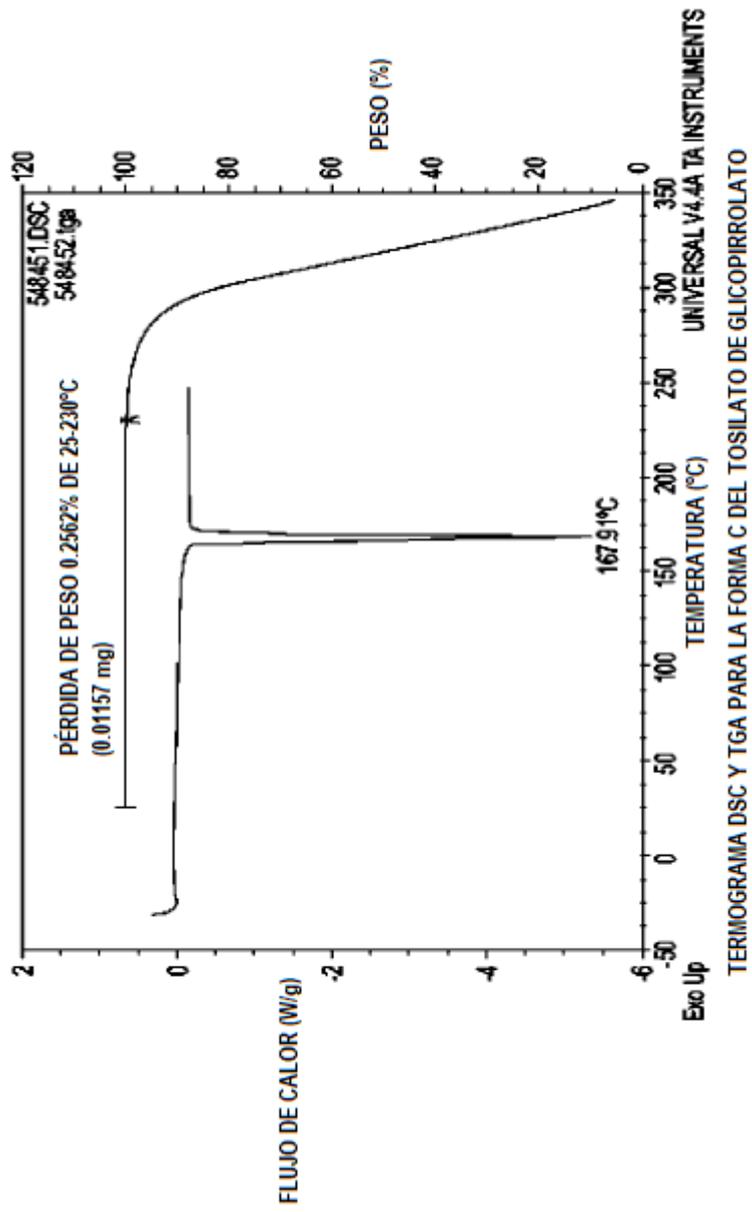
**FIG. 5**



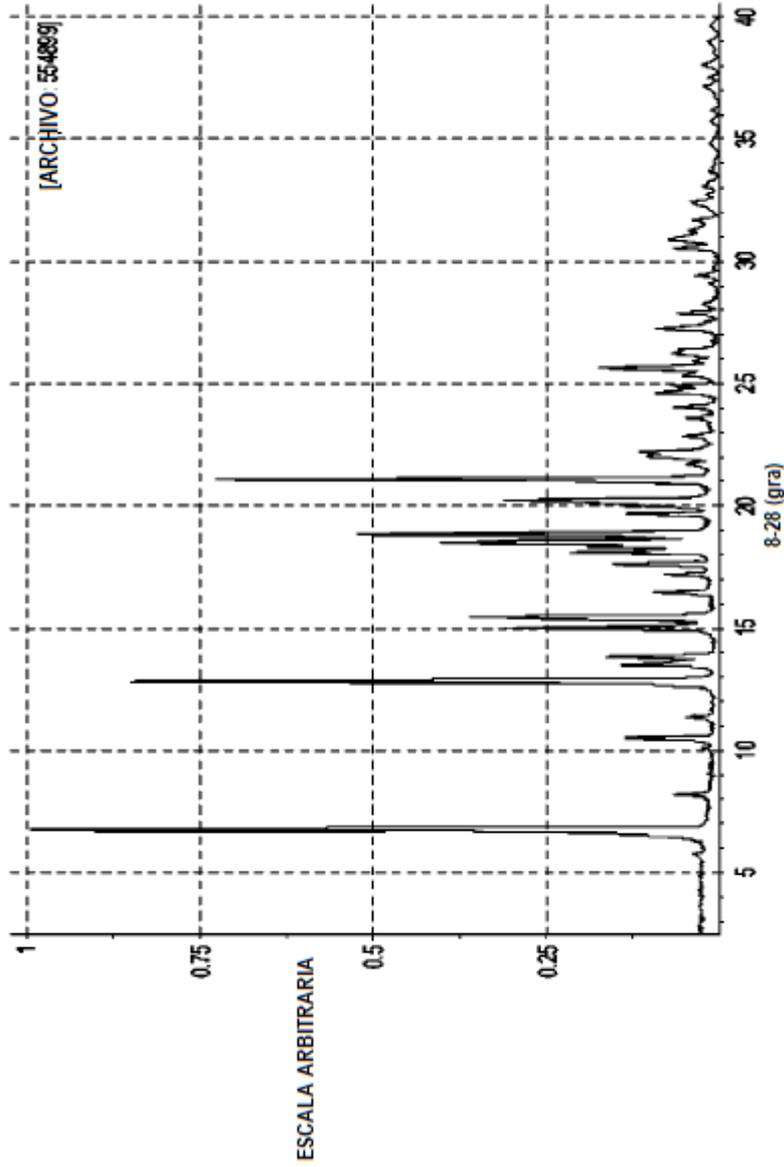
SOLUCIÓN DE INDEXACIÓN PARA LA FORMA C DEL TOSILATO DE GLICOPIRROLATO CON REFINAMIENTO DE PAWLEY

**FIG. 6**

Refinamiento PAWLEY $R_{wp}$ = 7.56%
Grupo de espacio $P1/P1$
Volumen = 2619 Å <sup>3</sup>
$a$ = 8.96 Å
$b$ = 17.45 Å
$c$ = 16.10 Å
$\alpha$ = 74.31°
$\beta$ = 89.82°
$\gamma$ = 105.73°

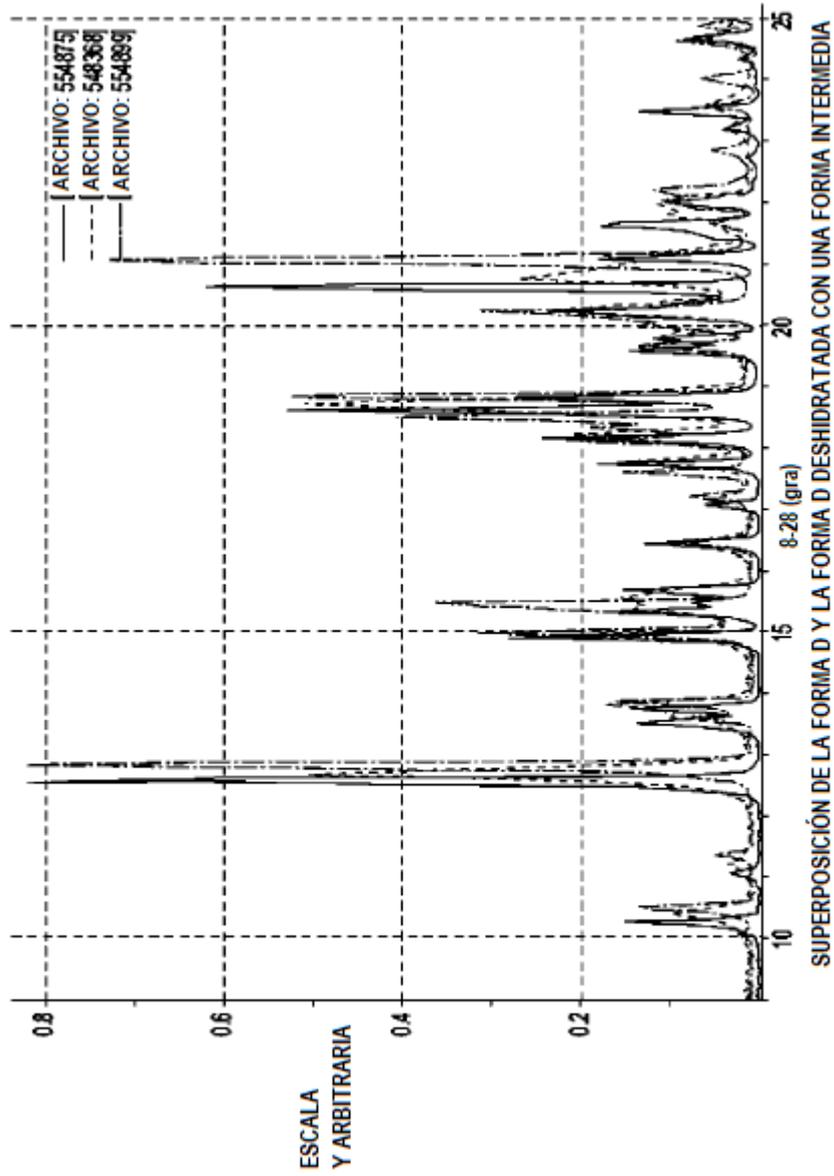


**FIG. 7**



PATRÓN DE DIFRACCIÓN DE RAYOS X EN POLVO PARA LA FORMA D DEL TOSILATO DE GLICOPIRROLATO DESHIDRATADO

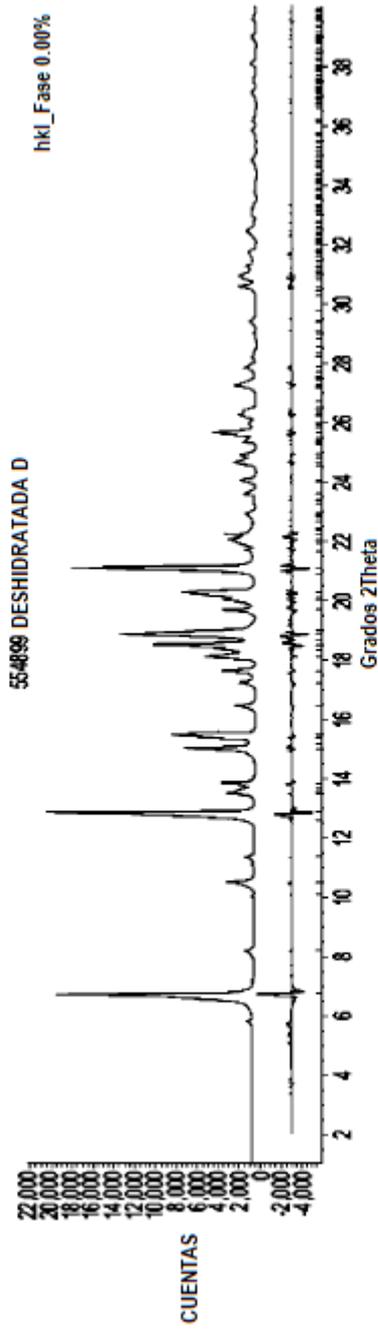
**FIG. 8**



**FIG. 9**

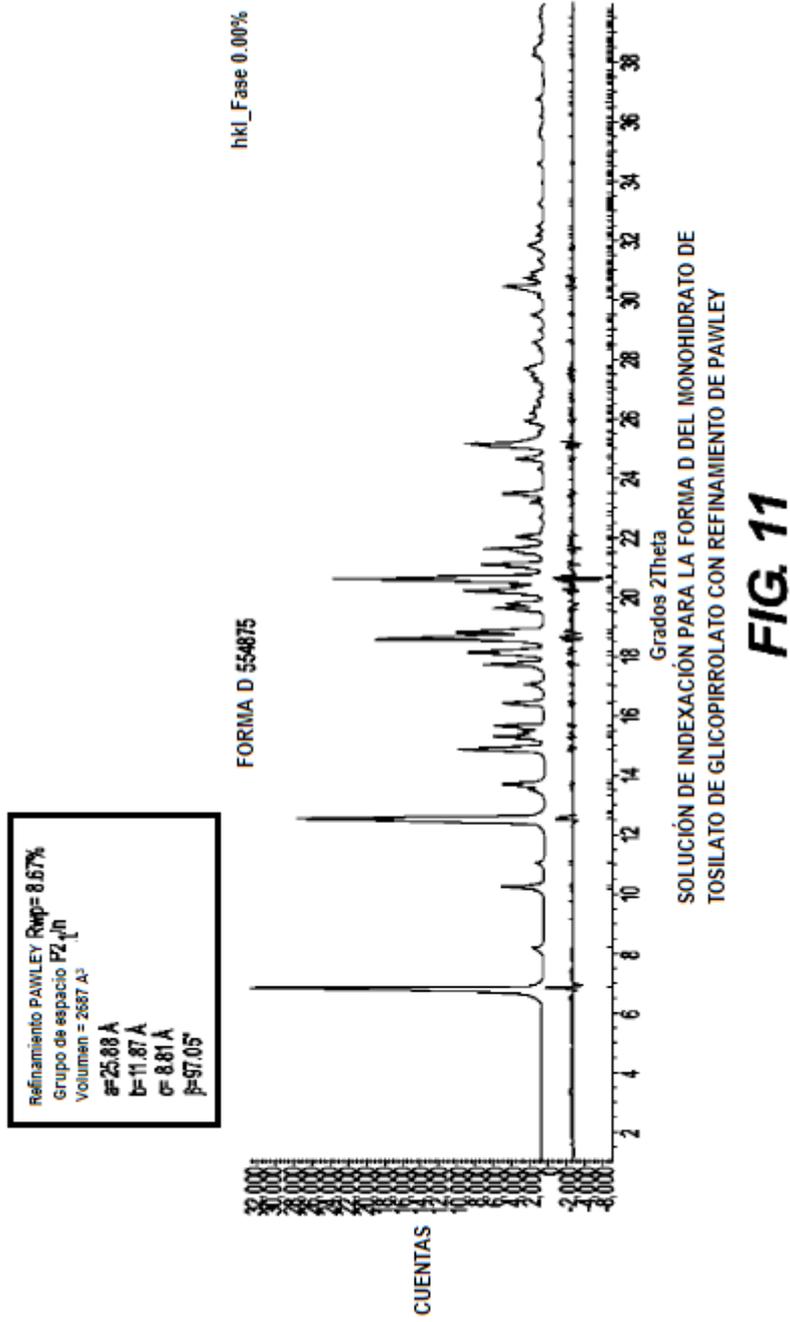
SUPERPOSICIÓN DE LA FORMA D Y LA FORMA D DESHIDRATADA CON UNA FORMA INTERMEDIA

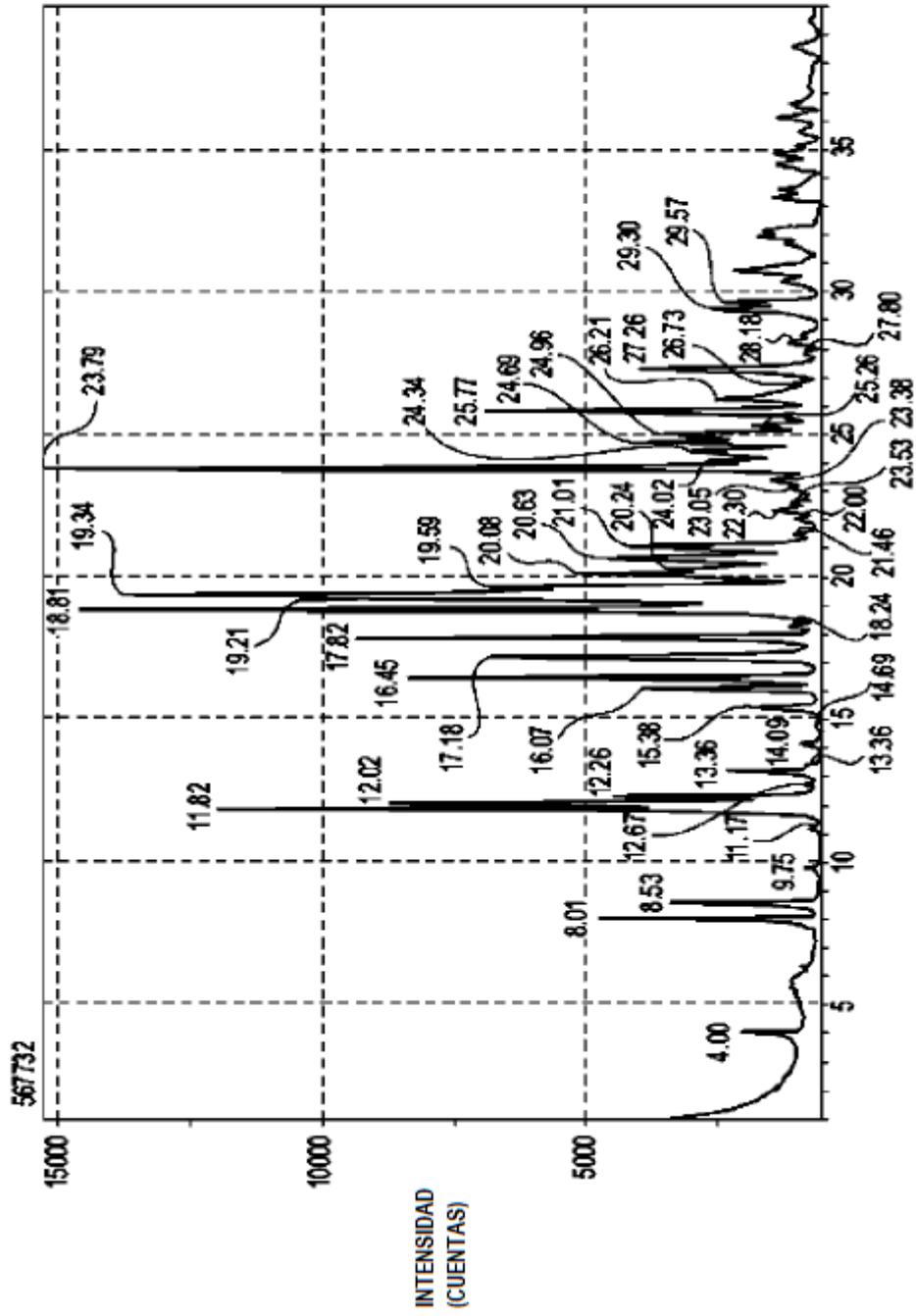
Refinamiento PAWLEY residual  $R_{wp}=9.25\%$  (pico a 5.7 es rastro de tosilato de plata)  
Grupo de espacio  $P2_1/n$   
Volumen = 2656 Å<sup>3</sup>  
 $a = 26.45$  Å  
 $b = 11.81$  Å  
 $c = 8.58$  Å  
 $\beta = 97.68^\circ$



SOLUCIÓN DE INDEXACIÓN DE LA FORMA D DESHIDRATADA CON REFINAMIENTO DE PAWLEY

**FIG. 10**





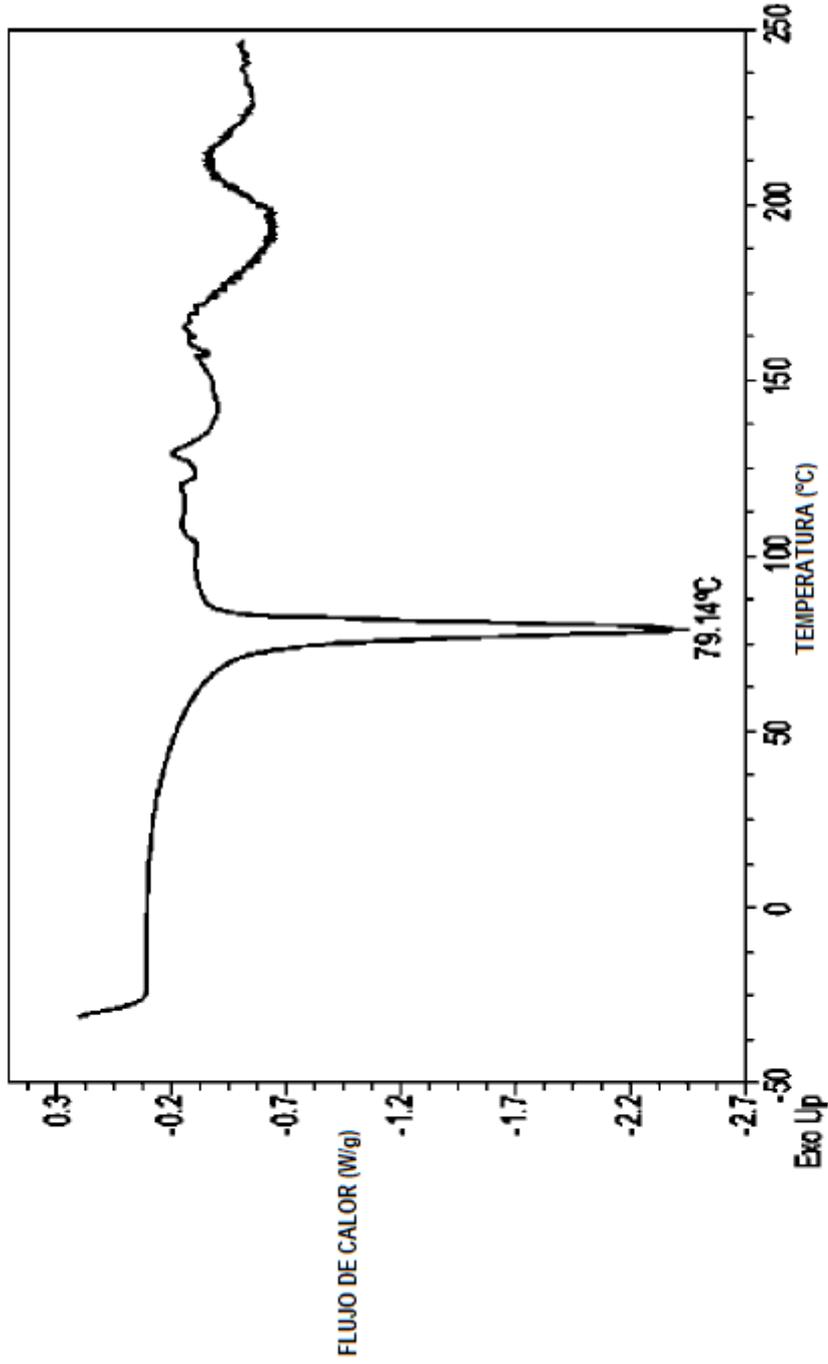
**FIG. 12**

DIFRACCIÓN DE RAYOS X EN POLVO PARA EL BENZOATO DE GLICOPIRROLATO CRISTALINO CON PICOS MÁXIMOS

ARCHIVO: I:\JMS\IEP20120643\DSC\541197.DSC  
OPERADOR: KEL  
FECHA DE ANALISIS: 18-JUL-2012 15:27  
INSTRUMENTO: 2920 MDSC V2.6A

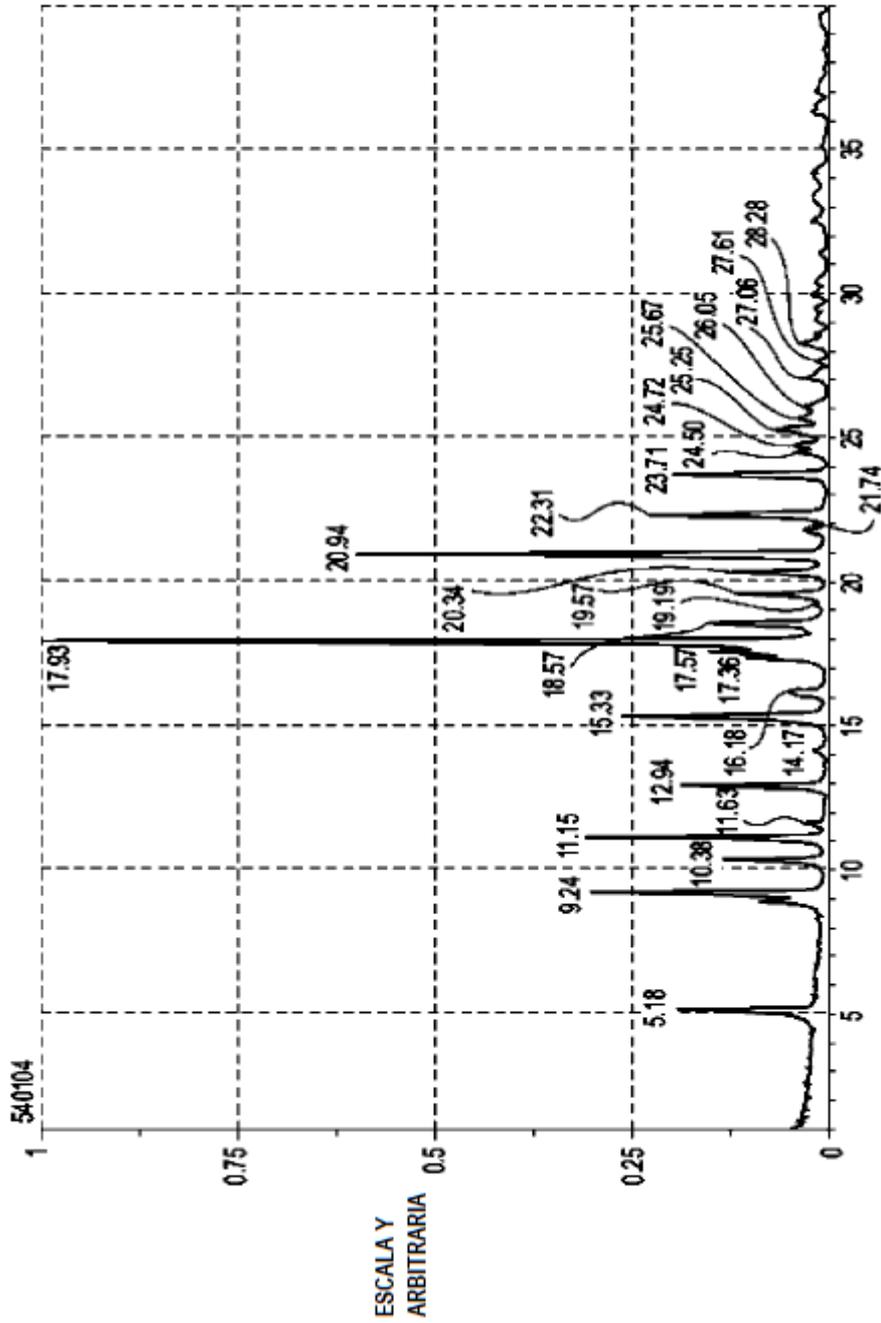
MUESTRA: GLICOPIRROLATO  
TAMAÑO: 1.2200 mg  
MÉTODO: (-30)-250-10  
OBSERVACIÓN: 302118, 4943-14-04, 10°C/min, TOC

DSC



TERMOGRAMA DE DSC PARA BENZOATO DE GLICOPIRROLATO CRISTALINO

**FIG. 13**



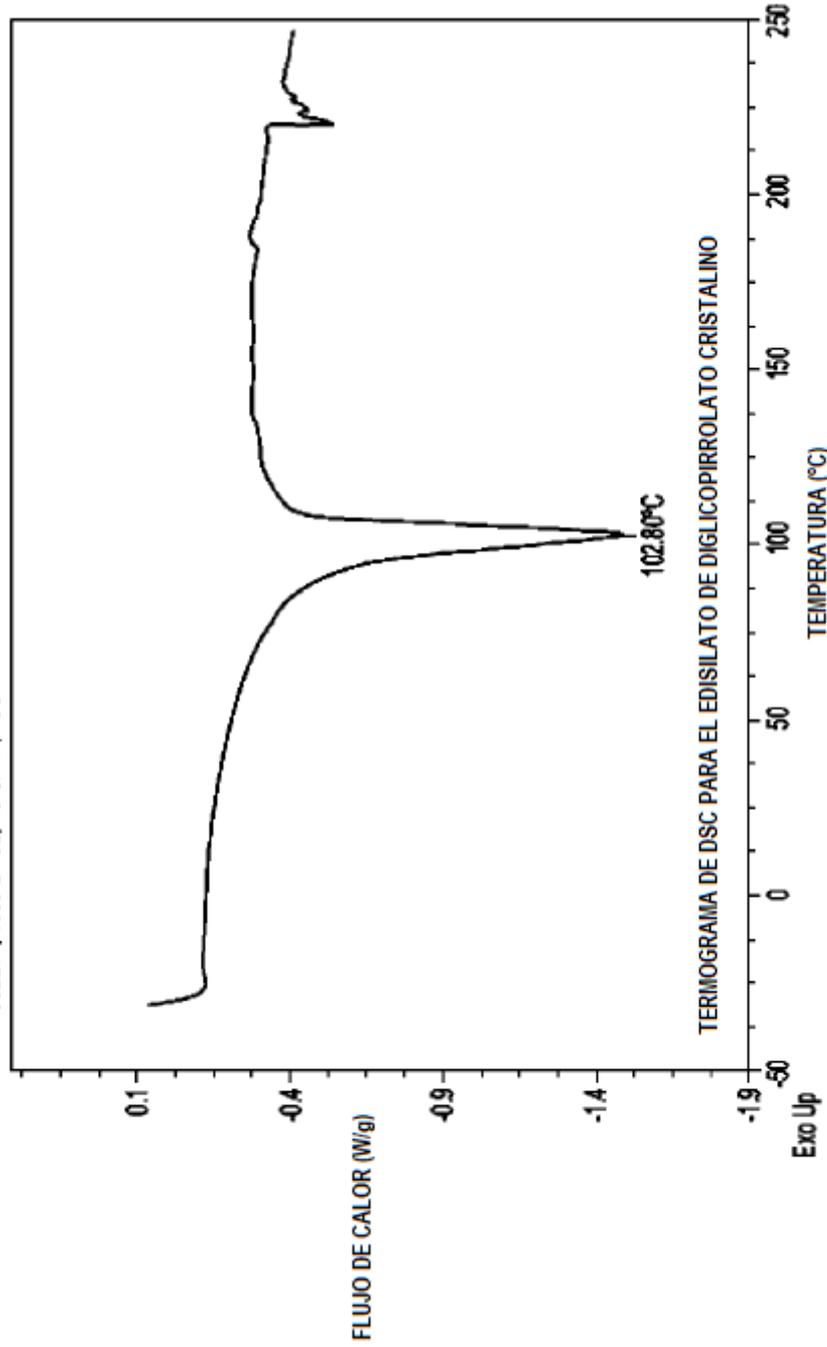
**FIG. 14**

DIFRACCIÓN DE RAYOS X EN POLVO PARA EL EDISILATO DE DIGLICOPIRROLATO CRISTALINO  
CON PICOS MÁXIMOS

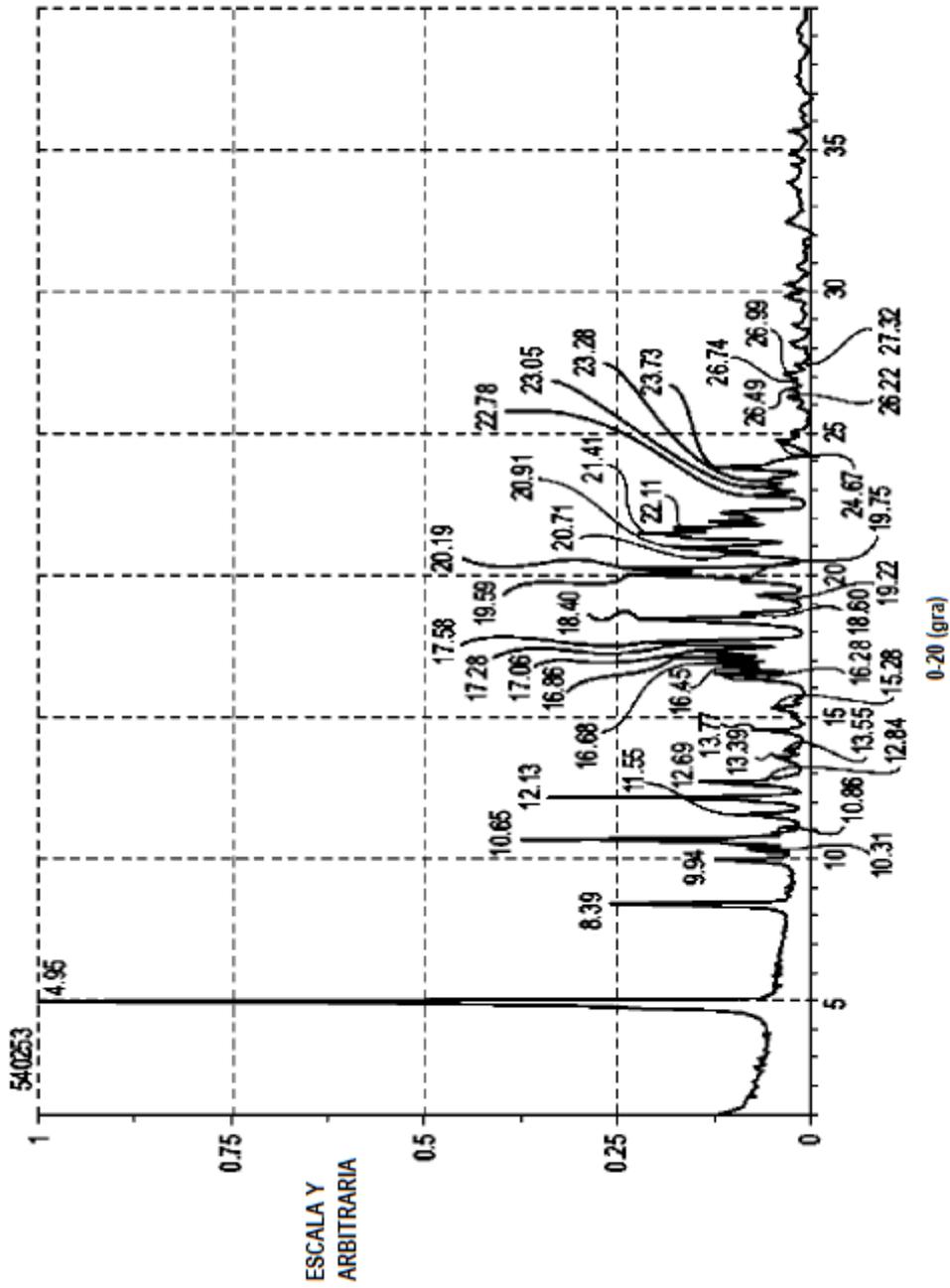
MUESTRA: GLICOPIRROLATO  
TAMAÑO: 24100 mg  
MÉTODO: (-30)250-10  
OBSERVACIÓN: 302241, 4953-2-1-02, 10°C/min, T0C

DSC

ARCHIVO: NUNSEF20120643DSC51449.DSC  
OPERADOR: JOR. DAM  
FECHA DE ANALISIS: 23-JUL-2012 17:13  
INSTRUMENTO: 2920 MDC-V2.6A

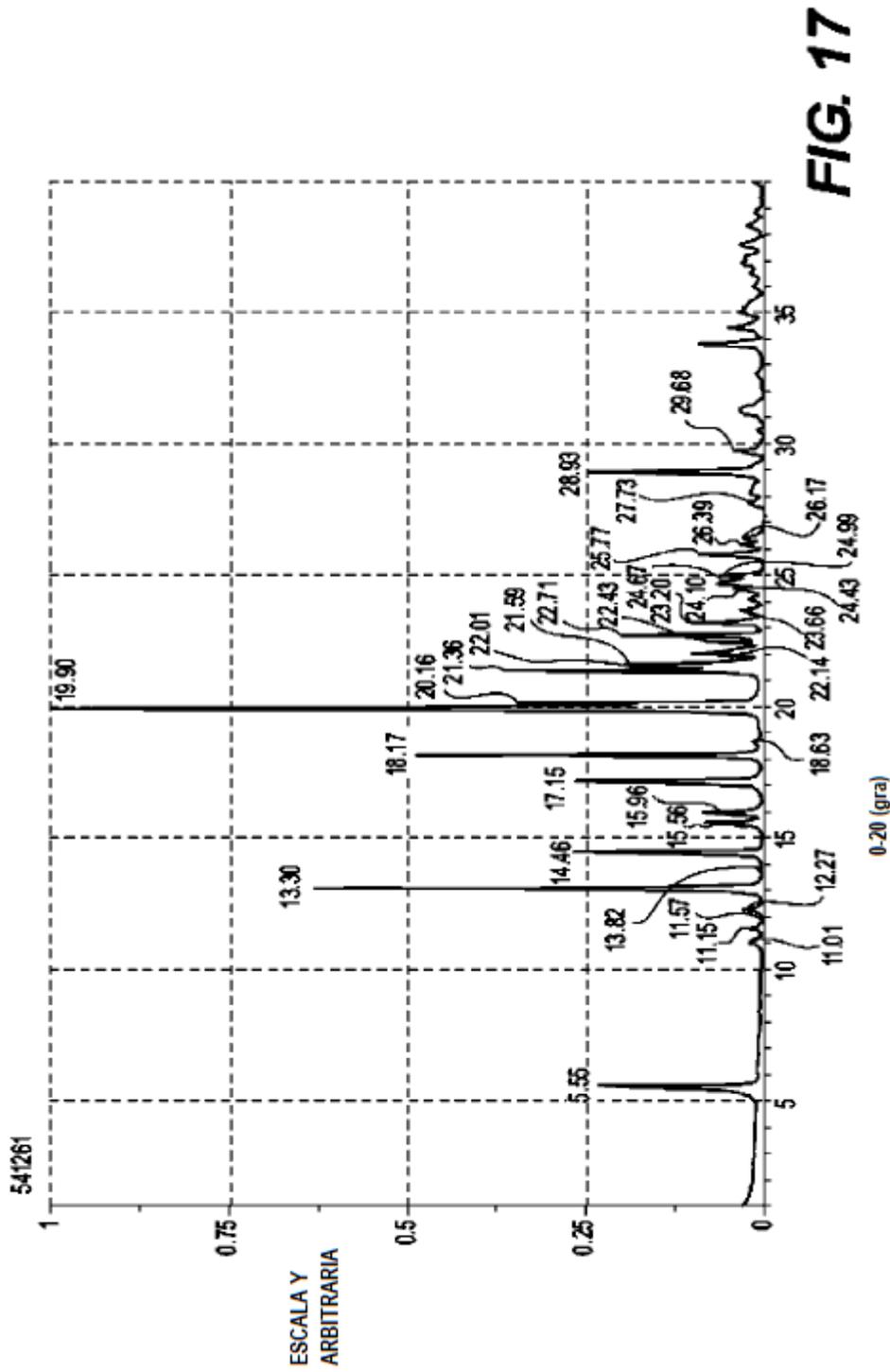


**FIG. 15**



**FIG. 16**

DIFRACCIÓN DE RAYOS X EN POLVO PARA EL OXALATO DE GLICOPIRROLATO CRISTALINO CON PICOS MÁXIMOS

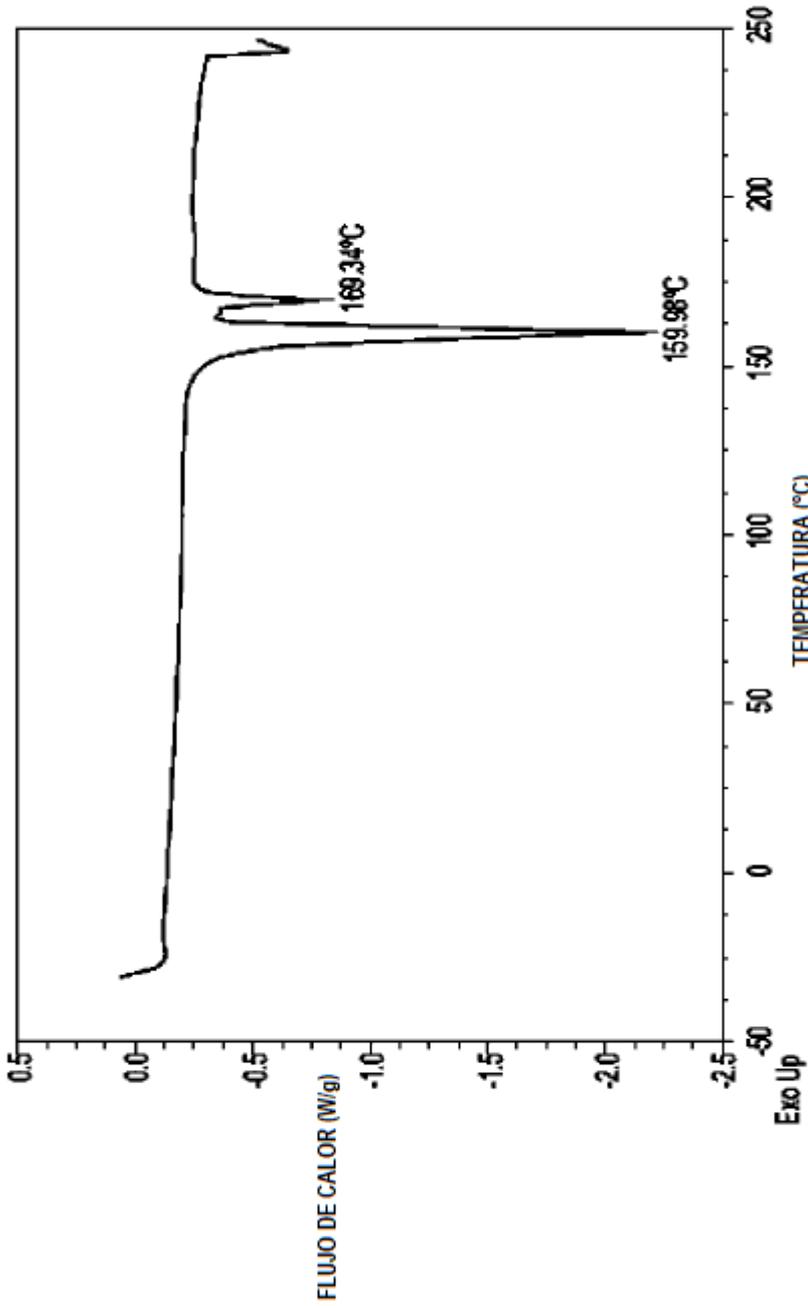


DIFRACCIÓN DE RAYOS X EN POLVO PARA HIDROGENO SULFATO DE GLICOPIRROLATO CRISTALINO CON PICOS MÁXIMOS

MUESTRA: GLICOPIRROLATO  
TAMAÑO: 23900 mg  
MÉTODO: (-30)250-10  
OBSERVACIÓN: 302835, 4953-42-01, 10°C/min, TOC

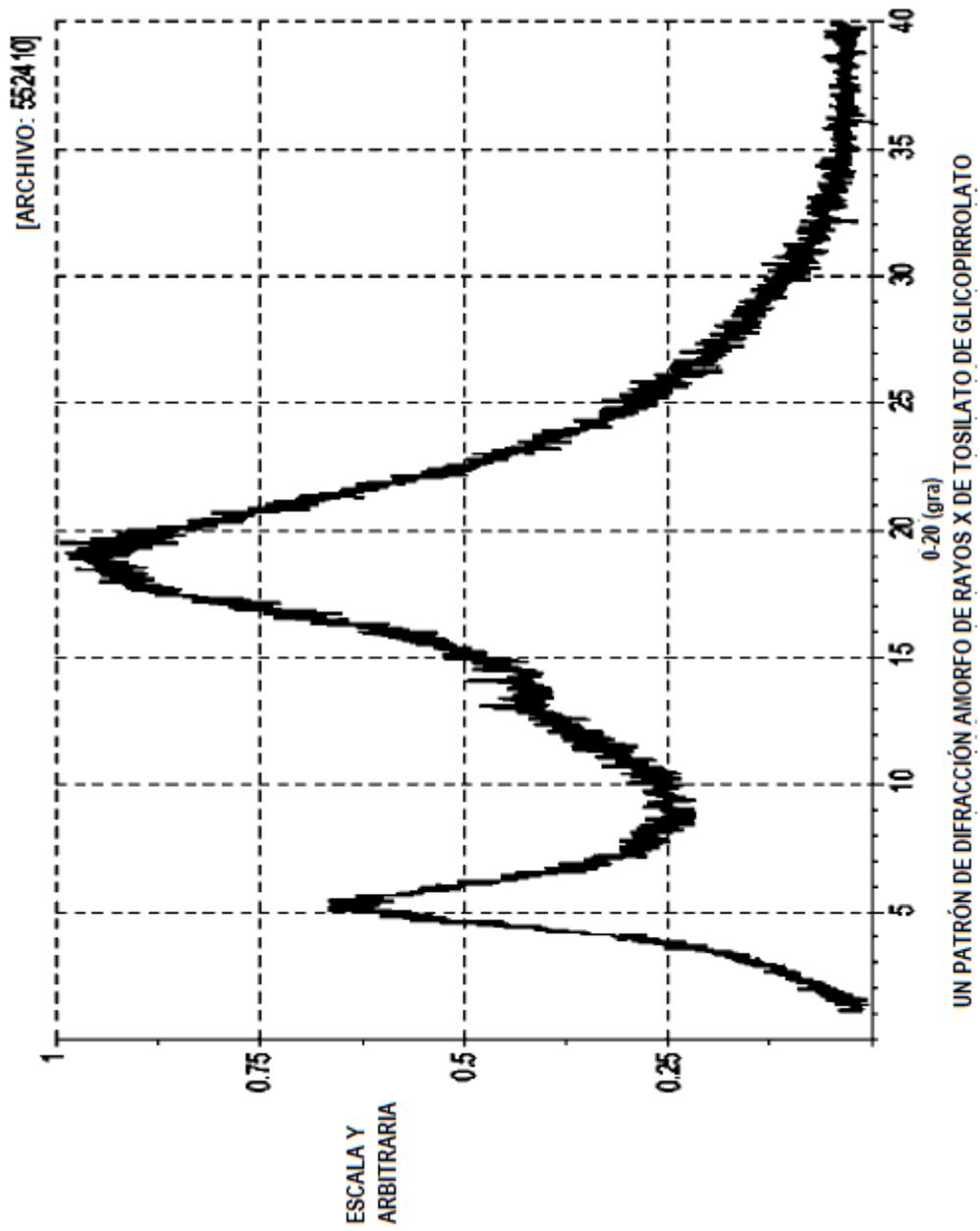
ARCHIVO: I:\MINSI\EP20120643\MDSC\542565.DSC  
OPERADOR: KEL  
FECHA DE ANÁLISIS: 26-JUL-2012 15:16  
INSTRUMENTO: 2920 MDSC V2.6A

DSC

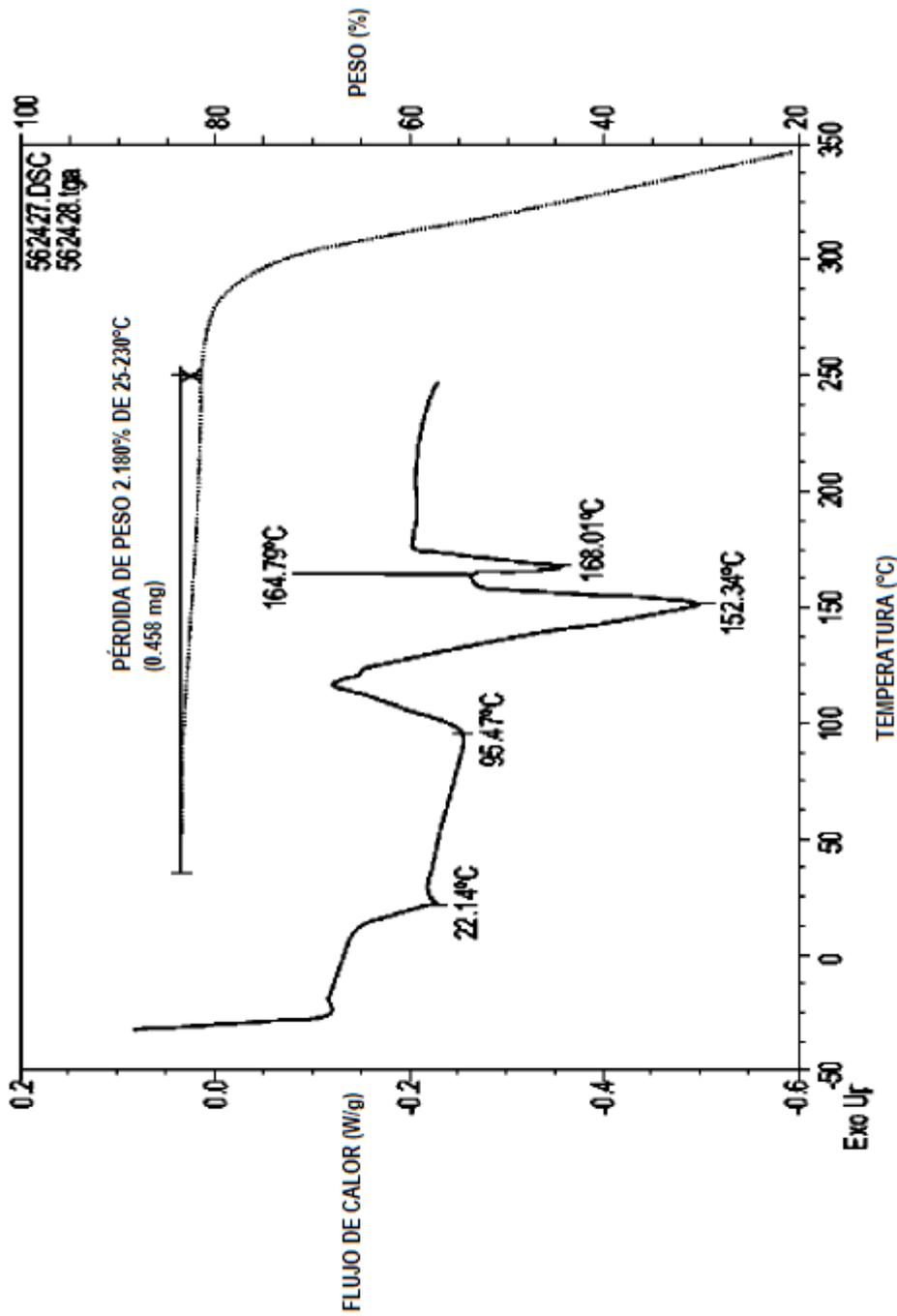


TERMOGRAMA DE DSC PARA HIDRÓGENO SULFATO DE GLICOPIRROLATO CRISTALINO

**FIG. 18**

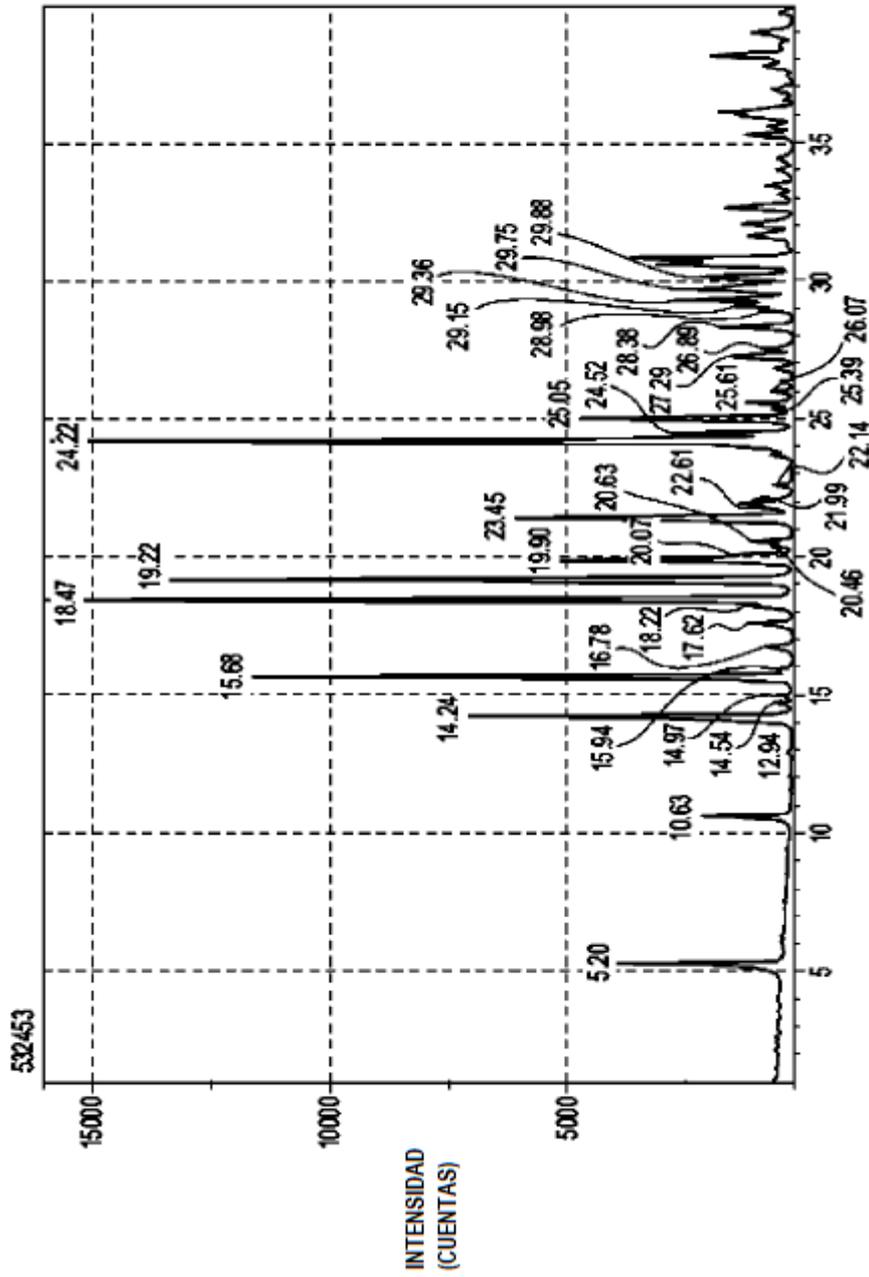


**FIG. 19**



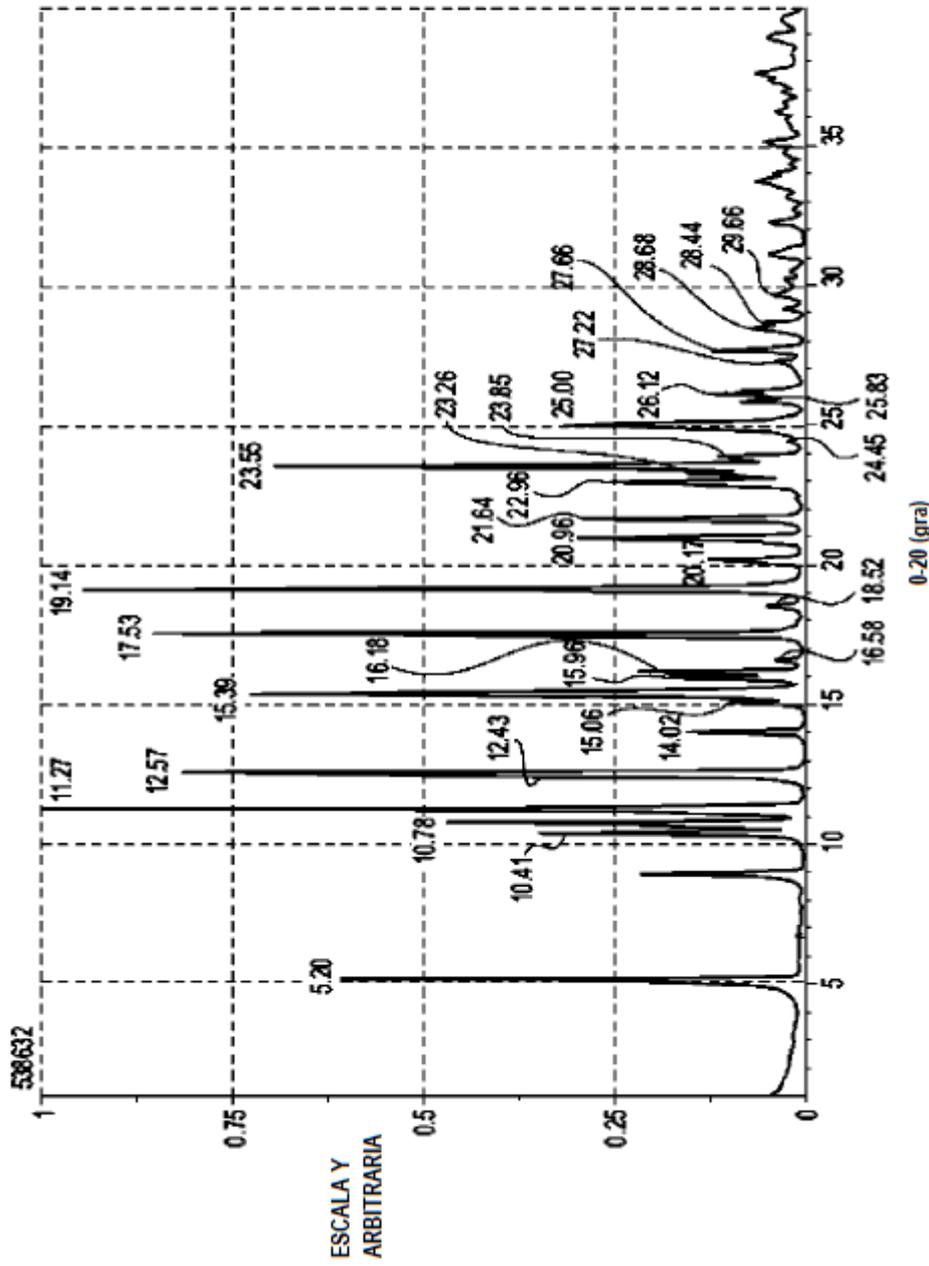
SUPERPOSICIÓN DSC Y TGA DE UN MATERIAL TOSILATO DE GLICOPIRROLATO AMORFO DE RAYOS X

**FIG. 20**



**FIG. 21**

PATRÓN DE DIFRACCIÓN DE RAYOS X EN POLVO PARA EL BROMURO DE GLICOPIRROLATO  
0-20 (gra)



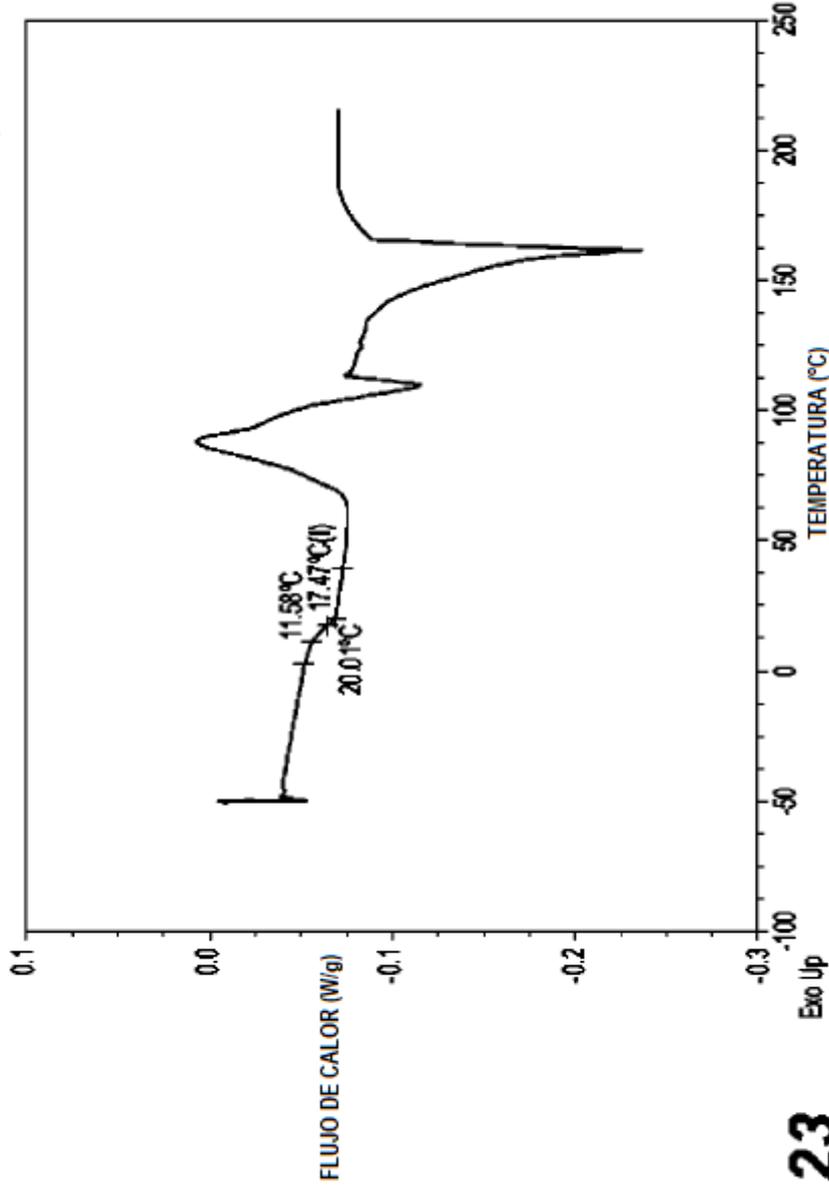
**FIG. 22**

PATRÓN DE DIFRACCIÓN DE RAYOS X EN POLVO PARA ACETATO DE GLICOPIRROLATO

MUESTRA: GLICOPIRROLATO  
TAMANO: 63700 mg  
MÉTODO: CONVENCIONAL MDSC  
OBSERVACION: 310446, 5036-64-01, 2°C/min, T0HSLP, R1, P1

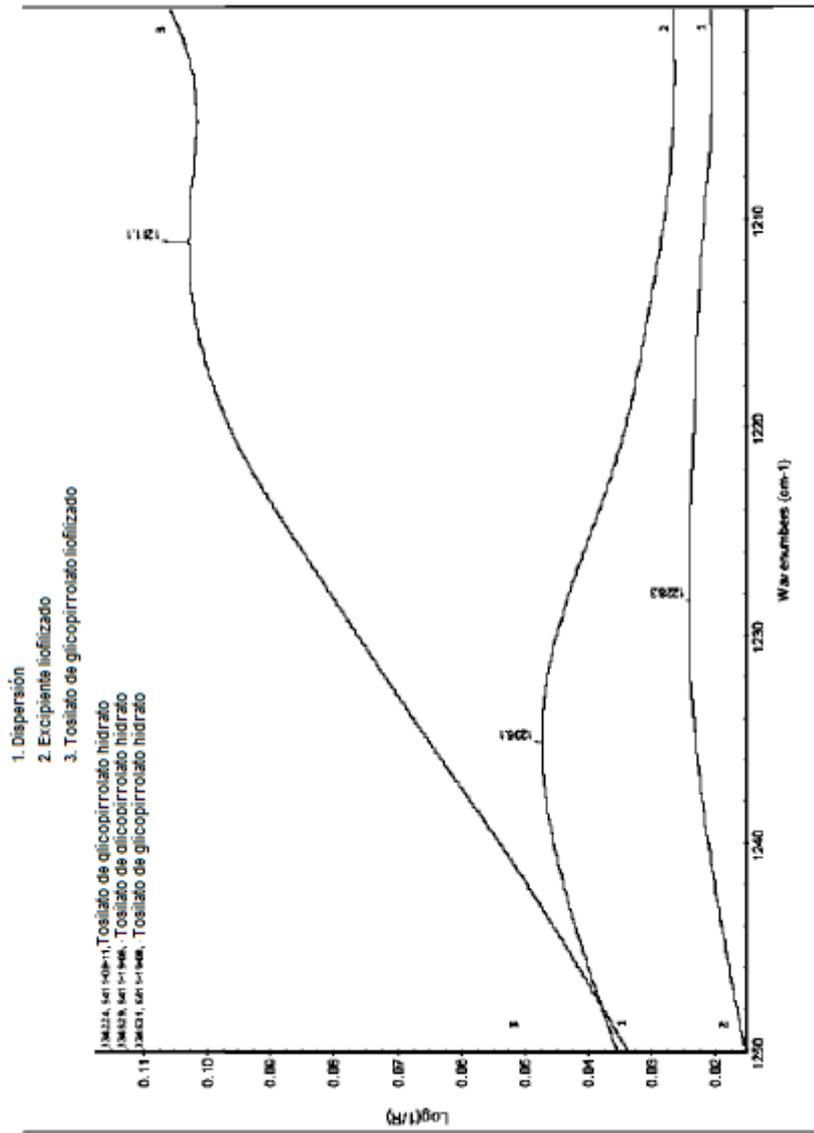
ARCHIVO: H:\MSI\EP20120978\DSC\555925.DSC  
OPERADOR: KEL  
FECHA DE ANÁLISIS: 18-OCT-2012 15:54  
INSTRUMENTO: DSC Q2000 V23.10 BUILD 79

DSC

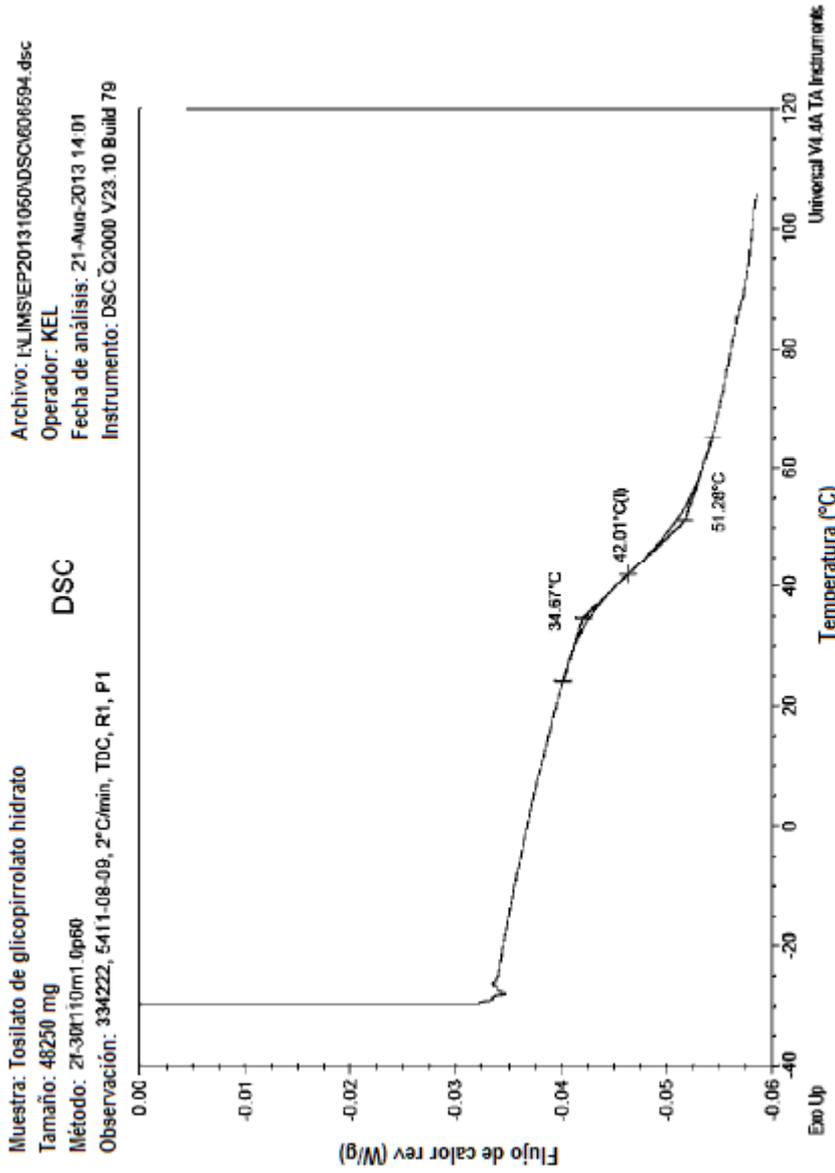


TERMOGRAMA DE DSC MODULADO DE UN TOSILATO DE GLICOPIRROLATO AMORFO DE RAYOS X

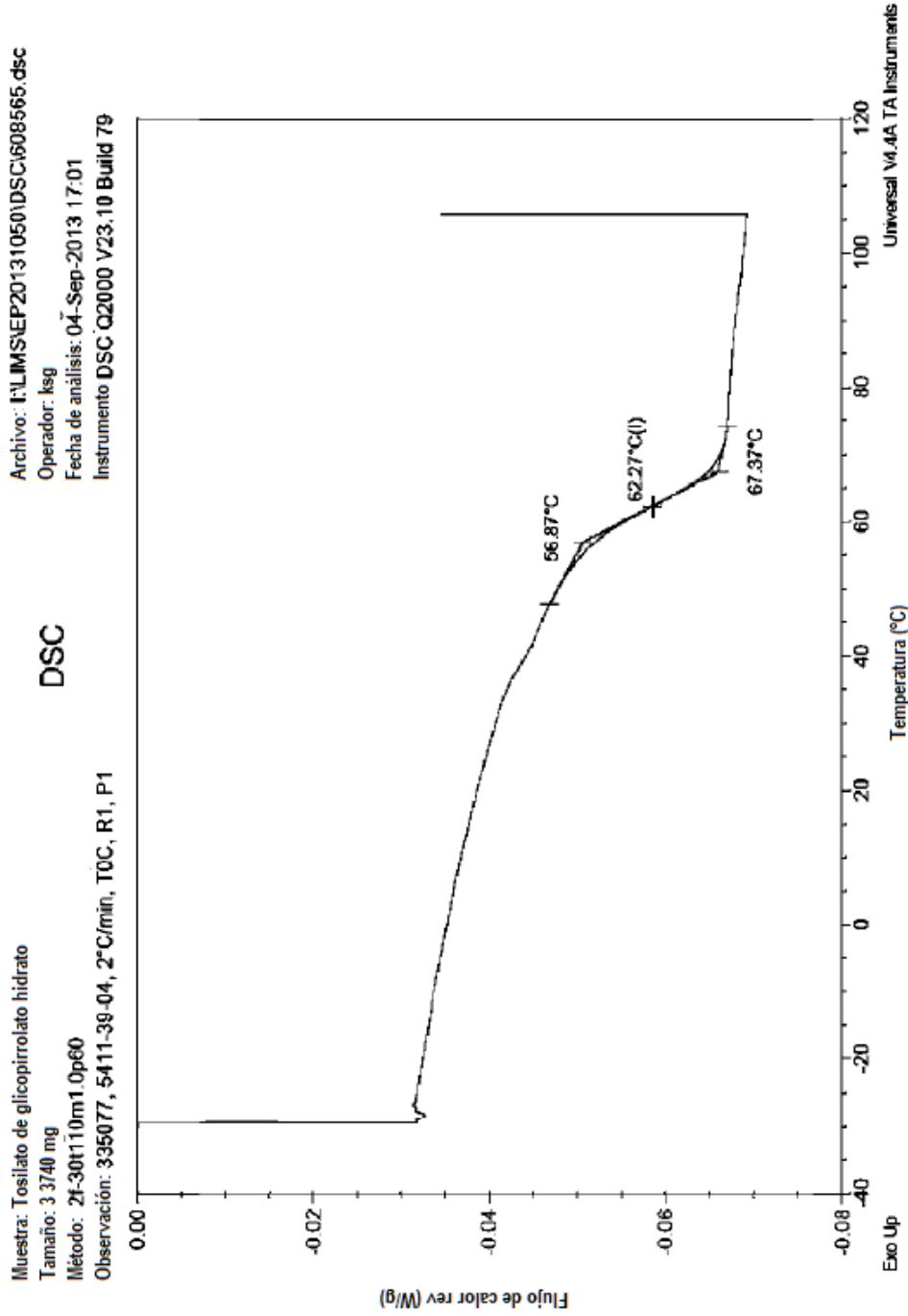
**FIG. 23**



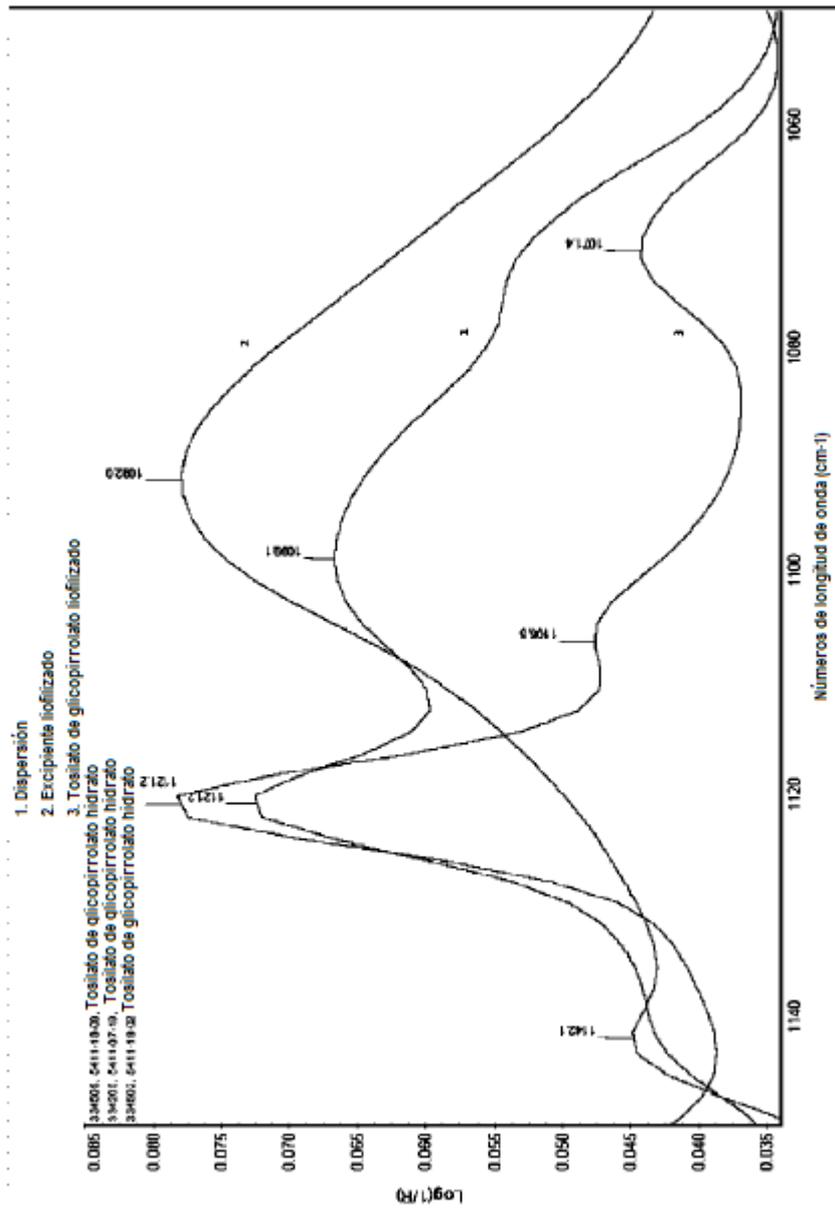
**FIG. 24**



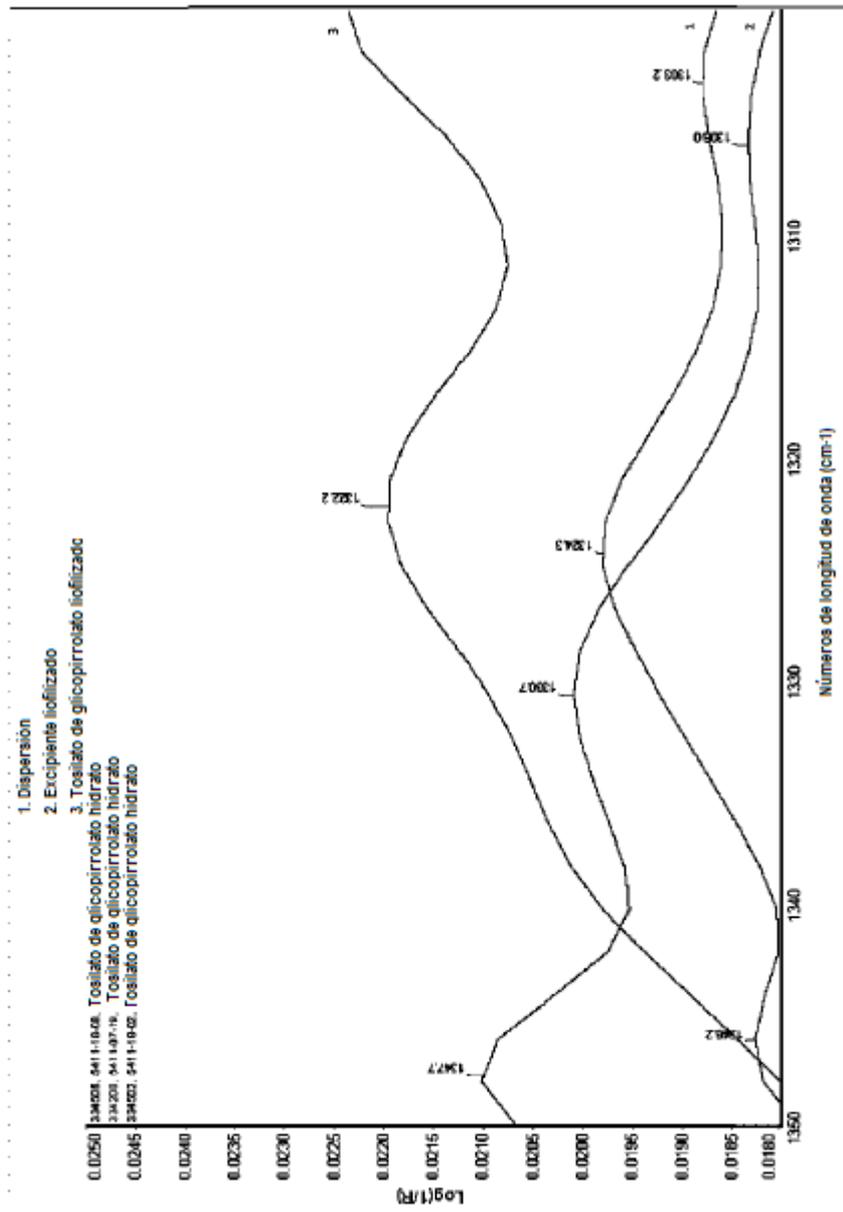
**FIG. 25**



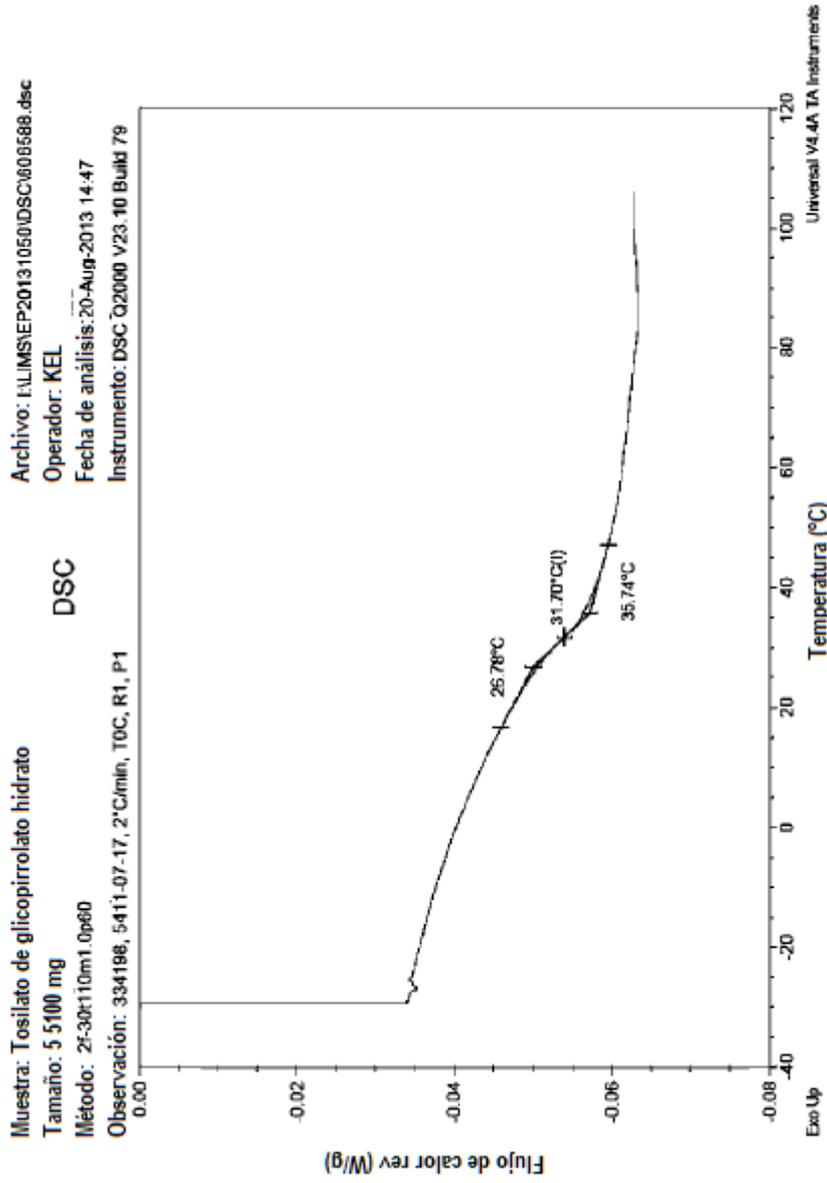
**FIG. 26**



**FIG. 27a**



**FIG. 27b**

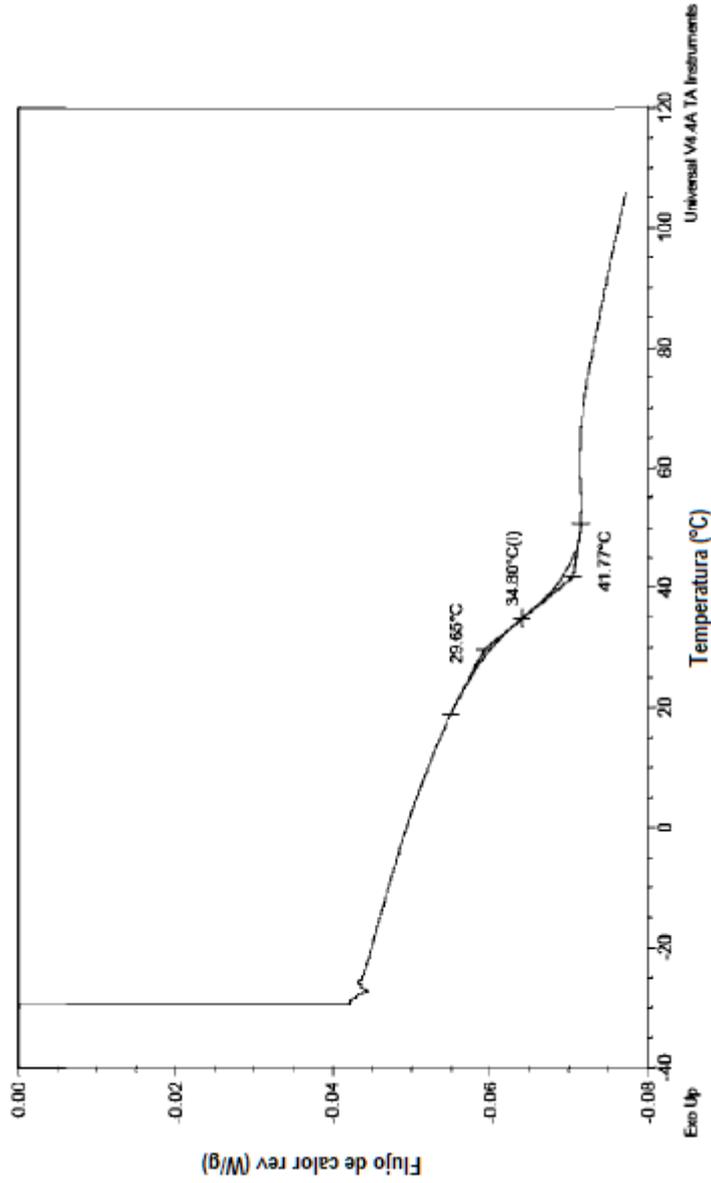


**FIG. 28**

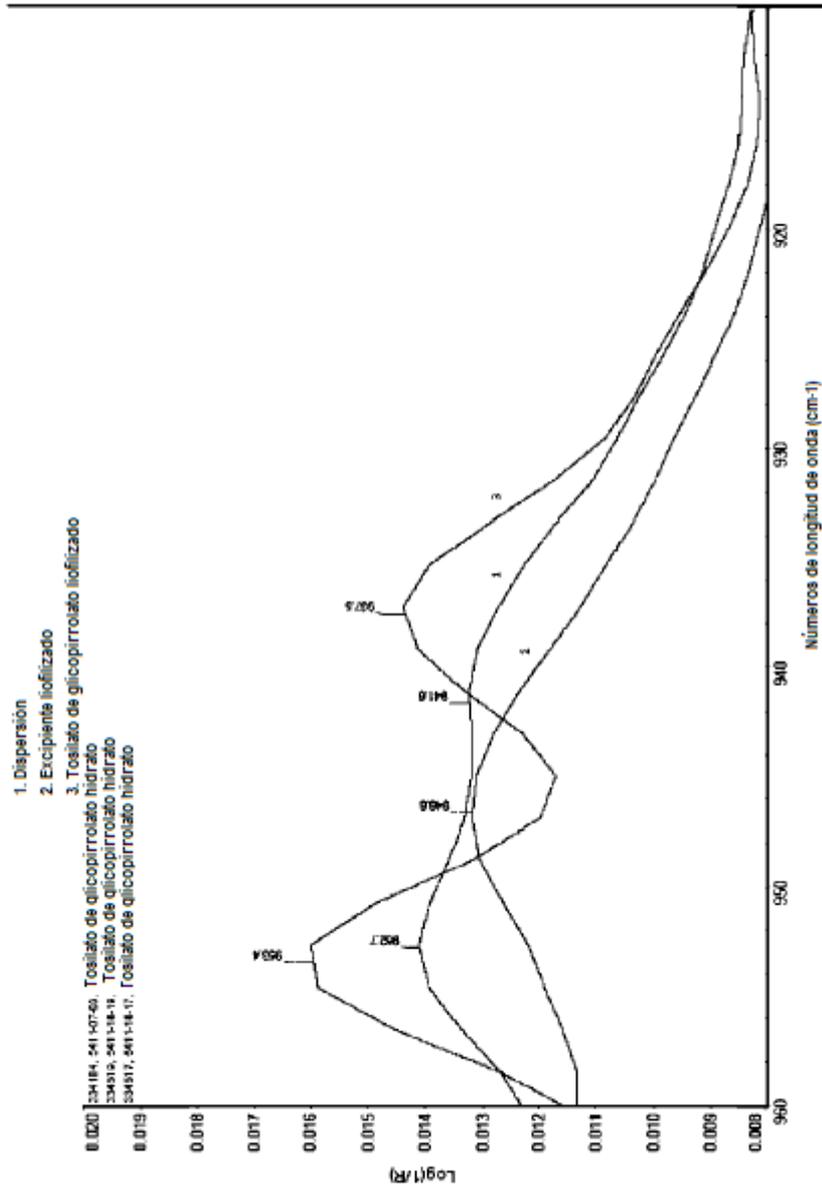
Muestra: Tosilato de glicopirrolato hidratado  
Tamaño: 35120 mg  
Método: 2f-30r10m1.0r60  
Observación: 335086, 5411-39-13, 2°C/min, TOC, R1, P1

Archivo: N:\IMS\EP20131050\DSC\608588.dsc  
Operador: ksg  
Fecha de análisis: 04-Sep-2013 19:15  
Instrumento: DSC Q2000 V23.10 Build 79

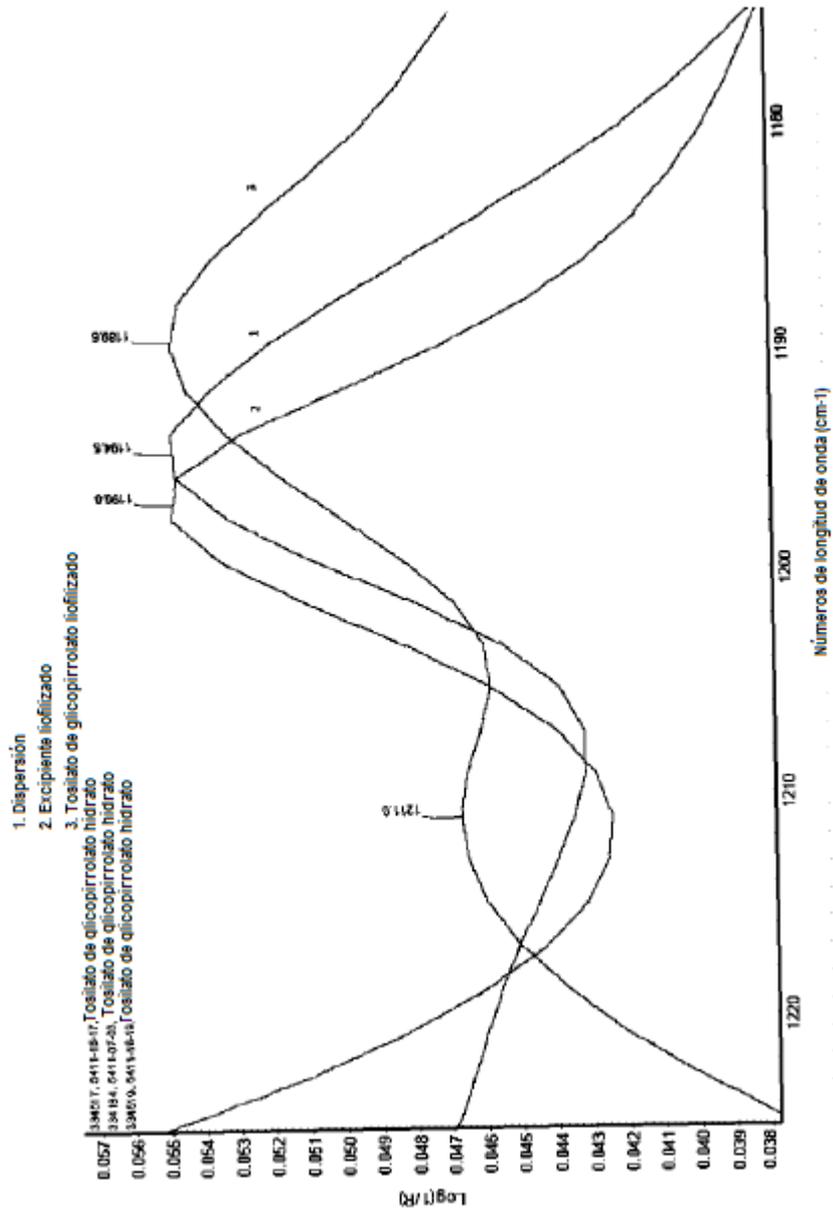
DSC



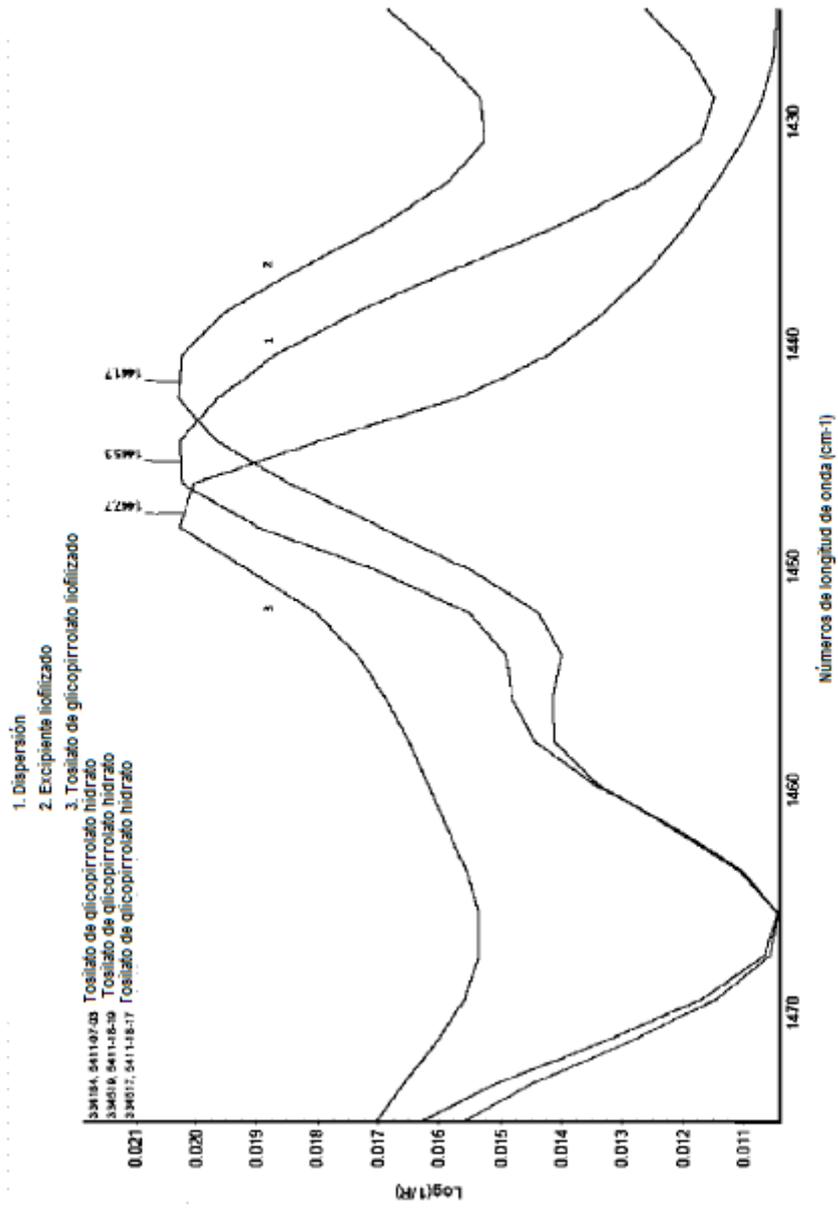
**FIG. 29**



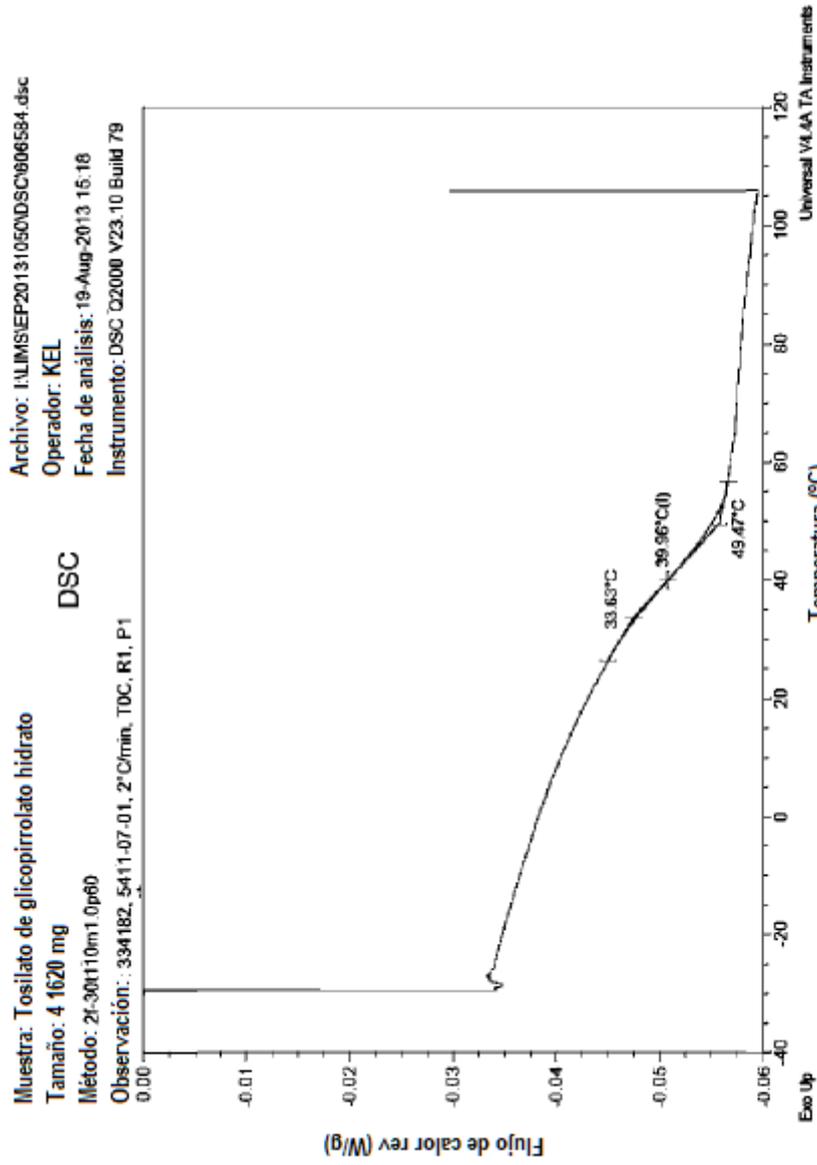
**FIG. 30a**



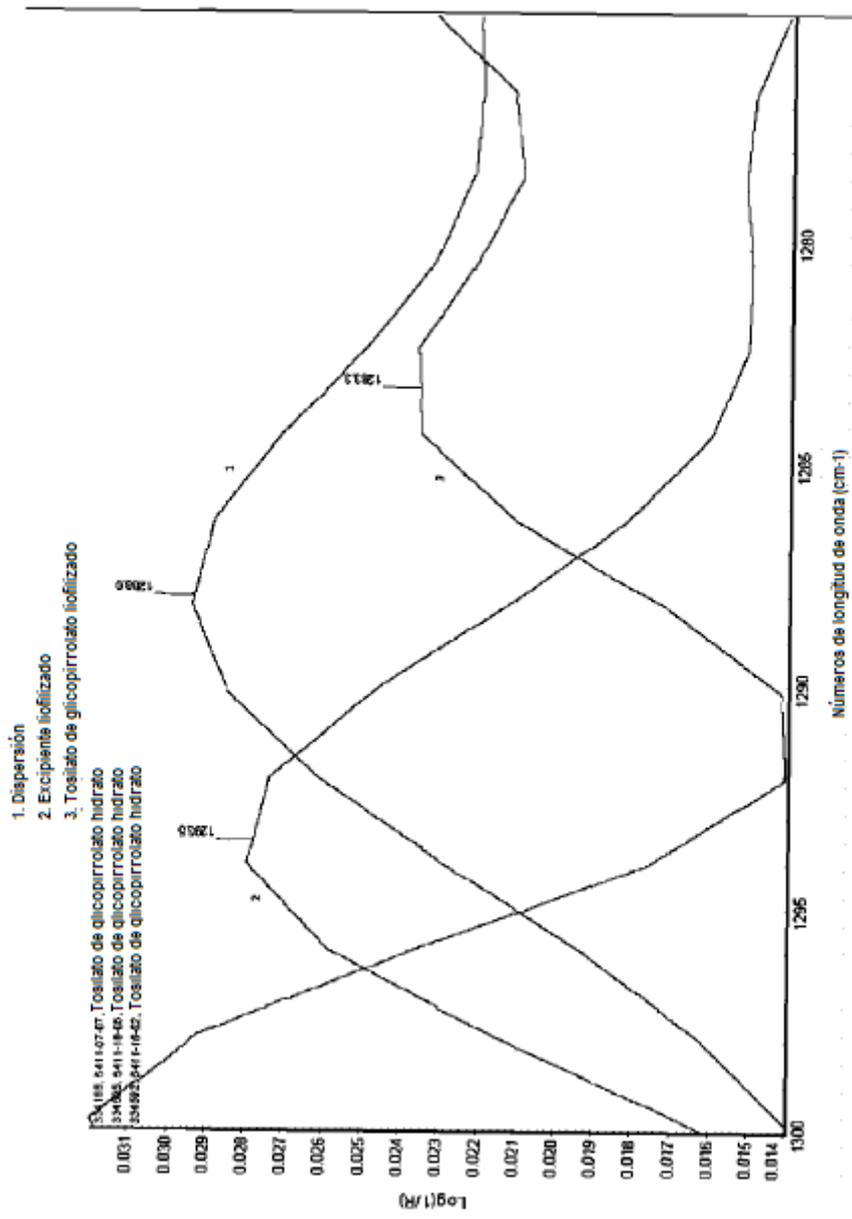
**FIG. 30b**



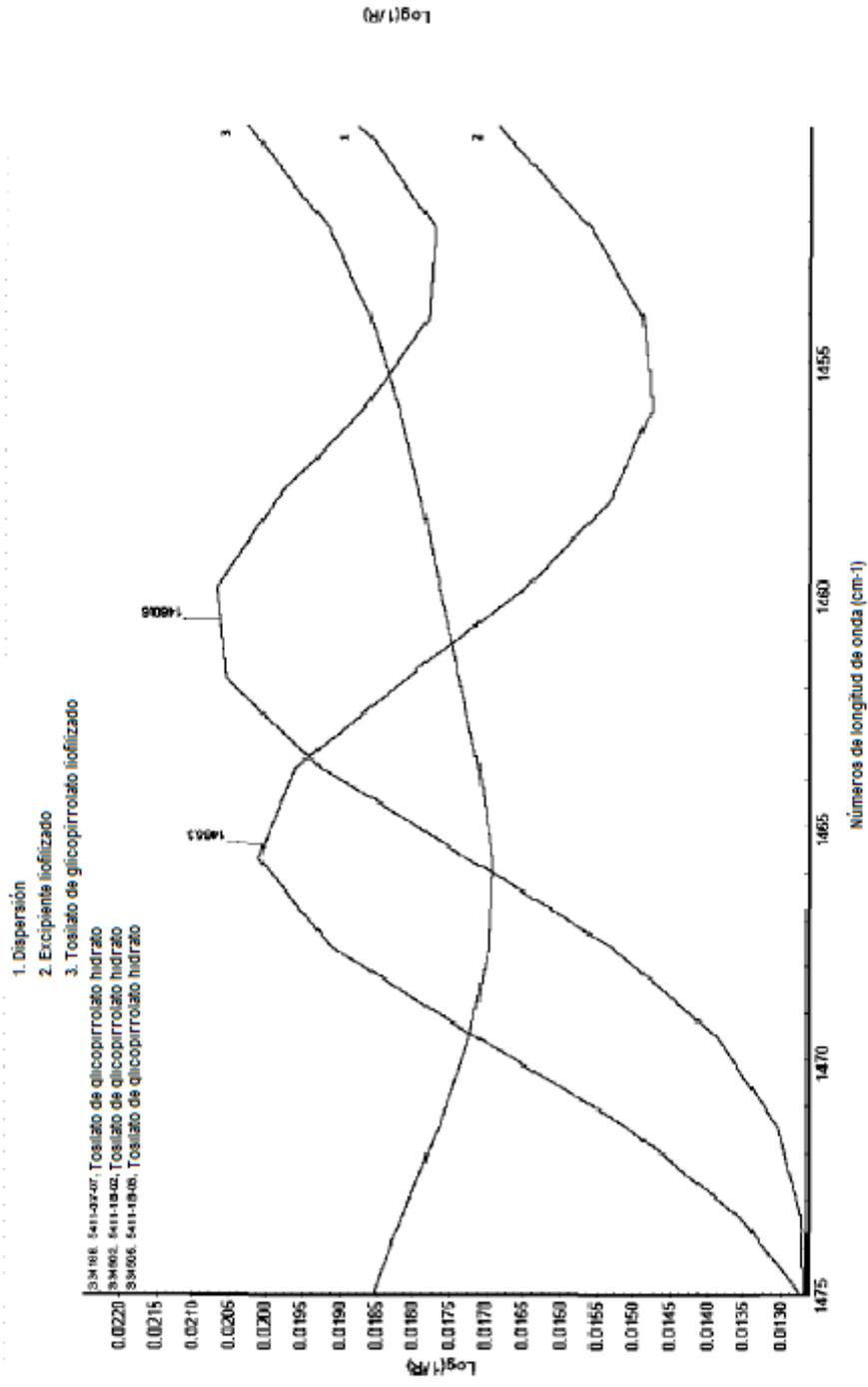
**FIG. 30c**



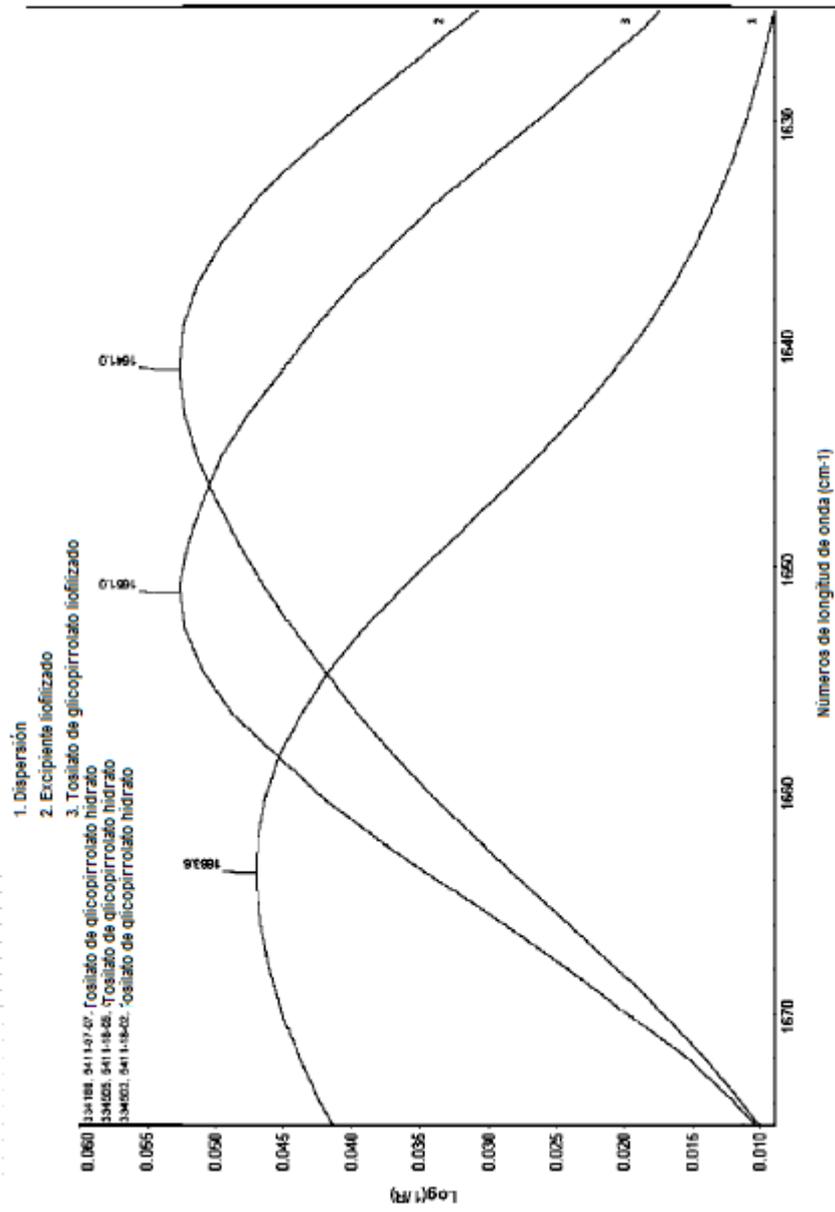
**FIG. 31**



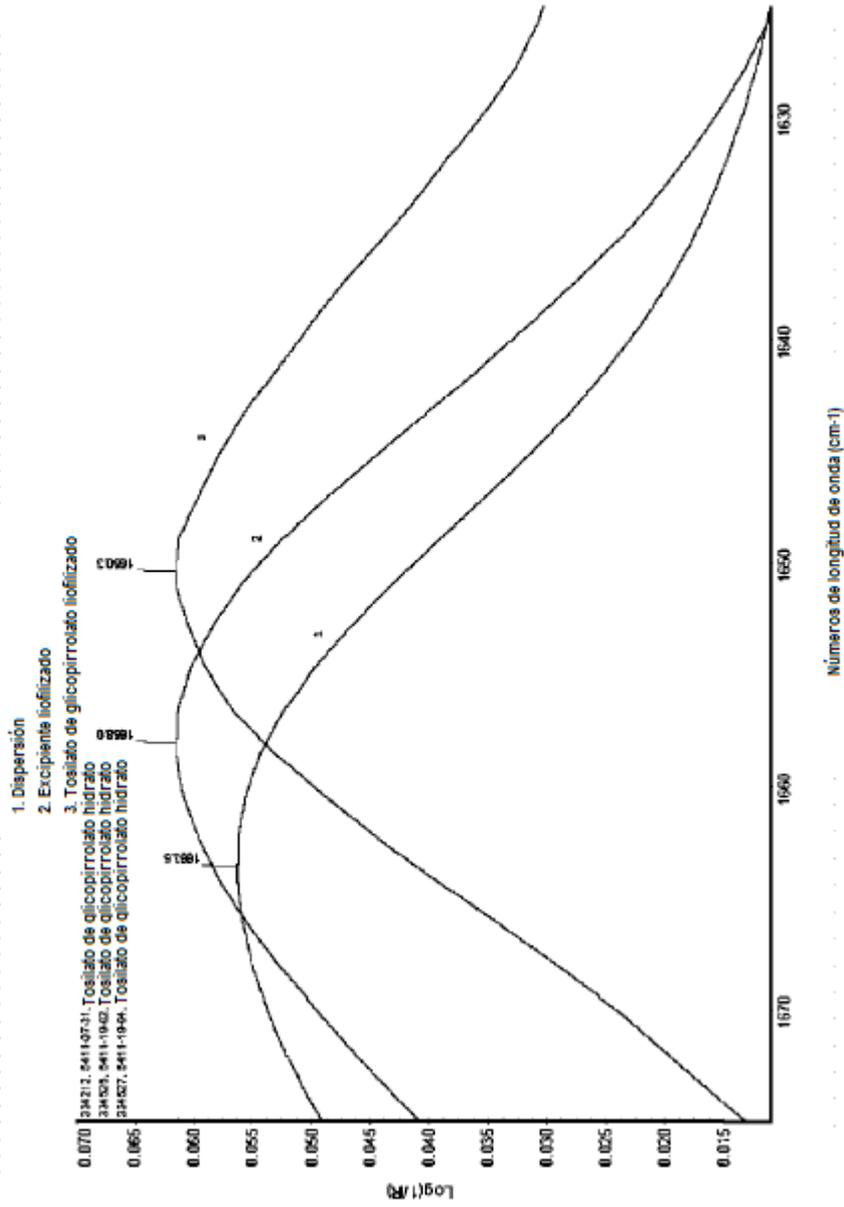
**FIG. 32a**



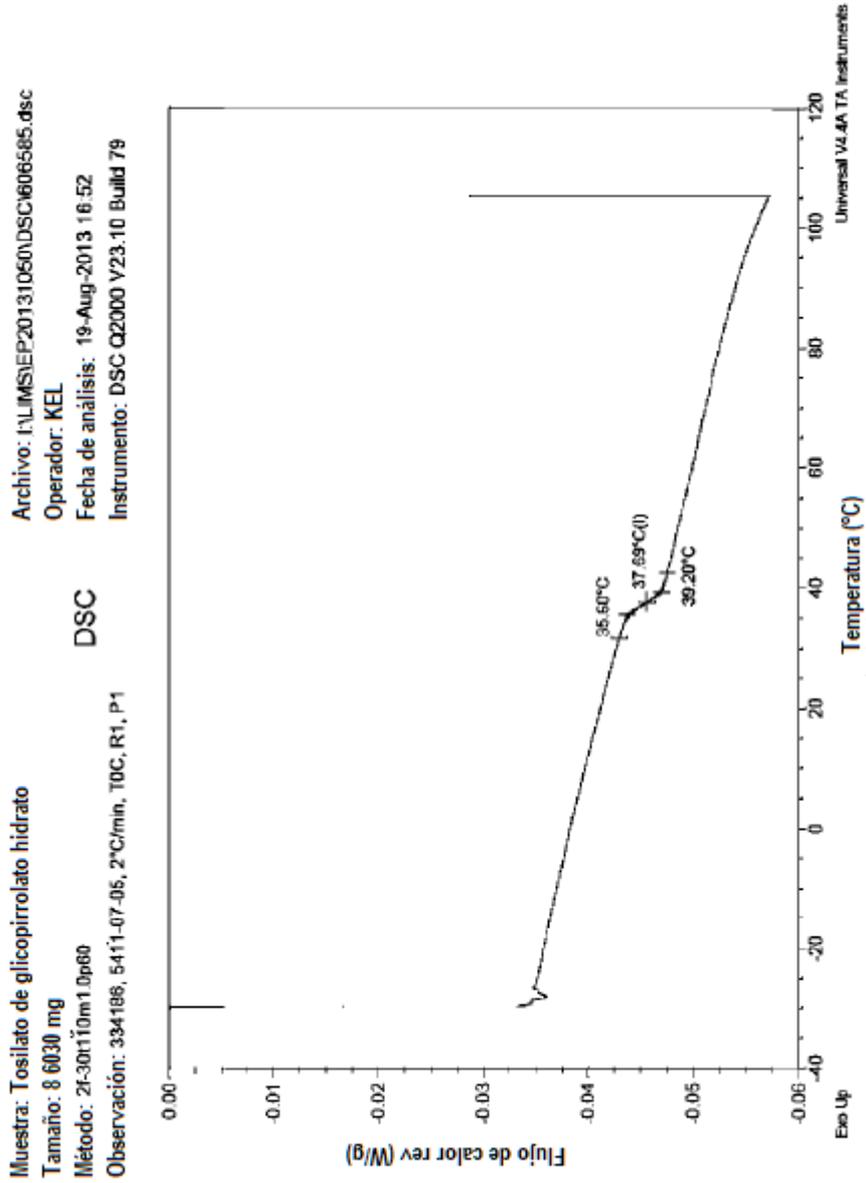
**FIG. 32b**



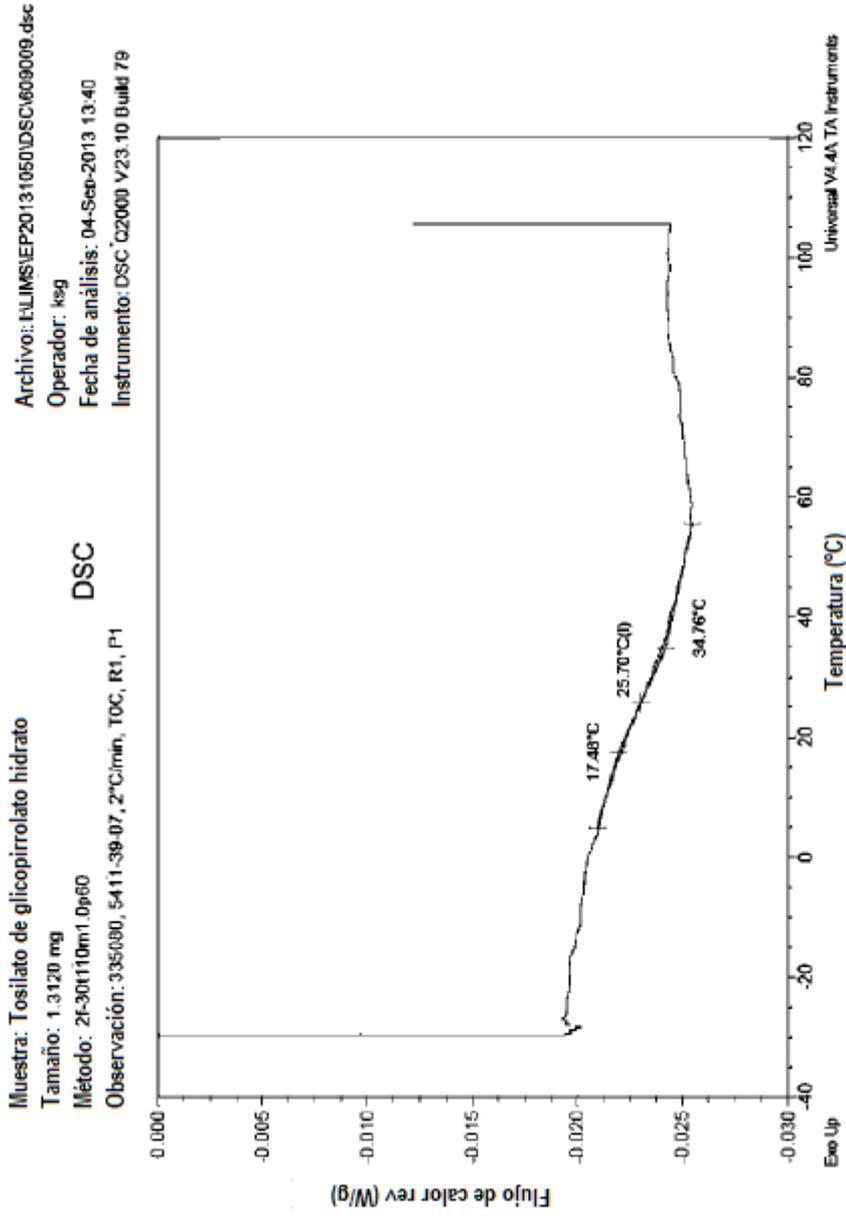
**FIG. 32C**



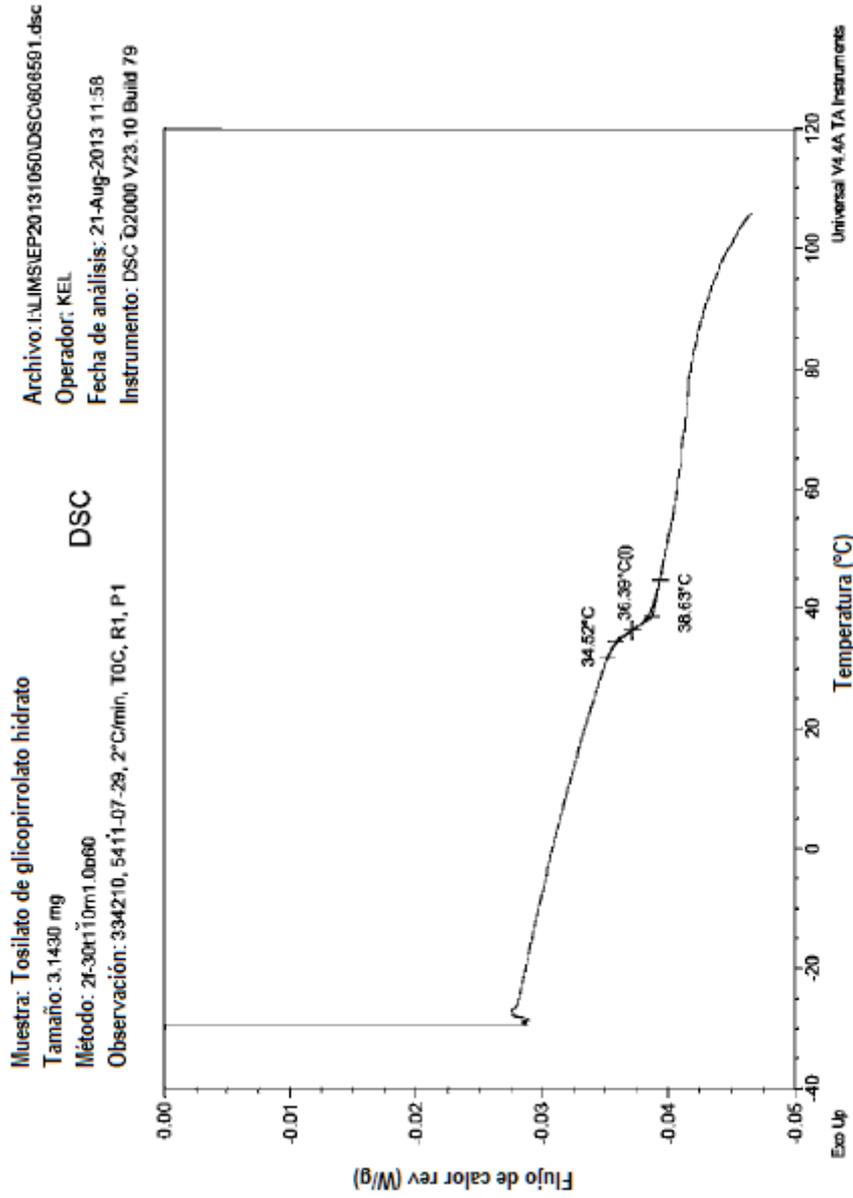
**FIG. 32d**



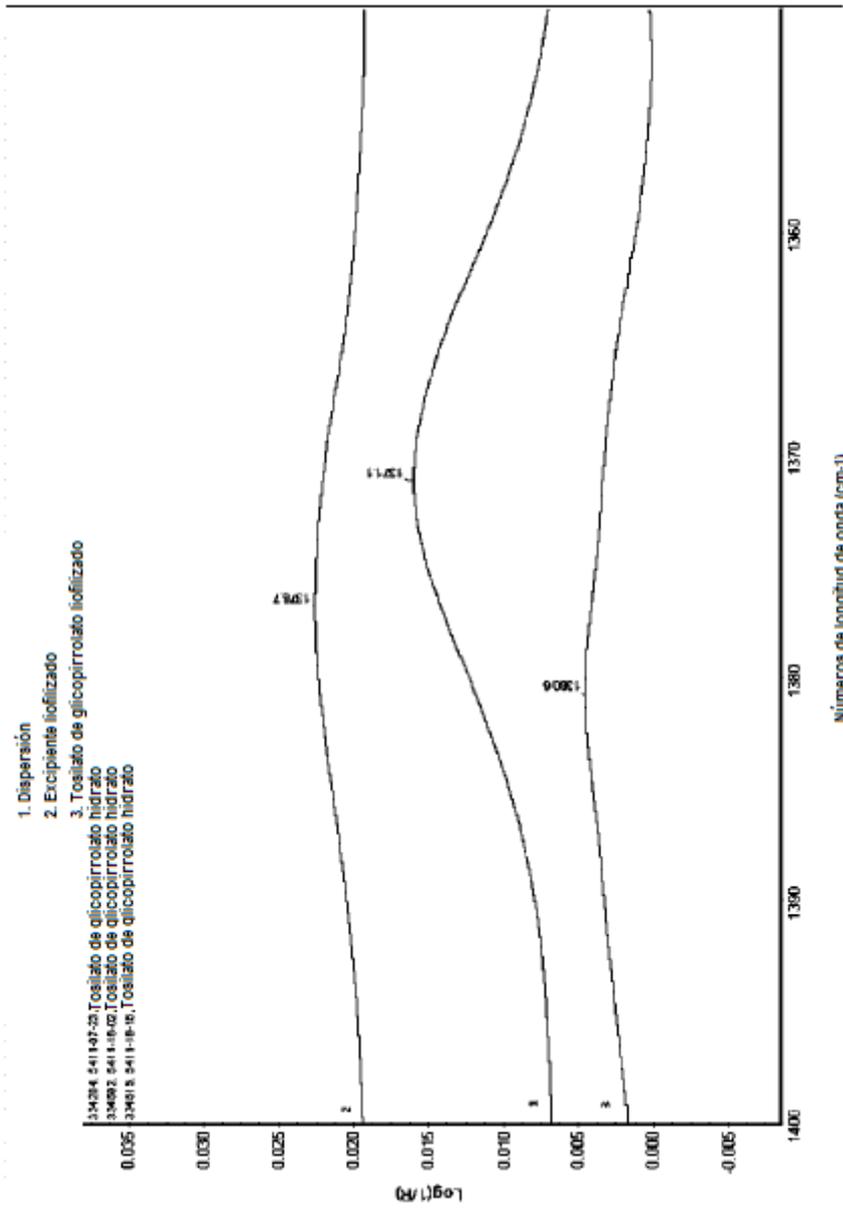
**FIG. 33**



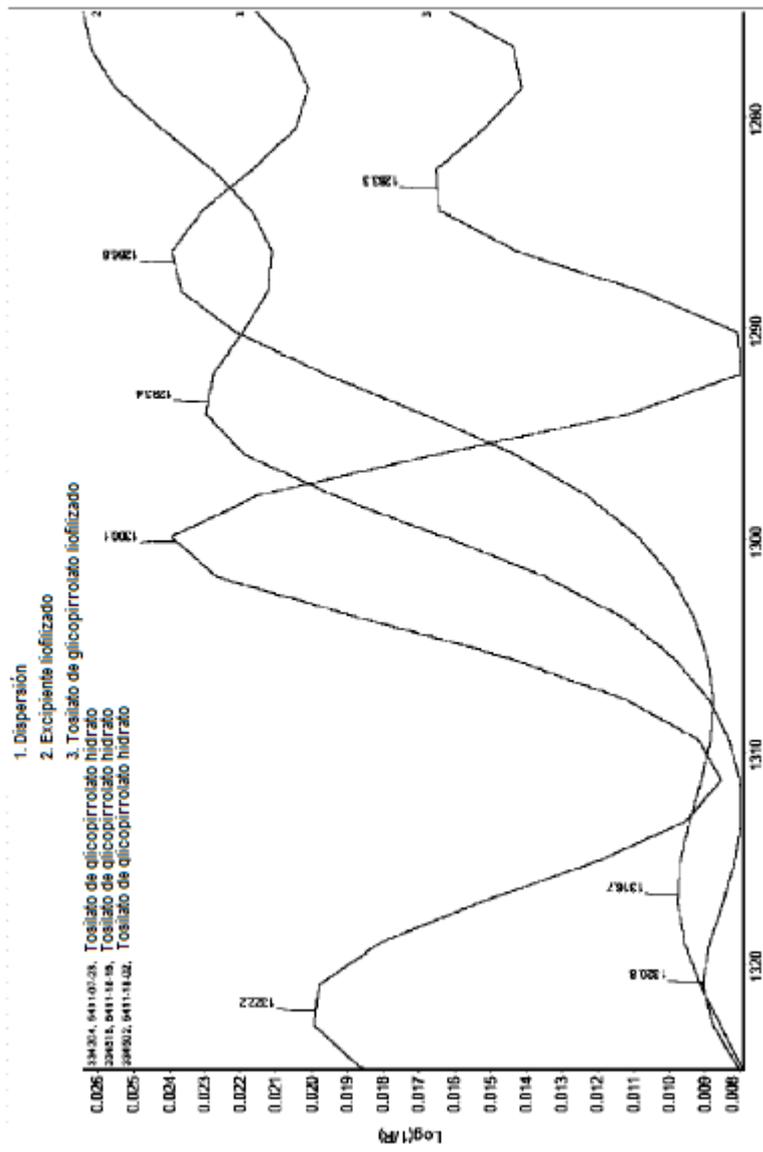
**FIG. 34**



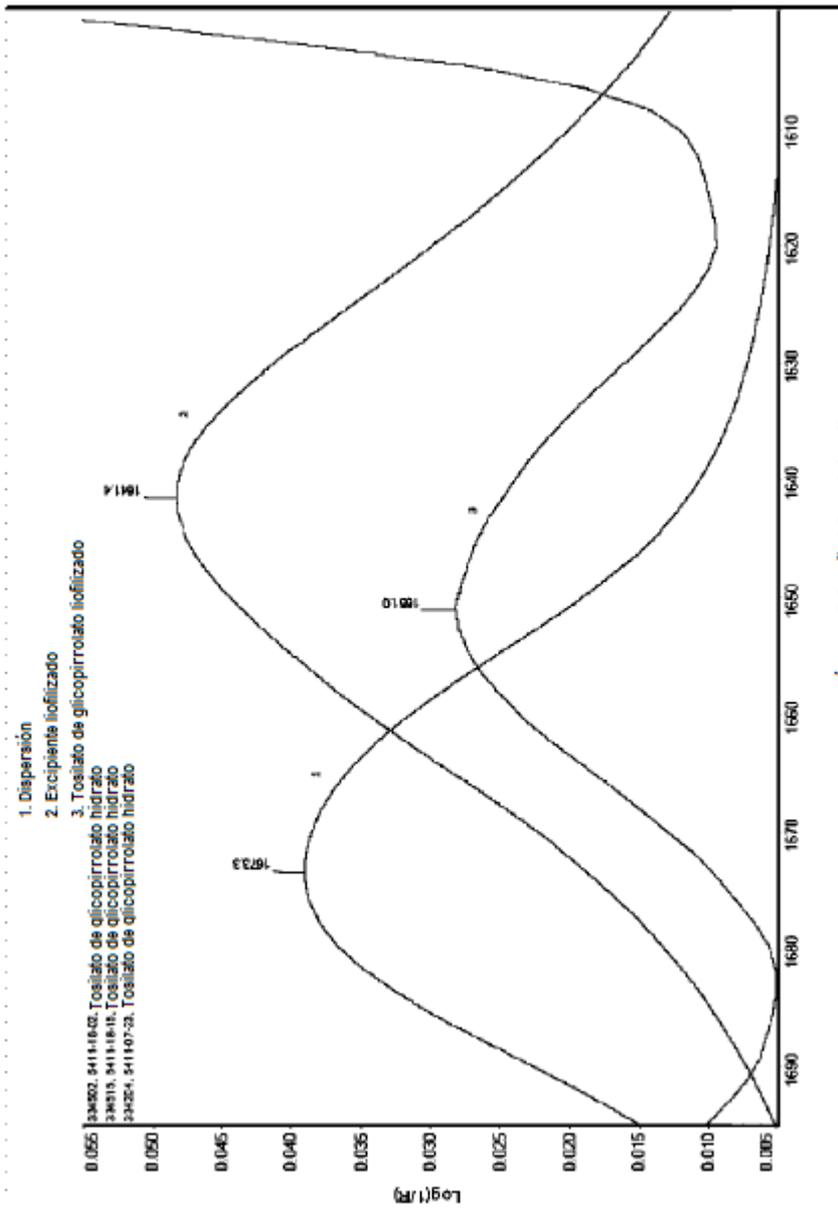
**FIG. 35**



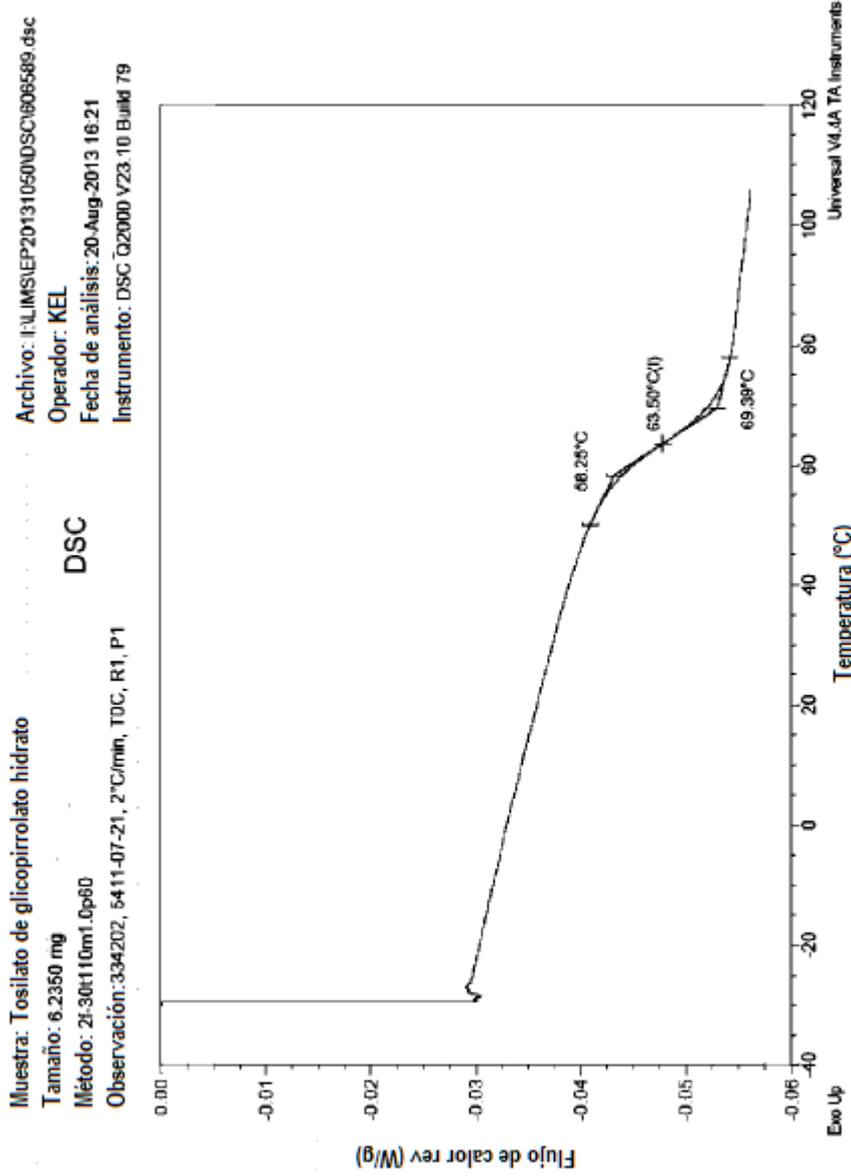
**FIG. 36a**



**FIG. 36b**



**FIG. 36C**



**FIG. 37**