

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD FASE NACIONAL - PCT

1 Titulo de la Invención(200 caracteres o espacios máximos)

COMPOSICIONES TÓPICAS PARA EL TRATAMIENTO DE SUDORACIÓN EXCESIVA Y MÉTODOS PARA UTILIZAR LAS MISMAS.

2 Datos del Solicitante / Titular

Nombre:
GLAXOSMITHKLINE
INTELLECTUAL
PROPERTY
DEVELOPMENT
LIMITED

**Dirección
Electrónica:**

patents@olartemoure.com

Dirección:
980 Great West Road,
Brentford, Middlesex TW8
9GS

**Domicilio/País de
constitución:**

REINO UNIDO DE LA
GRAN BRETAÑA -
INGLATERRA -
MIDDLESEX

Identificación:

☐ CEDULA DE
CIUDADANIA

☐ CEDULA DE
EXTRANJERIA

☒ EMPRESA
EXTRANJERA

☐ NIT

☐ PASAPORTE

Número: 1044691-

3 Solicitantes

Apellidos - Nombres o Razón Social

Tipo

Identificación

1.	GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY DEVELOPMENT LIMITED		NN	1044691
4	Datos del Inventor			
Nombre:		Teodora X PENE-DUMITRESCU	Dirección Electrónica:	patents@olartemoure.com
Dirección:		Five Moore Drive Research, Triangle Park, North Carolina 27709	Domicilio/País de constitución:	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA - NORTH CAROLINA - DURHAM
Identificación: ☐ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ NIT ☐ PASAPORTE ☒ No Aplica Número: -				
5	Inventor(es)			
Apellidos - Nombres		Domicilio		
1.	PENE-DUMITRESCU Teodora X	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA		
2.	HUSSEY Elizabeth K	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA		
3.	LARM Maria Graziella	AUSTRALIA		
4.	LENN Jon	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA		
5.	LOUPENOK Leon	AUSTRALIA		
6.	LUKE Michael R	AUSTRALIA		
7.	SANTOS Leandro L	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA		
8.	SCHMITH Virginia D	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA		
6	Datos Inventor(es)			

	País de Residencia	Departamento/Estado	Ciudad	Dirección
1.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	NORTH CAROLINA	DURHAM	Five Moore Drive Research, Triangle Park, North Carolina 27709
2.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	NORTH CAROLINA	DURHAM	Five Moore Drive Research, Triangle Park, North Carolina 27709
3.	AUSTRALIA	VICTORIA	MELBOURNE	8 Macro Court, Rowville, Victoria 3178
4.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	NORTH CAROLINA	DURHAM	Five Moore Drive Research, Triangle Park, North Carolina 27709
5.	AUSTRALIA	VICTORIA	MELBOURNE	8 Macro Court, Rowville, Victoria 3178
6.	AUSTRALIA	VICTORIA	MELBOURNE	8 Macro Court, Rowville, Victoria 3178
7.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	NORTH CAROLINA	DURHAM	Five Moore Drive Research, Triangle Park, North Carolina 27709
8.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	NORTH CAROLINA	DURHAM	Five Moore Drive Research, Triangle Park, North Carolina 27709
7	Datos del Representante Legal / Apoderado			
	Nombre:	CARLOS R. OLARTE GARCIA	Dirección Electrónica:	patents@olartemoure.com
	Dirección:	patents@olartemoure.com	Domicilio/País de constitución:	COLOMBIA - BOGOTA D.C. - BOGOTA D.C.

Identificación:			
☒ CEDULA DE CIUDADANIA		☐ CEDULA DE EXTRANJERIA	
☐ EMPRESA EXTRANJERA		☐ NIT	
☐ PASAPORTE			
Número:		79782747-	
Presentación de Poder			
Año de Radicación			
Número de Radicación			
8	Datos Solicitud: PCT / WO		
Número Solicitud:		PCT/IB2014/063564	Fecha Solicitud: 30/07/2014
Número Publicacion:		WO2015/015446	Fecha Publicacion: 05/02/2015
9	Declaraciones de prioridad	☒ SI ☐ NO	
1.	(33) País de origen ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	Codigo del país US	(31) No. Solicitud 61/859,947
2.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	US	61/952,238
3.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	US	62/021,878
10	Reivindicaciones		
Número reivindicaciones:		33	Pago Reivindicaciones: No
11	Reducción de tasas.		
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i> ☐ SI ☒ NO			
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.			
☐ Micro, pequeñas y medianas empresas ☐ Universidades públicas o privadas ☐ Entidades sin ánimo de lucro			
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos			
12	Documentos Anexos		
☒ Reivindicaciones			

- ☒ Descripción
- ☒ Dibujos y/o Figuras
- ☒ Resumen
- ☐ Certificado Depósito Material Biológico
- ☐ Uso de Conocimiento tradicional
- ☐ Listado de secuencias
- ☐ Artes finales 12 x 12 cm
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☒ Copia de la primera solicitud si se reivindica prioridad
- ☒ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad
- ☒ Otros Anexos

COMPOSICIONES TÓPICAS PARA EL TRATAMIENTO DE SUDORACIÓN EXCESIVA Y MÉTODOS PARA UTILIZAR LAS MISMAS

CAMPO TÉCNICO

5

Esta descripción se refiere a las composiciones farmacéuticas tópicas para uso en el tratamiento de sudoración excesiva y métodos para utilizar las mismas.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

10

La hiperhidrosis, una condición que afecta aproximadamente 3.0% de la población en Estados Unidos, se define como sudoración excesiva más allá de lo que se requiere fisiológicamente para mantener la regulación térmica normal del cuerpo [Strutton et al., *J Am Acad Dermatol.* 2004; 51:241-248]. La hiperhidrosis primaria (sudoración excesiva sin una explicación alternativa) es focal (localizada), y puede afectar las axilas (antebrazo), palmas de las manos, plantas del pie, cara, ingle, tronco y muslos. La hiperhidrosis secundaria puede ser ya sea focal o generalizada (cuerpo completo) y resulta de cualquiera de un número de condiciones médicas, incluyendo trastornos endocrinos, metabólicos, neurológicos y cardiovasculares y de uso de medicamentos.

20

Como se señaló, las regiones más activas de la transpiración incluyen las manos, los pies, las axilas y las áreas de las ingles. La hiperhidrosis es cuando se localiza la sudoración excesiva, por ejemplo, afecta un área específica tal como hiperhidrosis palmoplantar (también conocida como acrohiperhidrosis), que es la sudoración sintomática principalmente de las manos (palmas) y/o pies (plantas). La hiperhidrosis generalizada es la sudoración excesiva de todo el cuerpo.

25

La hiperhidrosis puede tener un efecto debilitante en la calidad de vida del paciente. La sudoración excesiva de las axilas, manos pies o cara puede dar como resultado el deterioro sustancial para el paciente, incluyendo limitaciones en el trabajo, interacción social, actividad física y recreación, así como angustia emocional y fisiológica [Strutton et al., *supra*, 2004].

La hiperhidrosis se relaciona con el funcionamiento excesivo del sistema nervioso simpático, específicamente la cadena del ganglio simpático torácico que controla las glándulas sudoríparas, con acetilcolina actuando como el principal neurotransmisor. La acetilcolina que se libera de los nervios simpáticos estimula los receptores muscarínicos postsimpáticos presentes en la membrana basolateral de las células de la glándula ecrina, dando como resultado la secreción de sudor en la superficie de la piel. Los 5 subtipos de receptores muscarínicos se han identificado en diferentes ubicaciones anatómicas de las glándulas ecrinas de humanos [Kurzen et al., *J Invest*

35

Dermatol 2004; 123:937-949]. Más específicamente, las células mioepiteliales expresan los 5 subtipos de receptores muscarínicos, las células acinares expresan M1 (semanalmente), M3 y M4, mientras que el epitelio del conducto de sudoración expresa M1 (semanalmente), subtipos M3, M4, y M5.

5 La hiperhidrosis puede ser congénita o puede ser un rasgo adquirido. La hiperhidrosis se puede clasificar como el resultado de una condición de salud subyacente, o una sin una causa aparente, tal como hiperhidrosis idiopática primaria. La hiperhidrosis secundaria por lo general se menciona cuando una persona suda mucho debido a una condición de salud subyacente, tal como obesidad, gota, menopausia, un tumor, envenenamiento por mercurio, diabetes mellitus, 10 trastornos psiquiátricos o hipertiroidismo (glándula tiroides que trabaja más de lo normal). También puede ser causada por algunos medicamentos. La hiperhidrosis generalizada es más común en pacientes con hiperhidrosis secundaria.

Las opciones de tratamiento para la hiperhidrosis incluyen cloruro de aluminio hexahidratado tópico, iontoforesis con agua de grifo, inyecciones intradérmicas de toxina botulínica 15 tipo A (BTX-A), anticolinérgicos sistémicos y simpatectomía transtorácica endoscópica. Sin embargo, la utilidad de este tratamiento es limitada. Por ejemplo, el cloruro de aluminio hexahidratado tópico tiene eficiencia limitada y produce irritación en la piel en dosis elevadas [Goh et al., *Int J Dermatol*. 1990; 29: 368-70 and Holze et al., *Dermatologica* 1987; 175: 126-135]; iontoforesis es un tratamiento largo [Karakoc, et al., *Int J Dermatol*. 2002; 41: 602-605 and Reinauer et al., *Br J* 20 *Dermatol* 1993; 129: 166-169]; los anticolinérgicos orales tienen efectos secundarios sustanciales (por ejemplo, visión borrosa, taquicardia, boca seca, retención urinaria, y estreñimiento) [Bajaj et al., *Br J Dermatol*, 2007; 157: 118-121 and Gee et al., *Thorac Surg Clin* 2008; 18: 141-155]; las inyecciones de BTX-A se relacionan con alto costo, dolor, debilidad muscular e inicio lento del efecto; y los procedimientos quirúrgicos se relacionan con sudoración compensatoria y complicaciones 25 [Connolly et al., *Am J Clin Dermatol* 2003; 4: 681-697].

Los agentes anticolinérgicos tópicos también se pueden utilizar potencialmente para el tratamiento de hiperhidrosis. Por ejemplo, glicopirrolato, un agente anticolinérgico muscarínico, se ha investigado y reportado por ser efectivo como una terapia tópica para el manejo de la hiperhidrosis desde 1978 [Hays et al. *Laryngoscope* 1978; 88: 1796-1824; 1978; May et al., *Head* 30 *Neck* 1989; 11: 85-89; Shaw et al., *Diabetologia* 1997; 40: 299-301 and Kim et al., *Yonsei Med J* 2003; 44: 579-582].

Otros productos tópicos para usarse en tratamiento de la hiperhidrosis incluyen formaldehído, permanganato de potasio, glutaraldehído y solución de metenamina.

La patente de E.U.A. No. 6,433,003 describe métodos para el tratamiento de la 35 hiperhidrosis en humanos por medio de la administración tópica de glicopirrolato. La Patente de

E.U.A Nos. 5,730,964 y 5,512,555 describe métodos para tratar las condiciones relacionadas con la sudoración con inhibidores de 5-alfa-reductasa, tal como finasteride, epristeride y colestano-3-ona, solos o en combinación con otros agentes activos para tratar condiciones tales como sudoración de la glándula apocrina, hiperhidrosis e hidradenitis supurativa.

5 La Patente de E.U.A. No. 4,885,282 describe un método para el tratamiento de hiperhidrosis, ictiosis o arrugas, que comprende aplicar al área afectada un compuesto seleccionado del grupo que consiste en ácidos mono- y dicarboxílicos que tienen de 4 a 18 átomos de carbono, un derivado de mercapto de los mismos, una sal de los mismos o un éster de los mismos.

10 La Solicitud de Patente de E.U.A. No. 2005/0196414 describe un método para prevenir o reducir los síntomas relacionados con la hiperhidrosis subjetiva o clínica, al aplicar de forma tópica una toxina botulínica a la piel o epitelio de un sujeto.

La Solicitud de Patente de E.U.A. No. 2004/0192754 describe compuestos que pueden mejorar los síntomas de la hiperhidrosis idiopática y condiciones relacionadas, tal como antagonistas del receptor de 5-HT_{2C} (es decir, ketanserina, ritanserina, mianserina, mesulergina, 15 ciproheptadina, fluoxetina, mirtazapina, olanzapina y ziprasidona) y moduladores del receptor de 5-HT_{2C} (es decir, agonistas inversos, agonistas parciales y moduladores alostéricos).

Hasta la fecha, ninguno de los agentes anticolinérgicos tópicos han logrado aprobación reguladora para el tratamiento de hiperhidrosis focal. De este modo, la identificación de antagonistas pan-activos, potentes de receptores de acetilcolina muscarínicos que se han 20 suministrado directamente a las glándulas sudoríparas tanto en las axilas como en las palmas de las manos (que tiene un número más alto de las capas de estrato córneo que deben presentar propiedades de barrera mucho más altas [Ya-Xian et al., *Arch Dermatol Res* 1999; 291: 555-559]) por medio de la administración dérmica tópica sigue siendo una necesidad médica sin cumplir. Se cree que la presente descripción cumple dichas necesidades para proporcionar una composición 25 farmacéutica para el tratamiento de sudoración excesiva y/o hiperhidrosis en un paciente.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La figura 1 ilustra la cantidad acumulada de umeclidinio (ng) suministrado en el 30 fluido receptor. Puntos en el tiempo recolectados cada hora, de 0 a 24 horas. Los puntos en el tiempo representan el promedio de $12 \leq n \leq 17$ repeticiones (4 donadores de piel). Las barras de error representan el error estándar de la media (SEM).

La figura 2 ilustra la distribución del tamaño de la palma y la axila en adultos machos con base en las mediciones de la palma y la axila [Agarwal P. Sahu S. *Indian Journal of 35 Plastic Surgery* 2010; 43: 49-53 and Cowan-Ellsberry C et al., *Regul Toxicol Pharmacol* 2008; 52: 46-

52].

La figura 3 ilustra las distribuciones individuales y combinadas de la cantidad de formulación (g) aplicada utilizando: 1) desodorantes con clics; 2) desodorantes de perilla; y 3) desodorantes de barra invisible.

5 La figura 4 ilustra el perfil farmacocinético predicho de umeclidinio después de la administración tópica de 165 mg de una solución de bromuro de umeclidinio al 2.2% (1.85 % p/p de catión de umeclidinio) a la axila (área de superficie de 40 cm²) durante 8 horas.

La figura 5 ilustra la estructura del modelo farmacocinético de la población que describe las concentraciones en plasma después de la administración de umeclidinio ya sea
10 directamente a la axila ocluida o como una dosis de bolo intravenosa.

La figura 6 ilustra la media simulada y el intervalo de confianza al 90% de los perfiles del tiempo de concentración después de las dosis una vez al día repetidas del umeclidinio aplicado a ambas axilas durante 15 días.

La figura 7 ilustra la media simulada y el intervalo de confianza al 90% de los
15 perfiles del tiempo de concentración después de las dosis una vez a la semana repetidas del umeclidinio aplicado a ambas axilas durante 15 semanas.

La figura 8 ilustra la cantidad acumulada de umeclidinio (ng) suministrado en el fluido receptor. Puntos en el tiempo recolectados cada hora, de 0 a 24 horas. Los puntos en el tiempo representan el promedio de $20 \leq n \leq 25$ repeticiones (3 donadores de piel). Las barras de
20 error representan el error estándar de la media (SEM).

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La presente descripción contempla el uso de umeclidinio para el tratamiento de
25 cualquier condición que implique o promueva la sudoración excesiva, que implica típicamente todo el cuerpo, incluyendo hipertiroidismo o trastornos endocrinos similares, obesidad y menopausia. De este modo, el tratamiento reduce o reduce al mínimo la sudoración excesiva de lo que se produce naturalmente. Umeclidinio es adecuado para el tratamiento, mejora o reducción de la transpiración, especialmente sudoración excesiva tal como hiperhidrosis incluyendo hiperhidrosis palmar,
30 hiperhidrosis axilar, hiperhidrosis plantar, hiperhidrosis del tronco y/o los muslos, o la ingle, e hiperhidrosis facial, y cualquier combinación de los mismos. De manera adecuada, la administración no excede el 20% del área de la superficie del cuerpo para una aplicación, dependiendo de la dosis utilizada.

De manera adecuada, el tratamiento es para la hiperhidrosis focal primaria. En otra
35 modalidad, el tratamiento es para usarse en la axila, las palmas de las manos y/o las plantas de los

pies. En incluso otra modalidad, el tratamiento es para uso axial. En incluso otra modalidad, el tratamiento es para uso palmar, y en incluso otra modalidad, el tratamiento es para las plantas de los pies.

5 En una modalidad, la presente descripción se contempla para el uso novedoso de umeclidinio para el tratamiento tópico o profilaxis del sudoración excesiva.

En otra modalidad, la presente descripción proporciona un método para el tratamiento o profilaxis de sudoración excesiva en un paciente en necesidad del mismo con el método comprendiendo administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de umeclidinio a la piel del paciente.

10 En incluso otra modalidad, la presente descripción proporciona un método para el tratamiento o profilaxis de sudoración excesiva en un paciente en necesidad del mismo con el método comprendiendo administrar una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de umeclidinio y un portador farmacéuticamente aceptable a la piel del paciente. En una modalidad el portador farmacéuticamente aceptable es un solvente
15 farmacéuticamente aceptable.

Se entiende que la literatura clínica actual parece estar en conflicto en cuanto a si la hiperhidrosis resulta en sudoración excesiva o si la sudoración excesiva es una especie de hiperhidrosis, no obstante el tratamiento de esta descripción abarca toda la sudoración en exceso y olores relacionados con la misma o que se derivan de la misma.

20 En una modalidad adicional, la presente descripción contempla el uso de umeclidinio en la fabricación de un medicamento para el tratamiento tópico o profilaxis de sudoración excesiva en un paciente en necesidad del mismo.

Otra modalidad de la presente descripción es 4-[Hidroxi(difenil)metil]-1-{2-
25 [(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano y un anión farmacéuticamente aceptable del mismo (Umeclidinio) para usarse en el tratamiento tópico o profilaxis de sudoración excesiva. En una modalidad, el anión farmacéuticamente aceptable es bromuro.

Otra modalidad de la presente descripción es un método para el tratamiento o profilaxis de sudoración excesiva con el método comprendiendo administrar a un paciente en necesidad del mismo, un primer agente terapéutico que es umeclidinio y por lo menos otro agente
30 terapéutico. La administración puede ser simultánea como administración sucesiva del primer agente terapéutico y por lo menos otro agente terapéutico (en cualquier orden). De manera adecuada el segundo agente terapéutico también se administra de forma tópica. En una modalidad, el umeclidinio y el por lo menos otro agente terapéutico se administran en el mismo producto farmacéutico.

35 En una modalidad adicional, la presente descripción proporciona una composición

farmacéutica tópica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de umeclidinio, y por lo menos un solvente farmacéuticamente aceptable.

En una modalidad, la presente descripción proporciona una composición farmacéutica tópica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de umeclidinio, y por lo menos un solvente farmacéuticamente aceptable y en donde la composición cuando se aplica de manera tópica a la piel de un humano, tiene un flujo de piel de por lo menos 0.2 ng/cm²/hora medido *in vitro* utilizando piel de humano *ex vivo*.

Una modalidad de la presente descripción es una composición farmacéutica tópica que comprende: una cantidad terapéuticamente efectiva de umeclidinio, por lo menos un solvente farmacéuticamente aceptable y un mejorador de penetración.

Una modalidad de la presente descripción es una composición farmacéutica tópica que comprende: una cantidad terapéuticamente efectiva de umeclidinio; agua y un solvente farmacéuticamente aceptable miscible en agua.

Una modalidad de la presente descripción es una composición farmacéutica tópica que comprende: una cantidad terapéuticamente efectiva de umeclidinio; agua, un solvente farmacéuticamente aceptable miscible en agua y un mejorador de penetración.

Otra modalidad de la presente descripción es una composición farmacéutica tópica que comprende: una cantidad terapéuticamente efectiva de umeclidinio; un solvente farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente un agente quelante, un mejorador de penetración, un antioxidante, un agente de ajuste de pH, y un agente gelificante.

En una modalidad, la composición está en forma de una solución, un gel, una crema, un ungüento, una loción, un aerosol, un rociador en aerosol o espuma en aerosol. En otra modalidad, la composición es una solución. En incluso otra modalidad, la composición es un gel.

En una modalidad, el solvente comprende una mezcla de agua y un solvente orgánico miscible en agua. En otra modalidad, el agua está presente en una cantidad de aproximadamente 5% a aproximadamente 55% en peso y el solvente orgánico miscible en agua está presente en una cantidad de aproximadamente 45% a aproximadamente 90% en peso, con base en el peso total de la composición.

Otra modalidad de la presente descripción es una composición farmacéutica para administración tópica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de umeclidinio, y un solvente farmacéuticamente aceptable, en donde la composición produce un AUC(0-tau) en estado estable de menos de 2541 hr *pcg/mL.

Otra modalidad de la presente descripción es una composición farmacéutica para administración tópica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de umeclidinio, y un solvente farmacéuticamente aceptable, en donde la composición produce un nivel de plasma máximo

de umeclidinio menor que 1607 pcg/mL en estado estable.

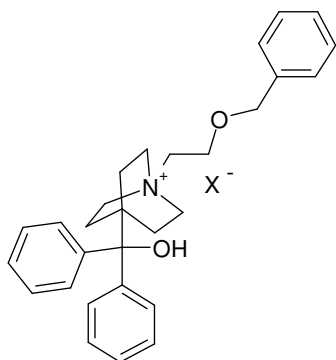
Otra modalidad de la presente descripción es una composición farmacéutica para administración tópica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de umeclidinio, y un solvente farmacéuticamente aceptable, en donde la composición produce un nivel de plasma máximo de umeclidinio menor que 1607 pcg/mL y un AUC(0-tau) en estado estable de menos de 2541 hr *pcg/mL.

En una modalidad, la composición de umeclidinio se aplica al (a las) área (áreas) afectada (s) dos veces al día, una vez al día, una vez cada dos días, tres veces a la semana, dos veces a la semana o una vez a la semana.

En una modalidad, la composición de umeclidinio se aplica en dos fases al (a las) área (áreas) afectada(s), por medio de un régimen de dosificación inicial que puede ser dos veces al día, o una vez al día, y luego una fase de mantenimiento que puede ser una vez cada segundo día, tres veces a la semana, dos veces a la semana o una vez a la semana.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Umeclidinio se representa por la fórmula del compuesto (I) a continuación:



(I)

en donde X⁻ es un anión farmacéuticamente aceptable.

Un nombre químico aceptado de esta estructura es 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano, y un anión farmacéuticamente aceptable.

Cualquier anión farmacéuticamente aceptable de umeclidinio es aceptable para uso en la invención. De manera adecuada, el anión farmacéuticamente aceptable se selecciona de cloruro, bromuro, yoduro, hidróxido, sulfato, nitrato, fosfato, acetato, trifluoroacetato, fumarato, citrato, tartrato, oxalato, succinato, mandelato, metansulfonato o p-toluensulfonato.

Para propósitos en la presente, el término umeclidinio por lo general aparecerá sin la terminología "y un anión farmacéuticamente aceptable del mismo" y representa una inclusión de cualquier anión farmacéuticamente aceptable adecuado. En algunos casos, tal como para el

propósito de calcular las dosis, el catión de umeclidinio (es decir, umeclidinio sin el anión farmacéuticamente aceptable) se mencionará en la presente.

5 Sin embargo, si se contempla un anión farmacéuticamente aceptable particular, tal como el anión de bromuro, el compuesto se mencionará como bromuro de umeclidinio. En otra modalidad, si el anión farmacéuticamente aceptable de umeclidinio es el anión de yoduro, el compuesto se mencionará como yoduro de umeclidinio. En incluso otra modalidad, si el anión farmacéuticamente aceptable de umeclidinio es el anión de cloruro, el compuesto se mencionará como cloruro de umeclidinio, y así sucesivamente.

10 Umeclidinio es un antagonista muscarínico pan-activo de larga duración potente (LAMA). Notablemente, el compuesto se ha aprobado recientemente por la FDA como un componente de una combinación de dosis fija con vilanterol. La combinación es conocida como Anoro™ Elipta®, que es un tratamiento que se inhala oralmente para la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD). La monoterapia también se ha aprobado en Europa y Estados Unidos como Incruse™ Elipta ®.

15 Los datos disponibles del programa de desarrollo clínico de umeclidinio como terapia de inhalación para COPD, ha documentado que umeclidinio se tolera bien después de la administración por varias vías incluyendo inhalación oral, intravenosa y oral. Los datos de estas pruebas sugieren que el umeclidinio tiene farmacocinética “flip flop” (también mencionada como farmacocinética de velocidad de absorción limitada), en donde la fase terminal después de la
20 inhalación (y probablemente otras vías excluyendo la administración intravenosa) representa la velocidad de absorción, no la eliminación.

La presente descripción contempla el uso novedoso de umeclidinio para el tratamiento tópico o profilaxis de sudoración excesiva, que se puede reclamar como umeclidinio para el uso en el tratamiento tópico o profilaxis de sudoración excesiva o se puede reclamar como el uso
25 de umeclidinio en la fabricación de un medicamento para el tratamiento tópico o profilaxis de sudoración en exceso.

La presente descripción también proporciona un método para el tratamiento o profilaxis de sudoración excesiva en un paciente en necesidad del mismo con el método comprendiendo administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de umeclidinio a la piel del
30 paciente.

La presente descripción contempla el tratamiento de cualquier condición caracterizada por sudoración excesiva. En particular, los compuestos y las composiciones de la presente descripción son adecuados para el tratamiento, mejora o reducción de hiperhidrosis. En una modalidad, la hiperhidrosis se selecciona de hiperhidrosis palmar, hiperhidrosis axilar, hiperhidrosis plantar, hiperhidrosis del tronco y/o los muslos, e hiperhidrosis facial, y una
35

combinación de los mismos.

En una modalidad, la hiperhidrosis es hiperhidrosis axilar. En otra modalidad, la hiperhidrosis es hiperhidrosis palmar.

5 En otra modalidad, la presente descripción se dirige a un método para el tratamiento o profilaxis de sudoración excesiva en un paciente en necesidad del mismo con el método comprendiendo administrar ya sea simultáneamente o secuencialmente, al paciente: (i) una composición farmacéutica tópica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de umeclidinio, y (ii) por lo menos otra composición farmacéutica, vehículo o ingrediente. De manera adecuada, la por lo menos otra composición farmacéutica también se administra de forma tópica.

10 En incluso otra modalidad, la presente descripción se dirige a un método para el tratamiento de, o reducción al mínimo de o profilaxis de olores no deseables relacionados con glándulas sudoríparas de humano y piel en un paciente en necesidad del mismo con el método comprendiendo administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de umeclidinio a la piel del paciente.

15 Los cálculos de las dosis adicionales se realizaron bajo la suposición de que la cantidad promedio de API aplicada fue entre 0.78 – 4.02 mg/cm² (o alternativamente ul/cm²) (con base en las características de suministro del dispositivo).

De manera adecuada, una composición farmacéutica que comprende umeclidinio y un solvente farmacéuticamente aceptable, se administran de manera tópica en una dosis de
20 aproximadamente 0.005 a aproximadamente 10,000 mg/día, si es necesario en dosis divididas, a por lo menos un área afectada. En otra modalidad, la cantidad de umeclidinio se administra de manera tópica a una dosis de aproximadamente 0.005 a aproximadamente 5000 mg diariamente. En otra modalidad, la cantidad de umeclidinio se administra de manera tópica a una dosis de aproximadamente 0.005 a aproximadamente 2500 mg diariamente. En otra modalidad, la dosis es
25 de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 2500 mg o aproximadamente 0.01 a aproximadamente 5000 mg diariamente.

En una modalidad, el compuesto en la composición farmacéutica comprende bromuro de umeclidinio. En una modalidad, la composición puede estar presente para usarse en formas de dosis unitarias.

30 Cuando el tratamiento es para el área de la axila, la cantidad total de umeclidinio administrada de manera tópica en una dosis es de aproximadamente 0.02 a aproximadamente 150 mg. De manera adecuada, esta administración es una vez al día. En otra modalidad, la cantidad de umeclidinio administrada de manera tópica es de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 100 mg en una administración de una dosis. En incluso otra modalidad, la cantidad de umeclidinio
35 administrada es de aproximadamente 0.03 a aproximadamente 50 mg en una administración de una

dosis.

En otra modalidad, en donde el tratamiento es a las palmas de las manos, la cantidad total de umeclidinio administrada de manera tópica es de aproximadamente 0.02 a aproximadamente 400 mg en una administración de una dosis. En otra modalidad, la cantidad total de umeclidinio administrada de manera tópica a las palmas de las manos es de aproximadamente 0.02 a aproximadamente 250 mg en una administración de una dosis. En otra modalidad, la cantidad de umeclidinio administrada es de aproximadamente 0.03 a aproximadamente 150 mg en una administración de una dosis.

En incluso otra modalidad, en donde el tratamiento es tanto a la axila como a las palmas de las manos, la cantidad total de umeclidinio administrada de manera tópica es de aproximadamente 0.02 a aproximadamente 600 mg; o alternativamente de aproximadamente 0.03 a aproximadamente 450 mg en una administración de una dosis. De manera adecuada, la administración es una vez al día.

En otra modalidad, la cantidad total de umeclidinio administrada es de aproximadamente 0.06 a aproximadamente 300 mg. En otra modalidad, la cantidad total de umeclidinio administrada es de aproximadamente 0.06 a aproximadamente 200 mg por administración de dosis.

En una modalidad adicional, el tratamiento se administra dos veces por semana, a cualquier área afectada, la cantidad total de umeclidinio administrada de manera tópica es de aproximadamente 0.02 a aproximadamente 1200 mg. En otra modalidad, la cantidad total de umeclidinio administrada es de aproximadamente 0.03 a aproximadamente 600 mg.

En otra modalidad, el tratamiento se administra dos veces por semana tanto a la axila como a las palmas de las manos y la cantidad total de umeclidinio administrada de manera tópica diariamente es de aproximadamente 0.02 a aproximadamente 1200 mg. En otra modalidad, la cantidad total de umeclidinio administrada es de aproximadamente 0.03 a aproximadamente 600 mg diariamente.

En otra modalidad, el tratamiento se administra dos veces por semana tanto a las palmas de las manos como a las plantas de los pies, la cantidad total de umeclidinio administrada de manera tópica es de aproximadamente 0.02 a aproximadamente 1200 mg. En otra modalidad, la cantidad de umeclidinio administrada es de aproximadamente 0.03 a aproximadamente 600 mg diariamente.

En otra modalidad, el tratamiento se administra dos veces por semana tanto a las axilas como a las plantas de los pies, la cantidad total de umeclidinio administrada de manera tópica es de aproximadamente 0.02 a aproximadamente 1200 mg. En otra modalidad, la cantidad de umeclidinio administrada es de aproximadamente 0.03 a aproximadamente 600 mg diariamente.

Se reconoce que la administración adicional de una dosis puede ser a las palmas de las manos o plantas de los pies, con o sin tratamiento adicional a las axilas u otra área del cuerpo.

En una modalidad, la frecuencia de la dosis al(a las) área (s) afectada (s) puede ser dos veces al día, una vez al día, una vez cada dos días, tres veces a la semana, dos veces a la semana o una vez a la semana, con la dosis representada por cualquiera de las modalidades de la presente. En otra modalidad, el tratamiento se puede administrar en dos fases, una frecuencia de dosis inicial tal como una vez al día o dos veces al día, seguido por una fase de mantenimiento, tal como cada segundo día, tres veces a la semana, dos veces a la semana o una vez a la semana.

En un método alternativo para el cálculo de la dosis que se va a aplicar a la piel, es posible utilizar el área de superficie del cuerpo (BSA, por sus siglas en inglés). La cantidad de umeclidinio administrada de manera tópica se puede basar en aproximadamente 1% a aproximadamente 20% de una aplicación al BSA.

De este modo, en una modalidad, la cantidad de umeclidinio aplicada de manera tópica puede ser de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 160 mg, con base en un 1% del BSA. Los cálculos de las cantidades se basarán en 1% del BSA, de manera que la dosis relacionada con un 20% del BSA será de aproximadamente 0.2 a aproximadamente 3200 mg. En una modalidad, el umeclidinio es bromuro de umeclidinio.

Se reconoce que la cantidad de la dosis puede variar dependiendo del género y tamaño del paciente, y la cantidad del área afectada, por ejemplo, el área de la superficie del cuerpo que se va a tratar.

En una modalidad, las dosis que se van a administrar de manera tópica durante escalas de una sola administración de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 5% en peso del umeclidinio, se basan en el peso total de la composición. En otra modalidad, las dosis que se van a administrar de manera tópica oscilan de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 4% en peso del umeclidinio. En otra modalidad, las dosis que se van a administrar de manera tópica durante escalas de una sola administración oscilan de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 3% en peso del umeclidinio. En otra modalidad, una dosis que se va a administrar de manera tópica hasta aproximadamente 1.85 (catión) % en peso de umeclidinio, o alternativamente hasta 2.2% como una sal de bromuro. Esta escala se puede aplicar a un máximo de 20% del área de la superficie del cuerpo.

En otra modalidad, las composiciones tópicas de la presente descripción comprenden umeclidinio en una cantidad de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 5% en peso, con base en el peso total de la composición. En otra modalidad, las composiciones tópicas de la presente descripción comprenden umeclidinio en una cantidad de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 4% en peso. En otra modalidad, las composiciones tópicas de la presente

descripción comprenden umeclidinio en una cantidad de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 3% en peso. En otra modalidad, las composiciones tópicas de la presente descripción comprenden umeclidinio en una cantidad de hasta aproximadamente 1.85 (catión) % en peso. En otra modalidad, las composiciones tópicas de la presente descripción comprenden umeclidinio en una cantidad de hasta aproximadamente 2.2 % en peso de la sal de bromuro. De nueva cuenta, esta escala se puede aplicar a un máximo de 20% del área de la superficie del cuerpo.

En una modalidad, la cantidad de umeclidinio que se va a aplicar de manera tópica es a un máximo de 20% del BSA del paciente. En una modalidad, la cantidad de umeclidinio que se va a aplicar de manera tópica es a un máximo de 10% del BSA del paciente. En otra modalidad, la cantidad de umeclidinio que se va a aplicar de manera tópica es a un máximo de 8% del BSA del paciente. En incluso otra modalidad, la cantidad de umeclidinio que se va a aplicar de manera tópica es a un máximo de 4% del BSA del paciente.

15 Composiciones farmacéuticas tópicas

La presente descripción también contempla una composición farmacéutica tópica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de umeclidinio, y un solvente farmacéuticamente aceptable.

Ejemplos de las composiciones farmacéuticas tópicas adecuadas de acuerdo con la presente descripción incluyen una solución, un gel, una crema, un ungüento, una loción, un aerosol, un rociador en aerosol o espuma en aerosol. En una modalidad, la composición farmacéutica tópica es una solución. En otra modalidad, la composición farmacéutica tópica es un gel.

Las composiciones de la presente descripción se pueden aplicar a la piel por medio de un aplicador, tal como una bolita, en barra, toallita impregnada o guante impregnado. Las composiciones de la presente descripción también se pueden suministrar desde un paquete de bomba o desde un contenedor de aerosol (es decir, en el caso de un rociador en aerosol o espuma en aerosol), por ejemplo.

De manera adecuada, el umeclidinio está presente en una cantidad de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 30% en peso, con base en el peso total de la composición. En otra modalidad, el umeclidinio está presente en una cantidad de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 10% en peso, con base en el peso total de la composición. En otra modalidad, el umeclidinio está presente en una cantidad de aproximadamente 0.5% a aproximadamente 5% en peso, con base en el peso total de la composición. En incluso otra modalidad, el umeclidinio está presente en una cantidad de aproximadamente 1% a aproximadamente 3% en peso, con base en el peso total de la composición. En una modalidad

adicional, el umeclidinio está presente en una cantidad de aproximadamente 1% en peso, con base en el peso total de la composición. En incluso una modalidad adicional, el umeclidinio está presente en una cantidad e aproximadamente 2.2% en peso. En una modalidad, el umeclidinio está presente en una cantidad de aproximadamente 1, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2.0, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9 o 3.0 % en peso, con base en el peso total de la composición.

Solvente

Las composiciones farmacéuticas tópicas de la presente descripción comprenden por lo menos un solvente farmacéuticamente aceptable. En una modalidad, el solvente comprende una mezcla de dos o más solventes.

En una modalidad, el solvente comprende una mezcla de agua y por lo menos un solvente orgánico miscible en agua.

En otra modalidad, el agua está presente en una cantidad de aproximadamente 5% a aproximadamente 95% en peso, con base en el peso total de la composición. En otra modalidad, el agua está presente en una cantidad de aproximadamente 5% a aproximadamente 60% en peso o aproximadamente 5% a aproximadamente 55% en peso, con base en el peso total de la composición. En otra modalidad, el agua está presente en una cantidad de aproximadamente 5% a aproximadamente 55% en peso, con base en el peso total de la composición. En incluso otra modalidad, el agua está presente en una cantidad de aproximadamente 5% a aproximadamente 40% en peso, con base en el peso total de la composición. En incluso otra modalidad, el agua está presente en una cantidad de aproximadamente 5% a aproximadamente 30% en peso, con base en el peso total de la composición. En una modalidad adicional, el agua está presente en una cantidad de aproximadamente 5% a aproximadamente 25% en peso, con base en el peso total de la composición.

En una modalidad, el solvente orgánico miscible en agua es una mezcla de dos o más solventes orgánicos miscibles en agua.

Los solventes orgánicos miscibles en agua ejemplares para usarse en la presente incluyen, pero no se limitan a, uno o más alcoholes y uno o más éteres y mezclas de los mismos.

En una modalidad, el solvente orgánico miscible en agua es un alcohol. Alcoholes ejemplares incluyen, pero no se limitan a alcohol metílico, alcohol etílico, alcohol isopropílico, alcohol n-propílico, alcohol isobutílico, alcohol n-butílico, alcohol t-butílico, alcohol bencílico, alcohol tetrahidrofurfurílico, butilen glicol, dietilen glicol, éter monoetílico de dietilen glicol, dipropilen glicol, etilen glicol, etil hexanodiol, etilen glicol, 1,2-hexanodiol, hexilen glicol, pentilen glicol, propanodiol, y propilen glicol, y sus mezclas. En otra modalidad, el alcohol es éter monoetílico de dietilen glicol. En otra modalidad, el alcohol es propilen glicol. En otra modalidad, el alcohol es alcohol bencílico. En

otra modalidad, los solventes orgánicos miscibles en agua son propilen glicol y éter monoetílico de dietilen glicol. En otra modalidad, los solventes orgánicos miscibles en agua son propilen glicol, éter monoetílico de dietilen glicol y alcohol isopropílico. En otra modalidad, los solventes orgánicos miscibles en agua son propilen glicol, éter monoetílico de dietilen glicol y etanol. En otra modalidad, los solventes orgánicos miscibles en agua son propilen glicol, éter monoetílico de dietilen glicol y alcohol isopropílico.

En una modalidad, el solvente orgánico miscible en agua es una mezcla de dos alcoholes, éter monoetílico de dietilen glicol y propilen glicol. En otra modalidad, el solvente orgánico miscible en agua es una mezcla de tres alcoholes. En incluso otra modalidad, la mezcla de tres alcoholes es éter monoetílico de dietilen glicol, propilen glicol y alcohol bencílico.

En una modalidad, la relación de éter monoetílico de dietilen glicol a propilen glicol es de aproximadamente 1:0.5 a aproximadamente 1:4. En otra modalidad, la relación de éter monoetílico de dietilen glicol a propilen glicol es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:3. En incluso otra modalidad, la relación de éter monoetílico de dietilen glicol a propilen glicol es de aproximadamente 1:1. En una modalidad adicional, la relación de éter monoetílico de dietilen glicol a propilen glicol es de aproximadamente 1:2, 1:2.1, 1:2.2, 1:2.3, 1:2.4 o 1:2.5. En incluso una modalidad adicional, la relación de éter monoetílico de dietilen glicol a propilen glicol es de aproximadamente 1:2.3.

En una modalidad, el solvente comprende una mezcla de agua, y dos alcoholes. En una modalidad, la mezcla de solvente comprende agua, éter monoetílico de dietilen glicol y propilen glicol. De manera adecuada, la relación de agua, éter monoetílico de dietilen glicol y propilen glicol es de aproximadamente 1:1:1 a aproximadamente 1:2:4.5.

En una modalidad adicional, el solvente orgánico miscible en agua es una mezcla de etanol y propilen glicol. En incluso una modalidad adicional, el solvente orgánico miscible en agua es una mezcla de etanol, propilen glicol y éter monoetílico de dietilen glicol.

En otra modalidad, el solvente orgánico miscible en agua es un éter. Ejemplos de polietilen glicoles adecuados incluyen polietilen glicol 200, polietilen glicol 300, polietilen glicol 400, polietilen glicol 540, polietilen glicol 600, polietilen glicol 900, polietilen glicol 1000, polietilen glicol 1450, polietilen glicol 1500, polietilen glicol 1540, polietilen glicol 1600, polietilen glicol 3350, polietilen glicol 4000, polietilen glicol 6000 y polietilen glicol 8000, y mezclas de los mismos.

Éteres ejemplares incluyen pero no se limitan a, bencil glicol, dimetil isosorbida y un polietilen glicol, y mezclas de los mismos. En otra modalidad, el éter es dimetil isosorbida.

En otra modalidad los solventes orgánicos miscibles en agua son dimetil isosorbida, propilen glicol, éter monoetílico de dietilen glicol y alcohol isopropílico y/o etanol. De manera adecuada, el solvente orgánico miscible en agua está presente en la composición en una cantidad en

peso de aproximadamente 5% a aproximadamente 95%. En una modalidad, el solvente orgánico miscible en agua está presente en la composición en una cantidad en peso de aproximadamente 40% a aproximadamente 95%. En otra modalidad, el solvente orgánico miscible en agua está presente en la composición en una cantidad de aproximadamente 45% a aproximadamente 90% en peso (con base en el peso total de la composición). En otra modalidad, el solvente orgánico miscible en agua está presente en la composición en una cantidad de aproximadamente 70% a aproximadamente 90% en peso, con base en el peso total de la composición.

La mezcla de agua y por lo menos un solvente orgánico miscible en agua puede además comprender un solvente orgánico inmiscible en agua. Es decir, en una modalidad, la mezcla de solvente comprende una mezcla de agua, un solvente orgánico miscible en agua y un solvente orgánico farmacéuticamente aceptable inmiscible en agua.

Los solventes orgánicos inmiscibles en agua farmacéuticamente aceptables ejemplares incluyen pero no se limita a, ésteres, tales como coco-caprilato/caprato, dietil sebacato, diisopropil adipato, diisopropil dilinoleato, etil oleato, isopropil isoestearato, isopropil miristato, isopropil palmitato y oleil oleato, y mezclas de los mismos.

Cuando un solvente orgánico inmiscible en agua se utiliza en combinación con agua y un solvente orgánico miscible en agua, el solvente orgánico inmiscible en agua está presente en una cantidad de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% en peso, con base en el peso total de la composición.

En otra modalidad, el solvente farmacéuticamente aceptable es un solvente orgánico miscible en agua, como se describe en la presente. En esta modalidad, el solvente orgánico miscible en agua está presente en una cantidad de aproximadamente 70% a aproximadamente 99.9% en peso, con base en el peso total de la composición.

En incluso otra modalidad, el solvente farmacéuticamente aceptable comprende una mezcla de un solvente orgánico miscible en agua y un solvente orgánico inmiscible en agua, como se describe en la presente. Juntos, el solvente orgánico miscible en agua y el solvente orgánico inmiscible en agua están presentes en la composición en una cantidad de aproximadamente 70% a aproximadamente 99.9% en peso, con base en el peso total de la composición.

En una modalidad adicional, el solvente es un solvente orgánico inmiscible en agua. En esta modalidad, el solvente orgánico inmiscible en agua está presente en una cantidad de aproximadamente 70% a aproximadamente 99.9% en peso, con base en el peso total de la composición.

En otra modalidad, las composiciones de la presente descripción están libres o sustancialmente libres de alcohol etílico.

Mejorador de Penetración

Las composiciones farmacéuticas tópicas de la presente pueden además comprender un mejorador de penetración. El mejorador de penetración puede describirse además del solvente orgánico miscible en agua y/o los solventes orgánicos inmiscibles en agua en la presente que pueden
5 actuar como un solvente y un mejorador de penetración. En una modalidad, el mejorador de penetración es una mezcla de dos o más mejoradores de penetración. Se cree que el mejorador de penetración también sirve para mejorar la solubilidad del umeclidinio con el solvente.

Los mejoradores de penetración ejemplares incluyen, pero no se limitan a, ácidos grasos, ésteres de ácido graso, alcoholes grasos, pirrolidonas, sulfóxidos, alcoholes, dioles y polioles,
10 y mezclas de los mismos.

De manera adecuada, el mejorador de penetración está presente en la composición en una cantidad de aproximadamente 1% a aproximadamente 20% en peso, con base en el peso total de la composición.

En una modalidad, la presente descripción proporciona una composición
15 farmacéutica tópica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de umeclidinio, un solvente y un mejorador de penetración.

Excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales

Las composiciones farmacéuticas tópicas de la presente descripción comprenden
20 uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales.

De manera adecuada, el excipiente farmacéuticamente aceptable adicional puede ser un agente gelificante, un agente de ajuste de pH, un agente quelante, un antioxidante, un conservador, un antitranspirante, un desodorante, una fragancia, un humectante, un agente acondicionador de la piel, un agente formador de película, un plastificante, un agente tensoactivo y
25 un propulsor, y una combinación o mezcla de los mismos. En una modalidad, el excipiente farmacéuticamente aceptable es un agente gelificante, un mejorador de penetración, un agente de ajuste de pH, un agente quelante, un antioxidante y un conservador, y una combinación o mezcla de los mismos.

Agente gelificante

De nueva cuenta, las composiciones farmacéuticas tópicas de la presente descripción pueden además comprender un agente gelificante. En una modalidad, el agente gelificante es una mezcla de dos o más agentes gelificantes.

Agentes gelificantes ejemplares incluyen, pero no se limitan a , derivados celulósicos
35 tales como hidroxietilcelulosa (HEC), carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa (HPC), e hidroxipropil

metilcelulosa (HPMC); carbómeros, copolímeros de acrilato, sílice, polivinilpirrolidona (PVP), poloxámero, sales de los mismos, y una combinación o mezcla de los mismos.

En una modalidad alternativa, el agente gelificante es un agente gelificante de molécula chica. Los agentes gelificantes de molécula chica ejemplares incluyen, pero no se limitan a
5 dibutil etilhexanoil glutamida y dibutil lauroil glutamida.

En otra modalidad, el agente gelificante es un agente gelificante de molécula chica, un derivado celulósico tal como hidroxietilcelulosa (HEC), carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa (HPC), e hidroxipropil metilcelulosa (HPMC); carbómeros, copolímeros de acrilato, sílice, polivinilpirrolidona (PVP), poloxámero, sales de los mismos, y una combinación o mezcla de los
10 mismos.

En una modalidad, el agente gelificante es un carbómero o una sal del mismo. El carbómero es un término utilizado para una serie de polímeros hechos principalmente de ácido acrílico, por ejemplo, acrilato de sodio o poliacrilatos. Carbómeros adecuados se producen por Lubrizol bajo la línea Carbopol® tal como Carbopol® 940 o 941. Los carbómeros también se miden
15 de igual manera para el derivado celulósico utilizando una viscosidad de 25°C, y similares. Los polímeros de Carbopol tienen pesos moleculares altos que oscilan de aproximadamente 250,000 a aproximadamente 4,000,000. La viscosidad del gel final depende del peso molecular del polímero, así como la concentración del polímero en la formulación. Los carbómeros como agentes gelificantes por lo general están presentes en una cantidad de 0.1 a 5% (p/p). Los carbómeros con peso
20 molecular más alto (mw) pueden estar presentes en cantidades de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 1% p/p.

En otra modalidad, el agente gelificante es un derivado celulósico, de manera adecuada hidroxipropilcelulosa (HPC). La hidroxipropilcelulosa está comercialmente disponible de muchas fuentes, tal como de Hercules Incorporated, Wilmington, DE, USA (o Dow Chemical
25 Company) que comercializa HPC bajo el nombre comercial Klucel®. Klucel está disponible como un grado farmacéutico con por lo menos seis tipos diferentes de viscosidad - HF, MF, GF, JF, LF y EF (con un peso molecular (MW) de aproximadamente 1,150,000 a 80,000). Alternativamente, se pueden utilizar los grados HXF, MXF, GXF, JXF, LXF y EXF, (tamaños de partículas de gruesos a finos). Estos 6 grados tienen una viscosidad que oscila de 75- a 6500 cps. En una modalidad, Klucel
30 MF o MXF (MW 850,000) se utiliza como un agente gelificante en las composiciones de la presente invención y tiene una viscosidad de 4,000 a 6,500 centipoise (cps) (que se mide a 25°C) a una concentración de 2% en agua.

Se reconoce en la técnica que la determinación de la viscosidad de los derivados celulósicos se basa en las técnicas estándar y clasificación en la técnica, por ejemplo para HPC, la
35 viscosidad se puede determinar a 25°C utilizando un viscosímetro Brookfield LVF con una

combinación de huso y velocidad dependiendo del nivel de viscosidad como lo sugiere el fabricante Hercules.

Se reconoce que las combinaciones de varias HPC de peso molecular se pueden utilizar para obtener una amplia gama de viscosidades resultantes. Dichas variaciones se abarcan dentro del alcance de esta invención.

En una modalidad, el agente gelificante es polivinilpirrolidona (PVP).

En otra modalidad, el agente gelificante es una combinación de polivinilpirrolidona (PVP) y por lo menos un derivado celulósico. De manera adecuada, el derivado celulósico es hidroxipropilcelulosa.

En una modalidad alternativa, el agente gelificante es un agente gelificante de molécula chica. Los agentes gelificantes de molécula chica ejemplares incluyen, pero no se limitan a dibutil etilhexanoil glutamida y dibutil lauroil glutamida.

De manera adecuada, el agente gelificante está presente en la composición en una cantidad de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 5% en peso, con base en el peso total de la composición. De otra modalidad, el agente gelificante está presente en la composición en una cantidad de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 2% en peso, con base en el peso total de la composición.

En una modalidad, la composición farmacéutica tópica es un gel y la viscosidad del gel resultante es de aproximadamente 2,500 a aproximadamente 100,000 centipoise a 25°C. En otra modalidad, la viscosidad del gel es de aproximadamente 5,000 a aproximadamente 65,000 centipoise a 25°C. En otra modalidad, la viscosidad del gel es de aproximadamente 18,000 a aproximadamente 55,000 centipoise a 25°C. En otra modalidad, la viscosidad del gel es de aproximadamente 25,000 a aproximadamente 62,000 centipoise a 25°C.

Agente de ajuste de pH

Las composiciones farmacéuticas tópicas de la presente pueden además comprender un agente de ajuste de pH.

En una modalidad, el agente de ajuste de pH es un ácido, una sal ácida o mezcla de los mismos. De manera adecuada, el ácido es un ácido láctico, ácido acético, ácido maleico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido bórico, ácido sórbico, ácido tartárico, ácido edético, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido ascórbico, ácido deshidroacético, ácido málico, ácido propiónico, ácido sulfúrico y ácido clorhídrico, y mezclas de los mismos.

En otra modalidad, el agente de ajuste de pH es una base. De manera adecuada, la base es aminometilpropanol, diisopropanolamina, etilendiamina, trolamina y trometamina, y mezclas de las mismas.

En una modalidad adicional, el agente de ajuste de pH es un regulador de pH. De manera adecuada, el regulador de pH es citrato/ácido cítrico, acetato/ácido acético, fosfato/ácido fosfórico, propionato/ácido propiónico, lactato/ácido láctico, amonio/amoniaco y edetato/ácido edético. En una modalidad particular, el agente de ajuste de pH es un regulador de pH que es citrato/ácido cítrico.

De manera adecuada, el agente de ajuste de pH está presente en la composición en una cantidad de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 10% en peso, con base en el peso total de la composición. En una modalidad de la presente descripción en donde la composición comprende agua, el pH aparente de la composición se ajusta con un agente de ajuste de pH, de manera adecuada a un pH aparente de aproximadamente 3 a aproximadamente 9. En una modalidad, el pH aparente de la composición se ajusta con un agente de ajuste de pH a un pH aparente de aproximadamente 4 a aproximadamente 8.

Agente quelante

Las composiciones farmacéuticas tópicas de la presente pueden además comprender un agente quelante. En una modalidad, el agente quelante es una mezcla de dos o más agentes quelantes. Las composiciones de la presente descripción pueden comprender una mezcla de un agente quelante y un antioxidante, en donde ambos excipientes actúan para prevenir o reducir al mínimo las reacciones de degradación oxidativas en la composición.

Los agentes quelantes ejemplares incluyen, pero no se limitan a, ácido cítrico, ácido glucurónico, ácido fumárico, ácido málico, hexametáfosfato de sodio, hexametáfosfato de zinc, ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), fosfonatos, sales de los mismos y mezclas de los mismos. El ácido etilen diamín tetraacético es también conocido como ácido edético.

En una modalidad, el agente quelante es EDTA o una sal del mismo, tal como sales de potasio, sodio o de calcio de EDTA. En otra modalidad, el agente quelante es ácido cítrico.

De manera adecuada, el agente quelante está presente en la composición en una cantidad de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 1% en peso, con base en el peso total de la composición. El agente quelante se puede utilizar para prevenir o reducir al mínimo las reacciones de degradación oxidativa dentro de la composición.

30

Antioxidante

Las composiciones farmacéuticas tópicas de la presente pueden además comprender un antioxidante. En una modalidad, el antioxidante es una mezcla de dos o más antioxidantes.

Los antioxidantes ejemplares incluyen, pero no se limitan a, hidroxitolueno butilado (BHT), hidroxianisol butilado (BHA), tocoferol, propil galato, vitamina E TPGS, y terc-

Butilhidroquinona (TBHQ) y mezclas de los mismos.

En una modalidad, el antioxidante es hidroxitolueno butilado. En otra modalidad, el antioxidante es propil galato. En incluso otra modalidad, el antioxidante es una mezcla de hidroxitolueno butilado y propil galato.

- 5 De manera adecuada, el antioxidante está presente en la composición en una cantidad de aproximadamente 0.001% a aproximadamente 1% en peso, con base en el peso total de la composición.

Conservador

- 10 Las composiciones farmacéuticas tópicas de la presente pueden además comprender un conservador. En una modalidad, el conservador es una mezcla de dos o más conservadores.

- Conservadores ejemplares incluyen, pero no están limitados a, alcohol bencílico, imidazolidinil urea, diazolidinil urea, alcohol diclorobencílico, cloroxilenol, metil parabeno, etil parabeno, propil parabeno, butil parabeno, fenoxietanol, ácido sórbico, ácido benzoico, sales de los
15 mismos y mezclas de los mismos.

En una modalidad, el conservador es alcohol bencílico. En otra modalidad, el conservador es fenoxietanol.

- De manera adecuada, el conservador está presente en la composición en una cantidad de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 2% en peso, con base en el peso total de
20 la composición.

Una modalidad de la presente descripción es una composición farmacéutica tópica que comprende:

- una cantidad terapéuticamente efectiva de umeclidinio,
por lo menos un solvente farmacéuticamente aceptable,
25 un mejorador de penetración
y opcionalmente, uno o más de: un agente quelante, un antioxidante, un agente de ajuste de pH, y un agente gelificante.

Una modalidad de la presente descripción es una composición farmacéutica tópica que comprende:

- 30 una cantidad terapéuticamente efectiva de umeclidinio,
agua,
por lo menos un solvente farmacéuticamente aceptable miscible en agua,
un mejorador de penetración, y
opcionalmente, uno o más de un agente quelante, un antioxidante, un agente de
35 ajuste de pH, y un agente gelificante.

En una modalidad, la presente descripción proporciona una composición farmacéutica tópica que comprende:

- a) umeclidinio presente en una cantidad de aproximadamente 0.5% a aproximadamente 5% en peso;
 - 5 b) agua en una cantidad de aproximadamente 5% a aproximadamente 55% en peso; y
 - c) por lo menos un solvente orgánico miscible en agua en una cantidad de aproximadamente 45% a aproximadamente 90% en peso,
- en donde todos los % se basan en el peso total de la composición.

10 En otra modalidad, la presente descripción proporciona una composición farmacéutica tópica que comprende:

- a) umeclidinio presente en una cantidad de aproximadamente 0.5% a aproximadamente 5% en peso;
 - b) agua en una cantidad de aproximadamente 5% a aproximadamente 55% en
 - 15 peso; y
 - c) por lo menos un solvente orgánico miscible en agua en una cantidad de aproximadamente 45% a aproximadamente 90% en peso,
- en donde todos los % se basan en el peso total de la composición y la composición es una solución.

20 En incluso otra modalidad, la presente descripción proporciona una composición farmacéutica tópica que comprende:

- a) umeclidinio presente en una cantidad de aproximadamente 0.5% a aproximadamente 5% en peso;
 - b) agua en una cantidad de aproximadamente 5% a aproximadamente 55% en
 - 25 peso;
 - c) por lo menos un solvente orgánico miscible en agua en una cantidad de aproximadamente 45% a aproximadamente 90% en peso; y
 - d) un agente gelificante en una cantidad de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 5% en peso, y
- 30 en donde todos los % se basan en el peso total de la composición y la composición es un gel.

En todavía otra modalidad, la presente descripción proporciona una composición farmacéutica tópica que comprende:

- a) umeclidinio presente en una cantidad de aproximadamente 0.5% a
- 35 aproximadamente 5% en peso;

b) agua en una cantidad de aproximadamente 5% a aproximadamente 25% en peso; y

c) por lo menos un solvente orgánico miscible en agua en una cantidad de aproximadamente 70% a aproximadamente 90% en peso,

5 en donde todos los % se basan en el peso total de la composición.

En otra modalidad, la presente descripción proporciona una composición farmacéutica tópica que comprende:

a) umeclidinio presente en una cantidad de aproximadamente 0.5% a aproximadamente 5% en peso;

10 b) agua en una cantidad de aproximadamente 5% a aproximadamente 25% en peso; y

c) por lo menos un solvente orgánico miscible en agua en una cantidad de aproximadamente 70% a aproximadamente 90% en peso,

15 en donde todos los % se basan en el peso total de la composición y la composición es una solución.

En incluso otra modalidad, la presente descripción proporciona una composición farmacéutica tópica que comprende:

a) umeclidinio presente en una cantidad de aproximadamente 0.5% a aproximadamente 5% en peso;

20 b) agua en una cantidad de aproximadamente 5% a aproximadamente 25% en peso;

c) por lo menos un solvente orgánico miscible en agua en una cantidad de aproximadamente 70% a aproximadamente 90% en peso; y

25 d) un agente gelificante en una cantidad de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 5% en peso, y

en donde todos los % se basan en el peso total de la composición y la composición es un gel.

En una modalidad adicional, la presente descripción proporciona una composición farmacéutica tópica que comprende:

30 a) umeclidinio presente en una cantidad de aproximadamente 0.5% a aproximadamente 5% en peso;

b) agua en una cantidad de aproximadamente 5% a aproximadamente 25% en peso; y

35 c) por lo menos un solvente orgánico miscible en agua en una cantidad de aproximadamente 70% a aproximadamente 90% en peso, que es una mezcla que comprende éter

monoetílico de dietilen glicol y propilen glicol, y

en donde todos los % se basan en el peso total de la composición.

En incluso una modalidad adicional, la presente descripción proporciona una composición farmacéutica tópica que comprende:

5 a) umeclidinio presente en una cantidad de aproximadamente 0.5% a aproximadamente 5% en peso;

b) agua en una cantidad de aproximadamente 5% a aproximadamente 25% en peso; y

10 c) por lo menos un solvente orgánico miscible en agua en una cantidad de aproximadamente 70% a aproximadamente 90% en peso, que es una mezcla que comprende éter monoetílico de dietilen glicol, propilen glicol y alcohol bencílico, y

en donde todos los % se basan en el peso total de la composición.

En una modalidad, la invención proporciona una composición farmacéutica tópica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de umeclidinio, y por lo menos un solvente farmacéuticamente aceptable, en donde la composición cuando se aplica de manera tópica a la piel de un humano, tiene un flujo de piel de por lo menos 0.2 ng/cm²/hora medido *in vitro* utilizando piel de humano *ex vivo*.

En una modalidad, la presente descripción proporciona una composición farmacéutica tópica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de umeclidinio, agua y por lo menos un solvente orgánico miscible en agua, y en donde la composición tiene un flujo de piel de por lo menos 0.2 ng/cm²/hora medido *in vitro* utilizando piel de humano *ex vivo*.

En otra modalidad, la presente descripción proporciona una composición farmacéutica tópica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de umeclidinio, un solvente farmacéuticamente aceptable que comprende una mezcla de un solvente orgánico miscible en agua y un solvente orgánico inmiscible en agua, y en donde composición tiene un flujo de piel de por lo menos 0.2 ng/cm²/hora medido *in vitro* utilizando piel de humano *ex vivo*.

En una modalidad adicional, la composición tiene un flujo de piel promedio de por lo menos 0.2 ng/cm²/hora medido *in vitro* utilizando piel abdominal de humano *ex vivo*. En incluso una modalidad adicional, la composición tiene un flujo de piel de por lo menos 0.5 ng/cm²/hora medido *in vitro* utilizando piel abdominal de humano *ex vivo*. En incluso una modalidad adicional, la composición tiene un flujo de piel de por lo menos 1 ng/cm²/hora medido *in vitro* utilizando piel abdominal de humano *ex vivo*. En una modalidad, la composición tiene un flujo de piel de por lo menos 2 ng/cm²/hora medido *in vitro* utilizando piel abdominal de humano *ex vivo*. En otra modalidad, la composición tiene un flujo de piel de por lo menos 3 ng/cm²/hora medido *in vitro* utilizando piel abdominal de humano *ex vivo*. En incluso otra modalidad, la composición tiene un

flujo de piel de por lo menos 4 ng/cm²/hora medido *in vitro* utilizando piel abdominal de humano *ex vivo*. En una modalidad adicional, la composición tiene un flujo de piel de por lo menos 5 ng/cm²/hora medido *in vitro* utilizando piel abdominal de humano *ex vivo*.

En incluso una modalidad adicional, la composición tiene un flujo de piel de aproximadamente 0.2 a aproximadamente 8 ng/cm²/hora medido *in vitro* utilizando piel abdominal de humano *ex vivo*. En una modalidad, la composición tiene un flujo de piel de aproximadamente 2.5 a aproximadamente 7.5 ng/cm²/hora medido *in vitro* utilizando piel de humano *ex vivo*. En otra modalidad, la composición tiene un flujo de piel de aproximadamente 5 a aproximadamente 7 ng/cm²/hora medido *in vitro* utilizando piel de humano *ex vivo*.

En una modalidad, la presente descripción proporciona una composición farmacéutica tópica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de umeclidinio, en donde la composición cuando se aplica a piel de humano *ex vivo in vitro* da como resultado una velocidad del flujo de piel de umeclidinio con respecto a una solución tópica de glicopirrolato en dosis molares equipotentes, de manera que el flujo de piel *in vitro* para glicopirrolato sea 1.0 a 65 veces más alto que el de la composición de umeclidinio.

En otra modalidad, la presente descripción proporciona una composición farmacéutica tópica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de umeclidinio que tiene un flujo transdérmico *in vitro* (nmol/cm²/hr) igual a o menor que el del glicopirrolato, con una cantidad más baja de exposición sistémica suelta que el glicopirrolato.

En incluso otra modalidad, la presente descripción proporciona una composición farmacéutica tópica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de umeclidinio que tiene una cantidad acumulada de 6 horas (nmoles) después de un estudio de penetración en la piel *in vitro* igual a o menor que la del glicopirrolato, pero que tiene una cantidad más baja de exposición sistémica suelta que el glicopirrolato.

La composición de la Formulaci3n 1 mostr3 absorci3n en humanos caracterizada por dos procedimientos de absorci3n secuenciales: una orden cero, seguido por una primera orden con un lapso de tiempo, en donde el c3lculo de la velocidad de la orden cero es aproximadamente 1.5 ng/cm²/hora (rango: 0.16 – 12.9 ng/cm²/hora) que representa el flujo de piel *in vivo*, y el c3lculo constante de la velocidad de primera orden es 0.0656 (28.1%) hora⁻¹, que probablemente representa la absorci3n despu3s del lavado en el sitio de aplicaci3n. En un aspecto de la presente descripci3n es una formulaci3n que se caracteriza por estos mismos criterios. En una modalidad, la composici3n tiene un flujo de piel *in vivo* de humano de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 40 ng/cm²/hora. En una modalidad, la composici3n tiene un flujo de piel *in vivo* de humano de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 4 ng/cm²/hora. En una modalidad, la composici3n tiene un flujo de piel *in vivo* de humano de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 40 ng/cm²/hora.

En otra modalidad, una composición de la presente descripción produce un nivel de plasma máximo de umeclidinio menor que 1607 pcg/mL en estado estable en un humano tras la administración tópica.

En otra modalidad, una composición de la presente descripción produce un AUC(0-tau) en estado estable de menos de 2541 hr *pcg/mL, en un humano tras administración tópica.

En otra modalidad, una composición de la presente descripción produce un nivel de plasma máximo de umeclidinio de menos de 1607 pcg/mL, y un AUC(0-tau) en estado estable de menos de 2541 hr *pcg/mL, en un humano tras administración tópica.

En otra modalidad, la biodisponibilidad absoluta del plasma después de la aplicación a una axila es de aproximadamente 0.18% de la dosis aplicada en humanos, con una $C_{\text{máx}}$ menor que 1607pcg/mL, un AUC menor que 2541 hr *pcg/mL. En otra modalidad, la biodisponibilidad absoluta del plasma después de la aplicación a la axila es de hasta aproximadamente 20% de la dosis aplicada en humanos, con una $C_{\text{máx}}$ menor que 1607pcg/mL, y un AUC menor que 2541 hr *pcg/mL. En una modalidad, la biodisponibilidad absoluta del plasma después de la aplicación a una axila es menor que 15% de la dosis aplicada en humanos, con una $C_{\text{máx}}$ menor que 1607pcg/mL, y un AUC menor que 2541 hr *pcg/mL en estado estable. En una modalidad, la biodisponibilidad absoluta del plasma después de la aplicación a una axila es menor que 10% de la dosis aplicada en humanos, con una $C_{\text{máx}}$ menor que 1607pcg/mL, y un AUC menor que 2541 hr *pcg/mL en estado estable. En una modalidad, la biodisponibilidad absoluta del plasma después de la aplicación a una axila es menor que 5% de la dosis aplicada en humanos, con una $C_{\text{máx}}$ menor que 1607pcg/mL, y un AUC menor que 2541 hr *pcg/mL en estado estable. En otra modalidad, la biodisponibilidad absoluta del plasma después de la aplicación a una axila es menor que 1% de la dosis aplicada en humanos, con una $C_{\text{máx}}$ menor que 1607pcg/ml, y un AUC menor que 2541 hr *pcg/mL.

En una modalidad, la biodisponibilidad absoluta del plasma después de la aplicación a una axila es menor que 20% de la dosis aplicada en humanos.

En otra modalidad, la biodisponibilidad absoluta después de la aplicación a la palma es de hasta 50%.

En incluso otra modalidad, la solución tópica para el suministro transdérmico de bromuro de umeclidinio da como resultado aproximadamente 20 a 100 % de la ocupación del receptor (de los receptores muscarínicos) después de la administración tópica.

La presente descripción también proporciona una composición farmacéutica tópica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de umeclidinio, un solvente farmacéuticamente aceptable y un segundo agente farmacéuticamente activo.

El segundo agente farmacéuticamente activo es un agente adecuado para usarse en el tratamiento de sudoración excesiva tal como: ácido bórico; ácido tánico; resorcinol; permanganato

de potasio ; formaldehído; glutaraldehído y metenamina; un ácido de Lewis; una sal o un complejo de metal o ion de metal tal como aluminio y zirconio; un inhibidor de 5-alfa-reductasa; finasteride; fiutamide; espironolactona; extracto de palma enana; epristeride; colestán-3-ona; ácidos mono- y/o dicarboxílicos que tienen de 4 a 18 átomos de carbono, un derivado de mercapto de los mismos, una sal de los mismos, o un éster de los mismos; toxina botulínica; un antagonista del receptor 5-HT_{2C}, tal como ketanserina, ritanserina, mianserina, mesulergina, ciproheptadina, fluoxetina, mirtazapina, olanzapina, ziprasidona; y un modulador del receptor de 5-HT_{2C}; o un antitranspirante, tal como cloruro de aluminio hexahidratado.

Las composiciones de la presente descripción pueden además comprender como un segundo agente terapéuticamente efectivo un agente para cicatrización de heridas, un agente protector de la piel, un desinfectante o un anestésico, solos o en combinación con un segundo agente para el tratamiento de hiperhidrosis.

Química sintética

La síntesis del bromuro de umeclidinio se describe en el Ejemplo 84 de WO 2005/104745, del cual el Ejemplo 84 se incorpora a la presente por referencia.

Los aniones farmacéuticamente aceptables adecuados, tales como anión de cloruro, bromuro o yoduro también se pueden hacer de acuerdo con los esquemas como se muestra en WO2005/104745 con 2-bromo etil fenilmetil éter o 2-yodo etil fenilmetil éter, y similares.

20

Definiciones

La frase "cantidad terapéuticamente efectiva" se usa en la presente para hacer referencia a una cantidad de umeclidinio suficiente para tener un efecto terapéutico tras la administración. Las cantidades efectivas variarán con la condición particular que se va a tratar, la severidad de la condición, la duración del tratamiento y los componentes específicos de la composición. Una cantidad efectiva de umeclidinio para el tratamiento de sudoración excesiva se puede determinar por medio de técnicas clínicas.

Los términos "que administra" y "administración" se utilizan en la presente para significar cualquier método que en la práctica médica adecuada suministra una composición farmacéutica a un paciente de tal manera que proporciona el efecto terapéutico deseado.

Como se discutió arriba, los términos "área de la superficie del cuerpo" o "BSA" como se utiliza en la presente significa el área de superficie total del cuerpo humano. Un número de fórmulas diferentes se ha desarrollado con los años para calcular el área de la superficie del cuerpo y dan resultados ligeramente diferentes. Una fórmula que se utiliza comúnmente es la de Mosteller, publicada en 1987 en el *The New England Journal of Medicine*. De acuerdo con el "cálculo

simplificado de del área de la superficie del cuerpo en términos métricos" de Mosteller el área de la superficie del cuerpo = la raíz cuadrada del producto del peso en veces del kg la altura en cm dividido entre 3600.11 Se reconoce que las otras fórmulas que producen cálculos similares todas se incluyen dentro del alcance de esta invención y todas están dentro de la habilidad del practicante para la administración de la dosis.

Como se utiliza en la presente, administración "tópica" de la composición farmacéutica se refiere a una aplicación de la composición a, y la difusión a través del, estrato córneo.

Los términos "tratar" o "tratamiento" de una sudoración excesiva abarcan el alivio de por lo menos un síntoma de la misma, una reducción en la severidad de la misma, o la demora, prevención o inhibición del avance la misma. Tratamiento no significa necesariamente que la condición o trastorno sea curado por completo. Una composición farmacéutica útil en la presente sólo tiene que reducir la severidad de la afección o trastorno, reducir la severidad de los síntomas asociados al mismo, proporcionar una mejora en la calidad de vida del paciente, o retrasar, prevenir o inhibir la aparición de la condición o trastorno. Un tratamiento no necesita ser efectivo en cada miembro de una población para tener utilidad clínica, como se reconoce en las técnicas de la medicina y farmacéuticas.

El término "farmacéuticamente aceptable" significa que tiene aprobación por parte de una agencia regulatoria o se nombra en una Farmacopea u otra guía generalmente reconocida para usarse en animales, y más particularmente, en humanos.

Como se utiliza en la presente, el término "penetración en la piel" se refiere a la difusión del umeclidinio a través del estrato córneo y en la epidermis y/o dermis de la piel o la circulación sistémica.

Como se usa en la presente "pacientes", incluyen pacientes humanos.

Como se utiliza en la presente, "sustancialmente libre" de un componente especificado se refiere a una composición con menos de aproximadamente 1% en peso del componente especificado. "Libre" de un componente especificado se refiere a una composición en donde el componente especificado está ausente.

Cualquier escala de concentración, porcentaje o escala de relación mencionada en la presente se entenderá que incluye concentraciones, porcentajes o relaciones de cualquier entero dentro de esa escala y fracciones de las mismas, tal como una décima y una centésima de un entero, a menos de que se indique otra cosa. Esta interpretación se debe aplicar independientemente de la amplitud de la escala o las características que se describen.

A menos que se indique de otra forma, todos los porcentajes se basan en el por ciento en peso, por ejemplo p/p de la composición final preparada, y todos suman en total 100% en

peso.

Deberá entenderse que los términos "un" y "una" como se usan en la presente, se refieren a "uno o más" o "por lo menos uno" de los componentes enumerados. Un experto en la técnica tendrá claro que el uso del singular incluye el plural, a menos que se establezca específicamente de otra manera.

En toda la especificación, las descripciones de las distintas modalidades utilizan las palabras "que comprende", pero en algunos casos específicos, una modalidad puede ser descrita alternativamente utilizando las palabras "que consiste esencialmente en" o "que consiste en".

Todos los números que expresan cantidades, porcentajes o proporciones, y otros valores numéricos utilizados en la especificación, deben ser entendidos como modificados en todos los casos por el término "aproximadamente".

Como el perfil biológico (es decir, la farmacocinética (PK)/farmacodinámica (PD)) de umeclidinio depende de la ausencia de productos de degradación y suministro del ingrediente activo a las capas apropiadas de la piel en cantidades eficaces, las composiciones como las que se describen en la presente ofrecen a los pacientes una opción de tratamiento terapéutico novedosa para sudoración excesiva.

Otros términos que se usan en la presente deberán ser definidos por sus significados bien conocidos en la técnica.

EJEMPLOS

EJEMPLO 1

Composiciones Farmacéuticas

Las siguientes composiciones se prepararon como se muestra en el cuadro a continuación.

CUADRO 1

	Fórmula No.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
5	Componente %p/p	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%
	Diisopropil adipato	5	5	5	-	-	-	-	-	-	-
	Dimetil isosorbida	10	10	-	-	-	-	-	-	-	-
10	Monoetil éter de dietilen glicol	25	25	25	25	25	25	25	25	25	-
	Propilenglicol	26	26	26	42	42	56.4	56.4	57.6	57.6	25
	Alcohol bencílico	1	1	-	-	-	1	1	1	1	-
15	alcohol isopropílico	15.4	14.4	20.9	15.4	14.4	-	-	-	-	-
	Alcohol etílico	-	-	-	-	-	-	-	-	-	52.8
	Agua purificada	15.4	14.4	20.9	15.4	14.4	15.4	13.4	15.4	13.4	19.2
	Bromuro de umeclidinio	2.2	2.2	2.2	2.2	2.2	2.2	2.2	1.0	1.0	1.0
20	Hidroxipropilcelulosa (Klucel-MF)	-	2	-	-	2	-	2	-	2	1.75
	Polivinil pirrolidona	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.25
	TOTAL	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
	Flujo (ng/cm ² /hora) (datos de la figura 1)	3	neg.	2.2	5.7	1.3	5.9	2.9	6.5	4.3	neg.
25	Flujo (ng/cm ² /hora) (datos de la figura 8)	0.70	No probado	No probado	No probado	No probado	3.94	1.33	No probado	No probado	No probado
	Cantidad acumulada en 24 horas (ng) (como se ilustra en la figura 1)	51.3 ± 28.3	2.1 ± 0.5	39.7 ± 14.2	65.3 ± 29.9	17.6 ± 7.9	87.3 ± 37.7	41.9 ± 17.0	67.3 ± 25.2	38.2 ± 19.2	1.9 ± 0.9
30	Cantidad acumulada en 24 horas (ng) (como se ilustra en la figura 8)	9.24 ± 2.25	No probado	No probado	No probado	No probado	32.92 ± 9.11	12.47 ± 3.67	No probado	No probado	No probado

Los números de la formulación 1, 3, 4, 6 y 8 (soluciones) se prepararon al agregar los solventes respectivos que se muestran en el Cuadro 1 a un recipiente de mezclado mientras se agita. El umeclidinio se agregó posteriormente al recipiente de mezclado mientras se agitaba para

dar las formulaciones de la solución deseada.

Los números de la formulación 2, 5, 7, 9 y 10 (geles) se prepararon al agregar los solventes respectivos que se muestran en el Cuadro 1 a un recipiente de mezclado mientras se agita. El umeclidinio se agregó posteriormente al recipiente de mezclado mientras se agitaba, seguido por la adición de hidroxipropilcelulosa para dar las formulaciones en gel deseadas.

Las siguientes formulaciones adicionales también se prepararon para medir la viscosidad de las formulaciones en gel de acuerdo con la invención con niveles variados del agente gelificante (0, 1%, 1.5% y 2% de Klucel-MF):

CUADRO 2

Fórmula No.	11	12	13	14
Componente %p/p	%	%	%	%
Monoetil éter dietilen glicol	25.00	25.00	25.00	25.00
Propilenglicol	56.40	56.40	56.40	56.40
Alcohol bencílico	-	-	1.00	1.00
Agua purificada	16.40	14.40	14.40	13.90
Bromuro de umeclidinio	2.195	2.195	2.195	2.195
Hidroxipropilcelulosa (Klucel-MF)	-	2.00	1.00	1.50
TOTAL	100	100	100	100
Viscosidad (centipoises a 25°C)	-	47,000	6,400	21,600
Flujo (ng/cm ² /hora) (datos de la figura 8)	3.49	1.45	2.14	1.93
Cantidad acumulada en 24 horas (ng) (como se ilustra en la figura 8)	32.07 ± 8.16	12.92 ± 3.10	23.06 ± 6.55	19.83 ± 5.98

El número de la formulación 11 (solución) se preparó al agregar los solventes respectivos que se muestran en el Cuadro 2 a un recipiente de mezclado mientras se agita. El umeclidinio se agregó posteriormente al recipiente de mezclado mientras se agitaba para dar las formulaciones de la solución deseada.

Los números de la formulación 12, 13 y 14 (geles) se prepararon al agregar los

solventes respectivos que se muestran en el Cuadro 2 a un recipiente de mezclado mientras se agita. El umeclidinio se agregó posteriormente al recipiente de mezclado mientras se agitaba, seguido por la adición de hidroxipropilcelulosa para dar las formulaciones en gel deseadas.

5

EJEMPLO 2

Estudios de penetración en la piel *in vitro*

Las composiciones farmacéuticas tópicas que se describen en el Ejemplo 1 se sometieron a estudios de penetración en la piel *in vitro* para medir el flujo de la piel. Se utilizó la siguiente metodología:

10

Métodos y material

La piel de humano de espesor completo se obtiene de pacientes que sufren abdominoplastia en hospitales locales. Inmediatamente después de la recolección, la piel es transferida a un contenedor de plástico con solución salina regulada con fosfato (PBS) y se mantiene a 4°C durante el envío. Tras la llegada al laboratorio, la grasa subcutánea se remueve de la muestra de piel. La piel de espesor completo entonces se coloca en bloques de espuma de alta densidad y se dermatomiza a un espesor de 500 µm utilizando un Electro-Dermatome. La piel de espesor parcial entonces se extiende en una hoja de aluminio y se coloca en una bolsa de plástico impermeable al agua. Se elimina el aire, y la bolsa se sella con calor. La muestra se almacena a -80°C hasta el momento del experimento. Los experimentos previos han demostrado que las muestras de piel se pueden preparar y almacenar de esta forma sin dañar la barrera física de penetración de la piel con limitación de velocidad (estrato córneo).

15

20

25

Sumario del método

Tipo de célula de difusión:

Células de difusión del canal de circulación

Fuente de la membrana de la piel:

Espesor parcial humano de cuatro donadores dermatomizados a un espesor de 500 µm

30

Réplicas de la piel:

por lo menos 12 réplicas por formulación y por lo menos 3 donadores diferentes

Dosificación de los artículos de prueba:

10 µL/cm² (10 mg/cm²) aproximadamente equivalentes a 220 o 100 µg de API (sal)/sección de la piel

35

Fluido receptor:

Solución salina regulada con fosfato (PBS)

		recién hecha antes de cada experimento, desgasificada al vacío durante 60 minutos, y colocada en baños de calor fijados a 37°C para reducir al mínimo las burbujas de aire
5	Caudal de la bomba:	10.0 µL/min
	Puntos de Tiempo:	Recolección cada hora, de 1 a 24 horas después de la aplicación

Configuración de la célula de difusión

- 10 Un sistema de célula de difusión de circulación (Células de Canal) desarrollado en casa se utiliza para evaluar el suministro del fármaco. Las células de difusión se colocan en soportes de calentamiento de células y se calientan utilizando un baño con agua circulante a 38°C con el fin de mantener la temperatura de la superficie de la piel a 32 ± 2 °C. Las células se conectan a bombas peristálticas de canales múltiples por medio de tuberías Tygon. La salida de cada célula de
- 15 difusión se ajusta con una tubería inclinada para gotear directamente en las placas de 96 pozos con pozos cuadrados. La piel de espesor parcial congelada se remueve del congelador y se descongela en la mesa de trabajo durante ~30 minutos. Las secciones de la piel se cortan en secciones de 1 x 2 cm utilizando hojas de afeitar y se montan en los anillos de soporte en las células de difusión, el estrato córneo hacia arriba.
- 20 Los bloques del compartimiento del donador se colocan en la piel y se aseguran utilizando resortes de acero inoxidable para proporcionar un sello a prueba de fugas, exponiendo un área de superficie de 1.0 cm². Las burbujas de aire se remueven al impulsar el fluido receptor a través de las células a una velocidad de flujo máximo. Las bombas se ajustan a la velocidad de flujo pre-seleccionada (10.0 µL/min). Los sistemas de difusión se dejan equilibrar durante
- 25 aproximadamente 20 minutos. Se reemplazan las células que muestran fugas.

Aplicación de los artículos de prueba

- Los artículos de prueba se aplican en una dosis de 10 µL/célula (10 mg/cm²), que se dispersan de manera uniforme en la superficie del estrato córneo utilizando una pipeta de
- 30 desplazamiento positivo. Las cámaras de donadores se dejan abiertas a condiciones ambientales.

Muestreo del fluido receptor:

- El fluido receptor se recolecta (de preferencia cada hora) de 1 hasta 24 horas después de la aplicación en placas de 96 pozos. Las alícuotas del fluido receptor se transfieren a
- 35 placas de 96 pozos de 300 µL para análisis de alto rendimiento de SPE-MS/MS o UPLC-MS/MS. Antes

del análisis, las alícuotas de acetonitrilo o metanol que contienen el estándar interno se agregan a cada pozo.

Análisis de muestra: Las muestras se analizaron por medio de SPE-MS/MS, o MS o UPLC-MS/MS de alto rendimiento.

5 Análisis de datos: Cualquiera de las células de difusión con fuga visible se remueven del análisis. Los valores atípicos se determinan por medio del analista y se verifican utilizando JMP (SAS Institute Inc, v9.0).

La media, desviación estándar, y error estándar de la media se calculan utilizando JMP. La prueba t de Student se utiliza para comparar las formulaciones. Los valores p de ≤ 0.05 se
10 consideran estadísticamente importantes.

Los resultados de los estudios se ilustran en los Cuadros 1 y 2, y las figuras 1 y 8.

EJEMPLO 3

Estudios de penetración de piel *in vitro* (umeclidinio en comparación con glicopirrolato)

15 Los estudios *in vitro* investigaron la distribución de la piel (epidermis/dermis) y el flujo de la piel *in vitro* del ingrediente activo suministrado de la (i) Formulación No. 1 que comprende 2.2% de bromuro de umeclidinio que se muestra en el Cuadro 1 y (ii) una formulación comparativa que comprende 2% de bromuro de glicopirrolato.

20 Después de 6 horas, después de una dosis tópica finita individual de bromuro de umeclidinio o bromuro de glicopirrolato en piel de humano *ex vivo*, las relaciones molares de glicopirrolato a umeclidinio (después de la corrección para las diferencias en dosis) fueron una media (rango) de 1.5 (0.4-5.8) en la epidermis y 1.2 (0.3-4.3) en la dermis. De este modo, la cantidad de umeclidinio que se suministró a la dermis fue del mismo origen de magnitud (pero ligeramente más
25 bajo, en promedio), en una base de dosis normalizada molar, como la cantidad de glicopirrolato que se suministró a la dermis.

A las 24 horas después de una dosis tópica finita individual en piel de humano *ex vivo*, el flujo de piel *in-vitro* para glicopirrolato fue una media (rango) de 7.3 (1.0-65) veces más que el de umeclidinio, en una base molar después de la corrección de la dosis.

30 La desorción/ionización láser asistida por matriz (MALDI) ha surgido como una tecnología poderosa y diversa para análisis de la distribución espacial de los compuestos endógenos y exógenos directamente de una sección del tejido. [Véase Seeley EH, Caprioli RM. MALDI imaging mass spectrometry of human tissue: method challenges and clinical perspectives. *Trends Biotechnol.* 29(3), 136–143 (2011); and Svatos A. Mass spectrometric imaging of small molecules. *Trends
35 Biotechnol.* 28(8), 425–434 (2010)]. MALDI ha demostrado ser una herramienta valiosa en la

investigación de la piel con el potencial de ayudar con la visualización de los compuestos endógenos así como fármacos y sus metabolitos [Véase Enthaler B, Trusch M, Fischer M, Rapp C, Pruns JK, Vietzke JP., MALDI imaging in human skin tissue sections: focus on various matrices and enzymes. *Anal Bioanal Chem.* (2013); 405(4):1159-70]. La formación de imágenes por MALDI en secciones del

5 tejido de la piel de humano: se centra en varias matrices y enzimas. MALDI se utilizó para investigar la distribución cualitativa de umeclidinio en las capas de la piel y para determinar si penetra en la dermis al nivel de las glándulas sudoríparas (2 mm o más profundo). Después de una dosis tópica finita individual en piel de humano *ex vivo*, umeclidinio mostró tener un gradiente dentro de la piel, en donde la concentración más alta estuvo cerca del estrato córneo y esta gradiente migró a las

10 capas más profundas de la piel durante veinticuatro horas. A las veinticuatro horas, umeclidinio penetró a las secciones más profundas de la dermis y se acumuló en el área en donde están presentes las glándulas sudoríparas.

EJEMPLO 4

15 Comparación de las concentraciones sistémicas *in vivo* de umeclidinio con glicopirrolato

El flujo de piel *in vitro* probablemente no es idéntico al flujo de piel *in vivo*. Es decir, es probable que el flujo de piel *in vivo* esté entre 3 y 10 veces, y posiblemente hasta 100 veces más alto que el flujo de piel *in vitro*.

20 Las simulaciones de la exposición humana después de las dosis equimolares de umeclidinio y glicopirrolato, utilizando datos *in vitro* de un solo experimento y datos farmacocinéticos *in vivo* después de dosificación intra-venosa con umeclidinio o glicopirrolato a voluntarios saludables, mostró que las concentraciones del fármaco suelto (libre) fueron más bajas para umeclidinio que para glicopirrolato. Los resultados de estas simulaciones asumiendo un caso peor para umeclidinio

25 (flujo de piel *in vivo* 100 veces mayor que el flujo de piel *in vitro*) y todos los casos potenciales para glicopirrolato, mostraron que la probabilidad de que el umeclidinio suelto disponible de manera sistémica sea mayor que el glicopirrolato suelto de manera sistémica disponible está entre <0.001% y 11% (Cuadro 3). Es decir, es probable que menos umeclidinio esté disponible de manera sistémica en comparación con glicopirrolato. Por consiguiente, dado que estos compuestos son equipotentes a

30 las receptores muscarínicos, el tratamiento con umeclidinio puede conducir de forma potencial a menos eventos adversos sistémicos en comparación con el tratamiento con glicopirrolato.

CUADRO 3**Probabilidad de que la exposición sistémica de umeclidinio suelto sea mayor que la exposición sistémica de glicopirrolato suelto**

5	Hipótesis del flujo		Probabilidad de que AUC de Umeclidinio, de dosis-normalizada* suelto > AUC de Glicopirrolato, de dosis-normalizada* suelto
	Umeclidinio	Glicopirrolato	
	In-vivo = 100 x in-vitro	In-vivo = 3 x in-vitro	11.0%
		In-vivo = 10 x in-vitro	2.22%
		In-vivo = 100 x in-vitro	<0.001%
10	Hipótesis del flujo		Probabilidad de que C _{máx} de Umeclidinio, de dosis-normalizada* suelto > C _{máx} de Glicopirrolato, de dosis-normalizada* suelto
	Umeclidinio	Glicopirrolato	
	In-vivo = 100 x in-vitro	In-vivo = 3 x in-vitro	3.14%
		In-vivo = 10 x in-vitro	0.46%
		In-vivo = 100 x in-vitro	<0.001%

15

*Dosis normalizada a 1% de la formulación

EJEMPLO 5**Caracterización de la exposición sistémica de la administración tópica de [¹⁴C] umeclidinio a la axila o palma de sujetos machos saludables**

20

Un estudio clínico ha sido realizado para caracterizar la farmacocinética, seguridad y capacidad de tolerancia de umeclidinio después de una administración de una sola dosis radiomarcada de la Formulación No. 1 a la axila o la palma de sujetos humanos saludables.

25

La difusión de cualquier compuesto a través de la piel es probablemente diferente entre la axila y la palma con base en las diferencias conocidas en el *estrato córneo* en estas dos áreas del cuerpo. El número medio (SD) de las capas del *estrato córneo* de la palma es 50, oscilando de 30-70 capas. En contraste, el número medio (SD) de las capas del *estrato córneo* en el tronco es 13, oscilando de 5-21 capas [Ya-Xian et al., *Arch Dermatol Res* 1999; 291: 555-559].

30

Si se asume que el flujo *in vivo* a través de la piel es de hasta 20 veces más alto que el flujo de piel *in vitro*, la Formulación no. 1 es probable que tenga un flujo de piel a través de la piel de la axila que oscila de 0.33 a 127 ng/h/cm², y a través de la piel de la palma que oscila de 0.04 a 49 ng/h/cm².

35

Los estudios de seguridad previos mostraron que 0.5 mg (500 mcg) del umeclidinio inhalado una vez al día durante 10 días se toleraron bien en un estudio de QT completo. Por lo

tanto, una dosis de umeclidinio tópico se dirigió para producir una exposición máxima (con base en la $C_{\text{máx}}$ y AUC (0- ∞)) con una baja probabilidad de exceder los niveles de exposición sistémica ($C_{\text{máx}}$ y AUC (0- τ)) que corresponden a 0.5 mg de umeclidinio inhalado administrado una vez al día durante 10 días.

5 Para este primer estudio dérmico, la dosis administrada fue 165 mg de una solución que comprende 2.2% p/p de bromuro de umeclidinio (1.85% p/p de catión de umeclidinio) aplicado a un área de superficie de 40 cm². Es decir, la cantidad neta de umeclidinio administrado de manera tópica fue 3.05 mg (es decir, 165 mg x 1.85%). La exposición sistémica ($C_{\text{máx}}$ y AUC (0- ∞)) después de la administración de 3.05 mg de umeclidinio a la axila se predijo para no exceder la exposición
10 ($C_{\text{máx}}$ o AUC (0- τ)) que resulta de 0.5 mg de umeclidinio administrado por inhalación una vez al día durante 10 días.

 En una modalidad, las dosis que se van a administrar de manera tópica para hiperhidrosis deben oscilar de 0.01% a 5% en peso de la solución de bromuro de umeclidinio aplicada a un máximo de 20% del área de la superficie del cuerpo una vez al día, cada dos días, tres
15 veces a la semana, dos veces a la semana o una vez a la semana, siempre que la exposición se prediga para ser igual a o menor que la del programa clínico de umeclidinio inhalado. En otra modalidad, las dosis que se van a administrar de manera tópica para hiperhidrosis deben oscilar de 0.01% a 5% en peso de bromuro de umeclidinio.

 Las cálculos de la dosis para el estudio dérmico se basaron en varios parámetros
20 clave: (1) porcentaje de un agente farmacéutico activo en la formulación (p/p), por ejemplo, una solución que comprende 2.2 % p/p de bromuro de umeclidinio mostró tener bajo potencial de irritación; (2) el flujo de piel *in vivo* en estado estable a través de la piel (asumiendo absorción a través de la piel después de la cinética de orden cero similar a los estudios *in vitro*; 3) tiempo de exposición 4) área de superficie de exposición; 5) cantidad de producto aplicado; y 6) perfiles de
25 concentración-tiempo sistémicos predichos con respecto al límite de cuantificación y exposiciones previas de humanos.

Flujo a través de la axila:

 Debido a la naturaleza lipófila (cLogP = 6.96) del umeclidinio, la capacidad del
30 fármaco para división en el fluido receptor en una prueba *in vitro* puede ser limitada, en comparación con las condiciones *in vivo* en donde la presencia de proteínas de plasma y otros solutos pueden actuar como una fuerza de accionamiento adicional para promover la penetración. Como tal, los valores de flujo *in vitro* probablemente están subestimados. Para calcular la exposición después de la aplicación tópica en humanos, se realizaron las simulaciones asumiendo un flujo en
35 estado estable *in vivo* más real que es 3- o 10-veces más alto o potencialmente, 100-veces más alto

que el flujo de la piel *in vitro*.

Flujo a través de la palma de la mano:

5 Dadas las diferencias en el número de capas del *estrato córneo* en la palma de la mano con respecto a la axila, y asumiendo que la diferencia de flujo entre la palma de la mano y la axila es proporcional a la diferencia en el número de las capas del *estrato córneo*, el flujo en estado estable a través de la palma de la mano se calcula para ser en promedio 3.9-veces más bajo que a través de la axila.

Cambios de flujo después de la oclusión:

10 La oclusión se utiliza ampliamente en administración tópica para incrementar la penetración de los fármacos aplicados. La exposición sistémica bajo condiciones oclusivas se predijo asumiendo un incremento en el flujo de la piel entre 1.4-10 veces [Hafeez et al., *Skin Pharmacol Physiol* 2013; 26: 85-91].

Tiempo de exposición

15 Para asegurar que una cantidad suficiente de umeclidinio penetra a través de la piel, la formulación se planeó para mantenerla en la piel durante 8 horas (equivalente al periodo de aplicación durante la noche anticipada promedio para la formulación en el entorno clínico).

Área de superficie de aplicación

20 Una plantilla de una sola talla de 40 cm², diseñada para ajustarse a la axila y a la palma de la mano de la población de machos, se utilizó para marcar el área de aplicación en cualquier sitio. La figura 2 muestra la distribución del tamaño de la palma y la axila en adultos machos con base en las mediciones de la palma y la axila [Agarwal P. Sahu S. *Indian Journal of Plastic Surgery* 2010; 43: 49-53 and Cowan-Ellsberry C et al., *Regul Toxicol Pharmacol* 2008; 52: 46-52]. Utilizando ModelRisk, se determinó que el área de superficie que se puede ajustar a la axila y a la palma de la mano del 90% de la población de machos es 64.7 cm². Con el fin de facilitar la fijación de un domo protector o de un vendaje oclusivo, una tolerancia de aproximadamente 1 cm se permitió en cada uno de los lados de la plantilla. Por lo tanto, el área de superficie seleccionada final de la aplicación fue 40 cm² para este estudio, mientras que el área de superficie para el entorno clínico será todas las axilas y/o las palmas de las manos.

Cantidad de formulación aplicada

35 Para determinar la cantidad de formulación que se va a aplicar a la axila o la palma

de la mano, se realizó un experimento en casa para evaluar tres tipos de desodorantes actualmente comercializados con respecto a la cantidad de la formulación suministrada por activación. La figura 3 muestra las distribuciones individuales y combinadas de la cantidad de formulación aplicada utilizando: 1) desodorantes con clic; 2) desodorantes de perilla; y 3) desodorantes de barra invisible.

- 5 Los dos presentados en el Cuadro 4 ilustran que la cantidad media de la formulación suministrada por los desodorantes oscila entre 165 a 538 mg por activación. Una cantidad de 165 mg de solución de umeclidinio se consideró suficiente para proporcionar una cobertura de área de superficie apropiada a 40 cm² sin corrida.

10

CUADRO 4

Resumen de la cantidad de la formulación aplicada por medio una activación de diferentes tipos de desodorantes comercializados de dosis controlada

15

Tipo de desodorante	Cantidad media (90% CI) (mg) de la formulación aplicada por medio de una activación
Clic	165 (115 – 229)
De perilla	336 (235 – 452)
Barra invisible	538 (420 – 665)
Desodorantes de clic y de perilla combinados	185 (71– 344)

20

- Con base en los parámetros clave 1) a 5) anteriores, 165 mg de una solución de bromuro de umeclidinio al 2.2 % p/p (catión de umeclidinio al 1.85% p/p) se aplicó a un área de superficie de 40 cm² en la axila o la palma de la mano (dependiendo de la cohorte en donde se inscribe el sujeto). La cantidad neta calculada de umeclidinio que se aplicó en el área de superficie de 40 cm² es 3.05 mg.

25

Concentraciones predichas con respecto al límite de cuantificación

- La figura 4 muestra el perfil farmacocinético predicho de umeclidinio después de la administración dérmica de 165 mg de una solución de bromuro de umeclidinio al 2.2 % p/p (1.85% p/p de catión de umeclidinio) durante 8 horas, en un área de superficie de 40 cm² en la axila. Estas predicciones se basaron en un modelo farmacocinético de la población de dosificación intravenosa y se asumió que la absorción de la piel después de la cinética del orden cero con un flujo de piel en estado estable *in vivo* fue 3-, 10-, o 100-veces más alto que el flujo de piel en estado estable *in vitro*.

35

Aunque las simulaciones predicen que las concentraciones estarán por arriba de la

espectroscopia de masa acelerada calculada (AMS) el límite inferior de cuantificación (LLOQ) de ~0.38 pg/mL durante aproximadamente 16-44 horas (no precisamente la vida media de fase terminal 3-5x después de la dosis inhalada), se esperó que fuera aceptable para caracterizar de manera adecuada el área bajo la curva, la vida media evidente, las concentraciones máximas y la $T_{m\acute{a}x}$ de umeclidinio.

El umeclidinio se ha tolerado bien durante la escala de exposición ($C_{m\acute{a}x}$ y AUC (0- τ)) observada después de la inhalación de hasta 0.5 mg (que es una dosis supra-terapéutica en el estudio de QT) una vez al día. El Cuadro 5 que se presenta a continuación presenta las probabilidades de que la $C_{m\acute{a}x}$ y AUC (0- ∞) después de la administración axilar exceda la $C_{m\acute{a}x}$ y AUC (0- τ) que se observa después de las dosis una vez al día de 0.5 mg supra-terapéuticas inhaladas. Estos resultados muestran que la probabilidad de exceder la $C_{m\acute{a}x}$ o AUC (0- τ) es menor que 0.1% incluso cuando el flujo *in vivo* se asume para ser 100-veces mayor que el flujo *in vitro*.

CUADRO 5

Probabilidad de que $C_{m\acute{a}x}$ o AUC (0- ∞) después de la administración tópica a la axila de una solución que comprende 2.2 % p/p de bromuro de umeclidinio (1.85% p/p de catión de umeclidinio) exceda la $C_{m\acute{a}x}$ o AUC(0- τ) que se observa después de las 10 dosis diarias de 0.5 mg de umeclidinio administrado por inhalación

Suposición de que el flujo in-vivo=	Probabilidad de que:			
	$C_{m\acute{a}x}$ (Dérmica) > $C_{m\acute{a}x}$ (Inhalada)	Media $C_{m\acute{a}x}$ (Dérmica) > Media $C_{m\acute{a}x}$ (Inhalada)	AUC(0- ∞) (dérmica) > AUC(0- τ) (inhalada)	Media AUC(0- ∞) (dérmica) > AUC(0- τ) (inhalada)
flujo 3 x in-vitro	< 0.1%			
flujo 10 x in-vitro				
flujo 100 x in-vitro	<0.1%	<0.1%	<0.1%	5.9%

Una vez que se completan las cohortes, se realizarán nuevas simulaciones para calcular la exposición después de la administración palmar (ocluida y no ocluida), asumiendo que la diferencia en la exposición entre la palma y la axila es proporcional a la diferencia en el número de capas del *estrato córneo*. Cuando los datos están disponibles de las 4 cohortes, el flujo de piel *in vivo* se calculará para la administración axilar y palmar con y sin oclusión, si es posible.

Diseño del estudio

Un estudio de centro único, de una sola dosis, de etiqueta abierta para caracterizar la farmacocinética, seguridad y capacidad de tolerancia de la solución de bromuro de umeclidinio

tópicamente aplicada después de la administración a la axila o la palma de sujetos machos saludables se desarrolla, con tres cohortes (A, B y D) realizadas hasta hoy. Hasta cuatro cohortes se inscribieron (Cohorte A: axila no ocluida; Cohorte B: axila ocluida; Cohorte C: palma no ocluida; Cohorte D: palma ocluida). Seis sujetos tuvieron que ser dosificados en cada cohorte y completaron los procedimientos del estudio.

En el día de dosificación, los sujetos recibirán el fármaco del estudio aplicado a la axila o la palma. Cada sujeto solo recibirá una sola dosis del fármaco del estudio que se aplicará al sitio de prueba y permanecerá en el sitio de aplicación durante 8 horas. Las muestras de sangre en serie se recolectarán a través del tratamiento. Un análisis temporal utilizando simulaciones se realizará después de cada cohorte para determinar la probabilidad de exceder la cubierta de seguridad para $C_{m\acute{a}x}$ o AUC y la probabilidad de obtener concentraciones cuantificables suficientes para determinar la vida media en las cohortes subsiguientes. Debido a que las simulaciones basadas en los datos de la Cohorte A o Cohorte B sugirieron que las concentraciones después de la aplicación a la palma no ocluida no serían cuantificables, la dosis se aplicó solo a la Cohorte D (palma ocluida), y la Cohorte C (palma no ocluida) no se realizó.

Resultados preliminares de las Cohortes A, B y C

Después de la administración a la axila no ocluida (Cohorte A), la dosis porcentual media (rango) recuperada de la superficie de la piel al final del periodo de aplicación de 8 horas fue de 80.6% (77.7-84.1%). La mayor parte de los sujetos tuvieron concentraciones de plasma no cuantificables o perfiles incompletos. Un sujeto tuvo concentraciones de plasma cuantificables hasta 72 horas después de la dosis, seguido por concentraciones de plasma no cuantificables en la visita de seguimiento es decir 10-14 días después de la dosis. Ya que el umeclidinio se conoce por tener una farmacocinética *flip-flop* (es decir, farmacocinética relacionada con la velocidad de absorción), estos resultados indican que el umeclidinio aún se absorbe por lo menos 72 horas después de la administración de una sola dosis, pero no en los días 10 a 14 (por ejemplo, se desconoce la absorción entre los 3 y 10 días). El tiempo medio para la concentración de plasma máxima ($C_{m\acute{a}x}$) fue de 13 horas (rango: 12h – 30h). La media (CV%) $C_{m\acute{a}x}$ fue 2.33 pg/mL (144%). Debido a la gran cantidad de concentraciones de plasma por debajo del límite de cuantificación (BLQ) en la fase de distribución y eliminación, el cálculo de la vida media de eliminación terminal ($t_{1/2}$) y el área bajo la curva de concentración de plasma -tiempo de cero al infinito ($AUC(0-\infty)$) no fue posible en la mayor parte de los sujetos.

Después de la administración a la axila ocluida (Cohorte B), la dosis porcentual media (rango) recuperada de la superficie de la piel fue de 75.4% (69.2%-81.7%). Las muestras fueron cuantificables hasta 16-72 horas después de la dosis, con perfiles adecuados en 5 de 6

sujetos. El tiempo medio para la concentración máxima fue de 13 horas (rango: 2h-24h). La media (CV%) $C_{\text{máx}}$ fue 7.92 mg/mL (122%). La relación de $C_{\text{máx}}$ en la axila ocluida a la axila no ocluida promedió 9.1 veces (rango 2- a 33.6-veces). Debido a la alta variabilidad o concentraciones de BLQ en la fase de eliminación terminal, el cálculo de $t_{1/2}$ y AUC (0- ∞) fue posible en solo dos sujetos.

5 Como con la axila no ocluida, los perfiles de concentración de plasma-tiempo de algunos sujetos sugieren que el fármaco aún se absorbe por 72 horas pero no a los 10 a 14 días posteriores al tratamiento. De este modo, la dosificación una vez al día puede no ser necesaria, y la dosificación tan frecuentemente como una vez a la semana puede ser posible, dependiendo de las futuras simulaciones.

10 Después de la administración a la palma ocluida (Cohorte D), la dosis porcentual media (rango) recuperada de la superficie de la piel fue de 52.5% (45.6%-59.9%). No hubo concentraciones cuantificables de plasma.

Población del modelo farmacocinético

15 Los datos de la concentración de umeclidinio-tiempo después de la administración dérmica a la axila ocluida se combinaron con datos de concentración-tiempo después de una infusión IV de 30 minutos de 65 mcg. El conjunto de datos farmacocinéticos combinados se describen mejor por medio de un modelo farmacocinético de población de dos compartimientos (PopPK), con eliminación de primer orden del compartimiento central y dos procedimientos de absorción
20 secuenciales: un procedimiento de orden cero seguido por un procedimiento de primer orden con un tiempo de retraso (Figura 5). Los parámetros del modelo PopPK de la media calculada (error estándar relativo [RSE%]) se muestran en el Cuadro 6. La biodisponibilidad de plasma absoluta calculada después de la administración a la axila ocluida fue 0.19% (55.3%). Del fármaco que estuvo disponible de manera sistémica, 9.70% (66.7%) se absorbió a través del procedimiento de
25 orden cero.

CUADRO 6

Valores del parámetro del modelo farmacocinético de población que describe los datos de plasma combinados después de IV y la administración dérmica a la axila ocluida

5	Parámetro		Media (% de RSE)	Variabilidad inter-individual
	V1 (mL)	Volumen del compartimiento central	7726 (17.6%)	45.4%
	CL (mL/h)	Depuración por eliminación	45241 (23.6%)	100%
10	V2 (mL)	Volumen del compartimiento periférico	261058 (57.3%)	
	CL2 (mL/h)	Depuración intercompartimental	39376 (26.0%)	92.5%
15	Ka	Constante de la velocidad de absorción de primer orden	0.094 (54.1%)	94.9%
20	F1	Fracción del fármaco biodisponible absorbido a través de un procedimiento de orden cero.	0.097 (66.7%)	
25	F	Biodisponibilidad de plasma absoluta después de la administración a la axila ocluida	0.0019 (55.3%)	
	Desfase temporal (hr)	Lapso de tiempo para el procedimiento de absorción de primer orden	8.61 (15.3%)	169%
30	Cálculo de la velocidad del orden cero = Dosis F1*F*/desfase temporal = 1.6 ng/h/cm ² , rango: 0.05 – 45.9 ng/h/cm ²			
	Error residual 34.4%			
	AIC = 1274			

RSE% = el error estándar relativo calculado como error estándar/ cálculo final del parámetro *100. AIC = Criterio de información de Akaike.

Concentraciones predichas de plasma después de administración de dosis repetida

El modelo de PopPK se utilizó para simular los perfiles de concentración de plasma-tiempo después de dosis una vez al día repetidas (QD) a la axila ocluida durante 15 días (Figura 6) o dosis una vez a la semana repetidas a la axila ocluida durante 15 semanas (Figura 7). Las simulaciones se realizaron asumiendo 1) 170 mg ($\pm 20\%$ CV) de la formulación al 1.85% (p/p) se aplicaron a cada una de las axilas; 2) la formulación se aplicó a machos y hembras; 3) los tamaños de las axilas de los machos y hembras se basaron en las mediciones de las axilas como se describe en Cowan-Ellsberry C et al., *Regul Toxicol Pharmacol* 2008; 52: 46-52. Los datos en el Cuadro 6 representan el parámetro farmacocinético en el Día 15 determinado por el análisis no compartimental (NCA) de los perfiles de concentración de plasma-tiempo simulados después de las 15 dosis QD a la axila ocluida.

CUADRO 7

Parámetros farmacocinéticos en el día 15 determinados por el análisis NCA de los perfiles de concentración de plasma-tiempo simulados después de las 15 dosis QD a la axila ocluida^a. Los parámetros de PK se calcularon asumiendo un límite inferior de cuantificación de 0.348 pg/ml

Nombre del parámetro (Unidad)	Valor
Relación de acumulación	1.28 (1.00-3.41)
C _{máx} (pg/mL)	30.5 (146) [2.49 – 396]
AUC ₂₄ (h*pg/mL)	251 (153) [20.7 – 3970]
AUC _{inf} (h*pg/mL)	396 (226) [22.4 – 16873]
t _{1/2} (h)	11 (3.30 – 48.0)

^aLos datos representan las valores de la media geométrica (coeficiente geométrico de variación [en por ciento]) [rango] para todos los parámetros excepto la relación de acumulación y la vida media, que se representan como la media (90% de intervalo de confianza). AUC_{tau}, área bajo el perfil de tiempo y concentración de plasma de la predosis a 24 h; AUC_{inf}, área bajo el perfil de tiempo y concentración de plasma de la predosis al infinito; C_{máx}, concentración máxima; t_{1/2}, vida media

Los datos en el Cuadro 8 representan los parámetros farmacocinéticos después de la última dosis después de las 15 dosis semanales a la axila ocluida, que se determina por el análisis no compartimental de los perfiles de concentración de plasma-tiempo simulados.

CUADRO 8

Parámetros farmacocinéticos (día de la última dosificación) que se determinan por el análisis NCA de los perfiles de concentración de plasma-tiempo simulados después de las 15 dosis semanales a la axila ocluida^a. Los parámetros se calcularon asumiendo un límite inferior de cuantificación de 0.348 pg/ml

Nombre del parámetro (Unidad)	Valor
Relación de acumulación	1.00 (1.00 – 1.09)
C _{máx} (pg/mL)	25 (143) [2.24 – 349]
AUC ₂₄ (h*pg/mL)	306 (163) [17.3 – 227]
AUC _{inf} (h*pg/mL)	329 (181) [21.0 – 3940]
t _{1/2} (h)	10.5 (3.07 – 45.6)

^aLos datos representan las valores de la media geométrica (coeficiente geométrico de variación [en por ciento]) [rango] para todos los parámetros excepto la relación de acumulación y la vida media, que se representan como la media (90% de intervalo de confianza). AUC_{tau}, área bajo el perfil de tiempo y concentración de plasma de la predosis a 24 h; AUC_{inf}, área bajo el perfil de tiempo y concentración de plasma de la predosis al infinito; C_{máx}, concentración máxima; t_{1/2}, vida media.

La probabilidad de que la exposición después de las dosis diarias o semanales de la administración axilar de umeclidinio no exceda la C_{máx} y AUC (0-τ) que se observa después de las dosis una vez al día de 0.5 mg supra-terapéuticas inhaladas es menor que 2.4%.

Ocupación del receptor predicho en la dermis después de la administración dérmica en estado estable

Un modelo de simulación semi-mecánico se construye para calcular el % de ocupación del receptor en la dermis. Un método es utilizar un modelo de simulación que consiste en un compartimiento de la "dermis", un compartimiento periférico y central sistémico con eliminación de primer orden del compartimiento central y una velocidad de absorción de orden cero de la superficie de la piel a la dermis. La velocidad de difusión dentro de la dermis a los capilares se calcula con base en la velocidad de difusión de las moléculas chicas en los tejidos (0.162 cm/h), y la distancia promedio a los capilares asumiendo que es de aproximadamente 37.5 μm. La ocupación del receptor se modela con las constantes de asociación/disociación de receptor-fármaco y una relación determinada por K_i (0.062 nM).

Los resultados de simulación deben predecir un % de la ocupación del receptor en la piel en estado estable de 20-100%.

Todas las publicaciones, incluyendo pero no limitándose a patentes y solicitudes de patente, citadas en esta especificación son incorporadas en la presente por referencia por referencia como si cada publicación individual estuviera específica e individualmente indicada como siendo incorporada como referencia en la presente como completamente expuesta.

- 5 La descripción anterior describe completamente la invención incluyendo modalidades preferidas de la misma. Las modificaciones y mejoras de las modalidades específicamente descritas en este documento están dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones. Sin elaboración adicional, se cree que el experto en la técnica puede, usando la descripción anterior, utilizar la presente descripción en toda su extensión. Por lo tanto, los siguientes Ejemplos están contruidos
- 10 como meramente ilustrativos y no como una limitación del alcance de la presente invención. Las modalidades de la presente descripción en las que una propiedad o privilegio exclusivos son reclamadas como sigue.

NOVEDAD DE LA INVENCION

REIVINDICACIONES

5 1.- El compuesto 4-[Hidroxi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano y un anión farmacéuticamente aceptable del mismo (Umeclidinio) para usarse en el tratamiento tópico o profilaxis de sudoración excesiva.

2.- El compuesto para usarse de conformidad con la reivindicación 1, en donde el anión farmacéuticamente aceptable se selecciona de cloruro, bromuro, yoduro, hidróxido, sulfato, 10 nitrato, fosfato, acetato, trifluoroacetato, fumarato, citrato, tartrato, oxalato, succinato, mandelato, metansulfonato y p-toluensulfonato.

3.- El compuesto para usarse de conformidad con la reivindicación 1 o 2, en donde el anión farmacéuticamente aceptable es bromuro.

4.- El compuesto para usarse de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 15 1 a 3, en donde el 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano y un anión farmacéuticamente aceptable del mismo está presente en una cantidad de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 10% en peso aplicados a un máximo de 20% de BSA.

5.- El compuesto para usarse de conformidad con las reivindicaciones 1 a 3, en donde el 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano y un anión 20 farmacéuticamente aceptable del mismo está presente en una cantidad con una dosis de 0.01 a 10,000 mg.

6.- El compuesto para usarse de conformidad con la reivindicación 4 o 5, en donde la dosis individual aplicada al área afectada es de aproximadamente 0.37 a aproximadamente 31.6 mg/dosis de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano y un 25 anión farmacéuticamente aceptable del mismo (equivalente a 0.44 a 38 mg/dosis de bromuro de umeclidinio).

7.- El compuesto para usarse de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el umeclidinio produce un nivel de plasma sistémico máximo de menos de 1607 pcg/mL en estado estable.

8.- El compuesto para usarse de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 30 anteriores, en donde el umeclidinio produce un AUC(0-tau) sistémico en estado estable de menos de 2541 hr *pcg/mL.

9.- El compuesto para usarse de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el compuesto se formula como un medicamento para administración tópica 35 directamente a una región afectada del paciente humano.

10.- El compuesto para usarse de conformidad con la reivindicación 9, en donde el medicamento se formula en una forma de dosis unitaria.

11.- El compuesto para usarse de conformidad con la reivindicación 9 o 10, en donde el medicamento está en forma de una solución, un gel, una crema, un ungüento, una loción,
5 un aerosol, un rociador en aerosol o una espuma en aerosol.

12.- El compuesto para usarse de conformidad con las reivindicaciones 9 a 11, en donde el medicamento se aplica al (a las) área (áreas) afectada (s) dos veces al día, una vez al día, una vez cada dos días, tres veces a la semana, dos veces a la semana o una vez a la semana.

13.- El compuesto para usarse de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones
10 1 a 12, en donde la sudoración excesiva es hiperhidrosis.

14.- Una composición farmacéutica para administración tópica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano y un anión farmacéuticamente aceptable del mismo (umeclidinio), y por lo menos un solvente farmacéuticamente aceptable.

15 15.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 14, caracterizada además porque la composición tiene un flujo de piel de por lo menos 0. 2 ng/cm²/hora medido *in vitro* utilizando piel abdominal de humano *ex vivo*.

16.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 14 o 15, caracterizada además porque el solvente comprende una mezcla de agua y por lo menos un solvente
20 orgánico miscible en agua.

17.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 16, caracterizada además porque el agua está presente en una cantidad de aproximadamente 5% a aproximadamente 55% en peso y el solvente orgánico miscible en agua está presente en una cantidad de aproximadamente 45% a aproximadamente 90% en peso, con base en el peso total de
25 la composición.

18.- La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 14 a 17, caracterizada además porque el solvente orgánico miscible en agua es un alcohol seleccionado del grupo que consiste en alcohol metílico, alcohol etílico, alcohol isopropílico, alcohol n-propílico, alcohol isobutílico, alcohol n-butílico, alcohol t-butílico, alcohol bencílico, alcohol
30 tetrahidrofurfurílico, butilen glicol, dietilen glicol, éter monoetílico de dietilen glicol, dipropilen glicol, etilen glicol, etil hexanodiol, etilen glicol, 1,2-hexanodiol, hexilen glicol, pentilen glicol, propanodiol, propilen glicol, y sus mezclas.

19.- La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 16 a 18, caracterizada además porque el solvente orgánico miscible en agua
35 comprende una mezcla de éter monoetílico de dietilen glicol y propilen glicol.

20.- La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 14 a 19, caracterizada además porque comprende adicionalmente un mejorador de penetración.

5 21.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 18, caracterizada además porque el mejorador de penetración y por lo menos un solvente miscible en agua son los mismos.

22.- La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 14 a 19, caracterizada además porque la composición es una solución.

10 23.- La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 14 a 19, caracterizada además porque la composición es un gel.

24.- Una composición farmacéutica tópica que comprende: a) umeclidinio presente en una cantidad de aproximadamente 0.5% a aproximadamente 5% en peso; b) agua en una cantidad de aproximadamente 5% a aproximadamente 55% en peso; y c) por lo menos un solvente orgánico miscible en agua en una cantidad de aproximadamente 45% a aproximadamente 90% en peso, en donde todos los % se basan en el peso total de la composición.

25.- Una composición farmacéutica tópica que comprende: a) umeclidinio presente en una cantidad de aproximadamente 0.5% a aproximadamente 5% en peso; b) agua en una cantidad de aproximadamente 5% a aproximadamente 25% en peso; y c) por lo menos un solvente orgánico miscible en agua en una cantidad de aproximadamente 70% a aproximadamente 90% en peso, que es una mezcla que comprende éter monoetílico de dietilen glicol y propilen glicol, en donde todos los % se basan en el peso total de la composición.

26.- Un método para reducir o prevenir la transpiración que comprende aplicar a la piel de un humano una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano, y un anión farmacéuticamente aceptable del mismo (umeclidinio), y un portador farmacéuticamente aceptable del mismo.

27.- Un método para tratar hiperhidrosis en un humano en necesidad del mismo, que comprende aplicar a la piel de dicho humano una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano, y un anión farmacéuticamente aceptable del mismo (umeclidinio), y un portador farmacéuticamente aceptable del mismo.

28.- Un método para tratar o reducir al mínimo o prevenir olores no deseables relacionados con las glándulas sudoríparas de humano, y la piel en un humano en necesidad del mismo, que comprende aplicar a la piel de dicho humano una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-

azoniabicyclo[2.2.2]octano, y un anión farmacéuticamente aceptable del mismo (umeclidinio), y un portador farmacéuticamente aceptable del mismo.

29. Un método para la profilaxis o tratamiento de sudoración excesiva o hiperhidrosis que comprende administrar ya sea secuencialmente o simultáneamente, a un paciente en necesidad del mismo, una cantidad terapéuticamente efectiva de un primer agente terapéutico que es 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano y un anión farmacéuticamente aceptable del mismo (umeclidinio), y por lo menos otro agente terapéutico.

30.- El método de conformidad con la reivindicación 27, caracterizado además porque el umeclidinio y el por lo menos otro agente terapéutico se administran en el mismo producto farmacéutico.

31.- Una composición farmacéutica para administración tópica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de umeclidinio, y un solvente farmacéuticamente aceptable, en donde la composición produce un nivel de plasma máximo de umeclidinio en etapa estable de menos de 1607 pcg/mL.

32.- Una composición farmacéutica para administración tópica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de umeclidinio, y un solvente farmacéuticamente aceptable, en donde la composición produce un AUC(0-tau) en estado estable de menos de 2541 hr *pcg/mL.

33.- Una composición farmacéutica para administración tópica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de umeclidinio, y un solvente farmacéuticamente aceptable, en donde la composición produce un nivel de plasma máximo de umeclidinio menor que 1607 pcg/mL y un AUC(0-tau) en estado estable de menos de 2541 hr *pcg/mL.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference PU65517	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/IB2014/063564	International filing date (<i>day/month/year</i>) 30 July 2014 (30-07-2014)	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 30 July 2013 (30-07-2013)
Applicant GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY...		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 4 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. **Basis of the report**

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6**bis**(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
b. ☒ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2014/063564

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/439 A61P17/00 A61Q15/00
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2005/104745 A2 (GLAXO GROUP LTD [GB]; LAINE DRAMANE I [US]; PALOVICH MICHAEL R [US]; M) 10 November 2005 (2005-11-10) cited in the application	14,15, 18,22
Y	page 82; claim 3; compound 2 page 25; example 2 page 75, line 25 - page 76, line 5 ----- -/--	1-13,16, 17, 19-21, 23-33



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 January 2015

Date of mailing of the international search report

21/01/2015

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Uryga-Polowy, V

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2014/063564

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	SHAW J E ET AL: "A RANDOMISED CONTROLLED TRIAL OF TOPICAL GLYCOPYRROLATE, THE FIRST SPECIFIC TREATMENT FOR DIABETIC GUSTATORY SWEATING", DIABETOLOGIA, SPRINGER, BERLIN, DE, vol. 40, no. 3, 1 January 1997 (1997-01-01), pages 299-301, XP001036527, ISSN: 0012-186X, DOI: 10.1007/S001250050677 cited in the application abstract page 299, column 1, line 12 - column 2, line 3 page 299, column 2, line 15 - page 300, column 1, line 3 page 300; figure 1 page 301, column 2, line 14 - line 19 -----	1-13,16, 17, 19-21, 23-33
Y	BODOR N ET AL: "SOFT DRUGS. 3. A NEW CLASS OF ANTICHOLINERGIC AGENTS", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, US, vol. 23, no. 5, 1 January 1980 (1980-01-01), pages 474-480, XP008058064, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/JM00179A002 abstract page 474, column 2 page 475, column 1 page 477; table IV; compound 15b -----	1-13,16, 17, 19-21, 23-33

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2014/063564

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005104745	A2	10-11-2005	
		AP 2213 A	01-03-2011
		AR 050902 A1	06-12-2006
		AU 2005237576 A1	10-11-2005
		BR PI0510170 A	02-10-2007
		CA 2564742 A1	10-11-2005
		CA 2755954 A1	10-11-2005
		CN 1976701 A	06-06-2007
		CN 102040602 A	04-05-2011
		DK 1740177 T3	29-10-2012
		EA 200601991 A1	27-02-2007
		EA 201100019 A1	30-12-2011
		EC SP066940 A	20-12-2006
		EP 1740177 A2	10-01-2007
		EP 2570128 A1	20-03-2013
		ES 2392848 T3	14-12-2012
		HK 1102423 A1	04-01-2013
		HR P20120832 T1	30-11-2012
		IL 178152 A	31-05-2011
		JP 5014121 B2	29-08-2012
		JP 5398871 B2	29-01-2014
		JP 2007534769 A	29-11-2007
		JP 2012162559 A	30-08-2012
		KR 20070015412 A	02-02-2007
		KR 20110010841 A	07-02-2011
		MA 28631 B1	01-06-2007
		MY 144753 A	31-10-2011
		NZ 549997 A	29-10-2010
		PE 02592006 A1	25-03-2006
		PT 1740177 E	02-11-2012
		SG 186597 A1	30-01-2013
		SI 1740177 T1	31-12-2012
		TW I363759 B	11-05-2012
		UA 95768 C2	12-09-2011
		US 2007185155 A1	09-08-2007
		US 2007249664 A1	25-10-2007
		US 2009124653 A1	14-05-2009
		US 2012157491 A1	21-06-2012
		US 2013030015 A1	31-01-2013
		US 2014080863 A1	20-03-2014
		US 2014371264 A1	18-12-2014
		UY 28871 A1	30-11-2005
		WO 2005104745 A2	10-11-2005

RESULTADOS DE LA PRUEBA DE PENETRACIÓN EN LA PIEL IN VITRO

N31506-1, R1, R2 Y R4, CANTIDAD MEDIA ACUMULADA DE API (ng) - DESPUÉS DE 24 HORAS, 4 DONADORES DE PIEL, N= 12 A 17

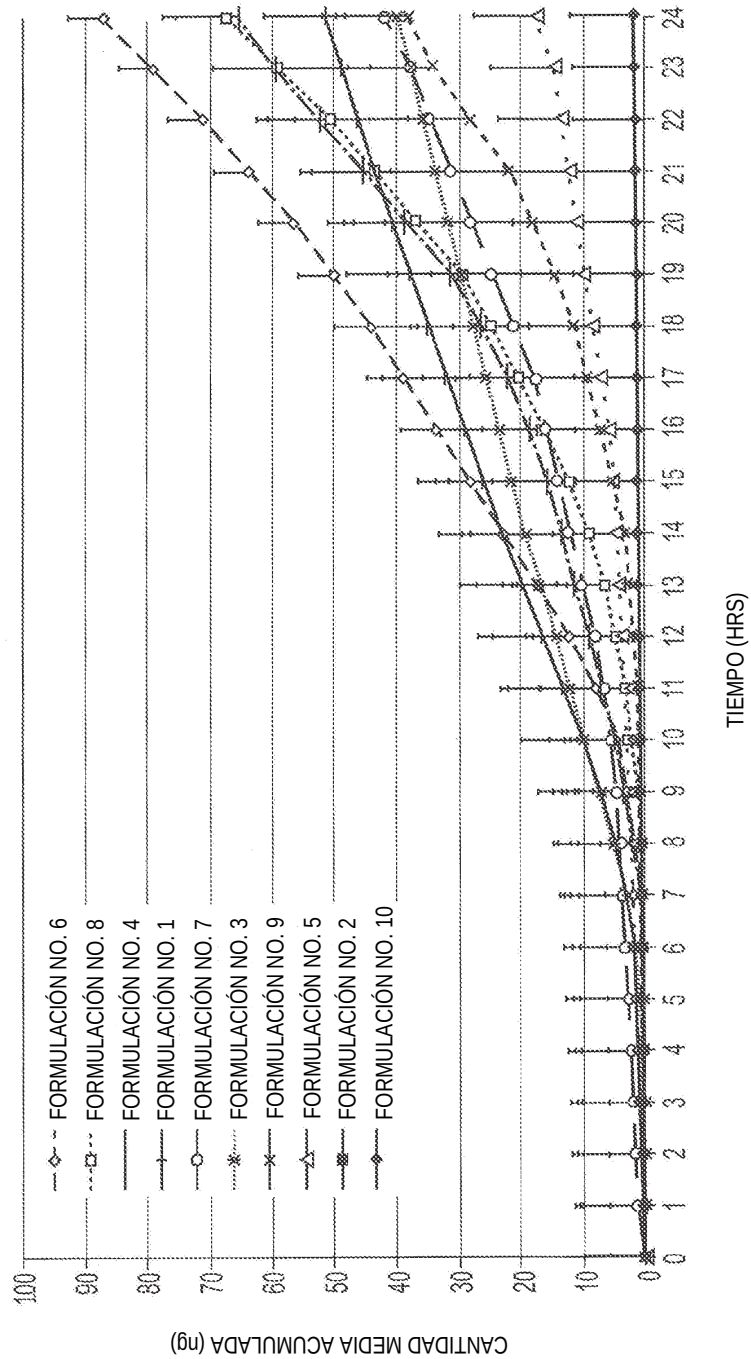


FIG. 1

DISTRIBUCIONES SIMULADAS DEL TAMAÑO DE LA PALMA
DE LA MANO Y LA AXILA EN ADULTOS MACHOS

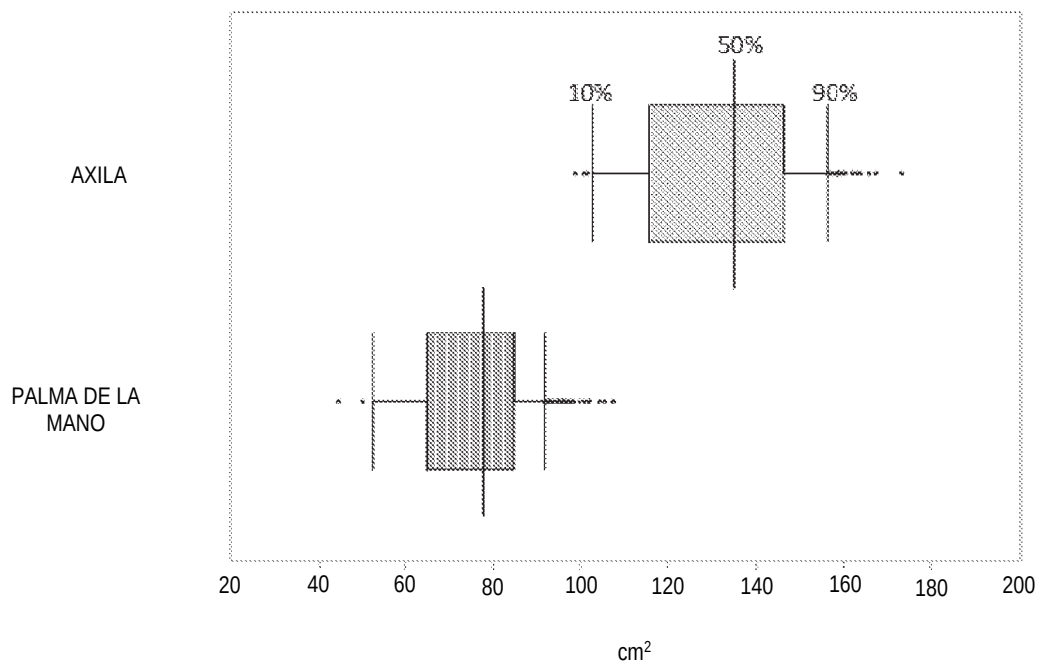


FIG. 2

DISTRIBUCIONES DE LA CANTIDAD DE PRODUCTO APLICADO
POR MEDIO DE DIFERENTES TIPOS DE DESODORANTES MEDIDOS

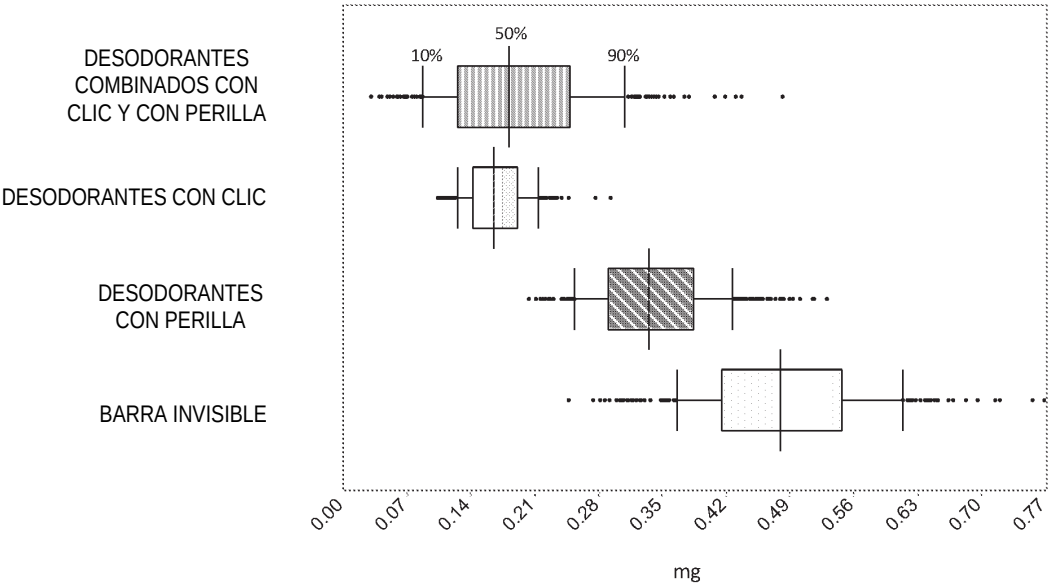


FIG. 3

CONCENTRACIONES PREDICHAS DE PLASMA DESPUÉS DE LA ADMINISTRACIÓN AXILAR
DE 2.2% DE SOLUCIÓN DE BROMURO DE UMECLIDINIO

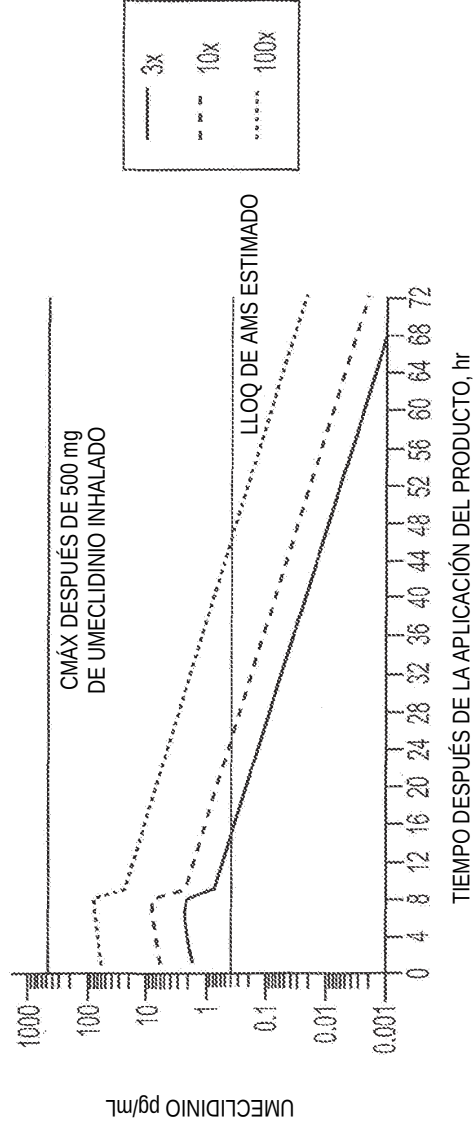
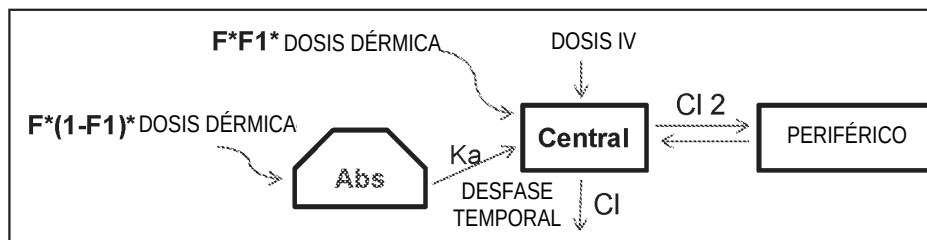


FIG. 4

FIG. 5

ESTRUCTURA DEL MODELO FARMACOCINÉTICO DE POBLACIÓN QUE DESCRIBE UN CONJUNTO DE DATOS DE COMBINACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES DE PLASMA DESPUÉS DE LA ADMINISTRACIÓN DE PLASMA E IV A LA AXILA OCLUIDA



PERFILES SIMULADOS DE CONCENTRACIÓN-TIEMPO DE UMECLIDINIO DESPUÉS DE LA ADMINISTRACIÓN REPETIDA UNA VEZ AL DÍA DURANTE 15 DÍAS A DOS AXILAS OCLUIDAS

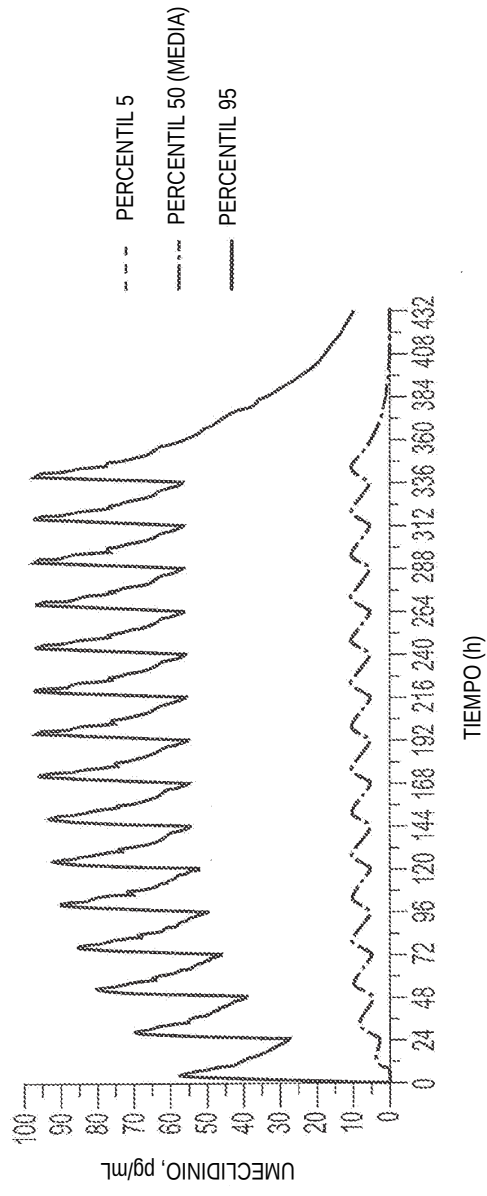


FIG. 6

PERFILES SIMULADOS DE CONCENTRACIÓN-TIEMPO DE UMECLIDINIO DESPUÉS DE
LA ADMINISTRACIÓN REPETIDA UNA VEZ A LA SEMANA DURANTE 15 DÍAS A DOS
AXILAS OCLUIDAS

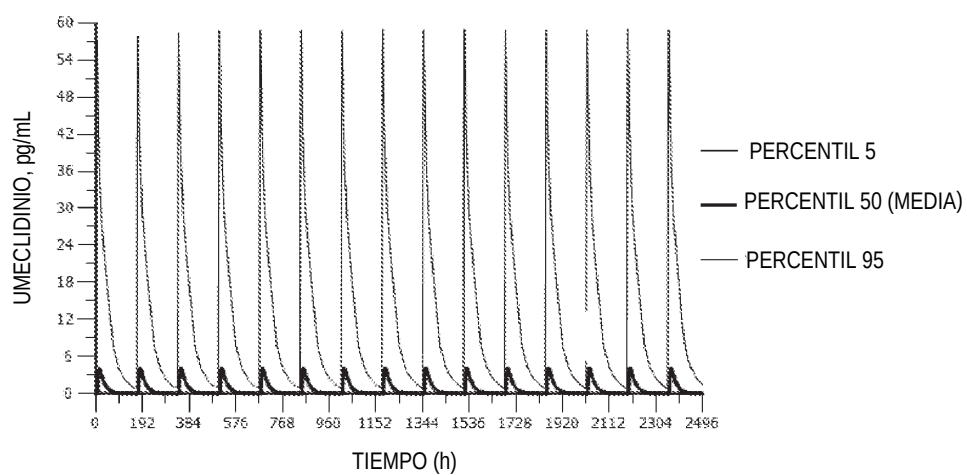


FIG. 7

RESULTADOS DE LA PRUEBA DE PENETRACIÓN EN LA PIEL IN VITRO

N31506-2, CANTIDAD ACUMULADA (ng) - DURANTE 24 HORAS, TRES DONADORES DE PIEL, N= 20 A 25

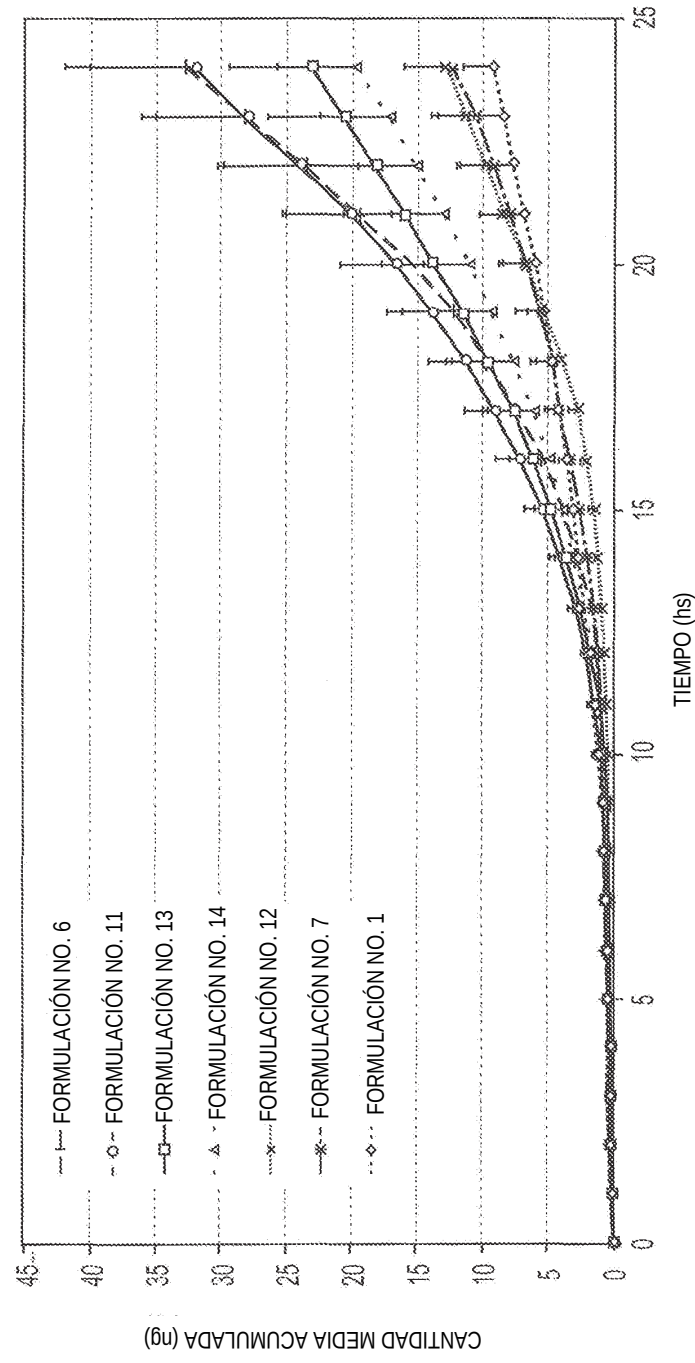


FIG. 8

Box No. VIII (iii) DECLARATION: ENTITLEMENT TO CLAIM PRIORITY

The declaration must conform to the standardized wording provided for in Section 213; see Notes to Boxes Nos. VIII, VIII (i) to (v) (in general) and the specific Notes to Box No. VIII (iii). If this Box is not used, this sheet should not be included in the request.

Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application specified below, where the applicant is not the applicant who filed the earlier application or where the applicant's name has changed since the filing of the earlier application (Rules 4.17(iii) and 51bis.1(a)(iii)):

in relation to this International Application No.

GLAXOSMITHKLINE LLC is entitled to claim priority of earlier application Nos. 61/952238 filed in the United States of America by virtue of the following:

an assignment from

HUSSEY, Elizabeth K. to GlaxoSmithKline Intellectual Property Development Limited dated 29 April 2014

LENN, Jon to GlaxoSmithKline Intellectual Property Development Limited dated 29 April 2014

LUKE, Michael R. to GlaxoSmithKline Intellectual Property Development Limited dated

SANTOS, Leandro L. to GlaxoSmithKline Intellectual Property Development Limited dated 02 May 2014

SCHMITH, Virginia D. to GlaxoSmithKline Intellectual Property Development Limited dated 28 April 2014

PENE DUMITRESCU, Teodora to GlaxoSmithKline Intellectual Property Development Limited dated 28 April 2014



This declaration is continued on the following sheet, "Continuation of Box No. VIII (iii)".

Box No. VIII (ii) DECLARATION: ENTITLEMENT TO APPLY FOR AND BE GRANTED A PATENT

The declaration must conform to the standardized wording provided for in Section 212; see Notes to Boxes Nos. VIII, VIII (i) to (v) (in general) and the specific Notes to Box No. VIII (ii). If this Box is not used, this sheet should not be included in the request.

Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate:

in relation to this International Application No.

GLAXOSMITHKLINE LLC is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:

an assignment from

DUMITRESCU, Teodora Pene to GlaxoSmithKline Intellectual Property Development Limited dated 18 July 2014

HUSSEY, Elizabeth K. to GlaxoSmithKline Intellectual Property Development Limited dated 21 July 2014

LARM, Maria Graziella to GlaxoSmithKline Intellectual Property Development Limited dated 21 July 2014

LENN, Jon to GlaxoSmithKline Intellectual Property Development Limited dated 21 July 2014

LOUPENOK, Leon to GlaxoSmithKline Intellectual Property Development Limited dated 28 July 2014

LUKE, Michael R. to GlaxoSmithKline Intellectual Property Development Limited dated 18 July 2014

SANTOS, Leandro L. to GlaxoSmithKline Intellectual Property Development Limited dated 18 July 2014

SCHMITH, Virginia D. to GlaxoSmithKline Intellectual Property Development Limited dated 18 July 2014

☐ This declaration is continued on the following sheet, "Continuation of Box No. VIII (ii)".

Box No. VIII(iv) DECLARATION: INVENTORSHIP (only for the purposes of the designation of the United States of America). The declaration must conform to the following standardized wording provided for in Section 214; see Notes to Boxes Nos. VIII, VIII(I) to (v) (in general) and the specific Notes to Box No. VIII (iv). If this Box is not used, this sheet should not be included in the request.

Declaration of Inventorship (Rules 4.17(iv) and 51bis.1(a)(iv))
for the purposes of the designation of the United States of America:

I hereby declare that I believe that I am the original inventor or an original joint inventor of a claimed invention in the application.

This declaration is directed to the international application of which it forms a part (if filing declaration with application).

This declaration is directed to international application No. **PCT/IB2014/063564** filed on
(if furnishing declaration pursuant to Rule 26ter) **30 July 2014**

I hereby state that I have reviewed and understand the contents of the above identified specification, including the claims, as amended by any amendment referred to above.

I acknowledge the duty to disclose information which is material to the patentability as defined in Title 37, Code of Federal Regulations, Section 1.56.

I hereby declare that the above-identified application was made or authorized to be made by me.

I hereby acknowledge that any willful false statement made in this declaration is punishable under 18 U.S.C. 1001 by fine or imprisonment of not more than five (5) years, or both.

Name: **Teodora PENE DUMITRESCU**

Residence: **Research Triangle Park, North Carolina**

Mailing Address: **GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property - UW2220, P.O. Box 1539**
King of Prussia, Pennsylvania 19406-0939

Inventor's Signature: *Teodora Pene Dumitrescu* Date: *8/27/2014*

Name: **Elizabeth K. HUSSEY**

Residence: **Research Triangle Park, North Carolina**

Mailing Address: **GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property - UW2220, P.O. Box 1539**
King of Prussia, Pennsylvania 19406-0939

Inventor's Signature: _____ Date: _____

Name: **Maria Graziella LARM**

Residence: **Rowville, Victoria, Australia**

Mailing Address: **GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property - UW2220, P.O. Box 1539**
King of Prussia, Pennsylvania 19406-0939

Inventor's Signature: _____ Date: _____

☒ This declaration is continued on the following sheet, "Continuation of Box No. VIII(iv)".

Box No. VIII(iv) DECLARATION: INVENTORSHIP (only for the purposes of the designation of the United States of America). The declaration must conform to the following standardized wording provided for in Section 214; see Notes to Boxes Nos. VII, VIII(I) to (v) (in general) and the specific Notes to Box No. VIII (iv). If this Box is not used, this sheet should not be included in the request.

**Declaration of Inventorship (Rules 4.17(iv) and 51bis.1(a)(iv))
for the purposes of the designation of the United States of America:**

I hereby declare that I believe that I am the original inventor or an original joint inventor of a claimed invention in the application.

This declaration is directed to the international application of which it forms a part (if filing declaration with application).

This declaration is directed to international application No. **PCT/IB2014/063564** filed on
(if furnishing declaration pursuant to Rule 26ter).

30 July 2014

I hereby state that I have reviewed and understand the contents of the above identified specification, including the claims, as amended by any amendment referred to above.

I acknowledge the duty to disclose information which is material to the patentability as defined in Title 37, Code of Federal Regulations, Section 1.56.

I hereby declare that the above-identified application was made or authorized to be made by me.

I hereby acknowledge that any willful false statement made in this declaration is punishable under 18 U.S.C. 1001 by fine or imprisonment of not more than five (5) years, or both.

Name: **Teodora PENE DUMITRESCU**

Residence: **Research Triangle Park, North Carolina**

Mailing Address: **GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property - UW2220, P.O. Box 1539
King of Prussia, Pennsylvania 19406-0939**

Inventor's Signature: _____ Date: _____

Name: **Elizabeth K. HUSSEY**

Residence: **Research Triangle Park, North Carolina**

Mailing Address: **GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property - UW2220, P.O. Box 1539
King of Prussia, Pennsylvania 19406-0939**

Inventor's Signature: *Elizabeth K. Hussey* Date: *1 Aug 2014*

Name: **Maria Graziella LARM**

Residence: **Rowville, Victoria, Australia**

Mailing Address: **GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property - UW2220, P.O. Box 1539
King of Prussia, Pennsylvania 19406-0939**

Inventor's Signature: _____ Date: _____

☒ This declaration is continued on the following sheet, "Continuation of Box No. VIII(iv)".

Box No. VIII(iv) DECLARATION: INVENTORSHIP (only for the purposes of the designation of the United States of America). The declaration must conform to the following standardized wording provided for in Section 214; see Notes to Boxes Nos. VIII, VIII(I) to (v) (in general) and the specific Notes to Box No. VIII (iv). If this Box is not used, this sheet should not be included in the request.

**Declaration of Inventorship (Rules 4.17(iv) and 51bis.1(a)(iv))
for the purposes of the designation of the United States of America:**

I hereby declare that I believe that I am the original inventor or an original joint inventor of a claimed invention in the application.

This declaration is directed to the international application of which it forms a part (if filing declaration with application).

This declaration is directed to international application No. **PCT/IB2014/063564** filed on
(if furnishing declaration pursuant to Rule 26ter) **30 July 2014**

I hereby state that I have reviewed and understand the contents of the above identified specification, including the claims, as amended by any amendment referred to above.

I acknowledge the duty to disclose information which is material to the patentability as defined in Title 37, Code of Federal Regulations, Section 1.56.

I hereby declare that the above-identified application was made or authorized to be made by me.

I hereby acknowledge that any willful false statement made in this declaration is punishable under 18 U.S.C. 1001 by fine or imprisonment of not more than five (5) years, or both.

Name: **Teodora PENE DUMITRESCU**

Residence: **Research Triangle Park, North Carolina**

Mailing Address: **GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property - UW2220, P.O. Box 1539
King of Prussia, Pennsylvania 19406-0939**

Inventor's Signature: _____ Date: _____

Name: **Elizabeth K. HUSSEY**

Residence: **Research Triangle Park, North Carolina**

Mailing Address: **GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property - UW2220, P.O. Box 1539
King of Prussia, Pennsylvania 19406-0939**

Inventor's Signature: _____ Date: _____

Name: **Maria Graziella LARM**

Residence: **Rowville, Victoria, Australia**

Mailing Address: **GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property - UW2220, P.O. Box 1539
King of Prussia, Pennsylvania 19406-0939**

Inventor's Signature:  Date: **31-JULY -2014**

☒ This declaration is continued on the following sheet, "Continuation of Box No. VIII(iv)".

Continuation of Box No. VIII (i) to (v) DECLARATION

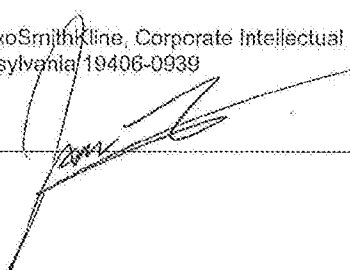
If the space is insufficient in any of Boxes Nos. VIII (i) to (v) to furnish all the information, including in the case where more than two inventors are to be named in Box No. VIII (iv), in such case, write "Continuation of Box No. VIII..." (indicate the item number of the Box) and furnish the information in the same manner as required for the purposes of the Box in which the space was insufficient. If additional space is needed in respect of two or more declarations, a separate continuation box must be used for each such declaration. If this Box is not used, this sheet should not be included in the request.

Continuation of Box VIII(v)

Name: Jon LENN

Residence: Research Triangle Park, North Carolina

Mailing Address: GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property - UW2220, P.O. Box 1539
King of Prussia, Pennsylvania 19406-0939

Inventor's Signature: 

Date: 13 Aug, 2014

Name: Michael R. LUKE

Residence: Rowville, Victoria, Australia

Mailing Address: GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property - UW2220, P.O. Box 1539
King of Prussia, Pennsylvania 19406-0939

Inventor's Signature: _____

Date: _____

Name: Leandro L. SANTOS

Residence: Research Triangle Park

Mailing Address: GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property - UW2220, P.O. Box 1539
King of Prussia, Pennsylvania 19406-0939

Inventor's Signature: _____

Date: _____

Name: Virginia D. SCHMITH

Residence: Research Triangle Park

Mailing Address: GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property - UW2220, P.O. Box 1539
King of Prussia, Pennsylvania 19406-0939

Inventor's Signature: _____

Date: _____

Sheet No.

Continuation of Box No. VIII (i) to (v) DECLARATION

If the space is insufficient in any of Boxes Nos. VIII (i) to (v) to furnish all the information, including in the case where more than two inventors are to be named in Box No. VIII (iv), in such case, write "Continuation of Box No. VIII..." (indicate the item number of the Box) and furnish the information in the same manner as required for the purposes of the Box in which the space was insufficient. If additional space is needed in respect of two or more declarations, a separate continuation box must be used for each such declaration. If this Box is not used, this sheet should not be included in the request.

Continuation of Box VIII(v)

Name: Jon LENN

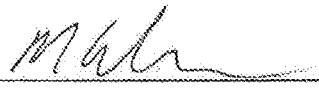
Residence: Research Triangle Park, North Carolina

Mailing Address: GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property - UW2220, P.O. Box 1539
King of Prussia, Pennsylvania 19406-0939

Inventor's Signature: _____ Date: _____

Name: Michael R. LUKE

Residence: Rowville, Victoria, Australia

Mailing Address: GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property - UW2220, P.O. Box 1539
King of Prussia, Pennsylvania 19406-0939Inventor's Signature:  Date: 31 July 2014

Name: Leandro L. SANTOS

Residence: Research Triangle Park

Mailing Address: GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property - UW2220, P.O. Box 1539
King of Prussia, Pennsylvania 19406-0939

Inventor's Signature: _____ Date: _____

Name: Virginia D. SCHMITH

Residence: Research Triangle Park

Mailing Address: GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property - UW2220, P.O. Box 1539
King of Prussia, Pennsylvania 19406-0939

Inventor's Signature: _____ Date: _____

Sheet No.

Continuation of Box No. VIII (i) to (v) **DECLARATION**

If the space is insufficient in any of Boxes Nos. VIII (i) to (v) to furnish all the information, including in the case where more than two inventors are to be named in Box No. VIII (iv), in such case, write "Continuation of Box No. VIII ..." (indicate the item number of the Box) and furnish the information in the same manner as required for the purposes of the Box in which the space was insufficient. If additional space is needed in respect of two or more declarations, a separate continuation box must be used for each such declaration. If this Box is not used, this sheet should not be included in the request.

Continuation of Box VIII(v)

Name: Jon LENN

Residence: Research Triangle Park, North Carolina

Mailing Address: GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property - UW2220, P.O. Box 1539
King of Prussia, Pennsylvania 19406-0939

Inventor's Signature: _____ Date: _____

Name: Michael R. LUKE

Residence: Rowville, Victoria, Australia

Mailing Address: GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property - UW2220, P.O. Box 1539
King of Prussia, Pennsylvania 19406-0939

Inventor's Signature: _____ Date: _____

Name: Leandro L. SANTOS

Residence: Research Triangle Park

Mailing Address: GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property - UW2220, P.O. Box 1539
King of Prussia, Pennsylvania 19406-0939

Inventor's Signature: Leandro L. Santos Date: August 1st, 2014

Name: Virginia D. SCHMITH

Residence: Research Triangle Park

Mailing Address: GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property - UW2220, P.O. Box 1539
King of Prussia, Pennsylvania 19406-0939

Inventor's Signature: _____ Date: _____

Sheet No.

Continuation of Box No. VIII (i) to (v) DECLARATION

If the space is insufficient in any of Boxes Nos. VIII (i) to (v) to furnish all the information, including in the case where more than two inventors are to be named in Box No. VIII (iv), in such case, write "Continuation of Box No. VIII ..." (indicate the item number of the Box) and furnish the information in the same manner as required for the purposes of the Box in which the space was insufficient. If additional space is needed in respect of two or more declarations, a separate continuation box must be used for each such declaration. If this Box is not used, this sheet should not be included in the request.

Continuation of Box VIII(v)

Name: Jon LENN

Residence: Research Triangle Park, North Carolina

Mailing Address: GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property - UW2220, P.O. Box 1539
King of Prussia, Pennsylvania 19406-0939

Inventor's Signature: _____ Date: _____

Name: Michael R. LUKE

Residence: Rowville, Victoria, Australia

Mailing Address: GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property - UW2220, P.O. Box 1539
King of Prussia, Pennsylvania 19406-0939

Inventor's Signature: _____ Date: _____

Name: Leandro L. SANTOS

Residence: Research Triangle Park

Mailing Address: GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property - UW2220, P.O. Box 1539
King of Prussia, Pennsylvania 19406-0939

Inventor's Signature: _____ Date: _____

Name: Virginia D. SCHMITH

Residence: Research Triangle Park

Mailing Address: GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property - UW2220, P.O. Box 1539
King of Prussia, Pennsylvania 19406-0939

Inventor's Signature: Virginia D. Schmith Date: Aug 2, 2014

Sheet No. 1

Continuation of Box No. VIII (i) to (v) **DECLARATION**

If the space is insufficient in any of Boxes Nos. VIII (i) to (v) to furnish all the information, including in the case where more than two inventors are to be named in Box No. VIII (iv), in such case, write "Continuation of Box No. VIII ..." (indicate the item number of the Box) and furnish the information in the same manner as required for the purposes of the Box in which the space was insufficient. If additional space is needed in respect of two or more declarations, a separate continuation box must be used for each such declaration. If this Box is not used, this sheet should not be included in the request.

Continuation of Box VIII(iv)

Name: Leon Loupenok

Residence: Rowville, Victoria, Australia

Mailing Address: GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property - UW2220, P.O. Box 1539
King of Prussia, Pennsylvania 19406-0939

Inventor's Signature: 

Date: 31 JULY 2014

Name:

Residence:

Mailing Address: GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property - UW2220, P.O. Box 1539
King of Prussia, Pennsylvania 19406-0939

Inventor's Signature: _____

Date: _____

Name:

Residence:

Mailing Address: GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property - UW2220, P.O. Box 1539
King of Prussia, Pennsylvania 19406-0939

Inventor's Signature: _____

Date: _____

Name:

Residence:

Mailing Address: GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property - UW2220, P.O. Box 1539
King of Prussia, Pennsylvania 19406-0939

Inventor's Signature: _____

Date: _____

Box No. VIII (iii) DECLARATION: ENTITLEMENT TO CLAIM PRIORITY

The declaration must conform to the standardized wording provided for in Section 213; see Notes to Boxes Nos. VIII, VIII (i) to (v) (in general) and the specific Notes to Box No. VIII (iii). If this Box is not used, this sheet should not be included in the request.

Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application specified below, where the applicant is not the applicant who filed the earlier application or where the applicant's name has changed since the filing of the earlier application (Rules 4.17(iii) and 51bis.1(a)(iii)):

in relation to this International Application No.

GLAXOSMITHKLINE LLC is entitled to claim priority of earlier application Nos. 62/021878 filed in the United States of America by virtue of the following:

an assignment from

DUMITRESCU, Teodora Pene to GlaxoSmithKline Intellectual Property Development Limited dated 18 July 2014

HUSSEY, Elizabeth K. to GlaxoSmithKline Intellectual Property Development Limited dated 21 July 2014

LARM, Maria Graziella to GlaxoSmithKline Intellectual Property Development Limited dated 21 July 2014

LENN, Jon to GlaxoSmithKline Intellectual Property Development Limited dated 21 July 2014

LOUPENOK, Leon to GlaxoSmithKline Intellectual Property Development Limited dated 28 July 2014

LUKE, Michael R. to GlaxoSmithKline Intellectual Property Development Limited dated 18 July 2014

SANTOS, Leandro L. to GlaxoSmithKline Intellectual Property Development Limited dated 18 July 2014

SCHMITH, Virginia D. to GlaxoSmithKline Intellectual Property Development Limited dated 18 July 2014

☐ This declaration is continued on the following sheet, "Continuation of Box No. VIII (iii)".

Box No. VIII (iii) DECLARATION: ENTITLEMENT TO CLAIM PRIORITY

The declaration must conform to the standardized wording provided for in Section 213; see Notes to Boxes Nos. VIII, VIII (i) to (v) (in general) and the specific Notes to Box No. VIII (iii). If this Box is not used, this sheet should not be included in the request.

Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application specified below, where the applicant is not the applicant who filed the earlier application or where the applicant's name has changed since the filing of the earlier application (Rules 4.17(iii) and 51bis.1(a)(iii)):

in relation to this International Application No.

GLAXOSMITHKLINE LLC is entitled to claim priority of earlier application Nos. 61/859947, filed in the United States of America by virtue of the following:

an assignment from

HUSSEY, Elizabeth K. to GlaxoSmithKline Intellectual Property Development Limited dated 01 November 2013

LENN, Jon to GlaxoSmithKline Intellectual Property Development Limited dated 01 November 2013

LUKE, Michael R. to GlaxoSmithKline Intellectual Property Development Limited dated 06 November 2013

SANTOS, Leandro L. to GlaxoSmithKline Intellectual Property Development Limited dated 01 November 2013

SCHMITH, Virginia D. to GlaxoSmithKline Intellectual Property Development Limited dated 04 November 2013

PENE DUMITRESCU, Teodora to GlaxoSmithKline Intellectual Property Development Limited dated 30 July 2014



This declaration is continued on the following sheet, "Continuation of Box No. VIII (iii)".

LISTA DE INVENTORES

PCT/IB2014/063564

Teodora X PENE-DUMITRESCU

Five Moore Drive Research
Triangle Park,
North Carolina 27709
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

Elizabeth K HUSSEY

Five Moore Drive Research
Triangle Park,
North Carolina 27709
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

Maria Graziella LARM

8 Macro Court
Rowville,
Victoria 3178
Australia
Nacionalidad: Australiana

Jon LENN

Five Moore Drive Research
Triangle Park,
North Carolina 27709
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

Leon LOUPENOK

8 Macro Court
Rowville,
Victoria 3178
Australia
Nacionalidad: Australiano

Michael R LUKE

8 Macro Court
Rowville,
Victoria 3178
Australia
Nacionalidad: Australiano

Leandro L SANTOS

Five Moore Drive Research
Triangle Park,
North Carolina 27709
Australia
Nacionalidad: Brasileiro

Virginia D SCHMITH

Five Moore Drive Research
Triangle Park,
North Carolina 27709
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

COMPOSICIONES TÓPICAS PARA EL TRATAMIENTO DE SUDORACIÓN EXCESIVA Y MÉTODOS PARA UTILIZAR LAS MISMAS

CAMPO TÉCNICO

5

Esta descripción se refiere a las composiciones farmacéuticas tópicas para uso en el tratamiento de sudoración excesiva y métodos para utilizar las mismas.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10

La hiperhidrosis, una condición que afecta aproximadamente 3.0% de la población en Estados Unidos, se define como sudoración excesiva más allá de lo que se requiere fisiológicamente para mantener la regulación térmica normal del cuerpo [Strutton et al., *J Am Acad Dermatol.* 2004; 51:241-248]. La hiperhidrosis primaria (sudoración excesiva sin una explicación alternativa) es focal (localizada), y puede afectar las axilas (antebrazo), palmas de las manos, plantas del pie, cara, ingle, tronco y muslos. La hiperhidrosis secundaria puede ser ya sea focal o generalizada (cuerpo completo) y resulta de cualquiera de un número de condiciones médicas, incluyendo trastornos endocrinos, metabólicos, neurológicos y cardiovasculares y de uso de medicamentos.

20

Como se señaló, las regiones más activas de la transpiración incluyen las manos, los pies, las axilas y las áreas de las ingles. La hiperhidrosis es cuando se localiza la sudoración excesiva, por ejemplo, afecta un área específica tal como hiperhidrosis palmoplantar (también conocida como acrohiperhidrosis), que es la sudoración sintomática principalmente de las manos (palmas) y/o pies (plantas). La hiperhidrosis generalizada es la sudoración excesiva de todo el cuerpo.

25

La hiperhidrosis puede tener un efecto debilitante en la calidad de vida del paciente. La sudoración excesiva de las axilas, manos pies o cara puede dar como resultado el deterioro sustancial para el paciente, incluyendo limitaciones en el trabajo, interacción social, actividad física y recreación, así como angustia emocional y fisiológica [Strutton et al., *supra*, 2004].

La hiperhidrosis se relaciona con el funcionamiento excesivo del sistema nervioso simpático, específicamente la cadena del ganglio simpático torácico que controla las glándulas sudoríparas, con acetilcolina actuando como el principal neurotransmisor. La acetilcolina que se libera de los nervios simpáticos estimula los receptores muscarínicos postsimpáticos presentes en la membrana basolateral de las células de la glándula ecrina, dando como resultado la secreción de sudor en la superficie de la piel. Los 5 subtipos de receptores muscarínicos se han identificado en diferentes ubicaciones anatómicas de las glándulas ecrinas de humanos [Kurzen et al., *J Invest*

35

Dermatol 2004; 123:937-949]. Más específicamente, las células mioepiteliales expresan los 5 subtipos de receptores muscarínicos, las células acinares expresan M1 (semanalmente), M3 y M4, mientras que el epitelio del conducto de sudoración expresa M1 (semanalmente), subtipos M3, M4, y M5.

5 La hiperhidrosis puede ser congénita o puede ser un rasgo adquirido. La hiperhidrosis se puede clasificar como el resultado de una condición de salud subyacente, o una sin una causa aparente, tal como hiperhidrosis idiopática primaria. La hiperhidrosis secundaria por lo general se menciona cuando una persona suda mucho debido a una condición de salud subyacente, tal como obesidad, gota, menopausia, un tumor, envenenamiento por mercurio, diabetes mellitus, 10 trastornos psiquiátricos o hipertiroidismo (glándula tiroides que trabaja más de lo normal). También puede ser causada por algunos medicamentos. La hiperhidrosis generalizada es más común en pacientes con hiperhidrosis secundaria.

Las opciones de tratamiento para la hiperhidrosis incluyen cloruro de aluminio hexahidratado tópico, iontoforesis con agua de grifo, inyecciones intradérmicas de toxina botulínica 15 tipo A (BTX-A), anticolinérgicos sistémicos y simpatectomía transtorácica endoscópica. Sin embargo, la utilidad de este tratamiento es limitada. Por ejemplo, el cloruro de aluminio hexahidratado tópico tiene eficiencia limitada y produce irritación en la piel en dosis elevadas [Goh et al., *Int J Dermatol*. 1990; 29: 368-70 and Holze et al., *Dermatologica* 1987; 175: 126-135]; iontoforesis es un tratamiento largo [Karakoc, et al., *Int J Dermatol*. 2002; 41: 602-605 and Reinauer et al., *Br J* 20 *Dermatol* 1993; 129: 166-169]; los anticolinérgicos orales tienen efectos secundarios sustanciales (por ejemplo, visión borrosa, taquicardia, boca seca, retención urinaria, y estreñimiento) [Bajaj et al., *Br J Dermatol*, 2007; 157: 118-121 and Gee et al., *Thorac Surg Clin* 2008; 18: 141-155]; las inyecciones de BTX-A se relacionan con alto costo, dolor, debilidad muscular e inicio lento del efecto; y los procedimientos quirúrgicos se relacionan con sudoración compensatoria y complicaciones 25 [Connolly et al., *Am J Clin Dermatol* 2003; 4: 681-697].

Los agentes anticolinérgicos tópicos también se pueden utilizar potencialmente para el tratamiento de hiperhidrosis. Por ejemplo, glicopirrolato, un agente anticolinérgico muscarínico, se ha investigado y reportado por ser efectivo como una terapia tópica para el manejo de la hiperhidrosis desde 1978 [Hays et al. *Laryngoscope* 1978; 88: 1796-1824; 1978; May et al., *Head* 30 *Neck* 1989; 11: 85-89; Shaw et al., *Diabetologia* 1997; 40: 299-301 and Kim et al., *Yonsei Med J* 2003; 44: 579-582].

Otros productos tópicos para usarse en tratamiento de la hiperhidrosis incluyen formaldehído, permanganato de potasio, glutaraldehído y solución de metenamina.

La patente de E.U.A. No. 6,433,003 describe métodos para el tratamiento de la 35 hiperhidrosis en humanos por medio de la administración tópica de glicopirrolato. La Patente de

E.U.A Nos. 5,730,964 y 5,512,555 describe métodos para tratar las condiciones relacionadas con la sudoración con inhibidores de 5-alfa-reductasa, tal como finasteride, epristeride y colestano-3-ona, solos o en combinación con otros agentes activos para tratar condiciones tales como sudoración de la glándula apocrina, hiperhidrosis e hidradenitis supurativa.

5 La Patente de E.U.A. No. 4,885,282 describe un método para el tratamiento de hiperhidrosis, ictiosis o arrugas, que comprende aplicar al área afectada un compuesto seleccionado del grupo que consiste en ácidos mono- y dicarboxílicos que tienen de 4 a 18 átomos de carbono, un derivado de mercapto de los mismos, una sal de los mismos o un éster de los mismos.

10 La Solicitud de Patente de E.U.A. No. 2005/0196414 describe un método para prevenir o reducir los síntomas relacionados con la hiperhidrosis subjetiva o clínica, al aplicar de forma tópica una toxina botulínica a la piel o epitelio de un sujeto.

La Solicitud de Patente de E.U.A. No. 2004/0192754 describe compuestos que pueden mejorar los síntomas de la hiperhidrosis idiopática y condiciones relacionadas, tal como antagonistas del receptor de 5-HT_{2C} (es decir, ketanserina, ritanserina, mianserina, mesulergina, 15 ciproheptadina, fluoxetina, mirtazapina, olanzapina y ziprasidona) y moduladores del receptor de 5-HT_{2C} (es decir, agonistas inversos, agonistas parciales y moduladores alostéricos).

Hasta la fecha, ninguno de los agentes anticolinérgicos tópicos han logrado aprobación reguladora para el tratamiento de hiperhidrosis focal. De este modo, la identificación de antagonistas pan-activos, potentes de receptores de acetilcolina muscarínicos que se han 20 suministrado directamente a las glándulas sudoríparas tanto en las axilas como en las palmas de las manos (que tiene un número más alto de las capas de estrato córneo que deben presentar propiedades de barrera mucho más altas [Ya-Xian et al., *Arch Dermatol Res* 1999; 291: 555-559]) por medio de la administración dérmica tópica sigue siendo una necesidad médica sin cumplir. Se cree que la presente descripción cumple dichas necesidades para proporcionar una composición 25 farmacéutica para el tratamiento de sudoración excesiva y/o hiperhidrosis en un paciente.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La figura 1 ilustra la cantidad acumulada de umeclidinio (ng) suministrado en el 30 fluido receptor. Puntos en el tiempo recolectados cada hora, de 0 a 24 horas. Los puntos en el tiempo representan el promedio de $12 \leq n \leq 17$ repeticiones (4 donadores de piel). Las barras de error representan el error estándar de la media (SEM).

La figura 2 ilustra la distribución del tamaño de la palma y la axila en adultos machos con base en las mediciones de la palma y la axila [Agarwal P. Sahu S. *Indian Journal of 35 Plastic Surgery* 2010; 43: 49-53 and Cowan-Ellsberry C et al., *Regul Toxicol Pharmacol* 2008; 52: 46-

52].

La figura 3 ilustra las distribuciones individuales y combinadas de la cantidad de formulación (g) aplicada utilizando: 1) desodorantes con clics; 2) desodorantes de perilla; y 3) desodorantes de barra invisible.

5 La figura 4 ilustra el perfil farmacocinético predicho de umeclidinio después de la administración tópica de 165 mg de una solución de bromuro de umeclidinio al 2.2% (1.85 % p/p de catión de umeclidinio) a la axila (área de superficie de 40 cm²) durante 8 horas.

La figura 5 ilustra la estructura del modelo farmacocinético de la población que describe las concentraciones en plasma después de la administración de umeclidinio ya sea
10 directamente a la axila ocluida o como una dosis de bolo intravenosa.

La figura 6 ilustra la media simulada y el intervalo de confianza al 90% de los perfiles del tiempo de concentración después de las dosis una vez al día repetidas del umeclidinio aplicado a ambas axilas durante 15 días.

La figura 7 ilustra la media simulada y el intervalo de confianza al 90% de los
15 perfiles del tiempo de concentración después de las dosis una vez a la semana repetidas del umeclidinio aplicado a ambas axilas durante 15 semanas.

La figura 8 ilustra la cantidad acumulada de umeclidinio (ng) suministrado en el fluido receptor. Puntos en el tiempo recolectados cada hora, de 0 a 24 horas. Los puntos en el tiempo representan el promedio de $20 \leq n \leq 25$ repeticiones (3 donadores de piel). Las barras de
20 error representan el error estándar de la media (SEM).

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La presente descripción contempla el uso de umeclidinio para el tratamiento de
25 cualquier condición que implique o promueva la sudoración excesiva, que implica típicamente todo el cuerpo, incluyendo hipertiroidismo o trastornos endocrinos similares, obesidad y menopausia. De este modo, el tratamiento reduce o reduce al mínimo la sudoración excesiva de lo que se produce naturalmente. Umeclidinio es adecuado para el tratamiento, mejora o reducción de la transpiración, especialmente sudoración excesiva tal como hiperhidrosis incluyendo hiperhidrosis palmar,
30 hiperhidrosis axilar, hiperhidrosis plantar, hiperhidrosis del tronco y/o los muslos, o la ingle, e hiperhidrosis facial, y cualquier combinación de los mismos. De manera adecuada, la administración no excede el 20% del área de la superficie del cuerpo para una aplicación, dependiendo de la dosis utilizada.

De manera adecuada, el tratamiento es para la hiperhidrosis focal primaria. En otra
35 modalidad, el tratamiento es para usarse en la axila, las palmas de las manos y/o las plantas de los

pies. En incluso otra modalidad, el tratamiento es para uso axial. En incluso otra modalidad, el tratamiento es para uso palmar, y en incluso otra modalidad, el tratamiento es para las plantas de los pies.

5 En una modalidad, la presente descripción se contempla para el uso novedoso de umecclidinio para el tratamiento tópico o profilaxis del sudoración excesiva.

En otra modalidad, la presente descripción proporciona un método para el tratamiento o profilaxis de sudoración excesiva en un paciente en necesidad del mismo con el método comprendiendo administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de umecclidinio a la piel del paciente.

10 En incluso otra modalidad, la presente descripción proporciona un método para el tratamiento o profilaxis de sudoración excesiva en un paciente en necesidad del mismo con el método comprendiendo administrar una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de umecclidinio y un portador farmacéuticamente aceptable a la piel del paciente. En una modalidad el portador farmacéuticamente aceptable es un solvente
15 farmacéuticamente aceptable.

Se entiende que la literatura clínica actual parece estar en conflicto en cuanto a si la hiperhidrosis resulta en sudoración excesiva o si la sudoración excesiva es una especie de hiperhidrosis, no obstante el tratamiento de esta descripción abarca toda la sudoración en exceso y olores relacionados con la misma o que se derivan de la misma.

20 En una modalidad adicional, la presente descripción contempla el uso de umecclidinio en la fabricación de un medicamento para el tratamiento tópico o profilaxis de sudoración excesiva en un paciente en necesidad del mismo.

Otra modalidad de la presente descripción es 4-[Hidroxi(difenil)metil]-1-{2-
25 [(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano y un anión farmacéuticamente aceptable del mismo (Umecclidinio) para usarse en el tratamiento tópico o profilaxis de sudoración excesiva. En una modalidad, el anión farmacéuticamente aceptable es bromuro.

Otra modalidad de la presente descripción es un método para el tratamiento o
profilaxis de sudoración excesiva con el método comprendiendo administrar a un paciente en
necesidad del mismo, un primer agente terapéutico que es umecclidinio y por lo menos otro agente
30 terapéutico. La administración puede ser simultánea como administración sucesiva del primer agente
terapéutico y por lo menos otro agente terapéutico (en cualquier orden). De manera adecuada el
segundo agente terapéutico también se administra de forma tópica. En una modalidad, el
umecclidinio y el por lo menos otro agente terapéutico se administran en el mismo producto
farmacéutico.

35 En una modalidad adicional, la presente descripción proporciona una composición

farmacéutica tópica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de umeclidinio, y por lo menos un solvente farmacéuticamente aceptable.

En una modalidad, la presente descripción proporciona una composición farmacéutica tópica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de umeclidinio, y por lo menos un solvente farmacéuticamente aceptable y en donde la composición cuando se aplica de manera tópica a la piel de un humano, tiene un flujo de piel de por lo menos 0.2 ng/cm²/hora medido *in vitro* utilizando piel de humano *ex vivo*.

Una modalidad de la presente descripción es una composición farmacéutica tópica que comprende: una cantidad terapéuticamente efectiva de umeclidinio, por lo menos un solvente farmacéuticamente aceptable y un mejorador de penetración.

Una modalidad de la presente descripción es una composición farmacéutica tópica que comprende: una cantidad terapéuticamente efectiva de umeclidinio; agua y un solvente farmacéuticamente aceptable miscible en agua.

Una modalidad de la presente descripción es una composición farmacéutica tópica que comprende: una cantidad terapéuticamente efectiva de umeclidinio; agua, un solvente farmacéuticamente aceptable miscible en agua y un mejorador de penetración.

Otra modalidad de la presente descripción es una composición farmacéutica tópica que comprende: una cantidad terapéuticamente efectiva de umeclidinio; un solvente farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente un agente quelante, un mejorador de penetración, un antioxidante, un agente de ajuste de pH, y un agente gelificante.

En una modalidad, la composición está en forma de una solución, un gel, una crema, un ungüento, una loción, un aerosol, un rociador en aerosol o espuma en aerosol. En otra modalidad, la composición es una solución. En incluso otra modalidad, la composición es un gel.

En una modalidad, el solvente comprende una mezcla de agua y un solvente orgánico miscible en agua. En otra modalidad, el agua está presente en una cantidad de aproximadamente 5% a aproximadamente 55% en peso y el solvente orgánico miscible en agua está presente en una cantidad de aproximadamente 45% a aproximadamente 90% en peso, con base en el peso total de la composición.

Otra modalidad de la presente descripción es una composición farmacéutica para administración tópica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de umeclidinio, y un solvente farmacéuticamente aceptable, en donde la composición produce un AUC(0-tau) en estado estable de menos de 2541 hr *pcg/mL.

Otra modalidad de la presente descripción es una composición farmacéutica para administración tópica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de umeclidinio, y un solvente farmacéuticamente aceptable, en donde la composición produce un nivel de plasma máximo

de umeclidinio menor que 1607 pcg/mL en estado estable.

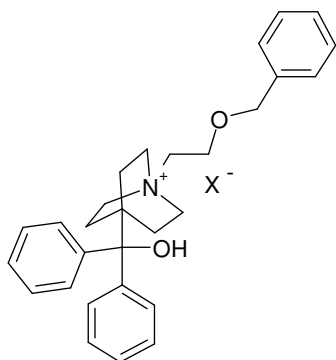
Otra modalidad de la presente descripción es una composición farmacéutica para administración tópica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de umeclidinio, y un solvente farmacéuticamente aceptable, en donde la composición produce un nivel de plasma máximo de umeclidinio menor que 1607 pcg/mL y un AUC(0-tau) en estado estable de menos de 2541 hr *pcg/mL.

En una modalidad, la composición de umeclidinio se aplica al (a las) área (áreas) afectada (s) dos veces al día, una vez al día, una vez cada dos días, tres veces a la semana, dos veces a la semana o una vez a la semana.

En una modalidad, la composición de umeclidinio se aplica en dos fases al (a las) área (áreas) afectada(s), por medio de un régimen de dosificación inicial que puede ser dos veces al día, o una vez al día, y luego una fase de mantenimiento que puede ser una vez cada segundo día, tres veces a la semana, dos veces a la semana o una vez a la semana.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Umeclidinio se representa por la fórmula del compuesto (I) a continuación:



(I)

en donde X⁻ es un anión farmacéuticamente aceptable.

Un nombre químico aceptado de esta estructura es 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano, y un anión farmacéuticamente aceptable.

Cualquier anión farmacéuticamente aceptable de umeclidinio es aceptable para uso en la invención. De manera adecuada, el anión farmacéuticamente aceptable se selecciona de cloruro, bromuro, yoduro, hidróxido, sulfato, nitrato, fosfato, acetato, trifluoroacetato, fumarato, citrato, tartrato, oxalato, succinato, mandelato, metansulfonato o p-toluensulfonato.

Para propósitos en la presente, el término umeclidinio por lo general aparecerá sin la terminología "y un anión farmacéuticamente aceptable del mismo" y representa una inclusión de cualquier anión farmacéuticamente aceptable adecuado. En algunos casos, tal como para el

propósito de calcular las dosis, el catión de umeclidinio (es decir, umeclidinio sin el anión farmacéuticamente aceptable) se mencionará en la presente.

5 Sin embargo, si se contempla un anión farmacéuticamente aceptable particular, tal como el anión de bromuro, el compuesto se mencionará como bromuro de umeclidinio. En otra modalidad, si el anión farmacéuticamente aceptable de umeclidinio es el anión de yoduro, el compuesto se mencionará como yoduro de umeclidinio. En incluso otra modalidad, si el anión farmacéuticamente aceptable de umeclidinio es el anión de cloruro, el compuesto se mencionará como cloruro de umeclidinio, y así sucesivamente.

10 Umeclidinio es un antagonista muscarínico pan-activo de larga duración potente (LAMA). Notablemente, el compuesto se ha aprobado recientemente por la FDA como un componente de una combinación de dosis fija con vilanterol. La combinación es conocida como Anoro™ Elipta®, que es un tratamiento que se inhala oralmente para la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD). La monoterapia también se ha aprobado en Europa y Estados Unidos como Incruse™ Elipta ®.

15 Los datos disponibles del programa de desarrollo clínico de umeclidinio como terapia de inhalación para COPD, ha documentado que umeclidinio se tolera bien después de la administración por varias vías incluyendo inhalación oral, intravenosa y oral. Los datos de estas pruebas sugieren que el umeclidinio tiene farmacocinética “flip flop” (también mencionada como farmacocinética de velocidad de absorción limitada), en donde la fase terminal después de la
20 inhalación (y probablemente otras vías excluyendo la administración intravenosa) representa la velocidad de absorción, no la eliminación.

La presente descripción contempla el uso novedoso de umeclidinio para el tratamiento tópico o profilaxis de sudoración excesiva, que se puede reclamar como umeclidinio para el uso en el tratamiento tópico o profilaxis de sudoración excesiva o se puede reclamar como el uso
25 de umeclidinio en la fabricación de un medicamento para el tratamiento tópico o profilaxis de sudoración en exceso.

La presente descripción también proporciona un método para el tratamiento o profilaxis de sudoración excesiva en un paciente en necesidad del mismo con el método comprendiendo administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de umeclidinio a la piel del
30 paciente.

La presente descripción contempla el tratamiento de cualquier condición caracterizada por sudoración excesiva. En particular, los compuestos y las composiciones de la presente descripción son adecuados para el tratamiento, mejora o reducción de hiperhidrosis. En una modalidad, la hiperhidrosis se selecciona de hiperhidrosis palmar, hiperhidrosis axilar, hiperhidrosis plantar, hiperhidrosis del tronco y/o los muslos, e hiperhidrosis facial, y una
35

combinación de los mismos.

En una modalidad, la hiperhidrosis es hiperhidrosis axilar. En otra modalidad, la hiperhidrosis es hiperhidrosis palmar.

5 En otra modalidad, la presente descripción se dirige a un método para el tratamiento o profilaxis de sudoración excesiva en un paciente en necesidad del mismo con el método comprendiendo administrar ya sea simultáneamente o secuencialmente, al paciente: (i) una composición farmacéutica tópica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de umeclidinio, y (ii) por lo menos otra composición farmacéutica, vehículo o ingrediente. De manera adecuada, la por lo menos otra composición farmacéutica también se administra de forma tópica.

10 En incluso otra modalidad, la presente descripción se dirige a un método para el tratamiento de, o reducción al mínimo de o profilaxis de olores no deseables relacionados con glándulas sudoríparas de humano y piel en un paciente en necesidad del mismo con el método comprendiendo administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de umeclidinio a la piel del paciente.

15 Los cálculos de las dosis adicionales se realizaron bajo la suposición de que la cantidad promedio de API aplicada fue entre 0.78 – 4.02 mg/cm² (o alternativamente ul/cm²) (con base en las características de suministro del dispositivo).

De manera adecuada, una composición farmacéutica que comprende umeclidinio y un solvente farmacéuticamente aceptable, se administran de manera tópica en una dosis de
20 aproximadamente 0.005 a aproximadamente 10,000 mg/día, si es necesario en dosis divididas, a por lo menos un área afectada. En otra modalidad, la cantidad de umeclidinio se administra de manera tópica a una dosis de aproximadamente 0.005 a aproximadamente 5000 mg diariamente. En otra modalidad, la cantidad de umeclidinio se administra de manera tópica a una dosis de aproximadamente 0.005 a aproximadamente 2500 mg diariamente. En otra modalidad, la dosis es
25 de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 2500 mg o aproximadamente 0.01 a aproximadamente 5000 mg diariamente.

En una modalidad, el compuesto en la composición farmacéutica comprende bromuro de umeclidinio. En una modalidad, la composición puede estar presente para usarse en formas de dosis unitarias.

30 Cuando el tratamiento es para el área de la axila, la cantidad total de umeclidinio administrada de manera tópica en una dosis es de aproximadamente 0.02 a aproximadamente 150 mg. De manera adecuada, esta administración es una vez al día. En otra modalidad, la cantidad de umeclidinio administrada de manera tópica es de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 100 mg en una administración de una dosis. En incluso otra modalidad, la cantidad de umeclidinio
35 administrada es de aproximadamente 0.03 a aproximadamente 50 mg en una administración de una

dosis.

En otra modalidad, en donde el tratamiento es a las palmas de las manos, la cantidad total de umeclidinio administrada de manera tópica es de aproximadamente 0.02 a aproximadamente 400 mg en una administración de una dosis. En otra modalidad, la cantidad total de umeclidinio administrada de manera tópica a las palmas de las manos es de aproximadamente 0.02 a aproximadamente 250 mg en una administración de una dosis. En otra modalidad, la cantidad de umeclidinio administrada es de aproximadamente 0.03 a aproximadamente 150 mg en una administración de una dosis.

En incluso otra modalidad, en donde el tratamiento es tanto a la axila como a las palmas de las manos, la cantidad total de umeclidinio administrada de manera tópica es de aproximadamente 0.02 a aproximadamente 600 mg; o alternativamente de aproximadamente 0.03 a aproximadamente 450 mg en una administración de una dosis. De manera adecuada, la administración es una vez al día.

En otra modalidad, la cantidad total de umeclidinio administrada es de aproximadamente 0.06 a aproximadamente 300 mg. En otra modalidad, la cantidad total de umeclidinio administrada es de aproximadamente 0.06 a aproximadamente 200 mg por administración de dosis.

En una modalidad adicional, el tratamiento se administra dos veces por semana, a cualquier área afectada, la cantidad total de umeclidinio administrada de manera tópica es de aproximadamente 0.02 a aproximadamente 1200 mg. En otra modalidad, la cantidad total de umeclidinio administrada es de aproximadamente 0.03 a aproximadamente 600 mg.

En otra modalidad, el tratamiento se administra dos veces por semana tanto a la axila como a las palmas de las manos y la cantidad total de umeclidinio administrada de manera tópica diariamente es de aproximadamente 0.02 a aproximadamente 1200 mg. En otra modalidad, la cantidad total de umeclidinio administrada es de aproximadamente 0.03 a aproximadamente 600 mg diariamente.

En otra modalidad, el tratamiento se administra dos veces por semana tanto a las palmas de las manos como a las plantas de los pies, la cantidad total de umeclidinio administrada de manera tópica es de aproximadamente 0.02 a aproximadamente 1200 mg. En otra modalidad, la cantidad de umeclidinio administrada es de aproximadamente 0.03 a aproximadamente 600 mg diariamente.

En otra modalidad, el tratamiento se administra dos veces por semana tanto a las axilas como a las plantas de los pies, la cantidad total de umeclidinio administrada de manera tópica es de aproximadamente 0.02 a aproximadamente 1200 mg. En otra modalidad, la cantidad de umeclidinio administrada es de aproximadamente 0.03 a aproximadamente 600 mg diariamente.

Se reconoce que la administración adicional de una dosis puede ser a las palmas de las manos o plantas de los pies, con o sin tratamiento adicional a las axilas u otra área del cuerpo.

En una modalidad, la frecuencia de la dosis al(a las) área (s) afectada (s) puede ser dos veces al día, una vez al día, una vez cada dos días, tres veces a la semana, dos veces a la semana o una vez a la semana, con la dosis representada por cualquiera de las modalidades de la presente. En otra modalidad, el tratamiento se puede administrar en dos fases, una frecuencia de dosis inicial tal como una vez al día o dos veces al día, seguido por una fase de mantenimiento, tal como cada segundo día, tres veces a la semana, dos veces a la semana o una vez a la semana.

En un método alternativo para el cálculo de la dosis que se va a aplicar a la piel, es posible utilizar el área de superficie del cuerpo (BSA, por sus siglas en inglés). La cantidad de umeclidinio administrada de manera tópica se puede basar en aproximadamente 1% a aproximadamente 20% de una aplicación al BSA.

De este modo, en una modalidad, la cantidad de umeclidinio aplicada de manera tópica puede ser de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 160 mg, con base en un 1% del BSA. Los cálculos de las cantidades se basarán en 1% del BSA, de manera que la dosis relacionada con un 20% del BSA será de aproximadamente 0.2 a aproximadamente 3200 mg. En una modalidad, el umeclidinio es bromuro de umeclidinio.

Se reconoce que la cantidad de la dosis puede variar dependiendo del género y tamaño del paciente, y la cantidad del área afectada, por ejemplo, el área de la superficie del cuerpo que se va a tratar.

En una modalidad, las dosis que se van a administrar de manera tópica durante escalas de una sola administración de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 5% en peso del umeclidinio, se basan en el peso total de la composición. En otra modalidad, las dosis que se van a administrar de manera tópica oscilan de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 4% en peso del umeclidinio. En otra modalidad, las dosis que se van a administrar de manera tópica durante escalas de una sola administración oscilan de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 3% en peso del umeclidinio. En otra modalidad, una dosis que se va a administrar de manera tópica hasta aproximadamente 1.85 (catión) % en peso de umeclidinio, o alternativamente hasta 2.2% como una sal de bromuro. Esta escala se puede aplicar a un máximo de 20% del área de la superficie del cuerpo.

En otra modalidad, las composiciones tópicas de la presente descripción comprenden umeclidinio en una cantidad de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 5% en peso, con base en el peso total de la composición. En otra modalidad, las composiciones tópicas de la presente descripción comprenden umeclidinio en una cantidad de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 4% en peso. En otra modalidad, las composiciones tópicas de la presente

descripción comprenden umeclidinio en una cantidad de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 3% en peso. En otra modalidad, las composiciones tópicas de la presente descripción comprenden umeclidinio en una cantidad de hasta aproximadamente 1.85 (catión) % en peso. En otra modalidad, las composiciones tópicas de la presente descripción comprenden umeclidinio en una cantidad de hasta aproximadamente 2.2 % en peso de la sal de bromuro. De nueva cuenta, esta escala se puede aplicar a un máximo de 20% del área de la superficie del cuerpo.

En una modalidad, la cantidad de umeclidinio que se va a aplicar de manera tópica es a un máximo de 20% del BSA del paciente. En una modalidad, la cantidad de umeclidinio que se va a aplicar de manera tópica es a un máximo de 10% del BSA del paciente. En otra modalidad, la cantidad de umeclidinio que se va a aplicar de manera tópica es a un máximo de 8% del BSA del paciente. En incluso otra modalidad, la cantidad de umeclidinio que se va a aplicar de manera tópica es a un máximo de 4% del BSA del paciente.

15 Composiciones farmacéuticas tópicas

La presente descripción también contempla una composición farmacéutica tópica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de umeclidinio, y un solvente farmacéuticamente aceptable.

Ejemplos de las composiciones farmacéuticas tópicas adecuadas de acuerdo con la presente descripción incluyen una solución, un gel, una crema, un ungüento, una loción, un aerosol, un rociador en aerosol o espuma en aerosol. En una modalidad, la composición farmacéutica tópica es una solución. En otra modalidad, la composición farmacéutica tópica es un gel.

Las composiciones de la presente descripción se pueden aplicar a la piel por medio de un aplicador, tal como una bolita, en barra, toallita impregnada o guante impregnado. Las composiciones de la presente descripción también se pueden suministrar desde un paquete de bomba o desde un contenedor de aerosol (es decir, en el caso de un rociador en aerosol o espuma en aerosol), por ejemplo.

De manera adecuada, el umeclidinio está presente en una cantidad de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 30% en peso, con base en el peso total de la composición. En otra modalidad, el umeclidinio está presente en una cantidad de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 10% en peso, con base en el peso total de la composición. En otra modalidad, el umeclidinio está presente en una cantidad de aproximadamente 0.5% a aproximadamente 5% en peso, con base en el peso total de la composición. En incluso otra modalidad, el umeclidinio está presente en una cantidad de aproximadamente 1% a aproximadamente 3% en peso, con base en el peso total de la composición. En una modalidad

adicional, el umeclidinio está presente en una cantidad de aproximadamente 1% en peso, con base en el peso total de la composición. En incluso una modalidad adicional, el umeclidinio está presente en una cantidad e aproximadamente 2.2% en peso. En una modalidad, el umeclidinio está presente en una cantidad de aproximadamente 1, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2.0, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9 o 3.0 % en peso, con base en el peso total de la composición.

Solvente

Las composiciones farmacéuticas tópicas de la presente descripción comprenden por lo menos un solvente farmacéuticamente aceptable. En una modalidad, el solvente comprende una mezcla de dos o más solventes.

En una modalidad, el solvente comprende una mezcla de agua y por lo menos un solvente orgánico miscible en agua.

En otra modalidad, el agua está presente en una cantidad de aproximadamente 5% a aproximadamente 95% en peso, con base en el peso total de la composición. En otra modalidad, el agua está presente en una cantidad de aproximadamente 5% a aproximadamente 60% en peso o aproximadamente 5% a aproximadamente 55% en peso, con base en el peso total de la composición. En otra modalidad, el agua está presente en una cantidad de aproximadamente 5% a aproximadamente 55% en peso, con base en el peso total de la composición. En incluso otra modalidad, el agua está presente en una cantidad de aproximadamente 5% a aproximadamente 40% en peso, con base en el peso total de la composición. En incluso otra modalidad, el agua está presente en una cantidad de aproximadamente 5% a aproximadamente 30% en peso, con base en el peso total de la composición. En una modalidad adicional, el agua está presente en una cantidad de aproximadamente 5% a aproximadamente 25% en peso, con base en el peso total de la composición.

En una modalidad, el solvente orgánico miscible en agua es una mezcla de dos o más solventes orgánicos miscibles en agua.

Los solventes orgánicos miscibles en agua ejemplares para usarse en la presente incluyen, pero no se limitan a, uno o más alcoholes y uno o más éteres y mezclas de los mismos.

En una modalidad, el solvente orgánico miscible en agua es un alcohol. Alcoholes ejemplares incluyen, pero no se limitan a alcohol metílico, alcohol etílico, alcohol isopropílico, alcohol n-propílico, alcohol isobutílico, alcohol n-butílico, alcohol t-butílico, alcohol bencílico, alcohol tetrahidrofurfurílico, butilen glicol, dietilen glicol, éter monoetílico de dietilen glicol, dipropilen glicol, etilen glicol, etil hexanodiol, etilen glicol, 1,2-hexanodiol, hexilen glicol, pentilen glicol, propanodiol, y propilen glicol, y sus mezclas. En otra modalidad, el alcohol es éter monoetílico de dietilen glicol. En otra modalidad, el alcohol es propilen glicol. En otra modalidad, el alcohol es alcohol bencílico. En

otra modalidad, los solventes orgánicos miscibles en agua son propilen glicol y éter monoetílico de dietilen glicol. En otra modalidad, los solventes orgánicos miscibles en agua son propilen glicol, éter monoetílico de dietilen glicol y alcohol isopropílico. En otra modalidad, los solventes orgánicos miscibles en agua son propilen glicol, éter monoetílico de dietilen glicol y etanol. En otra modalidad, los solventes orgánicos miscibles en agua son propilen glicol, éter monoetílico de dietilen glicol y alcohol isopropílico.

En una modalidad, el solvente orgánico miscible en agua es una mezcla de dos alcoholes, éter monoetílico de dietilen glicol y propilen glicol. En otra modalidad, el solvente orgánico miscible en agua es una mezcla de tres alcoholes. En incluso otra modalidad, la mezcla de tres alcoholes es éter monoetílico de dietilen glicol, propilen glicol y alcohol bencílico.

En una modalidad, la relación de éter monoetílico de dietilen glicol a propilen glicol es de aproximadamente 1:0.5 a aproximadamente 1:4. En otra modalidad, la relación de éter monoetílico de dietilen glicol a propilen glicol es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:3. En incluso otra modalidad, la relación de éter monoetílico de dietilen glicol a propilen glicol es de aproximadamente 1:1. En una modalidad adicional, la relación de éter monoetílico de dietilen glicol a propilen glicol es de aproximadamente 1:2, 1:2.1, 1:2.2, 1:2.3, 1:2.4 o 1:2.5. En incluso una modalidad adicional, la relación de éter monoetílico de dietilen glicol a propilen glicol es de aproximadamente 1:2.3.

En una modalidad, el solvente comprende una mezcla de agua, y dos alcoholes. En una modalidad, la mezcla de solvente comprende agua, éter monoetílico de dietilen glicol y propilen glicol. De manera adecuada, la relación de agua, éter monoetílico de dietilen glicol y propilen glicol es de aproximadamente 1:1:1 a aproximadamente 1:2:4.5.

En una modalidad adicional, el solvente orgánico miscible en agua es una mezcla de etanol y propilen glicol. En incluso una modalidad adicional, el solvente orgánico miscible en agua es una mezcla de etanol, propilen glicol y éter monoetílico de dietilen glicol.

En otra modalidad, el solvente orgánico miscible en agua es un éter. Ejemplos de polietilen glicoles adecuados incluyen polietilen glicol 200, polietilen glicol 300, polietilen glicol 400, polietilen glicol 540, polietilen glicol 600, polietilen glicol 900, polietilen glicol 1000, polietilen glicol 1450, polietilen glicol 1500, polietilen glicol 1540, polietilen glicol 1600, polietilen glicol 3350, polietilen glicol 4000, polietilen glicol 6000 y polietilen glicol 8000, y mezclas de los mismos.

Éteres ejemplares incluyen pero no se limitan a, bencil glicol, dimetil isosorbida y un polietilen glicol, y mezclas de los mismos. En otra modalidad, el éter es dimetil isosorbida.

En otra modalidad los solventes orgánicos miscibles en agua son dimetil isosorbida, propilen glicol, éter monoetílico de dietilen glicol y alcohol isopropílico y/o etanol. De manera adecuada, el solvente orgánico miscible en agua está presente en la composición en una cantidad en

peso de aproximadamente 5% a aproximadamente 95%. En una modalidad, el solvente orgánico miscible en agua está presente en la composición en una cantidad en peso de aproximadamente 40% a aproximadamente 95%. En otra modalidad, el solvente orgánico miscible en agua está presente en la composición en una cantidad de aproximadamente 45% a aproximadamente 90% en peso (con base en el peso total de la composición). En otra modalidad, el solvente orgánico miscible en agua está presente en la composición en una cantidad de aproximadamente 70% a aproximadamente 90% en peso, con base en el peso total de la composición.

La mezcla de agua y por lo menos un solvente orgánico miscible en agua puede además comprender un solvente orgánico inmiscible en agua. Es decir, en una modalidad, la mezcla de solvente comprende una mezcla de agua, un solvente orgánico miscible en agua y un solvente orgánico farmacéuticamente aceptable inmiscible en agua.

Los solventes orgánicos inmiscibles en agua farmacéuticamente aceptables ejemplares incluyen pero no se limita a, ésteres, tales como coco-caprilato/caprato, dietil sebacato, diisopropil adipato, diisopropil dilinoleato, etil oleato, isopropil isoestearato, isopropil miristato, isopropil palmitato y oleil oleato, y mezclas de los mismos.

Cuando un solvente orgánico inmiscible en agua se utiliza en combinación con agua y un solvente orgánico miscible en agua, el solvente orgánico inmiscible en agua está presente en una cantidad de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% en peso, con base en el peso total de la composición.

En otra modalidad, el solvente farmacéuticamente aceptable es un solvente orgánico miscible en agua, como se describe en la presente. En esta modalidad, el solvente orgánico miscible en agua está presente en una cantidad de aproximadamente 70% a aproximadamente 99.9% en peso, con base en el peso total de la composición.

En incluso otra modalidad, el solvente farmacéuticamente aceptable comprende una mezcla de un solvente orgánico miscible en agua y un solvente orgánico inmiscible en agua, como se describe en la presente. Juntos, el solvente orgánico miscible en agua y el solvente orgánico inmiscible en agua están presentes en la composición en una cantidad de aproximadamente 70% a aproximadamente 99.9% en peso, con base en el peso total de la composición.

En una modalidad adicional, el solvente es un solvente orgánico inmiscible en agua. En esta modalidad, el solvente orgánico inmiscible en agua está presente en una cantidad de aproximadamente 70% a aproximadamente 99.9% en peso, con base en el peso total de la composición.

En otra modalidad, las composiciones de la presente descripción están libres o sustancialmente libres de alcohol etílico.

Mejorador de Penetración

Las composiciones farmacéuticas tópicas de la presente pueden además comprender un mejorador de penetración. El mejorador de penetración puede describirse además del solvente orgánico miscible en agua y/o los solventes orgánicos inmiscibles en agua en la presente que pueden
5 actuar como un solvente y un mejorador de penetración. En una modalidad, el mejorador de penetración es una mezcla de dos o más mejoradores de penetración. Se cree que el mejorador de penetración también sirve para mejorar la solubilidad del umeclidinio con el solvente.

Los mejoradores de penetración ejemplares incluyen, pero no se limitan a, ácidos grasos, ésteres de ácido graso, alcoholes grasos, pirrolidonas, sulfóxidos, alcoholes, dioles y polioles,
10 y mezclas de los mismos.

De manera adecuada, el mejorador de penetración está presente en la composición en una cantidad de aproximadamente 1% a aproximadamente 20% en peso, con base en el peso total de la composición.

En una modalidad, la presente descripción proporciona una composición
15 farmacéutica tópica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de umeclidinio, un solvente y un mejorador de penetración.

Excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales

Las composiciones farmacéuticas tópicas de la presente descripción comprenden
20 uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales.

De manera adecuada, el excipiente farmacéuticamente aceptable adicional puede ser un agente gelificante, un agente de ajuste de pH, un agente quelante, un antioxidante, un conservador, un antitranspirante, un desodorante, una fragancia, un humectante, un agente acondicionador de la piel, un agente formador de película, un plastificante, un agente tensoactivo y
25 un propulsor, y una combinación o mezcla de los mismos. En una modalidad, el excipiente farmacéuticamente aceptable es un agente gelificante, un mejorador de penetración, un agente de ajuste de pH, un agente quelante, un antioxidante y un conservador, y una combinación o mezcla de los mismos.

Agente gelificante

De nueva cuenta, las composiciones farmacéuticas tópicas de la presente descripción pueden además comprender un agente gelificante. En una modalidad, el agente gelificante es una mezcla de dos o más agentes gelificantes.

Agentes gelificantes ejemplares incluyen, pero no se limitan a , derivados celulósicos
35 tales como hidroxietilcelulosa (HEC), carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa (HPC), e hidroxipropil

metilcelulosa (HPMC); carbómeros, copolímeros de acrilato, sílice, polivinilpirrolidona (PVP), poloxámero, sales de los mismos, y una combinación o mezcla de los mismos.

En una modalidad alternativa, el agente gelificante es un agente gelificante de molécula chica. Los agentes gelificantes de molécula chica ejemplares incluyen, pero no se limitan a
5 dibutil etilhexanoil glutamida y dibutil lauroil glutamida.

En otra modalidad, el agente gelificante es un agente gelificante de molécula chica, un derivado celulósico tal como hidroxietilcelulosa (HEC), carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa (HPC), e hidroxipropil metilcelulosa (HPMC); carbómeros, copolímeros de acrilato, sílice, polivinilpirrolidona (PVP), poloxámero, sales de los mismos, y una combinación o mezcla de los
10 mismos.

En una modalidad, el agente gelificante es un carbómero o una sal del mismo. El carbómero es un término utilizado para una serie de polímeros hechos principalmente de ácido acrílico, por ejemplo, acrilato de sodio o poliacrilatos. Carbómeros adecuados se producen por Lubrizol bajo la línea Carbopol® tal como Carbopol® 940 o 941. Los carbómeros también se miden
15 de igual manera para el derivado celulósico utilizando una viscosidad de 25°C, y similares. Los polímeros de Carbopol tienen pesos moleculares altos que oscilan de aproximadamente 250,000 a aproximadamente 4,000,000. La viscosidad del gel final depende del peso molecular del polímero, así como la concentración del polímero en la formulación. Los carbómeros como agentes gelificantes por lo general están presentes en una cantidad de 0.1 a 5% (p/p). Los carbómeros con peso
20 molecular más alto (mw) pueden estar presentes en cantidades de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 1% p/p.

En otra modalidad, el agente gelificante es un derivado celulósico, de manera adecuada hidroxipropilcelulosa (HPC). La hidroxipropilcelulosa está comercialmente disponible de muchas fuentes, tal como de Hercules Incorporated, Wilmington, DE, USA (o Dow Chemical
25 Company) que comercializa HPC bajo el nombre comercial Klucel®. Klucel está disponible como un grado farmacéutico con por lo menos seis tipos diferentes de viscosidad - HF, MF, GF, JF, LF y EF (con un peso molecular (MW) de aproximadamente 1,150,000 a 80,000). Alternativamente, se pueden utilizar los grados HXF, MXF, GXF, JXF, LXF y EXF, (tamaños de partículas de gruesos a finos). Estos 6 grados tienen una viscosidad que oscila de 75- a 6500 cps. En una modalidad, Klucel
30 MF o MXF (MW 850,000) se utiliza como un agente gelificante en las composiciones de la presente invención y tiene una viscosidad de 4,000 a 6,500 centipoise (cps) (que se mide a 25°C) a una concentración de 2% en agua.

Se reconoce en la técnica que la determinación de la viscosidad de los derivados celulósicos se basa en las técnicas estándar y clasificación en la técnica, por ejemplo para HPC, la
35 viscosidad se puede determinar a 25°C utilizando un viscosímetro Brookfield LVF con una

combinación de huso y velocidad dependiendo del nivel de viscosidad como lo sugiere el fabricante Hercules.

Se reconoce que las combinaciones de varias HPC de peso molecular se pueden utilizar para obtener una amplia gama de viscosidades resultantes. Dichas variaciones se abarcan dentro del alcance de esta invención.

En una modalidad, el agente gelificante es polivinilpirrolidona (PVP).

En otra modalidad, el agente gelificante es una combinación de polivinilpirrolidona (PVP) y por lo menos un derivado celulósico. De manera adecuada, el derivado celulósico es hidroxipropilcelulosa.

En una modalidad alternativa, el agente gelificante es un agente gelificante de molécula chica. Los agentes gelificantes de molécula chica ejemplares incluyen, pero no se limitan a dibutil etilhexanoil glutamida y dibutil lauroil glutamida.

De manera adecuada, el agente gelificante está presente en la composición en una cantidad de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 5% en peso, con base en el peso total de la composición. De otra modalidad, el agente gelificante está presente en la composición en una cantidad de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 2% en peso, con base en el peso total de la composición.

En una modalidad, la composición farmacéutica tópica es un gel y la viscosidad del gel resultante es de aproximadamente 2,500 a aproximadamente 100,000 centipoise a 25°C. En otra modalidad, la viscosidad del gel es de aproximadamente 5,000 a aproximadamente 65,000 centipoise a 25°C. En otra modalidad, la viscosidad del gel es de aproximadamente 18,000 a aproximadamente 55,000 centipoise a 25°C. En otra modalidad, la viscosidad del gel es de aproximadamente 25,000 a aproximadamente 62,000 centipoise a 25°C.

25 Agente de ajuste de pH

Las composiciones farmacéuticas tópicas de la presente pueden además comprender un agente de ajuste de pH.

En una modalidad, el agente de ajuste de pH es un ácido, una sal ácida o mezcla de los mismos. De manera adecuada, el ácido es un ácido láctico, ácido acético, ácido maleico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido bórico, ácido sórbico, ácido tartárico, ácido edético, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido ascórbico, ácido deshidroacético, ácido málico, ácido propiónico, ácido sulfúrico y ácido clorhídrico, y mezclas de los mismos.

En otra modalidad, el agente de ajuste de pH es una base. De manera adecuada, la base es aminometilpropanol, diisopropanolamina, etilendiamina, trolamina y trometamina, y mezclas de las mismas.

En una modalidad adicional, el agente de ajuste de pH es un regulador de pH. De manera adecuada, el regulador de pH es citrato/ácido cítrico, acetato/ácido acético, fosfato/ácido fosfórico, propionato/ácido propiónico, lactato/ácido láctico, amonio/amoniaco y edetato/ácido edético. En una modalidad particular, el agente de ajuste de pH es un regulador de pH que es

5 citrato/ácido cítrico.

De manera adecuada, el agente de ajuste de pH está presente en la composición en una cantidad de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 10% en peso, con base en el peso total de la composición. En una modalidad de la presente descripción en donde la composición comprende agua, el pH aparente de la composición se ajusta con un agente de ajuste de pH, de

10 manera adecuada a un pH aparente de aproximadamente 3 a aproximadamente 9. En una modalidad, el pH aparente de la composición se ajusta con un agente de ajuste de pH a un pH aparente de aproximadamente 4 a aproximadamente 8.

Agente quelante

15 Las composiciones farmacéuticas tópicas de la presente pueden además comprender un agente quelante. En una modalidad, el agente quelante es una mezcla de dos o más agentes quelantes. Las composiciones de la presente descripción pueden comprender una mezcla de un agente quelante y un antioxidante, en donde ambos excipientes actúan para prevenir o reducir al mínimo las reacciones de degradación oxidativas en la composición.

20 Los agentes quelantes ejemplares incluyen, pero no se limitan a, ácido cítrico, ácido glucurónico, ácido fumárico, ácido málico, hexametáfosfato de sodio, hexametáfosfato de zinc, ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), fosfonatos, sales de los mismos y mezclas de los mismos. El ácido etilen diamin tetraacético es también conocido como ácido edético.

En una modalidad, el agente quelante es EDTA o una sal del mismo, tal como sales

25 de potasio, sodio o de calcio de EDTA. En otra modalidad, el agente quelante es ácido cítrico.

De manera adecuada, el agente quelante está presente en la composición en una cantidad de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 1% en peso, con base en el peso total de la composición. El agente quelante se puede utilizar para prevenir o reducir al mínimo las reacciones de degradación oxidativa dentro de la composición.

30

Antioxidante

Las composiciones farmacéuticas tópicas de la presente pueden además comprender un antioxidante. En una modalidad, el antioxidante es una mezcla de dos o más antioxidantes.

Los antioxidantes ejemplares incluyen, pero no se limitan a, hidroxitolueno butilado

35 (BHT), hidroxianisol butilado (BHA), tocoferol, propil galato, vitamina E TPGS, y terc-

Butilhidroquinona (TBHQ) y mezclas de los mismos.

En una modalidad, el antioxidante es hidroxitolueno butilado. En otra modalidad, el antioxidante es propil galato. En incluso otra modalidad, el antioxidante es una mezcla de hidroxitolueno butilado y propil galato.

- 5 De manera adecuada, el antioxidante está presente en la composición en una cantidad de aproximadamente 0.001% a aproximadamente 1% en peso, con base en el peso total de la composición.

Conservador

- 10 Las composiciones farmacéuticas tópicas de la presente pueden además comprender un conservador. En una modalidad, el conservador es una mezcla de dos o más conservadores.

- Conservadores ejemplares incluyen, pero no están limitados a, alcohol bencílico, imidazolidinil urea, diazolidinil urea, alcohol diclorobencílico, cloroxilenol, metil parabeno, etil parabeno, propil parabeno, butil parabeno, fenoxietanol, ácido sórbico, ácido benzoico, sales de los
15 mismos y mezclas de los mismos.

En una modalidad, el conservador es alcohol bencílico. En otra modalidad, el conservador es fenoxietanol.

- De manera adecuada, el conservador está presente en la composición en una cantidad de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 2% en peso, con base en el peso total de
20 la composición.

Una modalidad de la presente descripción es una composición farmacéutica tópica que comprende:

- una cantidad terapéuticamente efectiva de umeclidinio,
por lo menos un solvente farmacéuticamente aceptable,
25 un mejorador de penetración
y opcionalmente, uno o más de: un agente quelante, un antioxidante, un agente de ajuste de pH, y un agente gelificante.

Una modalidad de la presente descripción es una composición farmacéutica tópica que comprende:

- 30 una cantidad terapéuticamente efectiva de umeclidinio,
agua,
por lo menos un solvente farmacéuticamente aceptable miscible en agua,
un mejorador de penetración, y
opcionalmente, uno o más de un agente quelante, un antioxidante, un agente de
35 ajuste de pH, y un agente gelificante.

En una modalidad, la presente descripción proporciona una composición farmacéutica tópica que comprende:

- a) umeclidinio presente en una cantidad de aproximadamente 0.5% a aproximadamente 5% en peso;
 - 5 b) agua en una cantidad de aproximadamente 5% a aproximadamente 55% en peso; y
 - c) por lo menos un solvente orgánico miscible en agua en una cantidad de aproximadamente 45% a aproximadamente 90% en peso,
- en donde todos los % se basan en el peso total de la composición.

10 En otra modalidad, la presente descripción proporciona una composición farmacéutica tópica que comprende:

- a) umeclidinio presente en una cantidad de aproximadamente 0.5% a aproximadamente 5% en peso;
 - b) agua en una cantidad de aproximadamente 5% a aproximadamente 55% en
 - 15 peso; y
 - c) por lo menos un solvente orgánico miscible en agua en una cantidad de aproximadamente 45% a aproximadamente 90% en peso,
- en donde todos los % se basan en el peso total de la composición y la composición es una solución.

20 En incluso otra modalidad, la presente descripción proporciona una composición farmacéutica tópica que comprende:

- a) umeclidinio presente en una cantidad de aproximadamente 0.5% a aproximadamente 5% en peso;
 - b) agua en una cantidad de aproximadamente 5% a aproximadamente 55% en
 - 25 peso;
 - c) por lo menos un solvente orgánico miscible en agua en una cantidad de aproximadamente 45% a aproximadamente 90% en peso; y
 - d) un agente gelificante en una cantidad de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 5% en peso, y
- 30 en donde todos los % se basan en el peso total de la composición y la composición es un gel.

En todavía otra modalidad, la presente descripción proporciona una composición farmacéutica tópica que comprende:

- a) umeclidinio presente en una cantidad de aproximadamente 0.5% a
- 35 aproximadamente 5% en peso;

b) agua en una cantidad de aproximadamente 5% a aproximadamente 25% en peso; y

c) por lo menos un solvente orgánico miscible en agua en una cantidad de aproximadamente 70% a aproximadamente 90% en peso,

5 en donde todos los % se basan en el peso total de la composición.

En otra modalidad, la presente descripción proporciona una composición farmacéutica tópica que comprende:

a) umeclidinio presente en una cantidad de aproximadamente 0.5% a aproximadamente 5% en peso;

10 b) agua en una cantidad de aproximadamente 5% a aproximadamente 25% en peso; y

c) por lo menos un solvente orgánico miscible en agua en una cantidad de aproximadamente 70% a aproximadamente 90% en peso,

15 en donde todos los % se basan en el peso total de la composición y la composición es una solución.

En incluso otra modalidad, la presente descripción proporciona una composición farmacéutica tópica que comprende:

a) umeclidinio presente en una cantidad de aproximadamente 0.5% a aproximadamente 5% en peso;

20 b) agua en una cantidad de aproximadamente 5% a aproximadamente 25% en peso;

c) por lo menos un solvente orgánico miscible en agua en una cantidad de aproximadamente 70% a aproximadamente 90% en peso; y

25 d) un agente gelificante en una cantidad de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 5% en peso, y

en donde todos los % se basan en el peso total de la composición y la composición es un gel.

En una modalidad adicional, la presente descripción proporciona una composición farmacéutica tópica que comprende:

30 a) umeclidinio presente en una cantidad de aproximadamente 0.5% a aproximadamente 5% en peso;

b) agua en una cantidad de aproximadamente 5% a aproximadamente 25% en peso; y

35 c) por lo menos un solvente orgánico miscible en agua en una cantidad de aproximadamente 70% a aproximadamente 90% en peso, que es una mezcla que comprende éter

monoetílico de dietilen glicol y propilen glicol, y

en donde todos los % se basan en el peso total de la composición.

En incluso una modalidad adicional, la presente descripción proporciona una composición farmacéutica tópica que comprende:

5 a) umeclidinio presente en una cantidad de aproximadamente 0.5% a aproximadamente 5% en peso;

b) agua en una cantidad de aproximadamente 5% a aproximadamente 25% en peso; y

10 c) por lo menos un solvente orgánico miscible en agua en una cantidad de aproximadamente 70% a aproximadamente 90% en peso, que es una mezcla que comprende éter monoetílico de dietilen glicol, propilen glicol y alcohol bencílico, y

en donde todos los % se basan en el peso total de la composición.

En una modalidad, la invención proporciona una composición farmacéutica tópica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de umeclidinio, y por lo menos un solvente farmacéuticamente aceptable, en donde la composición cuando se aplica de manera tópica a la piel de un humano, tiene un flujo de piel de por lo menos 0.2 ng/cm²/hora medido *in vitro* utilizando piel de humano *ex vivo*.

En una modalidad, la presente descripción proporciona una composición farmacéutica tópica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de umeclidinio, agua y por lo menos un solvente orgánico miscible en agua, y en donde la composición tiene un flujo de piel de por lo menos 0.2 ng/cm²/hora medido *in vitro* utilizando piel de humano *ex vivo*.

En otra modalidad, la presente descripción proporciona una composición farmacéutica tópica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de umeclidinio, un solvente farmacéuticamente aceptable que comprende una mezcla de un solvente orgánico miscible en agua y un solvente orgánico inmiscible en agua, y en donde composición tiene un flujo de piel de por lo menos 0.2 ng/cm²/hora medido *in vitro* utilizando piel de humano *ex vivo*.

En una modalidad adicional, la composición tiene un flujo de piel promedio de por lo menos 0.2 ng/cm²/hora medido *in vitro* utilizando piel abdominal de humano *ex vivo*. En incluso una modalidad adicional, la composición tiene un flujo de piel de por lo menos 0.5 ng/cm²/hora medido *in vitro* utilizando piel abdominal de humano *ex vivo*. En incluso una modalidad adicional, la composición tiene un flujo de piel de por lo menos 1 ng/cm²/hora medido *in vitro* utilizando piel abdominal de humano *ex vivo*. En una modalidad, la composición tiene un flujo de piel de por lo menos 2 ng/cm²/hora medido *in vitro* utilizando piel abdominal de humano *ex vivo*. En otra modalidad, la composición tiene un flujo de piel de por lo menos 3 ng/cm²/hora medido *in vitro* utilizando piel abdominal de humano *ex vivo*. En incluso otra modalidad, la composición tiene un

flujo de piel de por lo menos 4 ng/cm²/hora medido *in vitro* utilizando piel abdominal de humano *ex vivo*. En una modalidad adicional, la composición tiene un flujo de piel de por lo menos 5 ng/cm²/hora medido *in vitro* utilizando piel abdominal de humano *ex vivo*.

En incluso una modalidad adicional, la composición tiene un flujo de piel de aproximadamente 0.2 a aproximadamente 8 ng/cm²/hora medido *in vitro* utilizando piel abdominal de humano *ex vivo*. En una modalidad, la composición tiene un flujo de piel de aproximadamente 2.5 a aproximadamente 7.5 ng/cm²/hora medido *in vitro* utilizando piel de humano *ex vivo*. En otra modalidad, la composición tiene un flujo de piel de aproximadamente 5 a aproximadamente 7 ng/cm²/hora medido *in vitro* utilizando piel de humano *ex vivo*.

En una modalidad, la presente descripción proporciona una composición farmacéutica tópica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de umeclidinio, en donde la composición cuando se aplica a piel de humano *ex vivo in vitro* da como resultado una velocidad del flujo de piel de umeclidinio con respecto a una solución tópica de glicopirrolato en dosis molares equipotentes, de manera que el flujo de piel *in vitro* para glicopirrolato sea 1.0 a 65 veces más alto que el de la composición de umeclidinio.

En otra modalidad, la presente descripción proporciona una composición farmacéutica tópica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de umeclidinio que tiene un flujo transdérmico *in vitro* (nmol/cm²/hr) igual a o menor que el del glicopirrolato, con una cantidad más baja de exposición sistémica suelta que el glicopirrolato.

En incluso otra modalidad, la presente descripción proporciona una composición farmacéutica tópica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de umeclidinio que tiene una cantidad acumulada de 6 horas (nmoles) después de un estudio de penetración en la piel *in vitro* igual a o menor que la del glicopirrolato, pero que tiene una cantidad más baja de exposición sistémica suelta que el glicopirrolato.

La composición de la Formulaci3n 1 mostr3 absorci3n en humanos caracterizada por dos procedimientos de absorci3n secuenciales: una orden cero, seguido por una primera orden con un lapso de tiempo, en donde el c3lculo de la velocidad de la orden cero es aproximadamente 1.5 ng/cm²/hora (rango: 0.16 – 12.9 ng/cm²/hora) que representa el flujo de piel *in vivo*, y el c3lculo constante de la velocidad de primera orden es 0.0656 (28.1%) hora⁻¹, que probablemente representa la absorci3n despu3s del lavado en el sitio de aplicaci3n. En un aspecto de la presente descripci3n es una formulaci3n que se caracteriza por estos mismos criterios. En una modalidad, la composici3n tiene un flujo de piel *in vivo* de humano de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 40 ng/cm²/hora. En una modalidad, la composici3n tiene un flujo de piel *in vivo* de humano de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 4 ng/cm²/hora. En una modalidad, la composici3n tiene un flujo de piel *in vivo* de humano de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 40 ng/cm²/hora.

En otra modalidad, una composición de la presente descripción produce un nivel de plasma máximo de umeclidinio menor que 1607 pcg/mL en estado estable en un humano tras la administración tópica.

En otra modalidad, una composición de la presente descripción produce un AUC(0-tau) en estado estable de menos de 2541 hr *pcg/mL, en un humano tras administración tópica.

En otra modalidad, una composición de la presente descripción produce un nivel de plasma máximo de umeclidinio de menos de 1607 pcg/mL, y un AUC(0-tau) en estado estable de menos de 2541 hr *pcg/mL, en un humano tras administración tópica.

En otra modalidad, la biodisponibilidad absoluta del plasma después de la aplicación a una axila es de aproximadamente 0.18% de la dosis aplicada en humanos, con una $C_{m\acute{a}x}$ menor que 1607pcg/mL, un AUC menor que 2541 hr *pcg/mL. En otra modalidad, la biodisponibilidad absoluta del plasma después de la aplicación a la axila es de hasta aproximadamente 20% de la dosis aplicada en humanos, con una $C_{m\acute{a}x}$ menor que 1607pcg/mL, y un AUC menor que 2541 hr *pcg/mL. En una modalidad, la biodisponibilidad absoluta del plasma después de la aplicación a una axila es menor que 15% de la dosis aplicada en humanos, con una $C_{m\acute{a}x}$ menor que 1607pcg/mL, y un AUC menor que 2541 hr *pcg/mL en estado estable. En una modalidad, la biodisponibilidad absoluta del plasma después de la aplicación a una axila es menor que 10% de la dosis aplicada en humanos, con una $C_{m\acute{a}x}$ menor que 1607pcg/mL, y un AUC menor que 2541 hr *pcg/mL en estado estable. En una modalidad, la biodisponibilidad absoluta del plasma después de la aplicación a una axila es menor que 5% de la dosis aplicada en humanos, con una $C_{m\acute{a}x}$ menor que 1607pcg/mL, y un AUC menor que 2541 hr *pcg/mL en estado estable. En otra modalidad, la biodisponibilidad absoluta del plasma después de la aplicación a una axila es menor que 1% de la dosis aplicada en humanos, con una $C_{m\acute{a}x}$ menor que 1607pcg/ml, y un AUC menor que 2541 hr *pcg/mL.

En una modalidad, la biodisponibilidad absoluta del plasma después de la aplicación a una axila es menor que 20% de la dosis aplicada en humanos.

En otra modalidad, la biodisponibilidad absoluta después de la aplicación a la palma es de hasta 50%.

En incluso otra modalidad, la solución tópica para el suministro transdérmico de bromuro de umeclidinio da como resultado aproximadamente 20 a 100 % de la ocupación del receptor (de los receptores muscarínicos) después de la administración tópica.

La presente descripción también proporciona una composición farmacéutica tópica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de umeclidinio, un solvente farmacéuticamente aceptable y un segundo agente farmacéuticamente activo.

El segundo agente farmacéuticamente activo es un agente adecuado para usarse en el tratamiento de sudoración excesiva tal como: ácido bórico; ácido tánico; resorcinol; permanganato

de potasio ; formaldehído; glutaraldehído y metenamina; un ácido de Lewis; una sal o un complejo de metal o ion de metal tal como aluminio y zirconio; un inhibidor de 5-alfa-reductasa; finasteride; fiutamide; espironolactona; extracto de palma enana; epristeride; colestán-3-ona; ácidos mono- y/o dicarboxílicos que tienen de 4 a 18 átomos de carbono, un derivado de mercapto de los mismos, una sal de los mismos, o un éster de los mismos; toxina botulínica; un antagonista del receptor 5-HT_{2C}, tal como ketanserina, ritanserina, mianserina, mesulergina, ciproheptadina, fluoxetina, mirtazapina, olanzapina, ziprasidona; y un modulador del receptor de 5-HT_{2C}; o un antitranspirante, tal como cloruro de aluminio hexahidratado.

Las composiciones de la presente descripción pueden además comprender como un segundo agente terapéuticamente efectivo un agente para cicatrización de heridas, un agente protector de la piel, un desinfectante o un anestésico, solos o en combinación con un segundo agente para el tratamiento de hiperhidrosis.

Química sintética

La síntesis del bromuro de umeclidinio se describe en el Ejemplo 84 de WO 2005/104745, del cual el Ejemplo 84 se incorpora a la presente por referencia.

Los aniones farmacéuticamente aceptables adecuados, tales como anión de cloruro, bromuro o yoduro también se pueden hacer de acuerdo con los esquemas como se muestra en WO2005/104745 con 2-bromo etil fenilmetil éter o 2-yodo etil fenilmetil éter, y similares.

20

Definiciones

La frase "cantidad terapéuticamente efectiva" se usa en la presente para hacer referencia a una cantidad de umeclidinio suficiente para tener un efecto terapéutico tras la administración. Las cantidades efectivas variarán con la condición particular que se va a tratar, la severidad de la condición, la duración del tratamiento y los componentes específicos de la composición. Una cantidad efectiva de umeclidinio para el tratamiento de sudoración excesiva se puede determinar por medio de técnicas clínicas.

Los términos "que administra" y "administración" se utilizan en la presente para significar cualquier método que en la práctica médica adecuada suministra una composición farmacéutica a un paciente de tal manera que proporciona el efecto terapéutico deseado.

Como se discutió arriba, los términos "área de la superficie del cuerpo" o "BSA" como se utiliza en la presente significa el área de superficie total del cuerpo humano. Un número de fórmulas diferentes se ha desarrollado con los años para calcular el área de la superficie del cuerpo y dan resultados ligeramente diferentes. Una fórmula que se utiliza comúnmente es la de Mosteller, publicada en 1987 en el *The New England Journal of Medicine*. De acuerdo con el "cálculo

simplificado de del área de la superficie del cuerpo en términos métricos" de Mosteller el área de la superficie del cuerpo = la raíz cuadrada del producto del peso en veces del kg la altura en cm dividido entre 3600.11 Se reconoce que las otras fórmulas que producen cálculos similares todas se incluyen dentro del alcance de esta invención y todas están dentro de la habilidad del practicante para la administración de la dosis.

Como se utiliza en la presente, administración "tópica" de la composición farmacéutica se refiere a una aplicación de la composición a, y la difusión a través del, estrato córneo.

Los términos "tratar" o "tratamiento" de una sudoración excesiva abarcan el alivio de por lo menos un síntoma de la misma, una reducción en la severidad de la misma, o la demora, prevención o inhibición del avance la misma. Tratamiento no significa necesariamente que la condición o trastorno sea curado por completo. Una composición farmacéutica útil en la presente sólo tiene que reducir la severidad de la afección o trastorno, reducir la severidad de los síntomas asociados al mismo, proporcionar una mejora en la calidad de vida del paciente, o retrasar, prevenir o inhibir la aparición de la condición o trastorno. Un tratamiento no necesita ser efectivo en cada miembro de una población para tener utilidad clínica, como se reconoce en las técnicas de la medicina y farmacéuticas.

El término "farmacéuticamente aceptable" significa que tiene aprobación por parte de una agencia regulatoria o se nombra en una Farmacopea u otra guía generalmente reconocida para usarse en animales, y más particularmente, en humanos.

Como se utiliza en la presente, el término "penetración en la piel" se refiere a la difusión del umeclidinio a través del estrato córneo y en la epidermis y/o dermis de la piel o la circulación sistémica.

Como se usa en la presente "pacientes", incluyen pacientes humanos.

Como se utiliza en la presente, "sustancialmente libre" de un componente especificado se refiere a una composición con menos de aproximadamente 1% en peso del componente especificado. "Libre" de un componente especificado se refiere a una composición en donde el componente especificado está ausente.

Cualquier escala de concentración, porcentaje o escala de relación mencionada en la presente se entenderá que incluye concentraciones, porcentajes o relaciones de cualquier entero dentro de esa escala y fracciones de las mismas, tal como una décima y una centésima de un entero, a menos de que se indique otra cosa. Esta interpretación se debe aplicar independientemente de la amplitud de la escala o las características que se describen.

A menos que se indique de otra forma, todos los porcentajes se basan en el por ciento en peso, por ejemplo p/p de la composición final preparada, y todos suman en total 100% en

peso.

Deberá entenderse que los términos "un" y "una" como se usan en la presente, se refieren a "uno o más" o "por lo menos uno" de los componentes enumerados. Un experto en la técnica tendrá claro que el uso del singular incluye el plural, a menos que se establezca específicamente de otra manera.

En toda la especificación, las descripciones de las distintas modalidades utilizan las palabras "que comprende", pero en algunos casos específicos, una modalidad puede ser descrita alternativamente utilizando las palabras "que consiste esencialmente en" o "que consiste en".

Todos los números que expresan cantidades, porcentajes o proporciones, y otros valores numéricos utilizados en la especificación, deben ser entendidos como modificados en todos los casos por el término "aproximadamente".

Como el perfil biológico (es decir, la farmacocinética (PK)/farmacodinámica (PD)) de umeclidinio depende de la ausencia de productos de degradación y suministro del ingrediente activo a las capas apropiadas de la piel en cantidades eficaces, las composiciones como las que se describen en la presente ofrecen a los pacientes una opción de tratamiento terapéutico novedosa para sudoración excesiva.

Otros términos que se usan en la presente deberán ser definidos por sus significados bien conocidos en la técnica.

20

EJEMPLOS

EJEMPLO 1

Composiciones Farmacéuticas

25

Las siguientes composiciones se prepararon como se muestra en el cuadro a continuación.

CUADRO 1

	Fórmula No.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
5	Componente %p/p	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%
	Diisopropil adipato	5	5	5	-	-	-	-	-	-	-
	Dimetil isosorbida	10	10	-	-	-	-	-	-	-	-
10	Monoetil éter de dietilen glicol	25	25	25	25	25	25	25	25	25	-
	Propilenglicol	26	26	26	42	42	56.4	56.4	57.6	57.6	25
	Alcohol bencílico	1	1	-	-	-	1	1	1	1	-
15	alcohol isopropílico	15.4	14.4	20.9	15.4	14.4	-	-	-	-	-
	Alcohol etílico	-	-	-	-	-	-	-	-	-	52.8
	Agua purificada	15.4	14.4	20.9	15.4	14.4	15.4	13.4	15.4	13.4	19.2
	Bromuro de umeclidinio	2.2	2.2	2.2	2.2	2.2	2.2	2.2	1.0	1.0	1.0
20	Hidroxipropilcelulosa (Klucel-MF)	-	2	-	-	2	-	2	-	2	1.75
	Polivinil pirrolidona	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.25
	TOTAL	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
	Flujo (ng/cm ² /hora) (datos de la figura 1)	3	neg.	2.2	5.7	1.3	5.9	2.9	6.5	4.3	neg.
25	Flujo (ng/cm ² /hora) (datos de la figura 8)	0.70	No probado	No probado	No probado	No probado	3.94	1.33	No probado	No probado	No probado
	Cantidad acumulada en 24 horas (ng) (como se ilustra en la figura 1)	51.3 ± 28.3	2.1 ± 0.5	39.7 ± 14.2	65.3 ± 29.9	17.6 ± 7.9	87.3 ± 37.7	41.9 ± 17.0	67.3 ± 25.2	38.2 ± 19.2	1.9 ± 0.9
30	Cantidad acumulada en 24 horas (ng) (como se ilustra en la figura 8)	9.24 ± 2.25	No probado	No probado	No probado	No probado	32.92 ± 9.11	12.47 ± 3.67	No probado	No probado	No probado

Los números de la formulación 1, 3, 4, 6 y 8 (soluciones) se prepararon al agregar los solventes respectivos que se muestran en el Cuadro 1 a un recipiente de mezclado mientras se agita. El umeclidinio se agregó posteriormente al recipiente de mezclado mientras se agitaba para

dar las formulaciones de la solución deseada.

Los números de la formulación 2, 5, 7, 9 y 10 (geles) se prepararon al agregar los solventes respectivos que se muestran en el Cuadro 1 a un recipiente de mezclado mientras se agita. El umeclidinio se agregó posteriormente al recipiente de mezclado mientras se agitaba, seguido por la adición de hidroxipropilcelulosa para dar las formulaciones en gel deseadas.

Las siguientes formulaciones adicionales también se prepararon para medir la viscosidad de las formulaciones en gel de acuerdo con la invención con niveles variados del agente gelificante (0, 1%, 1.5% y 2% de Klucel-MF):

CUADRO 2

Fórmula No.	11	12	13	14
Componente %p/p	%	%	%	%
Monoetil éter dietilen glicol	25.00	25.00	25.00	25.00
Propilenglicol	56.40	56.40	56.40	56.40
Alcohol bencílico	-	-	1.00	1.00
Agua purificada	16.40	14.40	14.40	13.90
Bromuro de umeclidinio	2.195	2.195	2.195	2.195
Hidroxipropilcelulosa (Klucel-MF)	-	2.00	1.00	1.50
TOTAL	100	100	100	100
Viscosidad (centipoises a 25°C)	-	47,000	6,400	21,600
Flujo (ng/cm ² /hora) (datos de la figura 8)	3.49	1.45	2.14	1.93
Cantidad acumulada en 24 horas (ng) (como se ilustra en la figura 8)	32.07 ± 8.16	12.92 ± 3.10	23.06 ± 6.55	19.83 ± 5.98

El número de la formulación 11 (solución) se preparó al agregar los solventes respectivos que se muestran en el Cuadro 2 a un recipiente de mezclado mientras se agita. El umeclidinio se agregó posteriormente al recipiente de mezclado mientras se agitaba para dar las formulaciones de la solución deseada.

Los números de la formulación 12, 13 y 14 (geles) se prepararon al agregar los

solventes respectivos que se muestran en el Cuadro 2 a un recipiente de mezclado mientras se agita. El umeclidinio se agregó posteriormente al recipiente de mezclado mientras se agitaba, seguido por la adición de hidroxipropilcelulosa para dar las formulaciones en gel deseadas.

5

EJEMPLO 2

Estudios de penetración en la piel *in vitro*

Las composiciones farmacéuticas tópicas que se describen en el Ejemplo 1 se sometieron a estudios de penetración en la piel *in vitro* para medir el flujo de la piel. Se utilizó la siguiente metodología:

10

Métodos y material

La piel de humano de espesor completo se obtiene de pacientes que sufren abdominoplastia en hospitales locales. Inmediatamente después de la recolección, la piel es transferida a un contenedor de plástico con solución salina regulada con fosfato (PBS) y se mantiene a 4°C durante el envío. Tras la llegada al laboratorio, la grasa subcutánea se remueve de la muestra de piel. La piel de espesor completo entonces se coloca en bloques de espuma de alta densidad y se dermatomiza a un espesor de 500 µm utilizando un Electro-Dermatome. La piel de espesor parcial entonces se extiende en una hoja de aluminio y se coloca en una bolsa de plástico impermeable al agua. Se elimina el aire, y la bolsa se sella con calor. La muestra se almacena a -80°C hasta el momento del experimento. Los experimentos previos han demostrado que las muestras de piel se pueden preparar y almacenar de esta forma sin dañar la barrera física de penetración de la piel con limitación de velocidad (estrato córneo).

15

20

25

Sumario del método

Tipo de célula de difusión:

Células de difusión del canal de circulación

Fuente de la membrana de la piel:

Espesor parcial humano de cuatro donadores dermatomizados a un espesor de 500 µm

30

Réplicas de la piel:

por lo menos 12 réplicas por formulación y por lo menos 3 donadores diferentes

Dosificación de los artículos de prueba:

10 µL/cm² (10 mg/cm²) aproximadamente equivalentes a 220 o 100 µg de API (sal)/sección de la piel

35

Fluido receptor:

Solución salina regulada con fosfato (PBS)

		recién hecha antes de cada experimento, desgasificada al vacío durante 60 minutos, y colocada en baños de calor fijados a 37°C para reducir al mínimo las burbujas de aire
5	Caudal de la bomba:	10.0 µL/min
	Puntos de Tiempo:	Recolección cada hora, de 1 a 24 horas después de la aplicación

Configuración de la célula de difusión

- 10 Un sistema de célula de difusión de circulación (Células de Canal) desarrollado en casa se utiliza para evaluar el suministro del fármaco. Las células de difusión se colocan en soportes de calentamiento de células y se calientan utilizando un baño con agua circulante a 38°C con el fin de mantener la temperatura de la superficie de la piel a 32 ± 2 °C. Las células se conectan a bombas peristálticas de canales múltiples por medio de tuberías Tygon. La salida de cada célula de
- 15 difusión se ajusta con una tubería inclinada para gotear directamente en las placas de 96 pozos con pozos cuadrados. La piel de espesor parcial congelada se remueve del congelador y se descongela en la mesa de trabajo durante ~30 minutos. Las secciones de la piel se cortan en secciones de 1 x 2 cm utilizando hojas de afeitar y se montan en los anillos de soporte en las células de difusión, el estrato córneo hacia arriba.
- 20 Los bloques del compartimiento del donador se colocan en la piel y se aseguran utilizando resortes de acero inoxidable para proporcionar un sello a prueba de fugas, exponiendo un área de superficie de 1.0 cm². Las burbujas de aire se remueven al impulsar el fluido receptor a través de las células a una velocidad de flujo máximo. Las bombas se ajustan a la velocidad de flujo pre-seleccionada (10.0 µL/min). Los sistemas de difusión se dejan equilibrar durante
- 25 aproximadamente 20 minutos. Se reemplazan las células que muestran fugas.

Aplicación de los artículos de prueba

- Los artículos de prueba se aplican en una dosis de 10 µL/célula (10 mg/cm²), que se dispersan de manera uniforme en la superficie del estrato córneo utilizando una pipeta de
- 30 desplazamiento positivo. Las cámaras de donadores se dejan abiertas a condiciones ambientales.

Muestreo del fluido receptor:

- El fluido receptor se recolecta (de preferencia cada hora) de 1 hasta 24 horas después de la aplicación en placas de 96 pozos. Las alícuotas del fluido receptor se transfieren a
- 35 placas de 96 pozos de 300 µL para análisis de alto rendimiento de SPE-MS/MS o UPLC-MS/MS. Antes

del análisis, las alícuotas de acetonitrilo o metanol que contienen el estándar interno se agregan a cada pozo.

Análisis de muestra: Las muestras se analizaron por medio de SPE-MS/MS, o MS o UPLC-MS/MS de alto rendimiento.

5 Análisis de datos: Cualquiera de las células de difusión con fuga visible se remueven del análisis. Los valores atípicos se determinan por medio del analista y se verifican utilizando JMP (SAS Institute Inc, v9.0).

La media, desviación estándar, y error estándar de la media se calculan utilizando JMP. La prueba t de Student se utiliza para comparar las formulaciones. Los valores p de ≤ 0.05 se
10 consideran estadísticamente importantes.

Los resultados de los estudios se ilustran en los Cuadros 1 y 2, y las figuras 1 y 8.

EJEMPLO 3

Estudios de penetración de piel *in vitro* (umeclidinio en comparación con glicopirrolato)

15 Los estudios *in vitro* investigaron la distribución de la piel (epidermis/dermis) y el flujo de la piel *in vitro* del ingrediente activo suministrado de la (i) Formulación No. 1 que comprende 2.2% de bromuro de umeclidinio que se muestra en el Cuadro 1 y (ii) una formulación comparativa que comprende 2% de bromuro de glicopirrolato.

20 Después de 6 horas, después de una dosis tópica finita individual de bromuro de umeclidinio o bromuro de glicopirrolato en piel de humano *ex vivo*, las relaciones molares de glicopirrolato a umeclidinio (después de la corrección para las diferencias en dosis) fueron una media (rango) de 1.5 (0.4-5.8) en la epidermis y 1.2 (0.3-4.3) en la dermis. De este modo, la cantidad de umeclidinio que se suministró a la dermis fue del mismo origen de magnitud (pero ligeramente más
25 bajo, en promedio), en una base de dosis normalizada molar, como la cantidad de glicopirrolato que se suministró a la dermis.

A las 24 horas después de una dosis tópica finita individual en piel de humano *ex vivo*, el flujo de piel *in-vitro* para glicopirrolato fue una media (rango) de 7.3 (1.0-65) veces más que el de umeclidinio, en una base molar después de la corrección de la dosis.

30 La desorción/ionización láser asistida por matriz (MALDI) ha surgido como una tecnología poderosa y diversa para análisis de la distribución espacial de los compuestos endógenos y exógenos directamente de una sección del tejido. [Véase Seeley EH, Caprioli RM. MALDI imaging mass spectrometry of human tissue: method challenges and clinical perspectives. *Trends Biotechnol.* 29(3), 136–143 (2011); and Svatos A. Mass spectrometric imaging of small molecules. *Trends Biotechnol.* 28(8), 425–434 (2010)]. MALDI ha demostrado ser una herramienta valiosa en la
35

investigación de la piel con el potencial de ayudar con la visualización de los compuestos endógenos así como fármacos y sus metabolitos [Véase Enthaler B, Trusch M, Fischer M, Rapp C, Pruns JK, Vietzke JP., MALDI imaging in human skin tissue sections: focus on various matrices and enzymes. *Anal Bioanal Chem.* (2013); 405(4):1159-70]. La formación de imágenes por MALDI en secciones del

5 tejido de la piel de humano: se centra en varias matrices y enzimas. MALDI se utilizó para investigar la distribución cualitativa de umeclidinio en las capas de la piel y para determinar si penetra en la dermis al nivel de las glándulas sudoríparas (2 mm o más profundo). Después de una dosis tópica finita individual en piel de humano *ex vivo*, umeclidinio mostró tener un gradiente dentro de la piel, en donde la concentración más alta estuvo cerca del estrato córneo y esta gradiente migró a las

10 capas más profundas de la piel durante veinticuatro horas. A las veinticuatro horas, umeclidinio penetró a las secciones más profundas de la dermis y se acumuló en el área en donde están presentes las glándulas sudoríparas.

EJEMPLO 4

15 Comparación de las concentraciones sistémicas *in vivo* de umeclidinio con glicopirrolato

El flujo de piel *in vitro* probablemente no es idéntico al flujo de piel *in vivo*. Es decir, es probable que el flujo de piel *in vivo* esté entre 3 y 10 veces, y posiblemente hasta 100 veces más alto que el flujo de piel *in vitro*.

20 Las simulaciones de la exposición humana después de las dosis equimolares de umeclidinio y glicopirrolato, utilizando datos *in vitro* de un solo experimento y datos farmacocinéticos *in vivo* después de dosificación intra-venosa con umeclidinio o glicopirrolato a voluntarios saludables, mostró que las concentraciones del fármaco suelto (libre) fueron más bajas para umeclidinio que para glicopirrolato. Los resultados de estas simulaciones asumiendo un caso peor para umeclidinio

25 (flujo de piel *in vivo* 100 veces mayor que el flujo de piel *in vitro*) y todos los casos potenciales para glicopirrolato, mostraron que la probabilidad de que el umeclidinio suelto disponible de manera sistémica sea mayor que el glicopirrolato suelto de manera sistémica disponible está entre <0.001% y 11% (Cuadro 3). Es decir, es probable que menos umeclidinio esté disponible de manera sistémica en comparación con glicopirrolato. Por consiguiente, dado que estos compuestos son equipotentes a

30 las receptores muscarínicos, el tratamiento con umeclidinio puede conducir de forma potencial a menos eventos adversos sistémicos en comparación con el tratamiento con glicopirrolato.

CUADRO 3**Probabilidad de que la exposición sistémica de umeclidinio suelto sea mayor que la exposición sistémica de glicopirrolato suelto**

5	Hipótesis del flujo		Probabilidad de que AUC de Umeclidinio, de dosis-normalizada* suelto > AUC de Glicopirrolato, de dosis-normalizada* suelto
	Umeclidinio	Glicopirrolato	
	In-vivo = 100 x in-vitro	In-vivo = 3 x in-vitro	11.0%
		In-vivo = 10 x in-vitro	2.22%
		In-vivo = 100 x in-vitro	<0.001%
10	Hipótesis del flujo		Probabilidad de que C _{máx} de Umeclidinio, de dosis-normalizada* suelto > C _{máx} de Glicopirrolato, de dosis-normalizada* suelto
	Umeclidinio	Glicopirrolato	
	In-vivo = 100 x in-vitro	In-vivo = 3 x in-vitro	3.14%
		In-vivo = 10 x in-vitro	0.46%
		In-vivo = 100 x in-vitro	<0.001%

15

*Dosis normalizada a 1% de la formulación

EJEMPLO 5**Caracterización de la exposición sistémica de la administración tópica de [¹⁴C] umeclidinio a la axila o palma de sujetos machos saludables**

20

Un estudio clínico ha sido realizado para caracterizar la farmacocinética, seguridad y capacidad de tolerancia de umeclidinio después de una administración de una sola dosis radiomarcada de la Formulación No. 1 a la axila o la palma de sujetos humanos saludables.

25

La difusión de cualquier compuesto a través de la piel es probablemente diferente entre la axila y la palma con base en las diferencias conocidas en el *estrato córneo* en estas dos áreas del cuerpo. El número medio (SD) de las capas del *estrato córneo* de la palma es 50, oscilando de 30-70 capas. En contraste, el número medio (SD) de las capas del *estrato córneo* en el tronco es 13, oscilando de 5-21 capas [Ya-Xian et al., *Arch Dermatol Res* 1999; 291: 555-559].

30

Si se asume que el flujo *in vivo* a través de la piel es de hasta 20 veces más alto que el flujo de piel *in vitro*, la Formulación no. 1 es probable que tenga un flujo de piel a través de la piel de la axila que oscila de 0.33 a 127 ng/h/cm², y a través de la piel de la palma que oscila de 0.04 a 49 ng/h/cm².

35

Los estudios de seguridad previos mostraron que 0.5 mg (500 mcg) del umeclidinio inhalado una vez al día durante 10 días se toleraron bien en un estudio de QT completo. Por lo

tanto, una dosis de umeclidinio tópico se dirigió para producir una exposición máxima (con base en la $C_{\text{máx}}$ y AUC (0- ∞)) con una baja probabilidad de exceder los niveles de exposición sistémica ($C_{\text{máx}}$ y AUC (0- τ)) que corresponden a 0.5 mg de umeclidinio inhalado administrado una vez al día durante 10 días.

5 Para este primer estudio dérmico, la dosis administrada fue 165 mg de una solución que comprende 2.2% p/p de bromuro de umeclidinio (1.85% p/p de catión de umeclidinio) aplicado a un área de superficie de 40 cm². Es decir, la cantidad neta de umeclidinio administrado de manera tópica fue 3.05 mg (es decir, 165 mg x 1.85%). La exposición sistémica ($C_{\text{máx}}$ y AUC (0- ∞)) después de la administración de 3.05 mg de umeclidinio a la axila se predijo para no exceder la exposición
10 ($C_{\text{máx}}$ o AUC (0- τ)) que resulta de 0.5 mg de umeclidinio administrado por inhalación una vez al día durante 10 días.

En una modalidad, las dosis que se van a administrar de manera tópica para hiperhidrosis deben oscilar de 0.01% a 5% en peso de la solución de bromuro de umeclidinio aplicada a un máximo de 20% del área de la superficie del cuerpo una vez al día, cada dos días, tres
15 veces a la semana, dos veces a la semana o una vez a la semana, siempre que la exposición se prediga para ser igual a o menor que la del programa clínico de umeclidinio inhalado. En otra modalidad, las dosis que se van a administrar de manera tópica para hiperhidrosis deben oscilar de 0.01% a 5% en peso de bromuro de umeclidinio.

Las cálculos de la dosis para el estudio dérmico se basaron en varios parámetros
20 clave: (1) porcentaje de un agente farmacéutico activo en la formulación (p/p), por ejemplo, una solución que comprende 2.2 % p/p de bromuro de umeclidinio mostró tener bajo potencial de irritación; (2) el flujo de piel *in vivo* en estado estable a través de la piel (asumiendo absorción a través de la piel después de la cinética de orden cero similar a los estudios *in vitro*; 3) tiempo de exposición 4) área de superficie de exposición; 5) cantidad de producto aplicado; y 6) perfiles de
25 concentración-tiempo sistémicos predichos con respecto al límite de cuantificación y exposiciones previas de humanos.

Flujo a través de la axila:

Debido a la naturaleza lipófila (cLogP = 6.96) del umeclidinio, la capacidad del
30 fármaco para división en el fluido receptor en una prueba *in vitro* puede ser limitada, en comparación con las condiciones *in vivo* en donde la presencia de proteínas de plasma y otros solutos pueden actuar como una fuerza de accionamiento adicional para promover la penetración. Como tal, los valores de flujo *in vitro* probablemente están subestimados. Para calcular la exposición después de la aplicación tópica en humanos, se realizaron las simulaciones asumiendo un flujo en
35 estado estable *in vivo* más real que es 3- o 10-veces más alto o potencialmente, 100-veces más alto

que el flujo de la piel *in vitro*.

Flujo a través de la palma de la mano:

5 Dadas las diferencias en el número de capas del *estrato córneo* en la palma de la mano con respecto a la axila, y asumiendo que la diferencia de flujo entre la palma de la mano y la axila es proporcional a la diferencia en el número de las capas del *estrato córneo*, el flujo en estado estable a través de la palma de la mano se calcula para ser en promedio 3.9-veces más bajo que a través de la axila.

Cambios de flujo después de la oclusión:

10 La oclusión se utiliza ampliamente en administración tópica para incrementar la penetración de los fármacos aplicados. La exposición sistémica bajo condiciones oclusivas se predijo asumiendo un incremento en el flujo de la piel entre 1.4-10 veces [Hafeez et al., *Skin Pharmacol Physiol* 2013; 26: 85-91].

Tiempo de exposición

15 Para asegurar que una cantidad suficiente de umeclidinio penetra a través de la piel, la formulación se planeó para mantenerla en la piel durante 8 horas (equivalente al periodo de aplicación durante la noche anticipada promedio para la formulación en el entorno clínico).

Área de superficie de aplicación

20 Una plantilla de una sola talla de 40 cm², diseñada para ajustarse a la axila y a la palma de la mano de la población de machos, se utilizó para marcar el área de aplicación en cualquier sitio. La figura 2 muestra la distribución del tamaño de la palma y la axila en adultos machos con base en las mediciones de la palma y la axila [Agarwal P. Sahu S. *Indian Journal of Plastic Surgery* 2010; 43: 49-53 and Cowan-Ellsberry C et al., *Regul Toxicol Pharmacol* 2008; 52: 46-52]. Utilizando ModelRisk, se determinó que el área de superficie que se puede ajustar a la axila y a la palma de la mano del 90% de la población de machos es 64.7 cm². Con el fin de facilitar la fijación de un domo protector o de un vendaje oclusivo, una tolerancia de aproximadamente 1 cm se permitió en cada uno de los lados de la plantilla. Por lo tanto, el área de superficie seleccionada final de la aplicación fue 40 cm² para este estudio, mientras que el área de superficie para el entorno clínico será todas las axilas y/o las palmas de las manos.

Cantidad de formulación aplicada

35 Para determinar la cantidad de formulación que se va a aplicar a la axila o la palma

de la mano, se realizó un experimento en casa para evaluar tres tipos de desodorantes actualmente comercializados con respecto a la cantidad de la formulación suministrada por activación. La figura 3 muestra las distribuciones individuales y combinadas de la cantidad de formulación aplicada utilizando: 1) desodorantes con clic; 2) desodorantes de perilla; y 3) desodorantes de barra invisible.

- 5 Los dos presentados en el Cuadro 4 ilustran que la cantidad media de la formulación suministrada por los desodorantes oscila entre 165 a 538 mg por activación. Una cantidad de 165 mg de solución de umeclidinio se consideró suficiente para proporcionar una cobertura de área de superficie apropiada a 40 cm² sin corrida.

10

CUADRO 4

Resumen de la cantidad de la formulación aplicada por medio una activación de diferentes tipos de desodorantes comercializados de dosis controlada

15

Tipo de desodorante	Cantidad media (90% CI) (mg) de la formulación aplicada por medio de una activación
Clic	165 (115 – 229)
De perilla	336 (235 – 452)
Barra invisible	538 (420 – 665)
Desodorantes de clic y de perilla combinados	185 (71– 344)

20

- Con base en los parámetros clave 1) a 5) anteriores, 165 mg de una solución de bromuro de umeclidinio al 2.2 % p/p (catión de umeclidinio al 1.85% p/p) se aplicó a un área de superficie de 40 cm² en la axila o la palma de la mano (dependiendo de la cohorte en donde se inscribe el sujeto). La cantidad neta calculada de umeclidinio que se aplicó en el área de superficie de 40 cm² es 3.05 mg.

25

Concentraciones predichas con respecto al límite de cuantificación

- La figura 4 muestra el perfil farmacocinético predicho de umeclidinio después de la administración dérmica de 165 mg de una solución de bromuro de umeclidinio al 2.2 % p/p (1.85% p/p de catión de umeclidinio) durante 8 horas, en un área de superficie de 40 cm² en la axila. Estas predicciones se basaron en un modelo farmacocinético de la población de dosificación intravenosa y se asumió que la absorción de la piel después de la cinética del orden cero con un flujo de piel en estado estable *in vivo* fue 3-, 10-, o 100-veces más alto que el flujo de piel en estado estable *in vitro*.

35

Aunque las simulaciones predicen que las concentraciones estarán por arriba de la

espectroscopia de masa acelerada calculada (AMS) el límite inferior de cuantificación (LLOQ) de ~0.38 pg/mL durante aproximadamente 16-44 horas (no precisamente la vida media de fase terminal 3-5x después de la dosis inhalada), se esperó que fuera aceptable para caracterizar de manera adecuada el área bajo la curva, la vida media evidente, las concentraciones máximas y la $T_{m\acute{a}x}$ de umeclidinio.

El umeclidinio se ha tolerado bien durante la escala de exposición ($C_{m\acute{a}x}$ y AUC (0- τ)) observada después de la inhalación de hasta 0.5 mg (que es una dosis supra-terapéutica en el estudio de QT) una vez al día. El Cuadro 5 que se presenta a continuación presenta las probabilidades de que la $C_{m\acute{a}x}$ y AUC (0- ∞) después de la administración axilar exceda la $C_{m\acute{a}x}$ y AUC (0- τ) que se observa después de las dosis una vez al día de 0.5 mg supra-terapéuticas inhaladas. Estos resultados muestran que la probabilidad de exceder la $C_{m\acute{a}x}$ o AUC (0- τ) es menor que 0.1% incluso cuando el flujo *in vivo* se asume para ser 100-veces mayor que el flujo *in vitro*.

CUADRO 5

Probabilidad de que $C_{m\acute{a}x}$ o AUC (0- ∞) después de la administración tópica a la axila de una solución que comprende 2.2 % p/p de bromuro de umeclidinio (1.85% p/p de catión de umeclidinio) exceda la $C_{m\acute{a}x}$ o AUC(0- τ) que se observa después de las 10 dosis diarias de 0.5 mg de umeclidinio administrado por inhalación

Suposición de que el flujo in-vivo=	Probabilidad de que:			
	$C_{m\acute{a}x}$ (Dérmica) > $C_{m\acute{a}x}$ (Inhalada)	Media $C_{m\acute{a}x}$ (Dérmica) > Media $C_{m\acute{a}x}$ (Inhalada)	AUC(0- ∞) (dérmica) > AUC(0- τ) (inhalada)	Media AUC(0- ∞) (dérmica) > AUC(0- τ) (inhalada)
flujo 3 x in-vitro	< 0.1%			
flujo 10 x in-vitro				
flujo 100 x in-vitro	<0.1%	<0.1%	<0.1%	5.9%

Una vez que se completan las cohortes, se realizarán nuevas simulaciones para calcular la exposición después de la administración palmar (ocluida y no ocluida), asumiendo que la diferencia en la exposición entre la palma y la axila es proporcional a la diferencia en el número de capas del *estrato córneo*. Cuando los datos están disponibles de las 4 cohortes, el flujo de piel *in vivo* se calculará para la administración axilar y palmar con y sin oclusión, si es posible.

Diseño del estudio

Un estudio de centro único, de una sola dosis, de etiqueta abierta para caracterizar la farmacocinética, seguridad y capacidad de tolerancia de la solución de bromuro de umeclidinio

tópicamente aplicada después de la administración a la axila o la palma de sujetos machos saludables se desarrolla, con tres cohortes (A, B y D) realizadas hasta hoy. Hasta cuatro cohortes se inscribieron (Cohorte A: axila no ocluida; Cohorte B: axila ocluida; Cohorte C: palma no ocluida; Cohorte D: palma ocluida). Seis sujetos tuvieron que ser dosificados en cada cohorte y completaron los procedimientos del estudio.

En el día de dosificación, los sujetos recibirán el fármaco del estudio aplicado a la axila o la palma. Cada sujeto solo recibirá una sola dosis del fármaco del estudio que se aplicará al sitio de prueba y permanecerá en el sitio de aplicación durante 8 horas. Las muestras de sangre en serie se recolectarán a través del tratamiento. Un análisis temporal utilizando simulaciones se realizará después de cada cohorte para determinar la probabilidad de exceder la cubierta de seguridad para $C_{m\acute{a}x}$ o AUC y la probabilidad de obtener concentraciones cuantificables suficientes para determinar la vida media en las cohortes subsiguientes. Debido a que las simulaciones basadas en los datos de la Cohorte A o Cohorte B sugirieron que las concentraciones después de la aplicación a la palma no ocluida no serían cuantificables, la dosis se aplicó solo a la Cohorte D (palma ocluida), y la Cohorte C (palma no ocluida) no se realizó.

Resultados preliminares de las Cohortes A, B y C

Después de la administración a la axila no ocluida (Cohorte A), la dosis porcentual media (rango) recuperada de la superficie de la piel al final del periodo de aplicación de 8 horas fue de 80.6% (77.7-84.1%). La mayor parte de los sujetos tuvieron concentraciones de plasma no cuantificables o perfiles incompletos. Un sujeto tuvo concentraciones de plasma cuantificables hasta 72 horas después de la dosis, seguido por concentraciones de plasma no cuantificables en la visita de seguimiento es decir 10-14 días después de la dosis. Ya que el umeclidinio se conoce por tener una farmacocinética *flip-flop* (es decir, farmacocinética relacionada con la velocidad de absorción), estos resultados indican que el umeclidinio aún se absorbe por lo menos 72 horas después de la administración de una sola dosis, pero no en los días 10 a 14 (por ejemplo, se desconoce la absorción entre los 3 y 10 días). El tiempo medio para la concentración de plasma máxima ($C_{m\acute{a}x}$) fue de 13 horas (rango: 12h – 30h). La media (CV%) $C_{m\acute{a}x}$ fue 2.33 pg/mL (144%). Debido a la gran cantidad de concentraciones de plasma por debajo del límite de cuantificación (BLQ) en la fase de distribución y eliminación, el cálculo de la vida media de eliminación terminal ($t_{1/2}$) y el área bajo la curva de concentración de plasma -tiempo de cero al infinito ($AUC(0-\infty)$) no fue posible en la mayor parte de los sujetos.

Después de la administración a la axila ocluida (Cohorte B), la dosis porcentual media (rango) recuperada de la superficie de la piel fue de 75.4% (69.2%-81.7%). Las muestras fueron cuantificables hasta 16-72 horas después de la dosis, con perfiles adecuados en 5 de 6

sujetos. El tiempo medio para la concentración máxima fue de 13 horas (rango: 2h-24h). La media (CV%) $C_{\text{máx}}$ fue 7.92 mg/mL (122%). La relación de $C_{\text{máx}}$ en la axila ocluida a la axila no ocluida promedió 9.1 veces (rango 2- a 33.6-veces). Debido a la alta variabilidad o concentraciones de BLQ en la fase de eliminación terminal, el cálculo de $t_{1/2}$ y AUC ($0-\infty$) fue posible en solo dos sujetos.

5 Como con la axila no ocluida, los perfiles de concentración de plasma-tiempo de algunos sujetos sugieren que el fármaco aún se absorbe por 72 horas pero no a los 10 a 14 días posteriores al tratamiento. De este modo, la dosificación una vez al día puede no ser necesaria, y la dosificación tan frecuentemente como una vez a la semana puede ser posible, dependiendo de las futuras simulaciones.

10 Después de la administración a la palma ocluida (Cohorte D), la dosis porcentual media (rango) recuperada de la superficie de la piel fue de 52.5% (45.6%-59.9%). No hubo concentraciones cuantificables de plasma.

Población del modelo farmacocinético

15 Los datos de la concentración de umeclidinio-tiempo después de la administración dérmica a la axila ocluida se combinaron con datos de concentración-tiempo después de una infusión IV de 30 minutos de 65 mcg. El conjunto de datos farmacocinéticos combinados se describen mejor por medio de un modelo farmacocinético de población de dos compartimientos (PopPK), con eliminación de primer orden del compartimiento central y dos procedimientos de absorción
20 secuenciales: un procedimiento de orden cero seguido por un procedimiento de primer orden con un tiempo de retraso (Figura 5). Los parámetros del modelo PopPK de la media calculada (error estándar relativo [RSE%]) se muestran en el Cuadro 6. La biodisponibilidad de plasma absoluta calculada después de la administración a la axila ocluida fue 0.19% (55.3%). Del fármaco que estuvo disponible de manera sistémica, 9.70% (66.7%) se absorbió a través del procedimiento de
25 orden cero.

CUADRO 6

Valores del parámetro del modelo farmacocinético de población que describe los datos de plasma combinados después de IV y la administración dérmica a la axila ocluida

5	Parámetro		Media (% de RSE)	Variabilidad inter-individual
	V1 (mL)	Volumen del compartimiento central	7726 (17.6%)	45.4%
	CL (mL/h)	Depuración por eliminación	45241 (23.6%)	100%
10	V2 (mL)	Volumen del compartimiento periférico	261058 (57.3%)	
	CL2 (mL/h)	Depuración intercompartimental	39376 (26.0%)	92.5%
15	Ka	Constante de la velocidad de absorción de primer orden	0.094 (54.1%)	94.9%
20	F1	Fracción del fármaco biodisponible absorbido a través de un procedimiento de orden cero.	0.097 (66.7%)	
25	F	Biodisponibilidad de plasma absoluta después de la administración a la axila ocluida	0.0019 (55.3%)	
	Desfase temporal (hr)	Lapso de tiempo para el procedimiento de absorción de primer orden	8.61 (15.3%)	169%
30	Cálculo de la velocidad del orden cero = Dosis F1*F*/desfase temporal = 1.6 ng/h/cm ² , rango: 0.05 – 45.9 ng/h/cm ²			
	Error residual 34.4%			
	AIC = 1274			

RSE% = el error estándar relativo calculado como error estándar/ cálculo final del parámetro *100. AIC = Criterio de información de Akaike.

Concentraciones predichas de plasma después de administración de dosis repetida

El modelo de PopPK se utilizó para simular los perfiles de concentración de plasma-tiempo después de dosis una vez al día repetidas (QD) a la axila ocluida durante 15 días (Figura 6) o dosis una vez a la semana repetidas a la axila ocluida durante 15 semanas (Figura 7). Las simulaciones se realizaron asumiendo 1) 170 mg ($\pm 20\%$ CV) de la formulación al 1.85% (p/p) se aplicaron a cada una de las axilas; 2) la formulación se aplicó a machos y hembras; 3) los tamaños de las axilas de los machos y hembras se basaron en las mediciones de las axilas como se describe en Cowan-Ellsberry C et al., *Regul Toxicol Pharmacol* 2008; 52: 46-52. Los datos en el Cuadro 6 representan el parámetro farmacocinético en el Día 15 determinado por el análisis no compartimental (NCA) de los perfiles de concentración de plasma-tiempo simulados después de las 15 dosis QD a la axila ocluida.

CUADRO 7

Parámetros farmacocinéticos en el día 15 determinados por el análisis NCA de los perfiles de concentración de plasma-tiempo simulados después de las 15 dosis QD a la axila ocluida^a. Los parámetros de PK se calcularon asumiendo un límite inferior de cuantificación de 0.348 pg/ml

Nombre del parámetro (Unidad)	Valor
Relación de acumulación	1.28 (1.00-3.41)
C _{máx} (pg/mL)	30.5 (146) [2.49 – 396]
AUC ₂₄ (h*pg/mL)	251 (153) [20.7 – 3970]
AUC _{inf} (h*pg/mL)	396 (226) [22.4 – 16873]
t _{1/2} (h)	11 (3.30 – 48.0)

^aLos datos representan las valores de la media geométrica (coeficiente geométrico de variación [en por ciento]) [rango] para todos los parámetros excepto la relación de acumulación y la vida media, que se representan como la media (90% de intervalo de confianza). AUC_{tau}, área bajo el perfil de tiempo y concentración de plasma de la predosis a 24 h; AUC_{inf}, área bajo el perfil de tiempo y concentración de plasma de la predosis al infinito; C_{máx}, concentración máxima; t_{1/2}, vida media

Los datos en el Cuadro 8 representan los parámetros farmacocinéticos después de la última dosis después de las 15 dosis semanales a la axila ocluida, que se determina por el análisis no compartimental de los perfiles de concentración de plasma-tiempo simulados.

CUADRO 8

Parámetros farmacocinéticos (día de la última dosificación) que se determinan por el análisis NCA de los perfiles de concentración de plasma-tiempo simulados después de las 15 dosis semanales a la axila ocluida^a. Los parámetros se calcularon asumiendo un límite inferior de cuantificación de 0.348 pg/ml

Nombre del parámetro (Unidad)	Valor
Relación de acumulación	1.00 (1.00 – 1.09)
C _{máx} (pg/mL)	25 (143) [2.24 – 349]
AUC ₂₄ (h*pg/mL)	306 (163) [17.3 – 227]
AUC _{inf} (h*pg/mL)	329 (181) [21.0 – 3940]
t _{1/2} (h)	10.5 (3.07 – 45.6)

^aLos datos representan las valores de la media geométrica (coeficiente geométrico de variación [en por ciento]) [rango] para todos los parámetros excepto la relación de acumulación y la vida media, que se representan como la media (90% de intervalo de confianza). AUC_{tau}, área bajo el perfil de tiempo y concentración de plasma de la predosis a 24 h; AUC_{inf}, área bajo el perfil de tiempo y concentración de plasma de la predosis al infinito; C_{máx}, concentración máxima; t_{1/2}, vida media.

La probabilidad de que la exposición después de las dosis diarias o semanales de la administración axilar de umeclidinio no exceda la C_{máx} y AUC (0-τ) que se observa después de las dosis una vez al día de 0.5 mg supra-terapéuticas inhaladas es menor que 2.4%.

Ocupación del receptor predicho en la dermis después de la administración dérmica en estado estable

Un modelo de simulación semi-mecánico se construye para calcular el % de ocupación del receptor en la dermis. Un método es utilizar un modelo de simulación que consiste en un compartimiento de la "dermis", un compartimiento periférico y central sistémico con eliminación de primer orden del compartimiento central y una velocidad de absorción de orden cero de la superficie de la piel a la dermis. La velocidad de difusión dentro de la dermis a los capilares se calcula con base en la velocidad de difusión de las moléculas chicas en los tejidos (0.162 cm/h), y la distancia promedio a los capilares asumiendo que es de aproximadamente 37.5 μm. La ocupación del receptor se modela con las constantes de asociación/disociación de receptor-fármaco y una relación determinada por K_i (0.062 nM).

Los resultados de simulación deben predecir un % de la ocupación del receptor en la piel en estado estable de 20-100%.

Todas las publicaciones, incluyendo pero no limitándose a patentes y solicitudes de patente, citadas en esta especificación son incorporadas en la presente por referencia por referencia como si cada publicación individual estuviera específica e individualmente indicada como siendo incorporada como referencia en la presente como completamente expuesta.

- 5 La descripción anterior describe completamente la invención incluyendo modalidades preferidas de la misma. Las modificaciones y mejoras de las modalidades específicamente descritas en este documento están dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones. Sin elaboración adicional, se cree que el experto en la técnica puede, usando la descripción anterior, utilizar la presente descripción en toda su extensión. Por lo tanto, los siguientes Ejemplos están contruidos
- 10 como meramente ilustrativos y no como una limitación del alcance de la presente invención. Las modalidades de la presente descripción en las que una propiedad o privilegio exclusivos son reclamadas como sigue.

NOVEDAD DE LA INVENCION

REIVINDICACIONES

5 1.- El compuesto 4-[Hidroxi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano y un anión farmacéuticamente aceptable del mismo (Umeclidinio) para usarse en el tratamiento tópico o profilaxis de sudoración excesiva.

2.- El compuesto para usarse de conformidad con la reivindicación 1, en donde el anión farmacéuticamente aceptable se selecciona de cloruro, bromuro, yoduro, hidróxido, sulfato, 10 nitrato, fosfato, acetato, trifluoroacetato, fumarato, citrato, tartrato, oxalato, succinato, mandelato, metansulfonato y p-toluensulfonato.

3.- El compuesto para usarse de conformidad con la reivindicación 1 o 2, en donde el anión farmacéuticamente aceptable es bromuro.

4.- El compuesto para usarse de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 15 1 a 3, en donde el 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano y un anión farmacéuticamente aceptable del mismo está presente en una cantidad de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 10% en peso aplicados a un máximo de 20% de BSA.

5.- El compuesto para usarse de conformidad con las reivindicaciones 1 a 3, en donde el 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano y un anión 20 farmacéuticamente aceptable del mismo está presente en una cantidad con una dosis de 0.01 a 10,000 mg.

6.- El compuesto para usarse de conformidad con la reivindicación 4 o 5, en donde la dosis individual aplicada al área afectada es de aproximadamente 0.37 a aproximadamente 31.6 mg/dosis de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano y un 25 anión farmacéuticamente aceptable del mismo (equivalente a 0.44 a 38 mg/dosis de bromuro de umeclidinio).

7.- El compuesto para usarse de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el umeclidinio produce un nivel de plasma sistémico máximo de menos de 1607 pcg/mL en estado estable.

8.- El compuesto para usarse de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 30 anteriores, en donde el umeclidinio produce un AUC(0-tau) sistémico en estado estable de menos de 2541 hr *pcg/mL.

9.- El compuesto para usarse de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el compuesto se formula como un medicamento para administración tópica 35 directamente a una región afectada del paciente humano.

10.- El compuesto para usarse de conformidad con la reivindicación 9, en donde el medicamento se formula en una forma de dosis unitaria.

11.- El compuesto para usarse de conformidad con la reivindicación 9 o 10, en donde el medicamento está en forma de una solución, un gel, una crema, un ungüento, una loción,
5 un aerosol, un rociador en aerosol o una espuma en aerosol.

12.- El compuesto para usarse de conformidad con las reivindicaciones 9 a 11, en donde el medicamento se aplica al (a las) área (áreas) afectada (s) dos veces al día, una vez al día, una vez cada dos días, tres veces a la semana, dos veces a la semana o una vez a la semana.

13.- El compuesto para usarse de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones
10 1 a 12, en donde la sudoración excesiva es hiperhidrosis.

14.- Una composición farmacéutica para administración tópica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano y un anión farmacéuticamente aceptable del mismo (umeclicidinio), y por lo menos un solvente farmacéuticamente aceptable.

15 15.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 14, caracterizada además porque la composición tiene un flujo de piel de por lo menos 0. 2 ng/cm²/hora medido *in vitro* utilizando piel abdominal de humano *ex vivo*.

16 16.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 14 o 15, caracterizada además porque el solvente comprende una mezcla de agua y por lo menos un solvente orgánico miscible en agua.
20

17.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 16, caracterizada además porque el agua está presente en una cantidad de aproximadamente 5% a aproximadamente 55% en peso y el solvente orgánico miscible en agua está presente en una cantidad de aproximadamente 45% a aproximadamente 90% en peso, con base en el peso total de
25 la composición.

18.- La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 14 a 17, caracterizada además porque el solvente orgánico miscible en agua es un alcohol seleccionado del grupo que consiste en alcohol metílico, alcohol etílico, alcohol isopropílico, alcohol n-propílico, alcohol isobutílico, alcohol n-butílico, alcohol t-butílico, alcohol bencílico, alcohol tetrahidrofurfurílico, butilen glicol, dietilen glicol, éter monoetílico de dietilen glicol, dipropilen glicol,
30 etilen glicol, etil hexanodiol, etilen glicol, 1,2-hexanodiol, hexilen glicol, pentilen glicol, propanodiol, propilen glicol, y sus mezclas.

19.- La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 16 a 18, caracterizada además porque el solvente orgánico miscible en agua
35 comprende una mezcla de éter monoetílico de dietilen glicol y propilen glicol.

20.- La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 14 a 19, caracterizada además porque comprende adicionalmente un mejorador de penetración.

21.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 18, caracterizada además porque el mejorador de penetración y por lo menos un solvente miscible en agua son los mismos.

22.- La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 14 a 19, caracterizada además porque la composición es una solución.

23.- La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 14 a 19, caracterizada además porque la composición es un gel.

24.- Una composición farmacéutica tópica que comprende: a) umeclidinio presente en una cantidad de aproximadamente 0.5% a aproximadamente 5% en peso; b) agua en una cantidad de aproximadamente 5% a aproximadamente 55% en peso; y c) por lo menos un solvente orgánico miscible en agua en una cantidad de aproximadamente 45% a aproximadamente 90% en peso, en donde todos los % se basan en el peso total de la composición.

25.- Una composición farmacéutica tópica que comprende: a) umeclidinio presente en una cantidad de aproximadamente 0.5% a aproximadamente 5% en peso; b) agua en una cantidad de aproximadamente 5% a aproximadamente 25% en peso; y c) por lo menos un solvente orgánico miscible en agua en una cantidad de aproximadamente 70% a aproximadamente 90% en peso, que es una mezcla que comprende éter monoetílico de dietilen glicol y propilen glicol, en donde todos los % se basan en el peso total de la composición.

26.- Un método para reducir o prevenir la transpiración que comprende aplicar a la piel de un humano una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano, y un anión farmacéuticamente aceptable del mismo (umeclidinio), y un portador farmacéuticamente aceptable del mismo.

27.- Un método para tratar hiperhidrosis en un humano en necesidad del mismo, que comprende aplicar a la piel de dicho humano una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano, y un anión farmacéuticamente aceptable del mismo (umeclidinio), y un portador farmacéuticamente aceptable del mismo.

28.- Un método para tratar o reducir al mínimo o prevenir olores no deseables relacionados con las glándulas sudoríparas de humano, y la piel en un humano en necesidad del mismo, que comprende aplicar a la piel de dicho humano una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-

azoniabicyclo[2.2.2]octano, y un anión farmacéuticamente aceptable del mismo (umeclidinio), y un portador farmacéuticamente aceptable del mismo.

29. Un método para la profilaxis o tratamiento de sudoración excesiva o hiperhidrosis que comprende administrar ya sea secuencialmente o simultáneamente, a un paciente en necesidad del mismo, una cantidad terapéuticamente efectiva de un primer agente terapéutico que es 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano y un anión farmacéuticamente aceptable del mismo (umeclidinio), y por lo menos otro agente terapéutico.

30.- El método de conformidad con la reivindicación 27, caracterizado además porque el umeclidinio y el por lo menos otro agente terapéutico se administran en el mismo producto farmacéutico.

31.- Una composición farmacéutica para administración tópica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de umeclidinio, y un solvente farmacéuticamente aceptable, en donde la composición produce un nivel de plasma máximo de umeclidinio en etapa estable de menos de 1607 pcg/mL.

32.- Una composición farmacéutica para administración tópica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de umeclidinio, y un solvente farmacéuticamente aceptable, en donde la composición produce un AUC(0-tau) en estado estable de menos de 2541 hr *pcg/mL.

33.- Una composición farmacéutica para administración tópica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de umeclidinio, y un solvente farmacéuticamente aceptable, en donde la composición produce un nivel de plasma máximo de umeclidinio menor que 1607 pcg/mL y un AUC(0-tau) en estado estable de menos de 2541 hr *pcg/mL.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención contempla 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano y un anión farmacéuticamente aceptable del mismo para usarse en el
5 tratamiento tópico o profilaxis de sudoración excesiva, y composiciones que contienen estos ingredientes.



(51) International Patent Classification:

A61K 31/439 (2006.01) *A61Q 15/00* (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/IB2014/063564

(22) International Filing Date:

30 July 2014 (30.07.2014)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

61/859,947	30 July 2013 (30.07.2013)	US
61/952,238	13 March 2014 (13.03.2014)	US
62/021,878	8 July 2014 (08.07.2014)	US

(71) Applicant: **GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY DEVELOPMENT LIMITED** [GB/GB];
980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS (GB).

(72) Inventors: **PENE-DUMITRESCU, Teodora X.**; Five Moore Drive, Research Triangle Park, North Carolina 27709 (US). **HUSSEY, Elizabeth K.**; Five Moore Drive, Research Triangle Park, North Carolina 27709 (US). **LARM, Maria Graziella**; 8 Macro Court, Rowville, Victoria 3178 (AU). **LENN, Jon**; Five Moore Drive, Research Triangle Park, North Carolina 27709 (US). **LOUPENOK, Leon**; 8 Macro Court, Rowville, Victoria 3178 (AU). **LUKE, Michael R.**; 8 Macro Court, Rowville, Victoria 3178 (AU). **SANTOS, Leandro L.**; Five Moore Drive, Research Triangle Park, North Carolina 27709 (US). **SCHMITH, Virginia D.**; Five Moore Drive, Research Triangle Park, North Carolina 27709 (US).

(81) Designated States (*unless otherwise indicated, for every kind of national protection available*): AE, AG, AL, AM,

AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (*unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

- *as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))*
- *as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))*
- *of inventorship (Rule 4.17(iv))*

Published:

- *with international search report (Art. 21(3))*
- *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments (Rule 48.2(h))*

(54) Title: TOPICAL COMPOSITIONS FOR TREATMENT OF EXCESSIVE SWEATING AND METHODS OF USE THEREOF

(57) Abstract: The present invention provides for 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-{2- [(phenylmethyl)oxy]ethyl}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane and a pharmaceutically acceptable anion thereof for use in the topical treatment or prophylaxis of excessive sweating, and compositions containing these ingredients.



WO 2015/015446 A1

TOPICAL COMPOSITIONS FOR TREATMENT OF EXCESSIVE SWEATING AND METHODS OF USE THEREOF

FIELD OF THE DISCLOSURE

This disclosure relates to topical pharmaceutical compositions for use in the treatment of excessive sweating and methods of use thereof.

BACKGROUND OF THE DISCLOSURE

Hyperhidrosis, a condition that affects approximately 3.0% of the US population, is defined as excessive sweating beyond what is physiologically required to maintain normal thermal regulation of the body [Strutton et al., *J Am Acad Dermatol*. 2004; 51:241-248]. Primary hyperhidrosis (excessive sweating without an alternative explanation) is focal (localized), and can affect the axilla (underarm), palms, soles of the feet, face, groin, trunk and thighs. Secondary hyperhidrosis can be either focal or generalized (entire body) and results from any number of medical conditions, including endocrine, metabolic, neurologic and cardiovascular disorders, and from medication use.

As noted, the most active regions of perspiration include the hands, feet, armpits and groin areas. Focal hyperhidrosis is when the excessive sweating is localized, e.g. it affects a specific area such as palmoplantar hyperhidrosis (also known as acrohyperhidrosis), which is the symptomatic sweating of primarily the hands (palms) and/or feet (soles). Generalized hyperhidrosis is the excessive sweating of the entire body.

Hyperhidrosis can have a debilitating effect on a patient's quality of life. Excessive sweating of the armpits, hands, feet or face can result in substantial impairment for the patient, including limitations in work, social interaction, physical activity and leisure, as well as emotional and psychological distress [Strutton et al., *supra*, 2004].

Hyperhidrosis is associated with the excessive functioning of the sympathetic nervous system, specifically the thoracic sympathetic ganglion chain that controls the sweat glands, with acetylcholine acting as the major neurotransmitter. Acetylcholine release from the sympathetic nerves stimulates postsynaptic muscarinic receptors present in the basolateral membrane of the eccrine gland cells, resulting in secretion of sweat to the skin surface. All of the 5 subtypes of muscarinic receptors have been identified in different anatomical locations of the human eccrine glands [Kurzen et al., *J Invest Dermatol* 2004; 123:937-949]. More specifically, myoepithelial cells express all of the 5 subtypes of muscarinic

receptors, acinar cells express M1 (weakly), M3 and M4, while the sweat duct epithelium expresses M1 (weakly), M3, M4, and M5 subtypes.

Hyperhidrosis may be congenital or be an acquired trait. Hyperhidrosis may be categorized as being the result of an underlying health condition, or one with no apparent cause, such as in primary idiopathic hyperhidrosis. Secondary hyperhidrosis is generally referred to when a person sweats too much because of an underlying health condition, such as obesity, gout, menopause, a tumor, mercury poisoning, diabetes mellitus, psychiatric disorders or hyperthyroidism (overactive thyroid gland). It can also be caused by some medications. Generalized hyperhidrosis is more common among patients with secondary hyperhidrosis.

Treatment options for hyperhidrosis include topical aluminium chloride hexahydrate, tap water iontophoresis, intradermal injections of botulinum toxin type A (BTX-A), systemic anticholinergics, and endoscopic transthoracic sympathectomy. However, the usefulness of these treatments is limited. For example, topical aluminium chloride hexahydrate has limited efficacy and produces skin irritation at higher doses [Goh et al., *Int J Dermatol.* 1990; 29: 368-70 and Holze et al., *Dermatologica* 1987; 175: 126-135]; iontophoresis is a time consuming treatment [Karakoc, et al., *Int J Dermatol.* 2002; 41: 602-605 and Reinauer et al., *Br J Dermatol* 1993; 129: 166-169]; oral anticholinergics have substantial side effects (e.g., blurred vision, tachycardia, dry mouth, urinary retention, and constipation) [Bajaj et al., *Br J Dermatol.*, 2007; 157: 118-121 and Gee et al., *Thorac Surg Clin* 2008; 18: 141-155]; BTX-A injections are associated with high cost, pain, muscular weakness, and slow onset of effect; and surgical procedures are associated with compensatory sweating and complications [Connolly et al., *Am J Clin Dermatol* 2003; 4: 681-697].

Topical anticholinergic agents can also potentially be used for the treatment of hyperhidrosis. For example, glycopyrrolate, a muscarinic anticholinergic agent, has been investigated and reported to be effective as a topical therapy in managing hyperhidrosis since 1978 [Hays et al. *Laryngoscope* 1978; 88: 1796-1824; May et al., *Head Neck* 1989; 11: 85-89; Shaw et al., *Diabetologia* 1997; 40: 299-301 and Kim et al., *Yonsei Med J* 2003; 44: 579-582].

Other topical products for use in the treatment of hyperhidrosis include formaldehyde, potassium permanganate, glutaraldehyde and methenamine solution.

US Patent No. 6,433,003 describes methods for treating hyperhidrosis in humans by the topical administration of glycopyrrolate. US Patent Nos. 5,730,964 and 5,512,555 describe methods of treating sweat related conditions with 5-alpha-reductase inhibitors, such as finasteride, epristeride and cholestan-3-one, alone or in combination with other active agents to treat conditions such as apocrine gland sweating, hyperhidrosis and hidradenitis suppurativa.

US Patent No. 4,885,282 describes a method for the treatment of hyperhidrosis, ichthyosis or wrinkling, comprising applying to the affected area a compound selected from the group consisting of mono- and dicarboxylic acids having from 4 to 18 carbon atoms, a mercapto derivative thereof, a salt thereof, or an ester thereof.

US Patent Application No. 2005/0196414 describes a method of preventing or reducing symptoms associated with subjective or clinical hyperhidrosis, by topically applying a botulinum toxin to the skin or epithelium of a subject.

US Patent Application No. 2004/0192754 describes compounds that can ameliorate symptoms of idiopathic hyperhidrosis and associated conditions, such as 5-HT_{2C} receptor antagonists (i.e., ketanserin, ritanserin, mianserin, mesulergine, cyproheptadine, fluoxetine, mirtazapine, olanzapine and ziprasidone) and 5-HT_{2C} receptor modulators (i.e., inverse agonists, partial agonists and allosteric modulators).

To date, no topical anticholinergic agents have achieved regulatory approval for the treatment of focal hyperhidrosis. Thus, the identification of potent, pan-active antagonists of muscarinic acetylcholine receptors that can be delivered directly to the sweat glands in both axilla and palm (which has a higher number of stratum corneum layers that might present higher barrier properties [Ya-Xian et al., *Arch Dermatol Res* 1999; 291: 555-559]) via topical dermal administration remains an unmet medical need. The present disclosure is believed to meet such needs by providing a pharmaceutical composition for the treatment of excessive sweating and/or hyperhidrosis in a patient.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

Figure 1 illustrates the cumulative amount of umeclidinium (ng) delivered into the receiving fluid. Time points collected hourly, from 0 to 24 hours. Time points represent

the average of $12 \leq n \leq 17$ replicates (4 skin donors). Error bars represent the standard error of the mean (SEM).

Figure 2 illustrates the distribution of palm and axilla size in adult males based on palm and axilla measurements [Agarwal P. Sahu S. *Indian Journal of Plastic Surgery* 2010; 43: 49-53 and Cowan-Ellsberry C et al., *Regul Toxicol Pharmacol* 2008; 52: 46-52].

Figure 3 illustrates the individual and combined distributions of the amount of formulation (g) applied using: 1) deodorants with clicks; 2) deodorants with turn knobs; and 3) invisible stick deodorants.

Figure 4 illustrates the predicted pharmacokinetic profile of umeclidinium following topical administration of 165 mg of a 2.2% umeclidinium bromide (1.85 % w/w umeclidinium cation) solution to the axilla (surface area of 40 cm^2) for 8 hours.

Figure 5 illustrates the population pharmacokinetic model structure describing the plasma concentrations following administration of umeclidinium either directly to the occluded axilla or as an intravenous bolus dose.

Figure 6 illustrates simulated mean and 90% confidence interval of concentration time profiles following repeated once daily doses of umeclidinium applied to both axillas for 15 days.

Figure 7 illustrates simulated mean and 90% confidence interval of concentration time profiles following repeated once weekly doses of umeclidinium applied to both axillas for 15 weeks.

Figure 8 illustrates the cumulative amount of umeclidinium (ng) delivered into the receiving fluid. Time points collected hourly, from 0 to 24 hours. Time points represent the average of $20 \leq n \leq 25$ replicates (3 skin donors). Error bars represent the standard error of the mean (SEM).

SUMMARY OF THE DISCLOSURE

The present disclosure provides for the use of umeclidinium for treating any condition involving or promoting excessive sweating, typically involving the whole body, including

hyperthyroidism or similar endocrine disorders, obesity and menopause. Thus, the treatment reduces or minimizes excessive sweating from what would naturally occur. Umeclidinium is suitable for treating, ameliorating or reducing perspiration, especially excessive sweating such as hyperhidrosis including palmar hyperhidrosis, axillary hyperhidrosis, plantar hyperhidrosis, hyperhidrosis of the trunk and/or the thighs, or the groin, and facial hyperhidrosis, and any combination of them. Suitably, the administration does not exceed 20% of the body surface area for one application, depending on the dose utilized.

Suitably, the treatment is for primary focal hyperhidrosis. In another embodiment, the treatment is for use on the axilla, the palms and/or the soles. In still another embodiment, the treatment is for axial use. In yet another embodiment, the treatment is for palmar usage, and in yet another embodiment, the treatment is for soles of the feet.

In one embodiment, the present disclosure provides for the novel use of umeclidinium for the topical treatment or prophylaxis of excessive sweating.

In another embodiment, the present disclosure provides a method for the treatment or prophylaxis of excessive sweating in a patient in need thereof with the method comprising administering a therapeutically effective amount of umeclidinium to the skin of the patient.

In yet another embodiment, the present disclosure provides a method for the treatment or prophylaxis of excessive sweating in a patient in need thereof with the method comprising administering a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of umeclidinium and a pharmaceutically acceptable carrier to the skin of the patient. In one embodiment the a pharmaceutically acceptable carrier is a pharmaceutically acceptable solvent.

It is understood that the current clinical literature appears to conflict as to whether hyperhidrosis results in excessive sweating or whether excessive sweating is a species of hyperhidrosis, nonetheless the treatment of this disclosure addresses all excessive sweating and odors associated therewith or derived therefrom.

In a further embodiment, the present disclosure provides for the use of umeclidinium in the manufacture of a medicament for the topical treatment or prophylaxis of excessive sweating in a patient in need thereof.

Another embodiment of the present disclosure is 4-[Hydroxy(diphenyl)methyl]-1-{2-[(phenylmethyl)oxy]ethyl}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane and a pharmaceutically acceptable anion thereof (Umeclidinium) for use in the topical treatment or prophylaxis of excessive sweating. In one embodiment, the pharmaceutically acceptable anion is bromide.

Another embodiment of the present disclosure is a method for the treatment or prophylaxis of excessive sweating with the method comprising administering to a patient in need thereof, a first therapeutic agent that is umeclidinium and at least one other therapeutic agent. The administration can be simultaneous, or as successive administration of the first therapeutic agent and at least one other therapeutic agent (in any order). Suitably the second therapeutic agent is also administered topically. In one embodiment, the umeclidinium and the at least one other therapeutic agent are administered in the same pharmaceutical product.

In a further embodiment, the present disclosure provides a topical pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of umeclidinium, and at least one pharmaceutically acceptable solvent.

In an embodiment, the present disclosure provides a topical pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of umeclidinium, and at least one pharmaceutically acceptable solvent, and wherein the composition when applied topically to human skin, has a skin flux of at least $0.2 \text{ ng/cm}^2/\text{hour}$ measured *in vitro* using *ex vivo* human skin.

One embodiment of the present disclosure is a topical pharmaceutical composition comprising: a therapeutically effective amount of umeclidinium, at least one pharmaceutically acceptable solvent and a penetration enhancer.

One embodiment of the present disclosure is a topical pharmaceutical composition comprising: a therapeutically effective amount of umeclidinium; water, and a water miscible pharmaceutically acceptable solvent.

One embodiment of the present disclosure is a topical pharmaceutical composition comprising: a therapeutically effective amount of umeclidinium; water, a water miscible pharmaceutically acceptable solvent, and a penetration enhancer.

Another embodiment of the present disclosure is a topical pharmaceutical composition comprising: a therapeutically effective amount of umeclidinium; a pharmaceutically acceptable solvent, and optionally a chelating agent, a penetration enhancer, an antioxidant, a pH adjusting agent, and a gelling agent.

In one embodiment the composition is in the form of a solution, a gel, a cream, an ointment, a lotion, a spray, an aerosol spray or an aerosol foam. In another embodiment, the composition is a solution. In still another embodiment, the composition is a gel.

In one embodiment, the solvent comprises a mixture of water and a water miscible organic solvent. In another embodiment, the water is present in an amount from about 5% to about 55% by weight and the water miscible organic solvent is present in an amount from about 45% to about 90% by weight, based on the total weight of the composition.

Another embodiment of the present disclosure is a pharmaceutical composition for topical administration comprising a therapeutically effective amount of umeclidinium, and a pharmaceutically acceptable solvent, in which the composition produces an AUC(0-tau) at steady state of less than 2541 hr *pcg/mL.

Another embodiment of the present disclosure is a pharmaceutical composition for topical administration comprising a therapeutically effective amount of umeclidinium, and a pharmaceutically acceptable solvent, in which the composition produces a maximum plasma level of umeclidinium less than 1607 pcg/mL at steady state.

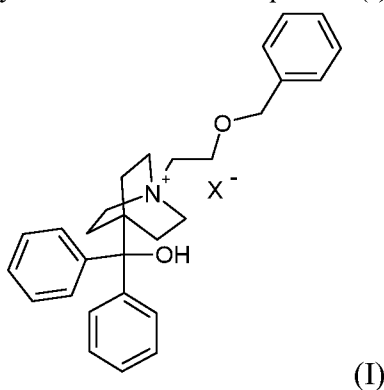
Another embodiment of the present disclosure is a pharmaceutical composition for topical administration comprising a therapeutically effective amount of umeclidinium, and a pharmaceutically acceptable solvent, in which the composition produces a maximum plasma level of umeclidinium less than 1607 pcg/mL, and an AUC(0-tau) at steady state of less than 2541 hr *pcg/mL.

In one embodiment, the umeclidinium composition is applied to the affected area(s) twice daily, once daily, once every second day, three times weekly, twice weekly or once weekly.

In one embodiment, the umeclidinium composition is applied in two phases to the affected area(s), by an initial dosing regimen which may be twice daily, or once daily, and then a maintenance phase which may be once every second day, three times weekly, twice weekly or once weekly.

DETAILED DESCRIPTION OF THE DISCLOSURE

Umeclidinium is represented by the formula of compound (I) below:



wherein X^- is a pharmaceutically acceptable anion.

One accepted chemical name of this structure is 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-{2-[(phenylmethyl)oxy]ethyl}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane, and a pharmaceutically acceptable anion.

Any suitable pharmaceutically acceptable anion of umeclidinium is acceptable for use in the invention. Suitably, the pharmaceutically acceptable anion is selected from chloride, bromide, iodide, hydroxide, sulfate, nitrate, phosphate, acetate, trifluoroacetate, fumarate, citrate, tartrate, oxalate, succinate, mandelate, methanesulfonate or p-toluenesulfonate.

For purposes herein, the term umeclidinium will generally appear without the terminology “and a pharmaceutically acceptable anion thereof” and represents inclusion of any suitable pharmaceutically acceptable anion. In some instances, such as for the purposes of calculating dosages, the umeclidinium cation (i.e. umeclidinium without the pharmaceutically acceptable anion) will be referred to herein.

However, if a particular pharmaceutically acceptable anion is contemplated, such as the bromide anion, the compound will be referred to as umeclidinium bromide. In another embodiment, if the pharmaceutically acceptable anion of umeclidinium is the iodide anion, the compound will be referred to as umeclidinium iodide. In yet another embodiment, if the pharmaceutically acceptable anion of umeclidinium is the chloride anion, the compound will be referred to as umeclidinium chloride, and so forth.

Umeclidinium is a potent long-acting pan-active muscarinic antagonist (LAMA). Notably, the compound has recently been approved by the FDA as a component of a fixed dose combination with vilanterol. The combination is known as Anoro™ Elipta®, which is an orally inhaled treatment for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The monotherapy has also been approved in Europe and the US as Incruse™ Elipta®.

Data available from the clinical development program of umeclidinium as inhalation therapy for COPD, have documented that umeclidinium is well tolerated following administration by several routes including oral, intravenous and oral inhalation. Data from these trials suggest that umeclidinium has “flip flop” pharmacokinetics (also referred to as absorption-rate limited pharmacokinetics), where the terminal phase after inhalation (and likely other routes excluding intravenous administration) represents the rate of absorption, not elimination.

The present disclosure provides for the novel use of umeclidinium for the topical treatment or prophylaxis of excessive sweating, which can be claimed as umeclidinium for use in the topical treatment or prophylaxis of excessive sweating or can be claimed as the use of umeclidinium in the manufacture of a medicament for the topical treatment or prophylaxis of excessive sweating.

The present disclosure also provides a method for the treatment or prophylaxis of excessive sweating in a patient in need thereof with the method comprising administering a therapeutically effective amount of umeclidinium to the skin of the patient.

The present disclosure provides for the treatment of any condition characterized by excessive sweating. In particular, the compounds and compositions of the present disclosure are suitable for treating, ameliorating or reducing hyperhidrosis. In an embodiment, the hyperhidrosis is selected from palmar hyperhidrosis, axillary

hyperhidrosis, plantar hyperhidrosis, hyperhidrosis of the trunk and/or the thighs, and facial hyperhidrosis, and a combination thereof.

In one embodiment, the hyperhidrosis is axillary hyperhidrosis. In another embodiment, the hyperhidrosis is palmar hyperhidrosis.

In another embodiment, the present disclosure is directed to a method for the treatment or prophylaxis of excessive sweating in a patient in need thereof with the method comprising administering, either simultaneously or sequentially, to the patient: (i) a topical pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of umeclidinium, and (ii) at least one other pharmaceutical composition, vehicle or ingredient. Suitably, the at least one other pharmaceutical composition is also administered topically.

In yet another embodiment, the present disclosure is directed to a method for the treatment of, or minimization of or prophylaxis of undesirable odors associated with human sweat glands and skin in a patient in need thereof with the method comprising administering a therapeutically effective amount of umeclidinium to the skin of the patient.

Additional dose calculations were performed under the assumption that the average amount of API applied was between $0.78 - 4.02 \text{ mg/cm}^2$ (or alternatively ul/cm^2) (based on the delivery characteristics of the device).

Suitably, a pharmaceutical composition comprising umeclidinium and a pharmaceutically acceptable solvent, is administered topically at a dose of from about 0.005 to about 10,000 mg/day, if necessary in divided doses, to at least one affected area. In another embodiment, the amount of umeclidinium is administered topically at a dose from about 0.005 to about 5000 mg daily. In another embodiment, the amount of umeclidinium is administered topically at a dose from about 0.005 to about 2500 mg daily. In another embodiment, the dose is from about 0.01 to about 2500 mg or about 0.01 to about 5000 mg daily.

In one embodiment, the compound in the pharmaceutical composition comprises umeclidinium bromide. In one embodiment, the composition can be presented for use in unit dose forms.

Where the treatment is to the axilla area, the total amount of umeclidinium administered topically in one dose is from about 0.02 to about 150 mg. Suitably, this administration is

once daily. In another embodiment, the amount of umeclidinium administered topically is from about 0.01 to about 100 mg in one dosage administration. In yet another embodiment, the amount of umeclidinium administered is from about 0.03 to about 50 mg in one dosage administration

In another embodiment, where the treatment is to the palms, the total amount of umeclidinium administered topically is from about 0.02 to about 400 mg, in one dosage administration. In another embodiment, the total amount of umeclidinium administered topically to the palms is from about 0.02 to about 250 mg, in one dosage administration. In another embodiment, the amount of umeclidinium administered is from about 0.03 to about 150 mg in one dosage administration.

In yet another embodiment, where the treatment is to both the axilla and the palms, the total amount of umeclidinium administered topically is from about 0.02 to about 600 mg,; or alternatively from about 0.03 to about 450 mg in one dosage administration. Suitably, the administration is once daily.

In another embodiment, the total amount of umeclidinium administered is from about 0.06 to about 300 mg. In another embodiment, the total amount of umeclidinium administered is from about 0.06 to about 200 mg per dosage administration.

In a further embodiment, the treatment is administered twice daily, to any affected area, the total amount of umeclidinium administered topically is from about 0.02 to about 1200 mg. In another embodiment, the total amount of umeclidinium administered is from about 0.03 to about 600 mg.

In another embodiment, the treatment is administered twice daily to both the axilla and the palms, and the total amount of umeclidinium administered topically daily is from about 0.02 to about 1200 mg. In another embodiment, the total amount of umeclidinium administered is from about 0.03 to about 600 mg daily.

In another embodiment, the treatment is administered twice daily to both the palms and the soles, the total amount of umeclidinium administered topically is from about 0.02 to about 1200 mg. In another embodiment, the amount of umeclidinium administered is from about 0.03 to about 600 mg daily.

In another embodiment, the treatment is administered twice daily to both the axilla and the soles, the total amount of umeclidinium administered topically is from about 0.02 to about 1200 mg. In another embodiment, the amount of umeclidinium administered is from about 0.03 to about 600 mg daily.

It is recognized that the additional administration of a dosage can be to the palms or soles, with or without additional treatment to the axilla or another body area.

In an embodiment, the dosing frequency to the affected area(s) can be twice daily, once daily, once every second day, three times weekly, twice weekly or once weekly, with the dose represented by any of the embodiments herein. In another embodiment, the treatment can be administered in two phases, an initial dosage frequency such as once daily, or twice daily, followed by a maintenance phase, such as every second day, three times weekly, twice weekly, or once weekly.

In an alternative method for calculation of the dosage to be applied to the skin, it is possible to use body surface area (BSA). The amount of umeclidinium administered topically can be based upon about 1% to about 20% of a BSA application.

Thus, in one embodiment, the amount of umeclidinium applied topically can be from about 0.01 to about 160 mg, based upon a 1% BSA. Calculations of the amounts will be based upon 1% BSA, such that the dose associated with a 20% BSA will be from about 0.2 to about 3200 mg. In one embodiment, the umeclidinium administered is umeclidinium bromide.

It is recognized that the dosage amount can vary depending upon the gender and size of the patient, and the amount of affected area, e.g. the body surface area to be treated.

In one embodiment, doses to be administered topically during a single administration ranges from about 0.01% to about 5% by weight of umeclidinium, based on the total weight of the composition. In another embodiment, doses to be administered topically range from about 0.01% to about 4% by weight of umeclidinium. In another embodiment, doses to be administered topically during a single administration ranges from about 0.01% to about 3% by weight of umeclidinium. In another embodiment, a dose to be administered topically up to about 1.85 (cation) % by weight of umeclidinium, or

alternatively up to 2.2% as a bromide salt. This range can be applied to a maximum of 20% of the body surface area.

In another embodiment, the topical compositions of the present disclosure comprise umeclidinium in an amount from about 0.1% to about 5% by weight, based on the total weight of the composition. In another embodiment, the topical compositions of the present disclosure comprise umeclidinium in an amount from about 0.01% to about 4% by weight. In another embodiment, the topical compositions of the present disclosure comprise umeclidinium in an amount from about 0.01% to about 3% by weight. In another embodiment, the topical compositions of the present disclosure comprise umeclidinium in an amount up to about 1.85 (cation) % by weight. In another embodiment the topical compositions of the present disclosure comprise umeclidinium in an amount up to about 2.2 % by weight of the bromide salt. Again, this range can be applied to a maximum of 20% of the body surface area.

In one embodiment, the amount of umeclidinium to be applied topically is to a maximum of 20% of the BSA of the patient. In one embodiment, the amount of umeclidinium to be applied topically is to a maximum of 10% of the BSA of the patient. In another embodiment, the amount of umeclidinium to be applied topically is to a maximum of 8% of the BSA of the patient. In yet another embodiment, the amount of umeclidinium to be applied topically is to a maximum of 4% of the BSA of the patient.

Topical pharmaceutical compositions

The present disclosure also provides for a topical pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of umeclidinium, and a pharmaceutically acceptable solvent.

Examples of suitable topical pharmaceutical compositions according to the present disclosure include a solution, a gel, a cream, an ointment, a lotion, a spray, an aerosol spray, or an aerosol foam. In one embodiment, the topical pharmaceutical composition is a solution. In another embodiment, the topical pharmaceutical composition is a gel.

The compositions of the present disclosure can be applied to the skin by an applicator, such as a roll-on, stick, impregnated wipe or impregnated glove. The compositions of the present disclosure can also be dispensed from a pump pack or from an aerosol container (i.e., in the case of an aerosol spray or aerosol foam), for example.

Suitably, umeclidinium is present in an amount from about 0.1% to about 30% by weight, based on the total weight of the composition. In another embodiment, umeclidinium is present in an amount from about 0.1% to about 10% by weight, based on the total weight of the composition. In another embodiment, umeclidinium is present in an amount from about 0.5 to about 5% by weight, based on the total weight of the composition. In yet another embodiment, umeclidinium is present in an amount from about 1% to about 3% by weight, based on the total weight of the composition. In a further embodiment, umeclidinium is present in an amount of about 1% by weight, based on the total weight of the composition. In yet a further embodiment, umeclidinium is present in an amount of about 2.2% by weight. In an embodiment, umeclidinium is present in an amount of about 1, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2.0, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9 or 3.0 % by weight, based on the total weight of the composition.

Solvent

The topical pharmaceutical compositions of the present disclosure comprises at least one pharmaceutically acceptable solvent. In one embodiment, the solvent comprises a mixture of two or more solvents.

In one embodiment, the solvent comprises a mixture of water and at least one water miscible organic solvent.

In another embodiment, the water is present in an amount from about 5% to about 95% by weight, based on the total weight of the composition. In another embodiment, the water is present in an amount from about 5% to about 60% by weight or about 5% to about 55% by weight, based on the total weight of the composition. In another embodiment, the water is present in an amount from about 5% to about 55% by weight, based on the total weight of the composition. In yet another embodiment, the water is present in an amount from about 5% to about 40% by weight, based on the total weight of the composition. In yet another embodiment, the water is present in an amount from about 5% to about 30% by weight, based on the total weight of the composition. In a further embodiment, the water is present in an amount from about 5% to about 25% by weight, based on the total weight of the composition.

In one embodiment, the water miscible organic solvent is a mixture of two or more water miscible organic solvents.

Exemplary water miscible organic solvents for use herein include, but are not limited to, one or more alcohols and one or more ethers, and mixtures thereof.

In one embodiment, the water miscible organic solvent is an alcohol. Exemplary alcohols include, but are not limited to, methyl alcohol, ethyl alcohol, isopropyl alcohol, n-propyl alcohol, isobutyl alcohol, n-butyl alcohol, t-butyl alcohol, benzyl alcohol, tetrahydrofurfuryl alcohol, butylene glycol, diethylene glycol, diethylene glycol monoethyl ether, dipropylene glycol, ethylene glycol, ethyl hexanediol, ethylene glycol, 1,2-hexanediol, hexylene glycol, pentylene glycol, propanediol and propylene glycol, and mixtures thereof. In another embodiment, the alcohol is diethylene glycol monoethyl ether. In another embodiment, the alcohol is propylene glycol. In another embodiment, the alcohol is benzyl alcohol. In another embodiment, the water miscible organic solvents are propylene glycol and diethylene glycol monoethyl ether. In another embodiment the water miscible organic solvents are propylene glycol, diethylene glycol monoethyl ether and isopropyl alcohol. In another embodiment the water miscible organic solvents are propylene glycol, diethylene glycol monoethyl ether and ethanol. In another embodiment the water miscible organic solvents are propylene glycol, diethylene glycol monoethyl ether and isopropyl alcohol.

In one embodiment, the water miscible organic solvent is a mixture of two alcohols, diethylene glycol monoethyl ether and propylene glycol. In another embodiment, the water miscible organic solvent is a mixture of three alcohols. In still another embodiment, the mixture of three alcohols is diethylene glycol monoethyl ether, propylene glycol and benzyl alcohol.

In an embodiment, the ratio of diethylene glycol monoethyl ether to propylene glycol is from about 1:0.5 to about 1:4. In another embodiment, the ratio of diethylene glycol monoethyl ether to propylene glycol is from about 1:1 to about 1:3. In yet another embodiment, the ratio of diethylene glycol monoethyl ether to propylene glycol is about 1:1. In a further embodiment, the ratio of diethylene glycol monoethyl ether to propylene glycol is about 1:2, 1:2.1, 1:2.2, 1:2.3, 1:2.4 or 1:2.5. In yet a further embodiment, the ratio of diethylene glycol monoethyl ether to propylene glycol is about 1:2.3.

In an embodiment, the solvent comprises a mixture of water, and two alcohols. In one embodiment, the solvent mixture comprises water, diethylene glycol monoethyl ether and propylene glycol. Suitably, the ratio of water, diethylene glycol monoethyl ether and propylene glycol is from about 1:1:1 to about 1:2:4.5.

In a further embodiment, the water miscible organic solvent is a mixture of ethanol and propylene glycol. In yet a further embodiment, the water miscible organic solvent is a mixture of ethanol, propylene glycol and diethylene glycol monoethyl ether.

In another embodiment, the water miscible organic solvent is an ether. Examples of suitable polyethylene glycols include polyethylene glycol 200, polyethylene glycol 300, polyethylene glycol 400, polyethylene glycol 540, polyethylene glycol 600, polyethylene glycol 900, polyethylene glycol 1000, polyethylene glycol 1450, polyethylene glycol 1500, polyethylene glycol 1540, polyethylene glycol 1600, polyethylene glycol 3350, polyethylene glycol 4000, polyethylene glycol 6000 and polyethylene glycol 8000, and mixtures thereof.

Exemplary ethers include, but are not limited to, benzyl glycol, dimethyl isosorbide and a polyethylene glycol, and mixtures thereof. In another embodiment the ether is dimethyl isosorbide.

In another embodiment the water miscible organic solvents are dimethyl isosorbide, propylene glycol, diethylene glycol monoethyl ether and isopropyl alcohol and/or ethanol. Suitably, the water miscible organic solvent is present in the composition in an amount by weight from about 5% to about 95%. In one embodiment the water miscible organic solvent is present in the composition in an amount by weight from about 40% to about 95%. In another embodiment, the water miscible organic solvent is present in the composition in an amount from about 45% to about 90% by weight (based on the total weight of the composition). In another embodiment, the water miscible organic solvent is present in the composition in an amount from about 70% to about 90% by weight, based on the total weight of the composition.

The mixture of water and at least one water miscible organic solvent can further comprise a water immiscible organic solvent. That is, in one embodiment, the solvent mixture comprises a mixture of water, a water miscible organic solvent and a water immiscible pharmaceutically acceptable organic solvent.

Exemplary pharmaceutically acceptable water immiscible organic solvents include, but are not limited to, esters, such as coco-caprylate/caprate, diethyl sebacate, diisopropyl adipate, diisopropyl dilinoleate, ethyl oleate, isopropyl isostearate, isopropyl myristate, isopropyl palmitate and oleyl oleate, and mixtures thereof.

When a water immiscible organic solvent is used in combination with water and a water miscible organic solvent, the water immiscible organic solvent is present in an amount from about 1% to about 10% by weight, based on the total weight of the composition.

In another embodiment, the pharmaceutically acceptable solvent is a water miscible organic solvent, as described herein. In this embodiment, the water miscible organic solvent is present in an amount from about 70% to about 99.9% by weight, based on the total weight of the composition.

In yet another embodiment, the pharmaceutically acceptable solvent comprises a mixture of a water miscible organic solvent and a water immiscible organic solvent, as described herein. Together, the water miscible organic solvent and the water immiscible organic solvent are present in the composition in an amount from about 70% to about 99.9% by weight, based on the total weight of the composition.

In a further embodiment, the solvent is a water immiscible organic solvent. In this embodiment, the water immiscible organic solvent is present in an amount from about 70% to about 99.9% by weight, based on the total weight of the composition.

In another embodiment, the compositions of the present disclosure are free or substantially free of ethyl alcohol.

Penetration enhancer

The present topical pharmaceutical compositions can further comprise a penetration enhancer. The penetration enhancer can be in addition to the water miscible organic solvent and/or water immiscible organic solvents described herein that can act as both a solvent and a penetration enhancer. In an embodiment, the penetration enhancer is a mixture of two or more penetration enhancers. It is believed that the penetration enhancer also serves to enhance the solubility of the umeclidinium with the solvent.

Exemplary penetration enhancers include, but are not limited to, fatty acids, fatty acid esters, fatty alcohols, pyrrolidones, sulfoxides, alcohols, diols and polyols, and mixtures thereof.

Suitably, the penetration enhancer is present in the composition in an amount from about 1% to about 20% by weight, based on the total weight of the composition.

In an embodiment, the present disclosure provides a topical pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of umeclidinium, a solvent, and a penetration enhancer.

Additional pharmaceutically acceptable excipients

The topical pharmaceutical compositions of the present disclosure comprise one or more additional pharmaceutically acceptable excipients.

Suitably, the additional pharmaceutically acceptable excipient can be a gelling agent, a pH adjusting agent, a chelating agent, an antioxidant, a preservative, an antiperspirant, a deodorant, a fragrance, a humectant, a skin conditioning agent, a film forming agent, a plasticizer, a surfactant and a propellant, and a combination or mixture thereof. In one embodiment, the pharmaceutically acceptable excipient is a gelling agent, a penetration enhancer, a pH adjusting agent, a chelating agent, an antioxidant and a preservative, and a combination or mixture thereof.

Gelling agent

Again, the topical pharmaceutical compositions of the present disclosure can further comprise a gelling agent. In an embodiment, the gelling agent is a mixture of two or more gelling agents.

Exemplary gelling agents include, but are not limited to, cellulosic derivatives such as hydroxyethylcellulose (HEC), carboxymethylcellulose, hydroxypropylcellulose (HPC), and hydroxypropyl methylcellulose (HPMC); carbomers, acrylate copolymers, silica, polyvinylpyrrolidone (PVP), poloxamer, salts thereof, and a combination or mixture thereof.

In an alternative embodiment, the gelling agent is a small molecule gelling agent. Exemplary small molecule gelling agents include, but are not limited to, dibutyl ethylhexanoyl glutamide and dibutyl lauroyl glutamide.

In another embodiment, the gelling agent is a small molecule gelling agent, a cellulosic derivative such as hydroxyethylcellulose (HEC), carboxymethylcellulose, hydroxypropylcellulose (HPC), and hydroxypropyl methylcellulose (HPMC); carbomers, acrylate copolymers, silica, polyvinylpyrrolidone (PVP), poloxamer, salts thereof, and a combination or mixture thereof.

In one embodiment, the gelling agent is a carbomer or a salt thereof. Carbomer is a term used for a series of polymers made primarily from acrylic acid, e.g. sodium acrylate or a polyacrylates. Suitable carbomers are produced by Lubrizol under Carbopol® line such as Carbopol® 940 or 941. Carbomers are also measured similarly to the cellulosic derivative using a Brookfield viscosity of 25°C, and the like. The Carbopol polymers have high molecular weights ranging from about 250,000 to about 4,000,000. The viscosity of the final gel is dependent upon the polymer molecular weight, as well as the concentration of the polymer in the formulation. Carbomers as gelling agents are generally present in an amount from 0.1 to 5% (w/w). The higher molecular weight (mw) carbomers can be present in amounts from about 0.1 to about 1% w/w.

In another embodiment, the gelling agent is a cellulosic derivative, suitably hydroxypropylcellulose (HPC). Hydroxypropylcellulose is commercially available from many sources, such as from the Aqualon division Hercules Incorporated, Wilmington, DE, USA (or Dow Chemical Company) which markets HPC under the trade name Klucel®. Klucel is available as a pharmaceutical grade with at least six different viscosity types - HF, MF, GF, JF, LF and EF (having a molecular weight (MW) from about 1,150,000 to 80,000). Alternatively, the HXF, MXF, GXF, JXF, LXF and EXF grades, (course to fine particle sizes) may be used. These 6 grades have viscosity ranging from 75- to 6500 cps. In one embodiment, Klucel MF or MXF (MW 850,000) is used as a gelling agent in the compositions of the present invention and has a viscosity of 4,000 to 6,500 centipoise (cps) (measured at 25°C) at a concentration of 2% in water.

It is recognized in the art that the determination of the viscosity of cellulosic derivatives is based upon standard techniques and grading in the art e.g. for HPC, viscosity may be determined at 25°C using a Brookfield LVF viscometer with spindle and speed

combination depending upon viscosity level as may be suggested by the manufacturer Hercules.

It is recognized that combinations of various molecular weight HPC's can be used to obtain a wide range of resulting viscosities. All such variations are encompassed within the scope of this invention.

In one embodiment, the gelling agent is polyvinylpyrrolidone (PVP).

In another embodiment, the gelling agent is a combination of polyvinylpyrrolidone (PVP) and at least one cellulosic derivative. Suitably, the cellulosic derivative is hydroxypropylcellulose.

In an alternative embodiment, the gelling agent is a small molecule gelling agent. Exemplary small molecule gelling agents include, but are not limited to, dibutyl ethylhexanoyl glutamide and dibutyl lauroyl glutamide.

Suitably, the gelling agent is present in the composition in an amount from about 0.1% to about 5% by weight, based on the total weight of the composition. In another embodiment, the gelling agent is present in the composition in an amount from about 0.1% to about 2% by weight, based on the total weight of the composition.

In one embodiment, the topical pharmaceutical composition is a gel and the viscosity of the resulting gel is from about 2,500 to about 100,000 centipoise at 25°C. In another embodiment, the viscosity of the gel is from about 5,000 to about 65,000 centipoise at 25°C. In another embodiment, the viscosity of the gel is from about 18,000 to about 55,000 centipoise at 25°C. In another embodiment, the viscosity of the gel is from about 25,000 to about 62,000 centipoise at 25°C.

pH adjusting agent

The present topical pharmaceutical compositions can further comprise a pH adjusting agent.

In an embodiment, the pH adjusting agent is an acid, an acid salt, or a mixture thereof. Suitably, the acid is a lactic acid, acetic acid, maleic acid, succinic acid, citric acid, benzoic acid, boric acid, sorbic acid, tartaric acid, edetic acid, phosphoric acid, nitric acid, ascorbic

acid, dehydroacetic acid, malic acid, propionic acid, sulphuric acid and hydrochloric acid, and mixtures thereof.

In another embodiment, the pH adjusting agent is a base. Suitably, the base is an aminomethylpropanol, diisopropanolamine, ethylenediamine, trolamine and tromethamine, and mixtures thereof.

In yet another embodiment, the pH adjusting agent is a buffer. Suitably, the buffer is citrate/citric acid, acetate/acetic acid, phosphate/phosphoric acid, propionate/propionic acid, lactate/lactic acid, ammonium/ammonia and edetate/ edetic acid. In a particular embodiment, the pH adjusting agent is a buffer that is citrate/citric acid.

Suitably, the pH adjusting agent is present in the composition in an amount from about 0.01% to about 10% by weight, based on the total weight of the composition. In an embodiment of the present disclosure where the composition comprises water, the apparent pH of the composition is adjusted with a pH adjusting agent, suitably to an apparent pH of from about 3 to about 9. In one embodiment, the apparent pH of the composition is adjusted with a pH adjusting agent to an apparent pH of from about 4 to about 8.

Chelating agent

The present topical pharmaceutical compositions can further comprise a chelating agent. In an embodiment, the chelating agent is a mixture of two or more chelating agents. The compositions of the present disclosure can comprise a mixture of a chelating agent and an antioxidant, where both excipients act to prevent or minimize oxidative degradation reactions in the composition.

Exemplary chelating agents include, but are not limited to, citric acid, glucuronic acid, fumaric acid, malic acid, sodium hexametaphosphate, zinc hexametaphosphate, ethylene diamine tetraacetic acid (EDTA), phosphonates, salts thereof, and mixtures thereof. Ethylene diamine tetraacetic acid is also known as edetic acid.

In one embodiment, the chelating agent is EDTA or a salt thereof, such as potassium, sodium or calcium salts of EDTA. In another embodiment, the chelating agent is citric acid.

Suitably, the chelating agent is present in the composition in an amount from about 0.01% to about 1% by weight, based on the total weight of the composition. The chelating agent may be used to prevent or minimize oxidative degradation reactions within the composition.

Antioxidant

The present topical pharmaceutical compositions can further comprise an antioxidant. In an embodiment, the antioxidant is a mixture of two or more antioxidants.

Exemplary antioxidants include, but are not limited to, butylated hydroxytoluene (BHT), butylated hydroxyanisole (BHA), tocopherol, propyl gallate, vitamin E TPGS and tert-Butylhydroquinone (TBHQ), and mixtures thereof.

In one embodiment, the antioxidant is butylated hydroxytoluene. In another embodiment, the antioxidant is propyl gallate. In yet another embodiment, the antioxidant is mixture of butylated hydroxytoluene and propyl gallate.

Suitably, the antioxidant is present in the composition in an amount from about 0.001% to about 1% by weight, based on the total weight of the composition.

Preservative

The present topical pharmaceutical compositions can further comprise a preservative. In an embodiment, the preservative is a mixture of two or more preservatives.

Exemplary preservatives include, but are not limited to, benzyl alcohol, imidazolidinyl urea, diazolidinyl urea, dichlorobenzyl alcohol, chloroxylenol, methyl paraben, ethyl paraben, propyl paraben, butyl paraben, phenoxyethanol, sorbic acid, benzoic acid, salts thereof, and mixtures thereof.

In one embodiment, the preservative is benzyl alcohol. In another embodiment, the preservative is phenoxyethanol.

Suitably, the preservative is present in the composition in an amount from about 0.01% to about 2% by weight, based on the total weight of the composition.

One embodiment of the present disclosure is a topical pharmaceutical composition comprising:

a therapeutically effective amount of umeclidinium,
at least one pharmaceutically acceptable solvent,
a penetration enhancer
and optionally, one or more of: a chelating agent, an antioxidant, a pH adjusting agent, and a gelling agent.

One embodiment of the present disclosure is a topical pharmaceutical composition comprising:

a therapeutically effective amount of umeclidinium,
water,
at least one water miscible pharmaceutically acceptable solvent,
a penetration enhancer, and
optionally one or more of a chelating agent, an antioxidant, a pH adjusting agent, and a gelling agent.

In an embodiment, the present disclosure provides a topical pharmaceutical composition comprising:

- a) umeclidinium present in an amount from about 0.5% to about 5% by weight;
- b) water in an amount from about 5% to about 55% by weight; and
- c) at least one water miscible organic solvent in an amount from about 45% to about 90% by weight,

wherein all % are based on the total weight of the composition.

In another embodiment, the present disclosure provides a topical pharmaceutical composition comprising:

- a) umeclidinium present in an amount from about 0.5% to about 5% by weight;
- b) water in an amount from about 5% to about 55% by weight; and
- c) at least one water miscible organic solvent in an amount from about 45% to about 90% by weight,

wherein all % are based on the total weight of the composition and the composition is a solution.

In yet another embodiment, the present disclosure provides a topical pharmaceutical composition comprising:

- a) umeclidinium present in an amount from about 0.5% to about 5% by weight;
- b) water in an amount from about 5% to about 55% by weight;

- c) at least one water miscible organic solvent in an amount from about 45% to about 90% by weight; and
 - d) a gelling agent in an amount from about 0.1% to about 5% by weight, and
- wherein all % are based on the total weight of the composition and the composition is a gel.

In still another embodiment, the present disclosure provides a topical pharmaceutical composition comprising:

- a) umeclidinium present in an amount from about 0.5% to about 5% by weight;
- b) water in an amount from about 5% to about 25% by weight; and
- c) at least one water miscible organic solvent in an amount from about 70% to about 90% by weight,

wherein all % are based on the total weight of the composition.

In another embodiment, the present disclosure provides a topical pharmaceutical composition comprising:

- a) umeclidinium present in an amount from about 0.5% to about 5% by weight;
- b) water in an amount from about 5% to about 25% by weight; and
- c) at least one water miscible organic solvent in an amount from about 70% to about 90% by weight,

wherein all % are based on the total weight of the composition and the composition is a solution.

In yet another embodiment, the present disclosure provides a topical pharmaceutical composition comprising:

- a) umeclidinium present in an amount from about 0.5% to about 5% by weight;
- b) water in an amount from about 5% to about 25% by weight;
- c) at least one water miscible organic solvent in an amount from about 70% to about 90% by weight; and
- d) a gelling agent in an amount from about 0.1% to about 5% by weight, and

wherein all % are based on the total weight of the composition and the composition is a gel.

In a further embodiment, the present disclosure provides a topical pharmaceutical composition comprising:

- a) umeclidinium present in an amount from about 0.5% to about 5% by weight;

- b) water in an amount from about 5% to about 25% by weight; and
- c) at least one water miscible organic solvent in an amount from about 70% to about 90% by weight, which is a mixture comprising diethylene glycol monoethyl ether and propylene glycol, and

wherein all % are based on the total weight of the composition.

In yet a further embodiment, the present disclosure provides a topical pharmaceutical composition comprising:

- a) umeclidinium present in an amount from about 0.5% to about 5% by weight;
- b) water in an amount from about 5% to about 25% by weight; and
- c) at least one water miscible organic solvent in an amount from about 70% to about 90% by weight, which is a mixture comprising diethylene glycol monoethyl ether, propylene glycol and benzyl alcohol, and

wherein all % are based on the total weight of the composition.

In an embodiment, the invention provides a topical pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of umeclidinium, and at least one pharmaceutically acceptable solvent, wherein the composition when applied topically to human skin, has a skin flux of at least 0.2 ng/cm²/hour measured *in vitro* using *ex vivo* human skin.

In an embodiment, the present disclosure provides a topical pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of umeclidinium, water, and at least one water miscible organic solvent, and wherein the composition has a skin flux of at least 0.2 ng/cm²/hour measured *in vitro* using *ex vivo* human skin.

In another embodiment, the present disclosure provides a topical pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of umeclidinium, a pharmaceutically acceptable solvent comprising a mixture of a water miscible organic solvent and a water immiscible organic solvent, and wherein the composition has a skin flux of at least 0.2 ng/cm²/hour measured *in vitro* using *ex vivo* human skin.

In a further embodiment, the composition has an average skin flux of at least 0.2 ng/cm²/hour measured *in vitro* using *ex vivo* human abdominal skin. In yet a further embodiment, the composition has a skin flux of at least 0.5 ng/cm²/hour measured *in vitro* using *ex vivo* human abdominal skin. In yet a further embodiment, the composition has a

skin flux of at least 1 ng/cm²/hour measured *in vitro* using *ex vivo* human abdominal skin. In an embodiment, the composition has a skin flux of at least 2 ng/cm²/hour measured *in vitro* using *ex vivo* human abdominal skin. In another embodiment, the composition has a skin flux of at least 3 ng/cm²/hour measured *in vitro* using *ex vivo* human abdominal skin. In yet another embodiment, the composition has a skin flux of at least 4 ng/cm²/hour measured *in vitro* using *ex vivo* human abdominal skin. In a further embodiment, the composition has a skin flux of at least 5 ng/cm²/hour measured *in vitro* using *ex vivo* human abdominal skin.

In yet a further embodiment, the composition has a skin flux from about 0.2 to about 8 ng/cm²/hour measured *in vitro* using *ex vivo* human abdominal skin. In an embodiment, the composition has a skin flux from about 2.5 to about 7.5 ng/cm²/hour measured *in vitro* using *ex vivo* human skin. In another embodiment, the composition has a skin flux from about 5 to about 7 ng/cm²/hour measured *in vitro* using *ex vivo* human skin.

In one embodiment, the present disclosure provides a topical pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of umeclidinium, in which the composition when applied to *ex vivo* human skin *in vitro* results in a skin flux rate of umeclidinium relative to a topical solution of glycopyrrolate at equipotent molar doses, such that the *in vitro* skin flux for glycopyrrolate is 1.0 to 65-fold higher than that of the umeclidinium composition.

In another embodiment, the present disclosure provides a topical pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of umeclidinium having an *in vitro* transdermal flux (nmol/cm²/hr) equal to or less than that of glycopyrrolate, with a lower amount of unbound systemic exposure than glycopyrrolate.

In yet another embodiment, the present disclosure provides a topical pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of umeclidinium having a 6 hour cumulative amount (nmol) after an *in vitro* skin penetration study equal to or less than glycopyrrolate, but having a lower amount of unbound systemic exposure than glycopyrrolate.

The composition of Formulation 1 showed absorption in humans characterized by two sequential absorption processes: a zero order, followed by a first order with lag time, in which the zero order rate estimate is about 1.5 ng/cm²/hour (range: 0.16 – 12.9

ng/cm²/hour) representing the *in vivo* skin flux, and the first order rate constant estimate is 0.0656 (28.1%) hour⁻¹, likely representing absorption after washing at the site of application. In one aspect of the present disclosure is a formulation characterized by these same criteria. In an embodiment, the composition has a human *in vivo* skin flux from about 0.1 to about 40 ng/cm²/hour. In an embodiment, the composition has a human *in vivo* skin flux from about 0.01 to about 4 ng/cm²/hour. In an embodiment, the composition has a human *in vivo* skin flux from about 0.01 to about 40 ng/cm²/hour.

In another embodiment, a composition of the present disclosure produces a maximum plasma level of umeclidinium less than 1607 pcg/mL at steady state in a human upon topical administration.

In another embodiment, a composition of the present disclosure produces an AUC(0-tau) at steady state of less than 2541 hr *pcg/mL, in a human upon topical administration.

In another embodiment, a composition of the present disclosure produces a maximum plasma level of umeclidinium of less than 1607 pcg/mL, and an AUC(0-tau) at steady state of less than 2541 hr *pcg/mL, in a human upon topical administration.

In another embodiment, the absolute plasma bioavailability following application to one axilla is about 0.18% of the applied dose in humans, with a C_{max} less than 1607pcg/mL, an AUC less than 2541 hr *pcg/mL. In another embodiment, the absolute plasma bioavailability following application to the axilla is up to about 20% of the applied dose in humans, with a C_{max} less than 1607pcg/ml, and an AUC less than 2541 hr *pcg/mL. In one embodiment, the absolute plasma bioavailability following application to one axilla is less than 15% of the applied dose in humans, with a C_{max} less than 1607pcg/ml, and an AUC less than 2541 hr *pcg/mL at steady state. In an embodiment, the absolute plasma bioavailability following application to one axilla is less than 10% of the applied dose in humans, with a C_{max} less than 1607pcg/ml, and an AUC less than 2541 hr *pcg/mL at steady state. In one embodiment, the absolute plasma bioavailability following application to one axilla is less than 5% of the applied dose in humans with a C_{max} less than 1607pcg/ml, and an AUC less than 2541 hr *pcg/mL at steady state. In another embodiment, the absolute plasma bioavailability following application to one axilla is less than 1% of the applied dose in humans, with a C_{max} less than 1607pcg/ml, and an AUC less than 2541 hr *pcg /mL.

In one embodiment, the absolute plasma bioavailability following application to one axilla is less than 20% of the applied dose in humans.

In another embodiment, the absolute bioavailability following application to the palm is from up to 50%.

In yet another embodiment, the topical solution for transdermal delivery of umeclidinium bromide results in about 20 to 100 % receptor occupancy (of the muscarinic receptors) following topical administration.

The present disclosure also provides a topical pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of umeclidinium, a pharmaceutically acceptable solvent, and a second pharmaceutically active agent.

The second pharmaceutically active agent is an agent suitable for use in treating excessive sweating such as: boric acid; tannic acid; resorcinol; potassium permanganate; formaldehyde; glutaraldehyde and methenamine; a Lewis acid; a salt or a complex of a metal or metal ion such as aluminum and zirconium; a 5-alpha-reductase inhibitor; finasteride; fiutamide; spironolactone; saw palmetto extract; epristeride; cholestan-3-one; mono- and/or dicarboxylic acids having from 4 to 18 carbon atoms, a mercapto derivative thereof, a salt thereof, or an ester thereof; botulinum toxin; a 5-HT_{2C} receptor antagonist, such as ketanserin, ritanserin, mianserin, mesulergine, cyproheptadine, fluoxetine, mirtazapine, olanzapine, ziprasidone; and a 5-HT_{2C} receptor modulator; or an antiperspirant, such as aluminum chloride hexahydrate.

The compositions of the present disclosure can also further comprise as a second therapeutically effective agent a wound healing agent, a skin protective agent, a disinfectant or an anesthetic, alone or in combination with a second agent for treating hyperhidrosis.

Synthetic Chemistry

The synthesis of umeclidinium bromide is described in Example 84 of WO 2005/104745, of which Example 84 is incorporated herein by reference.

Suitable pharmaceutically acceptable anions, such as the chloride, bromide or iodide anion can also be made according to the schemes as shown in WO2005/104745 with 2-bromo ethyl phenylmethyl ether or 2-iodo ethyl phenylmethyl ether, and the like.

Definitions

The phrase “therapeutically effective amount” is used herein to refer to an amount of the umeclidinium sufficient to have a therapeutic effect upon administration. Effective amounts will vary with the particular condition being treated, the severity of the condition, the duration of the treatment, and the specific components of the composition. An effective amount of umeclidinium for treatment of excessive sweating can be determined by clinical techniques.

The terms “administering” and “administration” are used herein to mean any method which in sound medical practice delivers the pharmaceutical composition to a patient in such a manner as to provide the desired therapeutic effect.

As discussed above, the terms “body surface area” or “BSA” as used herein means the total surface area of the human body. A number of different formulas have been developed over the years to calculate the body surface area and they give slightly different results. A commonly used formula is that of Mosteller, published in 1987 in *The New England Journal of Medicine*. According to Mosteller's "simplified calculation of body-surface area in metric terms" the body surface area = the square root of product of the weight in kg times the height in cm divided by 3600. It is recognized that other formulas producing similar calculations are all included within the scope of this invention and are all within the skill of the practitioner for dosage administration.

As used herein, “topical” administration of the pharmaceutical composition refers to application of the composition to, and diffusion through, the stratum corneum.

The terms “treatment” or “treating” of excessive sweating encompasses alleviation of at least one symptom thereof, a reduction in the severity thereof, or the delay, prevention or inhibition of the progression thereof. Treatment need not mean that the condition or disorder is totally cured. A useful pharmaceutical composition herein need only to reduce the severity of the condition or disorder, reduce the severity of symptoms associated therewith, provide improvement to a patient's quality of life, or delay, prevent or inhibit the onset of the condition or disorder. A treatment need not be effective in every member

of a population to have clinical utility, as is recognized in the medical and pharmaceutical arts.

The term “pharmaceutically acceptable” means approvable by a regulatory agency or listed in a Pharmacopeia or other generally recognized guide for use in animals, and more particularly in humans.

As used herein, the term “skin penetration” refers to the diffusion of the umeclidinium through the stratum corneum and into the epidermis and/or dermis of the skin or the systemic circulation.

As used herein, “patients” includes human patients.

As used herein, “substantially free” of a specified component refers to a composition with less than about 1% by weight of the specified component. “Free” of a specified component refers to a composition where the specified component is absent.

Any concentration range, percentage range or ratio range recited herein is to be understood to include concentrations, percentages or ratios of any integer within that range and fractions thereof, such as one tenth and one hundredth of an integer, unless otherwise indicated. This interpretation should apply regardless of the breadth of the range or the characteristic being described.

Unless otherwise indicated, all percentages are based on the percentage by weight, e.g. w/w of the final composition prepared, and all totals equal 100% by weight.

It should be understood that the terms “a” and “an” as used herein refer to “one or more” or “at least one” of the recited components. It will be clear to one of ordinary skill in the art that the use of the singular includes the plural unless specifically stated otherwise.

Throughout the specification, descriptions of various embodiments use “comprising” language, however in some specific instances, an embodiment can alternatively be described using the language “consisting essentially of” or “consisting of”.

All numbers expressing quantities, percentages or proportions, and other numerical values used in the specification, are to be understood as being modified in all instances by the term “about”.

As the biological profile (i.e. the pharmacokinetics (PK)/pharmacodynamics (PD)) of umeclidinium depends on the absence of degradation products and delivery of the active ingredient to the appropriate layers of the skin in efficacious amounts, compositions such as described herein offer patients a novel therapeutic treatment option for excessive sweating.

Other terms used herein are intended to be defined by their well-known meanings in the art.

Examples

Example 1: Pharmaceutical compositions

The following compositions were prepared as shown in the table below.

Table 1:

Formula No.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Component %w/w	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%
Diisopropyl adipate	5	5	5	-	-	-	-	-	-	-
Dimethyl isosorbide	10	10	-	-	-	-	-	-	-	-
Diethylene glycol monoethyl ether	25	25	25	25	25	25	25	25	25	-
Propylene glycol	26	26	26	42	42	56.4	56.4	57.6	57.6	25
Benzyl alcohol	1	1	-	-	-	1	1	1	1	-
Isopropyl alcohol	15.4	14.4	20.9	15.4	14.4	-	-	-	-	-
Ethyl alcohol	-	-	-	-	-	-	-	-	-	52.8
Purified water	15.4	14.4	20.9	15.4	14.4	15.4	13.4	15.4	13.4	19.2
Umeclidinium bromide	2.2	2.2	2.2	2.2	2.2	2.2	2.2	1.0	1.0	1.0
Hydroxypropylcellulose (Klucel-MF)	-	2	-	-	2	-	2	-	2	1.75
Polyvinyl pyrrolidone	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.25
TOTAL	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
Flux (ng/cm ² /hour) (data from Figure 1)	3	neg.	2.2	5.7	1.3	5.9	2.9	6.5	4.3	neg.
Flux (ng/cm ² /hour) (data from Figure 8)	0.70	Not tested	Not tested	Not tested	Not tested	3.94	1.33	Not tested	Not tested	Not tested
Cumulative amount at 24 hours (ng) (as illustrated in Figure 1)	51.3 ± 28.3	2.1 ± 0.5	39.7 ± 14.2	65.3 ± 29.9	17.6 ± 7.9	87.3 ± 37.7	41.9 ± 17.0	67.3 ± 25.2	38.2 ± 19.2	1.9 ± 0.9
Cumulative amount at 24 hours (ng) (as illustrated in Figure 8)	9.24 ± 2.25	Not tested	Not tested	Not tested	Not tested	32.92 ± 9.11	12.47 ± 3.67	Not tested	Not tested	Not tested

Formulation numbers 1, 3, 4, 6 and 8 (solutions) were prepared by adding the respective solvents shown in Table 1 to a mixing vessel while stirring. The umeclidinium was subsequently added to the mixing vessel while stirring to give the desired solution formulations.

Formulation numbers 2, 5, 7, 9 and 10 (gels) were prepared by adding the respective solvents shown in Table 1 to a mixing vessel while stirring. The umeclidinium was subsequently added to the mixing vessel while stirring, followed by the addition of hydroxypropylcellulose to give the desired gel formulations.

The following additional formulations were also prepared to measure the viscosity of gel formulations according to the invention with varying levels of gelling agent (0, 1%, 1.5% and 2% of Klucel-MF):

Table 2:

Formula No	11	12	13	14
Component %w/w	%	%	%	%
Diethylene glycol monoethyl ether	25.00	25.00	25.00	25.00
Propylene glycol	56.40	56.40	56.40	56.40
Benzyl alcohol	-	-	1.00	1.00
Purified water	16.40	14.40	14.40	13.90
Umeclidinium bromide	2.195	2.195	2.195	2.195
Hydroxypropylcellulose (Klucel-MF)	-	2.00	1.00	1.50
TOTAL	100	100	100	100
Viscosity (centipoises at 25°C)	-	47,000	6,400	21,600
Flux (ng/cm ² /hour) (data from Figure 8)	3.49	1.45	2.14	1.93
Cumulative amount at 24 hours (ng) (as illustrated in Figure 8)	32.07 ± 8.16	12.92 ± 3.10	23.06 ± 6.55	19.83 ± 5.98

Formulation number 11 (solution) was prepared by adding the respective solvents shown in Table 2 to a mixing vessel while stirring. The umeclidinium was subsequently added to the mixing vessel while stirring to give the desired solution formulation.

Formulation numbers 12, 13 and 14 (gels) were prepared by adding the respective solvents shown in Table 2 to a mixing vessel while stirring. The umeclidinium was subsequently added to the mixing vessel while stirring, followed by the addition of hydroxypropylcellulose to give the desired gel formulations.

Example 2 - In vitro skin penetration studies

The topical pharmaceutical compositions described in Example 1 were subjected to *in vitro* skin penetration studies to measure the skin flux. The following methodology was used:

Methods and material

Full thickness human skin is obtained from patients undergoing abdominoplasty at local hospitals. Immediately following collection, the skin is transferred to a plastic container with phosphate buffered saline (PBS) and kept at 4°C during shipment. Upon arrival at the laboratory, the subcutaneous fat is removed from the skin samples. The full thickness skin is then placed on high-density foam blocks and dermatomed to a thickness of 500 µm using an Electro-Dermatome. The split thickness skin is then spread out on aluminium foil and placed in a water impermeable plastic bag. The air is removed, and the bag is heat sealed. The sample is stored at -80°C until the time of the experiment. Previous experiments have shown that skin samples can be prepared and stored in this manner without damaging the rate limiting skin penetration physical barrier (stratum corneum).

Method summary

Diffusion cell type:	Flow-through Channel diffusion cells
Skin membrane source:	Human split-thickness from four donors dermatomed to a thickness of 500 µm
Skin replicates:	at least 12 replicates per formulation and at least 3 different skin donors
Dosing of test articles:	10 µL/cm ² (10 mg/cm ²) approximately equivalent to 220 or 100 µg of API (salt)/skin section

Receiving fluid:	Phosphate buffered saline (PBS) made fresh prior to each experiment, degassed under vacuum for 60 minutes, and placed in heat baths set to 37°C to minimize air bubbles
Pump flow rate:	10.0 µL/min
Time points:	Hourly collection, from 1 to 24 hours post-application

Diffusion Cell Set-Up:

A flow-through diffusion cell system (Channel cells) developed in-house is used to assess drug delivery. The diffusion cells are placed in cell warming supports and heated using a circulating water bath set to 38°C in order to maintain the skin surface temperature at 32 ± 2 °C. The cells are connected to multi-channel peristaltic pumps via Tygon tubing. The outlet of each diffusion cell is fitted with tubing angled to drip directly into square well 96-well plates. Frozen split thickness skin is removed from the freezer and thawed on the bench for ~30 minutes. Sections of skin are cut into 1 x 2 cm sections using razor blades and mounted onto the support rings in the diffusion cells, stratum corneum side up.

Donor compartment blocks are placed on the skin and secured using stainless steel springs to provide a leak proof seal, exposing a surface area of 1.0 cm². Air bubbles are removed by pulsing receiving fluid through cells at maximum flow rate. The pumps are adjusted to the pre-selected flow rate (10.0 µL/min). The diffusion systems are allowed to equilibrate for approximately 20 minutes. Cells showing leaks are replaced.

Application of Test Articles:

Test articles are applied at a dose of 10 µL/cell (10 mg/cm²), which is spread uniformly onto the stratum corneum surface using a positive displacement pipette. Donor chambers are left open to ambient conditions.

Receptor Fluid Sampling:

Receptor fluid is collected (preferably hourly) from 1 up to 24 hours post application into 96 well plates. Aliquots of the receiving fluid are transferred to 300 µL 96 well plates for high-throughput SPE-MS/MS or UPLC-MS/MS analysis. Prior to analysis, aliquots of acetonitrile or methanol containing internal standard are added to each well.

Sample Analysis: Samples are analyzed by high-throughput SPE-MS/MS, or MS or UPLC-MS/MS.

Data Analysis: Any diffusion cells with visible leakage are removed from analysis. Outliers are determined by the analyst and verified using JMP (SAS Institute Inc, v9.0).

Mean, standard deviation, and standard error of the mean are calculated using JMP. Student t-test is used to compare formulations. P-values of ≤ 0.05 are considered statistically significant.

The results of the studies are illustrated in Tables 1 and 2, and Figures 1 and 8.

Example 3 - In vitro skin penetration studies (umeclidinium compared with glycopyrrolate)

In vitro studies investigated skin distribution (epidermis/dermis) and the *in vitro* skin flux of the active ingredient delivered from (i) Formulation No. 1 comprising 2.2% umeclidinium bromide shown in Table 1 and (ii) a comparative formulation comprising 2% glycopyrrolate bromide.

At 6 hours, following a single finite topical dose of umeclidinium bromide or glycopyrrolate bromide on *ex vivo* human skin, the molar ratios of glycopyrrolate to umeclidinium (after correction for differences in dose) were a median (range) of 1.5 (0.4-5.8) in the epidermis and 1.2 (0.3-4.3) in the dermis. Thus, the amount of umeclidinium delivered to the dermis was the same order of magnitude (but slightly lower, on average), on a molar dose-normalized basis, as the amount of glycopyrrolate delivered to the dermis.

At 24 hours following a single finite topical dose in *ex vivo* human skin, the *in-vitro* skin flux for glycopyrrolate was a median (range) of 7.3 (1.0-65) fold higher than that of umeclidinium, on a molar basis after correction of dose.

Matrix-assisted laser desorption/ionization (MALDI) has emerged as a powerful and diverse technology for analyzing the spatial distribution of endogenous and exogenous compounds directly from a tissue section. [See Seeley EH, Caprioli RM. MALDI imaging mass spectrometry of human tissue: method challenges and clinical perspectives. *Trends Biotechnol.* 29(3), 136–143 (2011); and Svatos A. Mass spectrometric imaging of small molecules. *Trends Biotechnol.* 28(8), 425–434 (2010)]. MALDI has been shown to be a valuable tool in skin research with the potential to help with visualization of endogenous compounds as well as drug and its metabolites [See Enthaler B, Trusch M, Fischer M, Rapp C, Pruns JK, Vietzke JP., MALDI imaging in human skin tissue sections: focus on

various matrices and enzymes. *Anal Bioanal Chem.* (2013); 405(4):1159-70]. MALDI imaging in human skin tissue sections: focus on various matrices and enzymes. MALDI was used to investigate the qualitative distribution of umeclidinium in the skin layers and to determine whether it penetrates into the dermis to the level of the sweat glands (2 mm or deeper). Following a single finite topical dose in *ex vivo* human skin, umeclidinium was shown to have a gradient within the skin, where the highest concentration was near the stratum corneum and this gradient migrated to the deeper layers of the skin over twenty-four hours. At twenty-four hours, umeclidinium penetrated to the deeper sections of the dermis and accumulated in the area where the sweat glands are present.

Example 4 - Comparison of *in vivo* systemic concentrations of umeclidinium with glycopyrrolate

The *in vitro* skin flux is not likely to be identical to the *in vivo* skin flux. That is, the *in vivo* skin flux is likely to be between 3 and 10 times, and possibly up to 100 times higher than the *in vitro* skin flux.

Simulations of human exposure following equimolar doses of umeclidinium and glycopyrrolate, using *in vitro* data from a single experiment and *in vivo* pharmacokinetic data after intra-venous dosing with umeclidinium or glycopyrrolate to healthy volunteers, showed that the concentrations of unbound (free) drug were lower for umeclidinium than for glycopyrrolate. Results from these simulations assuming worst case for umeclidinium (*in vivo* skin flux 100 times greater than the *in vitro* skin flux) and all potential cases for glycopyrrolate, showed that the probability that the unbound umeclidinium available systemically is greater than unbound glycopyrrolate available systemically is between <0.001% and 11% (Table 3). That is, it is likely that less umeclidinium is available systemically compared with glycopyrrolate. Accordingly, given that these compounds are equipotent at the muscarinic receptors, treatment with umeclidinium may potentially lead to fewer systemic adverse events compared with treatment with glycopyrrolate.

Table 3: Probability that systemic exposure of unbound umeclidinium is greater than systemic exposure of unbound glycopyrrolate

Flux assumption		Probability that unbound, dose-normalized* Umeclidinium AUC > unbound, dose-normalized* Glycopyrrolate AUC
Umeclidinium	Glycopyrrolate	
In-vivo = 100 x in-vitro	In-vivo = 3 x in-vitro	11.0%
	In-vivo = 10 x in-vitro	2.22%
	In-vivo = 100 x in-vitro	<0.001%

Flux assumption		Probability that unbound, dose-normalized* Umeclidinium C _{max} > unbound, dose-normalized Glycopyrrolate C _{max}
Umeclidinium	Glycopyrrolate	
In-vivo = 100 x in-vitro	In-vivo = 3 x in-vitro	3.14%
	In-vivo = 10 x in-vitro	0.46%
	In-vivo = 100 x in-vitro	<0.001%

*Dose normalized to 1% formulation

Example 5 - Characterization of systemic exposure from topical administration of [¹⁴C] Umeclidinium to axilla or palm of healthy male subjects

A clinical study has been conducted to characterize the pharmacokinetics, safety and tolerability of umeclidinium following a single radiolabelled dose administration of Formulation No. 1 to the axilla or the palm of healthy human subjects.

Diffusion of any compound through the skin is likely to be different between the axilla and the palm based on the known differences in the *stratum corneum* in these two areas of the body. The mean (SD) number of *stratum corneum* layers of the palm is 50, ranging from 30-70 layers. In contrast, the mean (SD) number of *stratum corneum* layers in the trunk is 13, ranging from 5-21 layers [Ya-Xian et al., *Arch Dermatol Res* 1999; 291: 555-559].

If one assumes that the *in vivo* flux through skin is up to 20-fold higher than the *in vitro* skin flux, Formulation no. 1 is likely to have a skin flux through axillary skin ranging from 0.33 to 127 ng/h/cm², and through palmar skin ranging from 0.04 to 49 ng/h/cm².

Previous safety studies showed that 0.5 mg (500 mcg) of inhaled umeclidinium administered once daily for 10 days was well tolerated in a thorough QT study. Therefore, a topical umeclidinium dose was aimed to produce a maximum exposure (based on C_{max} and AUC (0-∞)) with a low probability to exceed the systemic exposure levels (C_{max} and AUC (0-τ)) corresponding to 0.5 mg inhaled umeclidinium administered once daily for 10 days.

For this first dermal study, the dose administered was 165 mg of a solution comprising 2.2% w/w umeclidinium bromide (1.85% w/w umeclidinium cation) applied to a 40 cm² surface area. That is, the net amount of umeclidinium administered topically was 3.05 mg (i.e. 165 mg x 1.85%). The systemic exposure (C_{max} and AUC (0-∞)) following administration of 3.05 mg of umeclidinium to the axilla was predicted not to exceed the exposure (C_{max} or AUC (0-tau)) resulting from 0.5 mg umeclidinium administered by inhalation once daily for 10 days.

In one embodiment, the doses to be administered topically for hyperhidrosis should range from a 0.01% to 5% by weight umeclidinium bromide solution applied to a maximum of 20% of the body surface area once daily, every second day, three times weekly, twice weekly or once weekly, as long as exposure is predicted to be equal to or lower than that from the inhaled umeclidinium clinical program. In another embodiment, the doses to be administered topically for hyperhidrosis should range from a 0.01% to 5% by weight umeclidinium bromide.

Dose calculations for the dermal study were based on several key parameters: (1) percentage of active pharmaceutical agent in the formulation (w/w), e.g. a solution comprising 2.2 % w/w umeclidinium bromide has shown to have low irritation potential; (2) the steady state *in vivo* flux through skin (assuming absorption through the skin follows zero order kinetics similar to *in vitro* studies; 3) exposure time; 4) application surface area; 5) amount of product applied; and 6) predicted systemic concentration-time profiles relative to quantification limit and previous human exposures.

Flux through axilla:

Due to the lipophilic nature ($cLogP = 6.96$) of umeclidinium, the ability of the drug to partition into the receiving fluid in an *in vitro* assay may be limiting, as compared to *in vivo* conditions where the presence of plasma proteins and other solutes may act as an additional driving force to promote penetration. As such, the *in vitro* flux values are likely to be an underestimate. To estimate exposure following topical application in humans, simulations were conducted assuming a more realistic *in vivo* steady state flux that is 3- or 10-fold higher or, potentially, 100-fold higher than the *in vitro* skin flux.

Flux through palm:

Given the differences in the number of layers of the *stratum corneum* in the palm relative to the axilla, and assuming that the flux difference between the palm and axilla is proportional to the difference in the number of *stratum corneum* layers, the steady state flux through palm was estimated to be on average 3.9-fold lower than the flux through axilla.

Flux changes following occlusion:

Occlusion is widely utilized in topical administration to increase the penetration of applied drugs. Systemic exposure under occlusive conditions was predicted assuming an increase in skin flux between 1.4-10 fold [Hafeez et al., *Skin Pharmacol Physiol* 2013; 26: 85-91].

Exposure time

To ensure that a sufficient amount of umeclidinium penetrates through the skin, the formulation was planned to be kept on the skin for 8 hours (equivalent to the average anticipated overnight application period for the formulation in the clinical setting).

Application surface area

A one-size-fits-all template of 40 cm², designed to fit both the axilla and the palm of the male population, was used to mark the area of application on either site. Figure 2 shows the distribution of palm and axilla size in adult males based on palm and axilla measurements [Agarwal P. Sahu S. *Indian Journal of Plastic Surgery* 2010; 43: 49-53 and Cowan-Ellsberry C et al., *Regul Toxicol Pharmacol* 2008; 52: 46-52]. Using ModelRisk, it was determined that the surface area that would fit both the axilla and the palm of 90% of the male population is 64.7 cm². In order to facilitate the attachment of a protective dome or of an occlusive dressing, a tolerance of approximately 1 cm was allowed on each of the sides of the template. Therefore, the final selected surface area of application was 40 cm².

for this study, while the surface area for the clinical setting will be the entire axillas and/or palms.

Amount of formulation applied

To determine the amount of formulation to be applied to the axilla or palm, an in-house experiment was conducted to evaluate three types of currently marketed deodorants with regard to the amount of formulation dispensed per actuation. Figure 3 shows the individual and combined distributions of the amount of formulation applied using: 1) deodorants with click; 2) deodorants with turn knobs; and 3) invisible stick deodorants. The data presented in Table 4 illustrates that the mean amount of formulation dispensed by deodorants ranged between 165 to 538 mg per actuation. An amount of 165 mg of umeclidinium solution was considered sufficient to provide appropriate surface area coverage to 40 cm² without running.

Table 4: Summary of the amount of formulation applied by one actuation of different types of marketed controlled dose deodorants

Deodorant type	Mean (90% CI) amount (mg) of formulation applied by one actuation
Click	165 (115 – 229)
Turn knob	336 (235 – 452)
Invisible stick	538 (420 – 665)
Combined click and turn-knob deodorants	185 (71– 344)

Based on key parameters 1) through 5) above, 165 mg of a 2.2 % w/w umeclidinium bromide (1.85% w/w umeclidinium cation) solution was applied to a 40 cm² surface area on either the axilla or the palm (depending on the cohort into which the subject is enrolled). The calculated net amount of umeclidinium that was applied on the 40 cm² surface area is 3.05 mg.

Predicted concentrations relative to quantification limit

Figure 4 shows the predicted pharmacokinetic profile of umeclidinium following dermal administration of 165 mg of the 2.2 % w/w umeclidinium bromide (1.85% w/w umeclidinium cation) solution for 8 hours, on a surface area of 40 cm² to the axilla. These predictions were based on a population pharmacokinetic model from intravenous dosing and assumed that the skin absorption follows zero order kinetics with an *in vivo* steady state skin flux that was 3-, 10-, or 100-fold higher than the *in vitro* steady state skin flux.

Although simulations predict that concentrations will be above the estimated accelerated mass spectroscopy (AMS) lower limit of quantification (LLOQ) of ~0.38 pg/mL for approximately 16-44 hours (not quite the 3-5x terminal phase half-life following inhaled dosing), it was expected to be acceptable to adequately characterize the area under the curve, the apparent half-life, the maximum concentrations, and the T_{max} of umeclidinium.

Umeclidinium has been well tolerated over the exposure (C_{max} and AUC (0-τ)) range observed following inhalation of up to 0.5 mg (which is a supra-therapeutic dose in QT study) once daily. Table 5 below presents the probabilities that the C_{max} and AUC (0-∞) following axillary administration exceed the C_{max} and AUC (0-τ) observed following inhaled supra-therapeutic 0.5 mg once daily doses. These results show that the probability of exceeding the C_{max} or AUC (0-τ) is less than 0.1% even when the *in vivo* flux is assumed to be 100-fold greater than the *in vitro* flux.

Table 5: Probability that $C_{\max}$ or AUC (0- ∞) following topical administration to the axilla of a solution comprising 2.2 % w/w umeclidinium bromide (1.85% w/w umeclidinium cation) exceeds the $C_{\max}$ or AUC(0- τ) observed following 10 daily doses of 0.5 mg of umeclidinium administered by inhalation

Assumption that in-vivo flux =	Probability that:			
	$C_{\max}$ (Dermal) > $C_{\max}$ (Inhaled)	<u>Median</u> $C_{\max}$ (Dermal) > $C_{\max}$ (Inhaled)	AUC(0- ∞) (dermal) > AUC(0- τ) (inhaled)	<u>Median</u> AUC(0- ∞) (dermal) > AUC(0- τ) (inhaled)
3 x in-vitro flux	< 0.1%			
10 x in-vitro flux				
100 x in-vitro flux	<0.1%	<0.1%	<0.1%	5.9%

Once Cohorts A and B are completed, new simulations will be conducted to estimate the exposure following palmar administration (occluded and unoccluded), assuming that the difference in exposure between palm and axilla is proportional to the difference in the number of *stratum corneum* layers. When data are available from all 4 cohorts, the *in vivo* skin flux will be calculated for axillary and palmar administration with and without occlusion, if possible.

Study Design

A single-center, single dose, open-label study to characterize the pharmacokinetics, safety and tolerability of topically applied umeclidinium bromide solution following administration to the axilla or palm of healthy male subjects is being undertaken, with three cohorts (A, B and D) completed to date. Up to four cohorts were to be enrolled (Cohort A: unoccluded axilla; Cohort B: occluded axilla; Cohort C: unoccluded palm; Cohort D: occluded palm). Six subjects were to be dosed in each cohort and complete the study procedures.

On the day of dosing, subjects will receive the study drug applied to the axilla or palm. Each subject will only receive a single dose of study drug which will be applied to the test site and remain on the application site for 8 hours. Serial blood samples will be collected

throughout treatment. An interim analysis using simulations will be conducted after each cohort to determine the likelihood of exceeding the safety cover for $C_{\max}$ or AUC and the likelihood of obtaining quantifiable concentrations sufficient to determine the half-life in the subsequent cohorts. Because simulations based on data from Cohort A or Cohort B suggested that concentrations following application to the unoccluded palm will be non-quantifiable, the dose was applied only to Cohort D (occluded palm), and Cohort C (unoccluded palm) will not be conducted.

Preliminary results from Cohorts A, B and C

Following administration to unoccluded axilla (Cohort A), the mean (range) percent dose recovered from the skin surface at the end of the 8 hour application period was 80.6% (77.7-84.1%). The majority of the subjects had non-quantifiable plasma concentrations or incomplete profiles. One subject had quantifiable plasma concentrations up to 72 hours post-dose, followed by non-quantifiable plasma concentrations at the follow-up visit i.e., 10-14 days post-dose. Since umeclidinium is known to have a flip-flop pharmacokinetics (i.e., absorption-rate related pharmacokinetics), these results indicate that umeclidinium is still being absorbed at least 72 hours after administration of a single dose, but not at 10 to 14 days (e.g., absorption between 3 and 10 days is unknown). The median time to maximum plasma concentration ($C_{\max}$) was 13 hours (range: 12h – 30h). The mean (CV%) $C_{\max}$ was 2.33 pg/mL (144%). Due to the large amount of plasma concentrations below the limit of quantitation (BLQ) in the distribution and elimination phase, calculation of terminal elimination half-life ($t_{1/2}$) and area under the plasma concentration-time curve from zero to infinity ($AUC(0-\infty)$) was not possible in the majority of the subjects.

Following administration to occluded axilla (Cohort B), the mean (range) percent dose recovered from the skin surface was 75.4% (69.2%-81.7%). The samples were quantifiable up to 16-72 hours post dose, with adequate profiles in 5 of 6 subjects. The median time to maximum concentration was 13 hours (range: 2h-24h). The mean (CV%) $C_{\max}$ was 7.92 mg/mL (122%). The ratio of $C_{\max}$ in occluded axilla to unoccluded axilla averaged 9.1 fold (range 2- to 33.6-fold). Due to highly variable or BLQ concentrations in the terminal elimination phase, calculation of the $t_{1/2}$ and AUC ($0-\infty$) was possible in only two subjects. As with the unoccluded axilla, the plasma concentration-time profiles of some subjects suggest that the drug is still being absorbed by 72 hours but not at 10 to 14 days post-treatment. Thus, dosing once daily may not be necessary and dosing as infrequently as once weekly may be possible, depending on future simulations.

Following administration to occluded palm (Cohort D), the mean (range) percent dose recovered from the skin surface was 52.5% (45.6% – 59.9%). There were no quantifiable plasma concentrations.

Population pharmacokinetic model

Umeclidinium concentration-time data following dermal administration to the occluded axilla was combined with concentration-time data following a 30 minute IV infusion of 65 mcg. The combined pharmacokinetic dataset was best described by a two compartment population pharmacokinetic model (PopPK), with first order elimination from the central compartment, and two sequential absorption processes: a zero order process followed by a first order process with lag time (Figure 5). The estimated mean (relative standard error [RSE%]) PopPK model parameters are shown in Table 6. The estimated absolute plasma bioavailability following administration to occluded axilla was 0.19% (55.3%). Of the drug that was available systemically, 9.70% (66.7%) was absorbed through a zero order process.

Table 6: Parameter values of the population pharmacokinetic model describing the combined plasma data following IV and dermal administration to occluded axilla.

Parameter		Mean (RSE%)	Inter-individual variability
V1 (mL)	Volume of central compartment	7726 (17.6%)	45.4%
CL (mL/h)	Elimination clearance	45241 (23.6%)	100%
V2 (mL)	Volume of peripheral compartment	261058 (57.3%)	
CL2 (mL/h)	Intercompartmental Clearance	39376 (26.0%)	92.5%
Ka	First order absorption rate constant	0.094 (54.1%)	94.9%
F1	Fraction of the bioavailable drug absorbed through a zero order process.	0.097 (66.7%)	
F	Absolute plasma bioavailability following administration to occluded axilla	0.0019 (55.3%)	
Tlag (hr)	Lag time for the first order absorption process	8.61 (15.3%)	169%
Zero order rate estimate = $F1 * F * \text{Dose} / T_{lag} = 1.6 \text{ ng/h/cm}^2$, range: 0.05 – 45.9 ng/h/cm ²			
Residual error 34.4%			
AIC = 1274			

RSE% = the relative standard error calculated as standard error/ final parameter estimate *100. AIC = Akaike information criterion.

Predicted plasma concentrations following repeat dose administration

The PopPK model was used to simulate plasma concentration-time profiles following repeated once daily doses (QD) to occluded axilla for 15 days (Figure 6) or repeated once weekly doses to occluded axilla for 15 weeks (Figure 7). Simulations were performed assuming 1) 170 mg ($\pm 20\%$ CV) of the 1.85% (w/w) formulation were applied to each of the axillas; 2) formulation was applied to both males and females; 3) male and female axilla sizes were based on axilla measurements as described in Cowan-Ellsberry C et al., *Regul Toxicol Pharmacol* 2008; 52: 46-52. Data in Table 6 represent Day 15 pharmacokinetic parameter determined by noncompartmental analysis (NCA) of the simulated plasma concentration-time profiles following 15 QD doses to occluded axilla.

Table 7: Day 15 pharmacokinetic parameters determined by NCA analysis of the simulated plasma concentration-time profiles following 15 QD doses to occluded axilla^a. PK parameters were calculated assuming a lower limit of quantitation of 0.348 pg/mL.

Parameter name (Unit)	Value
Accumulation Ratio	1.28 (1.00-3.41)
C _{max} (pg/mL)	30.5 (146) [2.49 – 396]
AUC ₂₄ (h*pg/mL)	251 (153) [20.7 – 3970]
AUC _{inf} (h*pg/mL)	396 (226) [22.4 – 16873]
t _{1/2} (h)	11 (3.30 – 48.0)

^aData represent geometric mean values (geometric coefficient of variation [in percent]) [range] for all parameters except the accumulation ratio and half-life, which are represented as median (90% confidence interval). AUC_{tau}, area under the plasma concentration time profile from predose to 24 h; AUC_{inf}, area under the plasma concentration time profile from predose to infinity; C_{max}, maximum concentration; t_{1/2}, half-life

Data in Table 8 represent pharmacokinetic parameters after last dose following 15 weekly doses to occluded axilla, determined by non-compartmental analysis of the simulated plasma concentration-time profiles.

Table 8: Pharmacokinetic parameters (last dosing day) determined by NCA analysis of the simulated plasma concentration-time profiles following 15 weekly doses to occluded axilla^a. Parameters were calculated assuming a lower limit of quantitation of 0.348 pg/mL.

Parameter name (Unit)	Value
Accumulation Ratio	1.00 (1.00 – 1.09)
C _{max} (pg/mL)	25 (143) [2.24 – 349]
AUC ₂₄ (h*pg/mL)	306 (163) [17.3 – 227]
AUC _{inf} (h*pg/mL)	329 (181) [21.0 – 3940]
t _{1/2} (h)	10.5 (3.07 – 45.6)

^aData represent geometric mean values (geometric coefficient of variation [in percent]) [range] for all parameters except the accumulation ratio and half-life, which are represented as median (90% confidence interval). AUC_{tau}, area under the plasma concentration time profile from predose to 24 h; AUC_{inf}, area under the plasma concentration time profile from predose to infinity; C_{max}, maximum concentration; t_{1/2}, half-life.

The probability that the exposure following daily or weekly doses of umeclidinium axillary administration to exceed the C_{max} and AUC (0-τ) observed following inhaled supra-therapeutic 0.5 mg once daily doses is less than 2.4%.

Predicted receptor occupancy in dermis following dermal administration at steady state.

A semi-mechanistic simulation model is built to estimate % receptor occupancy in the dermis. One method is to use a simulation model consisting of a “dermis” compartment, a systemic central and a peripheral compartment with first order elimination from the central compartment, and a zero order absorption rate from the skin surface to the dermis. The diffusion rate within dermis to capillaries is calculated based on the rate of diffusion of small molecules in tissues (0.162 cm/h), and the average distance to capillaries assuming it to be about 37.5 μm. Receptor occupancy is modelled with receptor-drug on/off rates, and a ratio determined by K_i (0.062 nM).

Simulation results would predict a % receptor occupancy in skin at steady state of 20-100%.

All publications, including but not limited to patents and patent applications, cited in this specification are herein incorporated by reference as if each individual publication were

specifically and individually indicated to be incorporated by reference herein as though fully set forth.

The above description fully discloses the present disclosure including preferred embodiments thereof. Modifications and improvements of the embodiments specifically disclosed herein are within the scope of the following claims. Without further elaboration, it is believed that one skilled in the art can, using the preceding description, utilize the present disclosure to its fullest extent. Therefore, the Examples herein are to be construed as merely illustrative and not a limitation of the scope of the present disclosure in any way. The embodiments of the present disclosure in which an exclusive property or privilege is claimed are defined as follows.

What is claimed is:

1. The compound 4-[Hydroxy(diphenyl)methyl]-1-{2-[(phenylmethyl)oxy]ethyl}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane and a pharmaceutically acceptable anion thereof (Umeclidinium) for use in the topical treatment or prophylaxis of excessive sweating.
2. The compound for use according to claim 1, wherein the pharmaceutically acceptable anion is selected from the group consisting of chloride, bromide, iodide, hydroxide, sulfate, nitrate, phosphate, acetate, trifluoroacetate, fumarate, citrate, tartrate, oxalate, succinate, mandelate, methanesulfonate, and p-toluenesulfonate.
3. The compound for use according to claim 1 or 2, wherein the pharmaceutically acceptable anion is bromide.
4. The compound for use according to any one of claims 1 to 3, wherein the 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-{2-[(phenylmethyl)oxy]ethyl}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane and a pharmaceutically acceptable anion thereof is present in an amount from about 0.1% to about 10% by weight applied to a maximum of 20% of the BSA.
5. The compound for use according to claims 1 to 3, wherein the 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-{2-[(phenylmethyl)oxy]ethyl}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane and a pharmaceutically acceptable anion thereof is present in an amount with a dose of 0.01 to 10,000 mg.
6. The compound for use according to claim 4 or 5, wherein the individual dose applied to the affected area is from about 0.37 to about 31.6 mg/dose 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-{2-[(phenylmethyl)oxy]ethyl}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane and a pharmaceutically acceptable anion thereof (equivalent to 0.44 to 38 mg/dose umeclidinium bromide).
7. The compound for use according to any one of the preceding claims, wherein the umeclidinium produces a maximum systemic plasma level of less than 1607 pcg/mL at steady state.

8. The compound for use according to any one of the preceding claims, wherein the umeclidinium produces a systemic AUC(0-tau) at steady state of less than 2541 hr *pcg/mL.
9. The compound for use according to any one of claims 1 to 8, wherein the compound is formulated as a medicament for topical administration directly to an affected region of the human patient.
10. The compound for use according to claim 9 wherein the medicament is formulated into unit dose form.
11. The compound for use according to claim 9 or 10, wherein the medicament is in the form of a solution, a gel, a cream, an ointment, a lotion, a spray, an aerosol spray, or an aerosol foam.
12. The compound for use according to claims 9 to 11, wherein the medicament is applied to the affected area twice daily, once daily, once every second day, three times weekly, twice weekly or once weekly.
13. The compound for use according to any one of claims 1 to 12, wherein the excessive sweating is hyperhidrosis.
14. A pharmaceutical composition for topical administration comprising a therapeutically effective amount of 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-{2-[(phenylmethyl)oxy]ethyl}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane and a pharmaceutically acceptable anion thereof (umeclidinium), and at least one pharmaceutically acceptable solvent.
15. The pharmaceutical composition according to claim 14, wherein the composition has a skin flux of at least 0.2 ng/cm²/hour measured *in vitro* using *ex vivo* human abdominal skin.
16. The pharmaceutical composition according to claim 14 or 15, wherein the solvent comprises a mixture of water and at least one water miscible organic solvent.

17. The pharmaceutical composition according to claim 16, wherein the water is present in an amount from about 5% to about 55% by weight and the water miscible organic solvent is present in an amount from about 45% to about 90% by weight, based on the total weight of the composition.
18. The pharmaceutical composition according to any of claims 14 to 17, wherein the water miscible organic solvent is an alcohol selected from the group consisting of methyl alcohol, ethyl alcohol, isopropyl alcohol, n-propyl alcohol, isobutyl alcohol, n-butyl alcohol, t-butyl alcohol, benzyl alcohol, tetrahydrofurfuryl alcohol, butylene glycol, diethylene glycol, diethylene glycol monoethyl ether, dipropylene glycol, ethylene glycol, ethyl hexanediol, ethylene glycol, 1,2-hexanediol, hexylene glycol, pentylene glycol, propanediol, propylene glycol, and mixtures thereof.
19. The pharmaceutical composition according to any one of claims 16 to 18, wherein the water miscible organic solvent comprises a mixture of diethylene glycol monoethyl ether and propylene glycol.
20. The pharmaceutical composition according to any one of claims 14 to 19 further comprising a penetration enhancer.
21. The pharmaceutical composition according to claim 18 wherein the penetration enhancer and the at least one water miscible solvent are the same.
22. The pharmaceutical composition according to any one of claims 14 to 19, wherein the composition is a solution.
23. The pharmaceutical composition according to any one of claims 14 to 19, wherein the composition is a gel.
24. A topical pharmaceutical composition comprising:
- a) umeclidinium present in an amount from about 0.5% to about 5% by weight;
 - b) water in an amount from about 5% to about 55% by weight; and
 - c) at least one water miscible organic solvent in an amount from about 45% to about 90% by weight,
- wherein all % are based on the total weight of the composition.

25. A topical pharmaceutical composition comprising:
- umeclidinium present in an amount from about 0.5% to about 5% by weight;
 - water in an amount from about 5% to about 25% by weight; and
 - at least one water miscible organic solvent in an amount from about 70% to about 90% by weight, which is a mixture comprising diethylene glycol monoethyl ether and propylene glycol,
- wherein all % are based on the total weight of the composition.
26. A method of reducing or preventing perspiration comprising applying to the skin of a human a therapeutically effective amount of a composition comprising 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-{2-[(phenylmethyl)oxy]ethyl}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane, and a pharmaceutically acceptable anion thereof (umeclidinium), and a pharmaceutically acceptable carrier thereof.
27. A method of treating hyperhidrosis in a human in need thereof, comprising applying to the skin of said human a therapeutically effective amount of a composition comprising 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-{2-[(phenylmethyl)oxy]ethyl}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane, and a pharmaceutically acceptable anion thereof (umeclidinium), and a pharmaceutically acceptable carrier thereof.
28. A method of treating or minimizing or preventing undesirable odors associated with human sweat glands and skin in a human in need thereof, comprising applying to the skin of said human a therapeutically effective amount of a composition comprising 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-{2-[(phenylmethyl)oxy]ethyl}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane, and a pharmaceutically acceptable anion thereof (umeclidinium), and a pharmaceutically acceptable carrier thereof.
29. A method for the prophylaxis or treatment of excessive sweating or hyperhidrosis comprising administering either sequentially or simultaneously, to a patient in need thereof, a therapeutically effective amount of a first therapeutic agent which is 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-{2-[(phenylmethyl)oxy]ethyl}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane and a pharmaceutically acceptable anion thereof (umeclidinium), and at least one other therapeutic agent.
30. The method according to claim 27 wherein the umeclidinium and the at least one other therapeutic agent are administered in the same pharmaceutical product.

31. A pharmaceutical composition for topical administration comprising a therapeutically effective amount of umeclidinium, and a pharmaceutically acceptable solvent, wherein the composition produces a maximum plasma level of umeclidinium at steady state of less than 1607 pcg/mL.
32. A pharmaceutical composition for topical administration comprising a therapeutically effective amount of umeclidinium, and a pharmaceutically acceptable solvent, wherein the composition produces an AUC(0-tau) at steady state of less than 2541 hr *pcg/mL.
33. A pharmaceutical composition for topical administration comprising a therapeutically effective amount of umeclidinium, and a pharmaceutically acceptable solvent, wherein the composition produces a maximum plasma level of umeclidinium less than 1607 pcg/mL, and an AUC(0-tau) at steady state of less than 2541 hr *pcg/mL.

IN VITRO SKIN PENETRATION ASSAY RESULTS

N31506-1, R1, R2, R3 AND R4, MEAN CUMULATIVE AMOUNT OF API (ng) AFTER 24 HRS, 4 SKIN DONORS, N = 12 TO 17

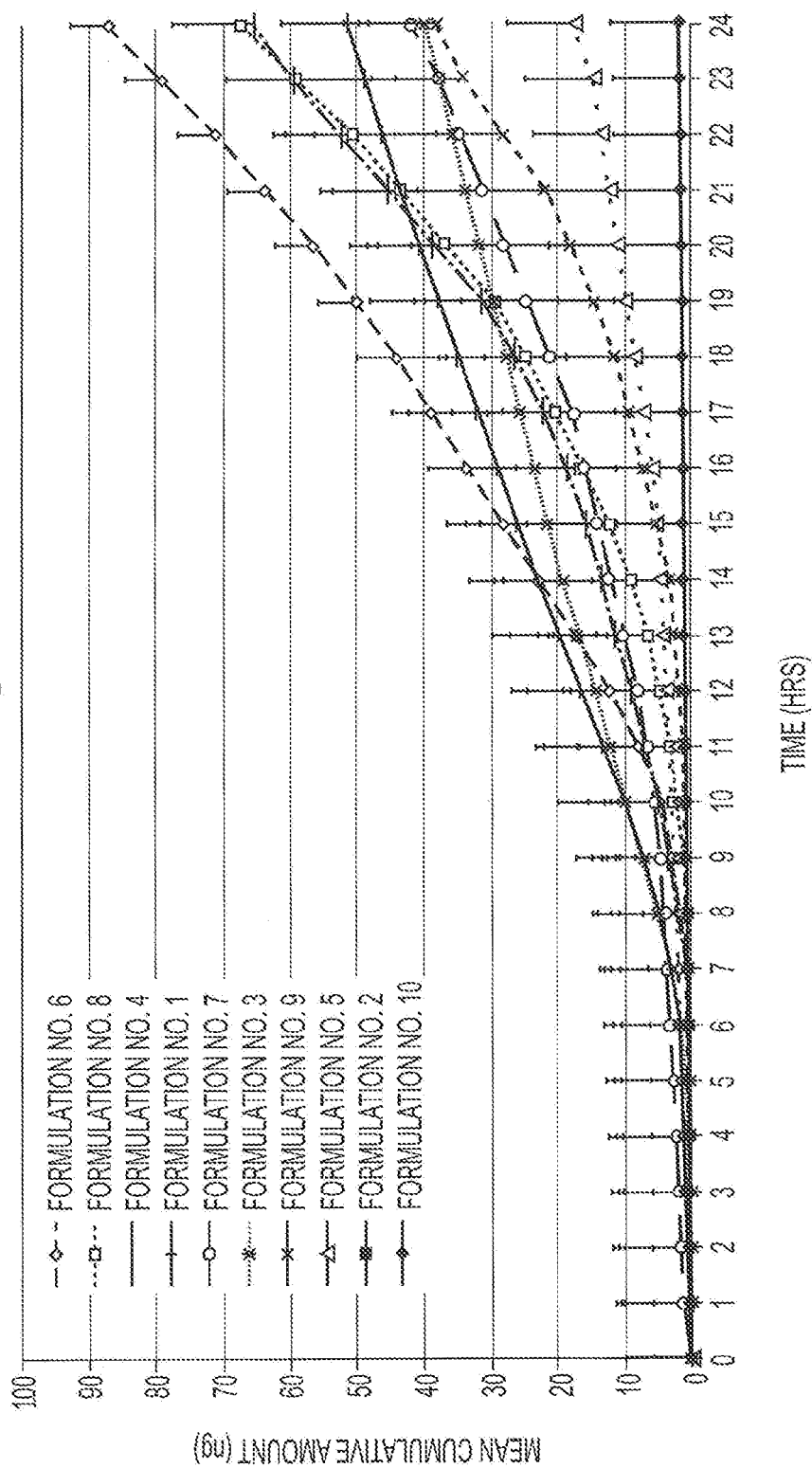


FIG. 1

Figure 2 Simulated distributions of palm and axilla size in adult males.

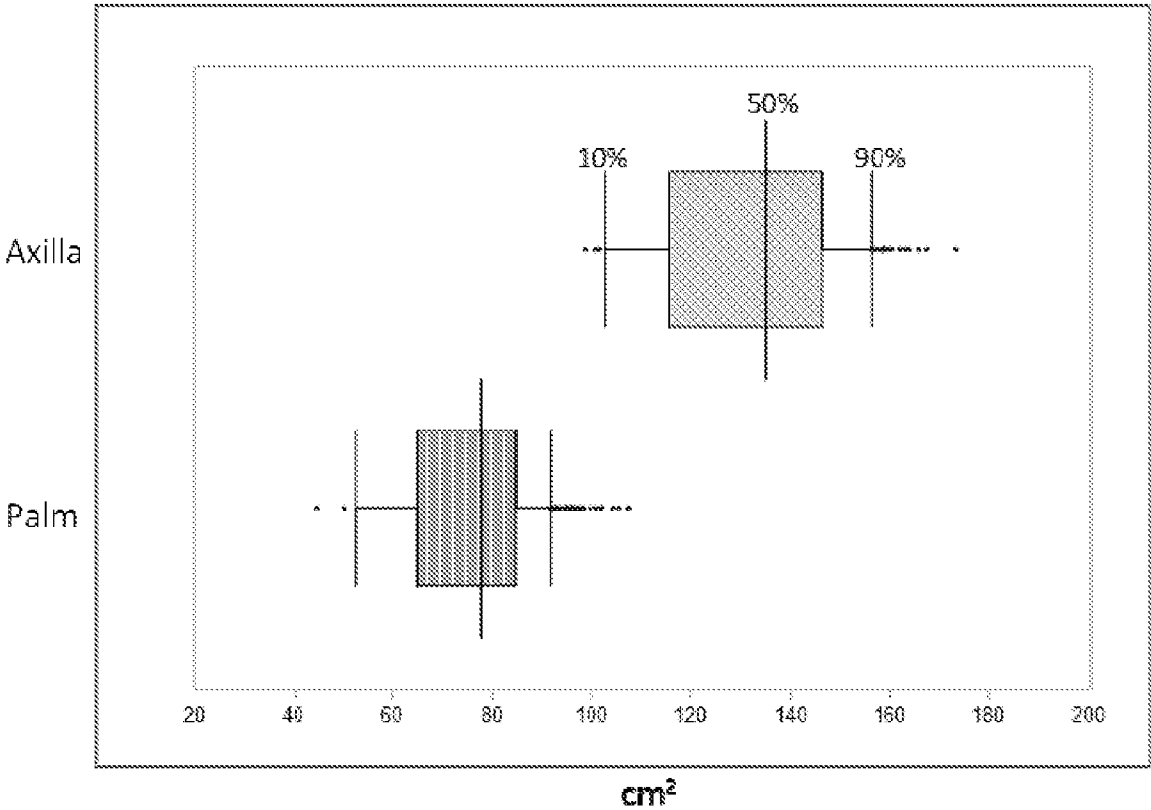
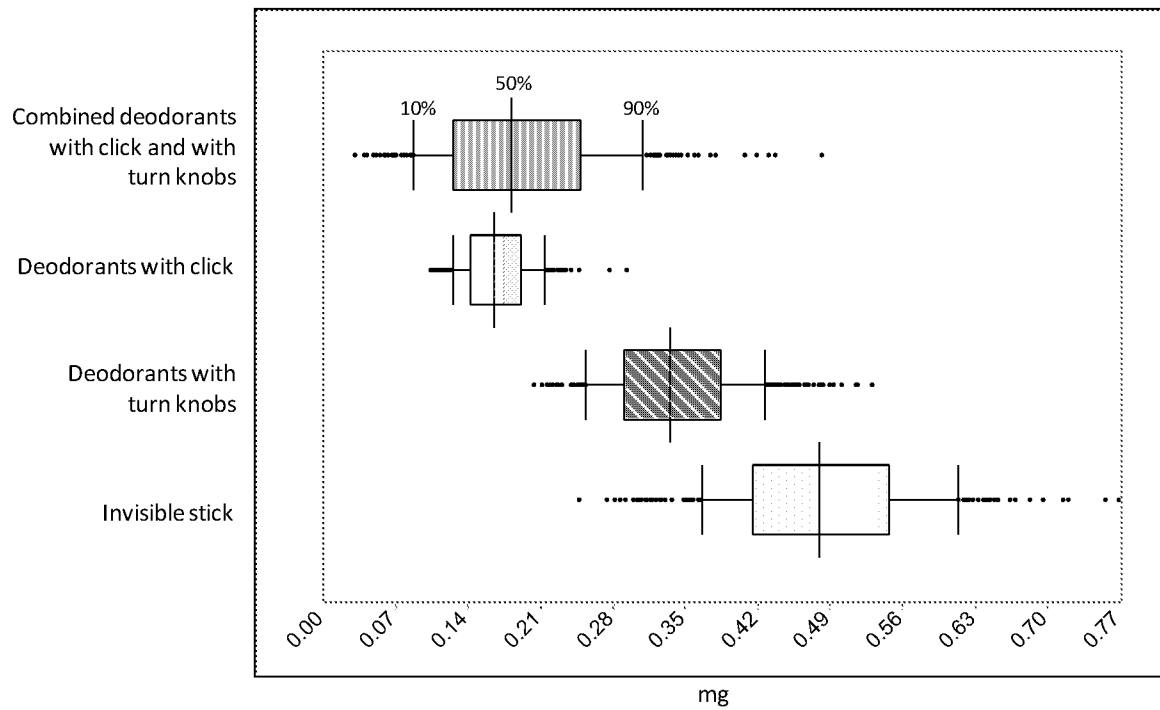


Figure 3 Distributions of the amount of product applied by different types of metered deodorants.



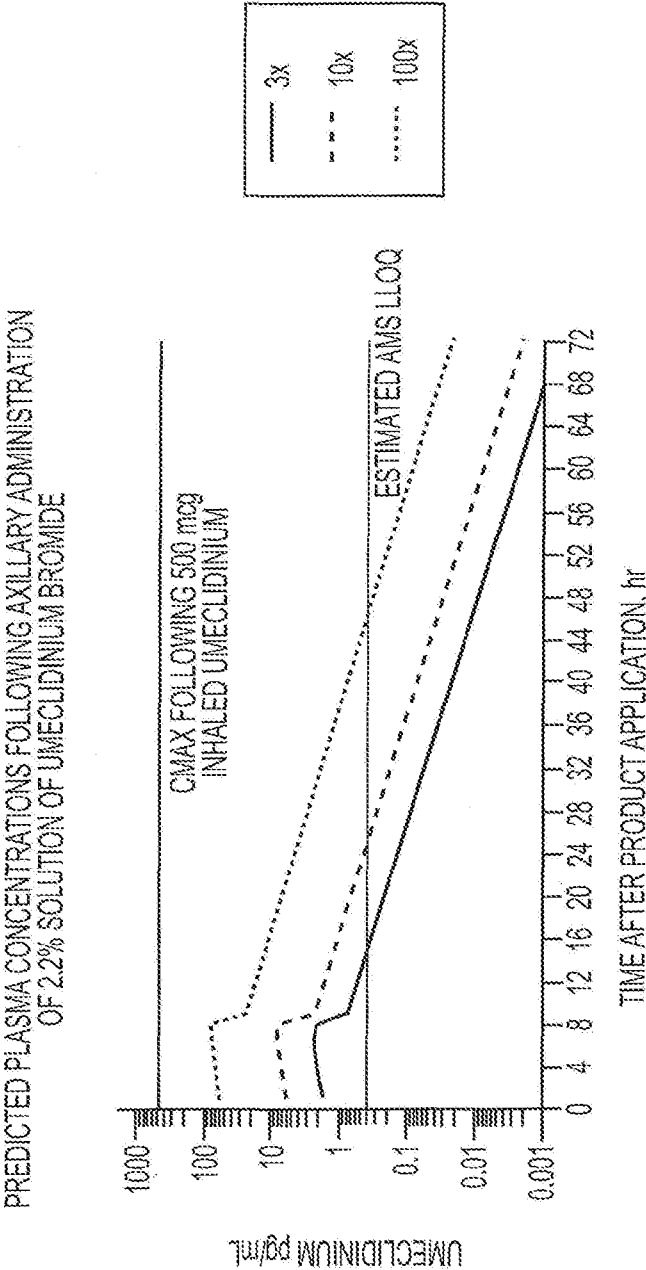
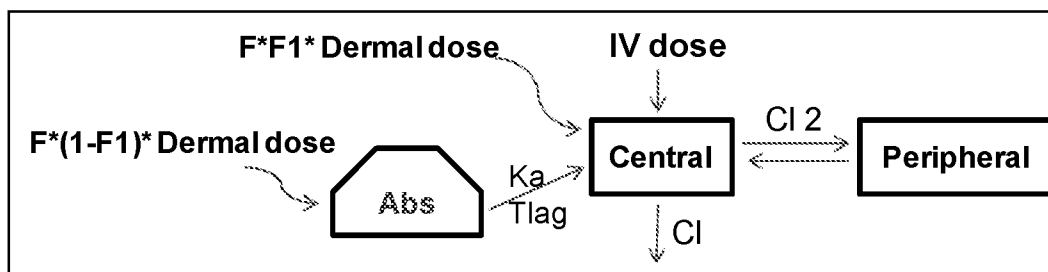


FIG. 4

Figure 5 Structure of the population pharmacokinetic model describing a combine dataset of plasma concentrations following IV and dermal administration to occluded axilla.



SIMULATED CONCENTRATION-TIME PROFILES OF UMECLINIDIUM FOLLOWING
REPEATED ADMINISTRATION ONCE A DAY FOR 15 DAYS TO TWO OCCCLUDED AXILLAS

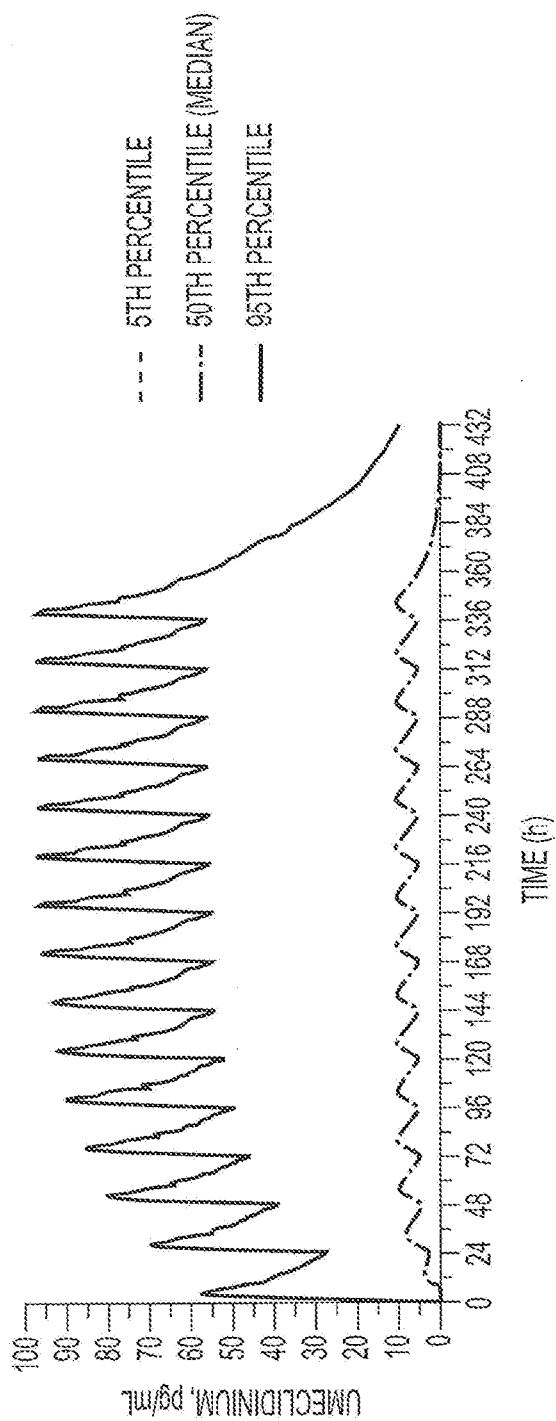
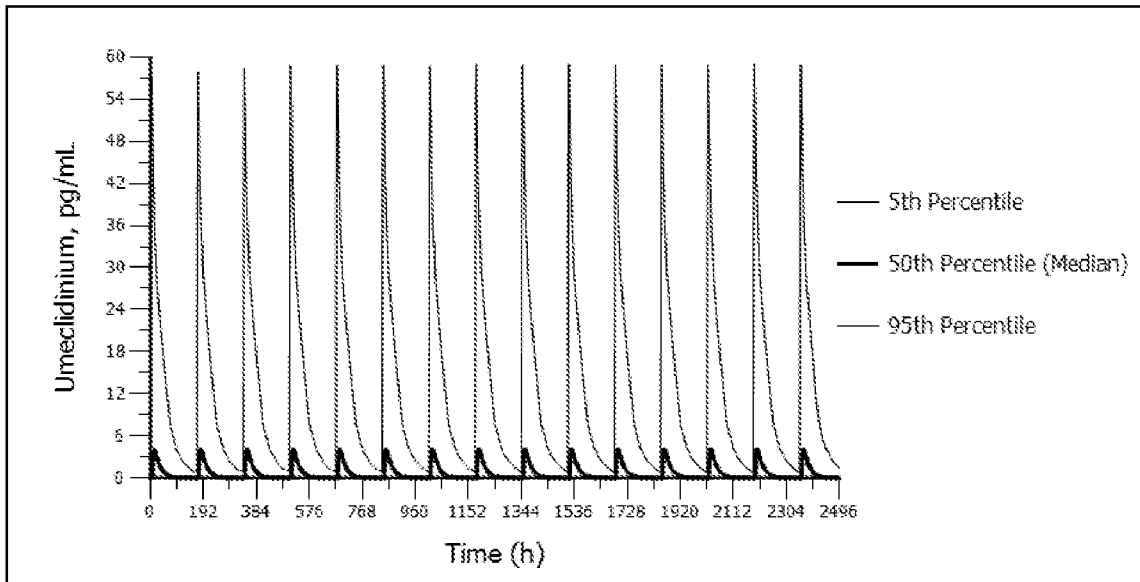


FIG. 6

Figure 7 Simulated concentration-time profiles of Umeclidinium following repeated administration once a week for 15 days to two occluded axillas.



IN VITRO SKIN PENETRATION ASSAY RESULTS

N31506-2, CUMULATIVE AMOUNT (ng) OVER 24 hrs, THREE SKIN DONORS, N = 20 TO 25

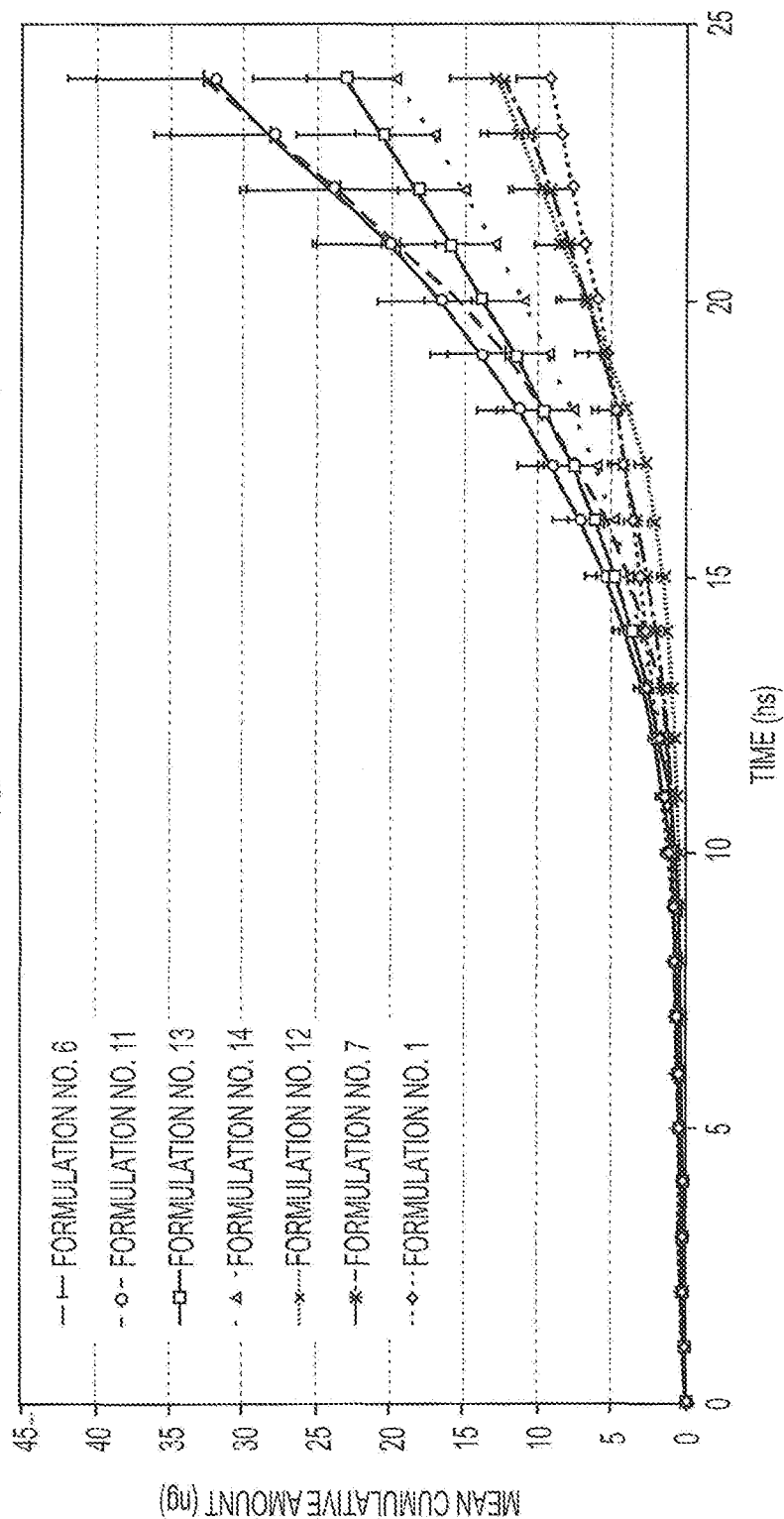


FIG. 8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2014/063564

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/439 A61P17/00 A61Q15/00

ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EP0-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2005/104745 A2 (GLAXO GROUP LTD [GB]; LAINE DRAMANE I [US]; PALOVICH MICHAEL R [US]; M) 10 November 2005 (2005-11-10) cited in the application	14,15, 18,22
Y	page 82; claim 3; compound 2 page 25; example 2 page 75, line 25 - page 76, line 5 ----- -/--	1-13,16, 17, 19-21, 23-33



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 January 2015

Date of mailing of the international search report

21/01/2015

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Uryga-Polowy, V

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2014/063564

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	SHAW J E ET AL: "A RANDOMISED CONTROLLED TRIAL OF TOPICAL GLYCOPYRROLATE, THE FIRST SPECIFIC TREATMENT FOR DIABETIC GUSTATORY SWEATING", DIABETOLOGIA, SPRINGER, BERLIN, DE, vol. 40, no. 3, 1 January 1997 (1997-01-01), pages 299-301, XP001036527, ISSN: 0012-186X, DOI: 10.1007/S001250050677 cited in the application abstract page 299, column 1, line 12 - column 2, line 3 page 299, column 2, line 15 - page 300, column 1, line 3 page 300; figure 1 page 301, column 2, line 14 - line 19 -----	1-13,16, 17, 19-21, 23-33
Y	BODOR N ET AL: "SOFT DRUGS. 3. A NEW CLASS OF ANTICHOLINERGIC AGENTS", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, US, vol. 23, no. 5, 1 January 1980 (1980-01-01), pages 474-480, XP008058064, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/JM00179A002 abstract page 474, column 2 page 475, column 1 page 477; table IV; compound 15b -----	1-13,16, 17, 19-21, 23-33

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2014/063564

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005104745	A2	10-11-2005	
		AP 2213 A	01-03-2011
		AR 050902 A1	06-12-2006
		AU 2005237576 A1	10-11-2005
		BR PI0510170 A	02-10-2007
		CA 2564742 A1	10-11-2005
		CA 2755954 A1	10-11-2005
		CN 1976701 A	06-06-2007
		CN 102040602 A	04-05-2011
		DK 1740177 T3	29-10-2012
		EA 200601991 A1	27-02-2007
		EA 201100019 A1	30-12-2011
		EC SP066940 A	20-12-2006
		EP 1740177 A2	10-01-2007
		EP 2570128 A1	20-03-2013
		ES 2392848 T3	14-12-2012
		HK 1102423 A1	04-01-2013
		HR P20120832 T1	30-11-2012
		IL 178152 A	31-05-2011
		JP 5014121 B2	29-08-2012
		JP 5398871 B2	29-01-2014
		JP 2007534769 A	29-11-2007
		JP 2012162559 A	30-08-2012
		KR 20070015412 A	02-02-2007
		KR 20110010841 A	07-02-2011
		MA 28631 B1	01-06-2007
		MY 144753 A	31-10-2011
		NZ 549997 A	29-10-2010
		PE 02592006 A1	25-03-2006
		PT 1740177 E	02-11-2012
		SG 186597 A1	30-01-2013
		SI 1740177 T1	31-12-2012
		TW I363759 B	11-05-2012
		UA 95768 C2	12-09-2011
		US 2007185155 A1	09-08-2007
		US 2007249664 A1	25-10-2007
		US 2009124653 A1	14-05-2009
		US 2012157491 A1	21-06-2012
		US 2013030015 A1	31-01-2013
		US 2014080863 A1	20-03-2014
		US 2014371264 A1	18-12-2014
		UY 28871 A1	30-11-2005
		WO 2005104745 A2	10-11-2005

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

The undersigned,

domiciled in

Los suscritos,

GlaxoSmithKline Intellectual Property Development Limited
domiciliados en

980 Great West Road
Brentford, Middlesex
TW8 9GS
United Kingdom

hereby appoint to **Carlos R. Olarte and/or Juan Guillermo Moure** legal representatives with faculties to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents in Patents for Inventions, Utility Models and Industrial Designs, in the Republic of Colombia, to initiate before said authorities all the necessary actions to accomplish said purposes and to intervene in all instances, grades and procedural levels; to file and prosecute applications, declarations, complaints, to claim, counterclaim, answer claims and counterclaims; to make amendments; oppositions and all types of objections and writings of any nature; cancellations and administrative injunction proceedings; to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive documents and monies; act as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to request preliminary injunctions of any nature, settle, make arrangements, to submit to arbitrators, to desist from claims or procedures, to accept claims, to collect, to ratify legal proceedings subscribed before the appointment and/or presentation of this Power, substitute or delegate the legal representation and other acts prescribed by law, in short, with all such further powers as may be required; to comply with all other requirements and, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests.

nombramos por el presente a **Carlos R. Olarte y/o Juan Guillermo Moure** nuestros representantes legales con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales en Patentes de Invención, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales, en la República de Colombia, ya sean administrativas, judiciales o de policía, para iniciar ante dichas autoridades todas las acciones necesarias para cumplir con el objeto indicado e intervenir en todas las instancias, grados o etapas procesales; elevar y tramitar solicitudes, declaraciones y reclamos, para demandar, reconvenir, contestar demandas y reconveniones; formular enmiendas, oposiciones y todo tipo de impugnaciones y escritos de cualquier naturaleza; instaurar cancelaciones y amparos administrativos; abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar cualquier otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores; intervenir como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo solicitar medidas cautelares de cualquier naturaleza, conciliar, transar, someter a árbitros, desistirse de la pretensión y/o el procedimiento, allanarse a la pretensión, percibir, ratificar los actos jurídicos procesales suscritos con anterioridad al otorgamiento y/o presentación del presente poder, sustituir o delegar la representación procesal y los demás actos que exprese la ley, con todas las demás facultades que resulten necesarias; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses.

Signature/Firma:

Name/Nombre:

Title/Cargo:

Signature/Firma:

Name/Nombre: Theodore R. Furman

Title/Cargo:

Authorized Attorney and Official on behalf of
GlaxoSmithKline Intellectual Property Development
Limited

Carlos R. Olarte
Juan G. Moure

Alexander Agudelo
Carlos A. Parra
Juan Felipe Acosta
Andrés Rincón
Mónica Guevara
Andrés Alvarado
Ella Ponce
Liliana Galindo
María Clara Calderón
Mauricio Ávila
Laura Escobar
José Jairo Dangond
Gina Cáceres
Isabella Herrera
Zaava Ravid

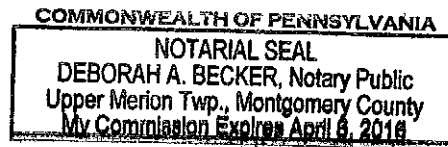
Medellín
María Clara Múnera

COMMONWEALTH OF PENNSYLVANIA)
) ss
COUNTY OF MONTGOMERY)

Before me, Deborah A. Becker, a Notary Public in and for the Commonwealth and County aforesaid, personally came Theodore R. Furman known to me to be the person whose name is subscribed to the foregoing Power of Attorney and known to me to be an Authorized Attorney and Official for GlaxoSmithKline Intellectual Property Development Limited and acknowledged to me that he executed said instrument for the purposes and consideration therein expressed and as the act of said Corporation.

Given under my hand and official seal of office this 6th day
Of February 2013.

Thomas L. Becker
NOTARY PUBLIC



RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención contempla 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano y un anión farmacéuticamente aceptable del mismo para usarse en el
5 tratamiento tópico o profilaxis de sudoración excesiva, y composiciones que contienen estos ingredientes.

RESULTADOS DE LA PRUEBA DE PENETRACIÓN EN LA PIEL IN VITRO

N31506-2, CANTIDAD ACUMULADA (ng) - DURANTE 24 HORAS, TRES DONADORES DE PIEL, N= 20 A 25

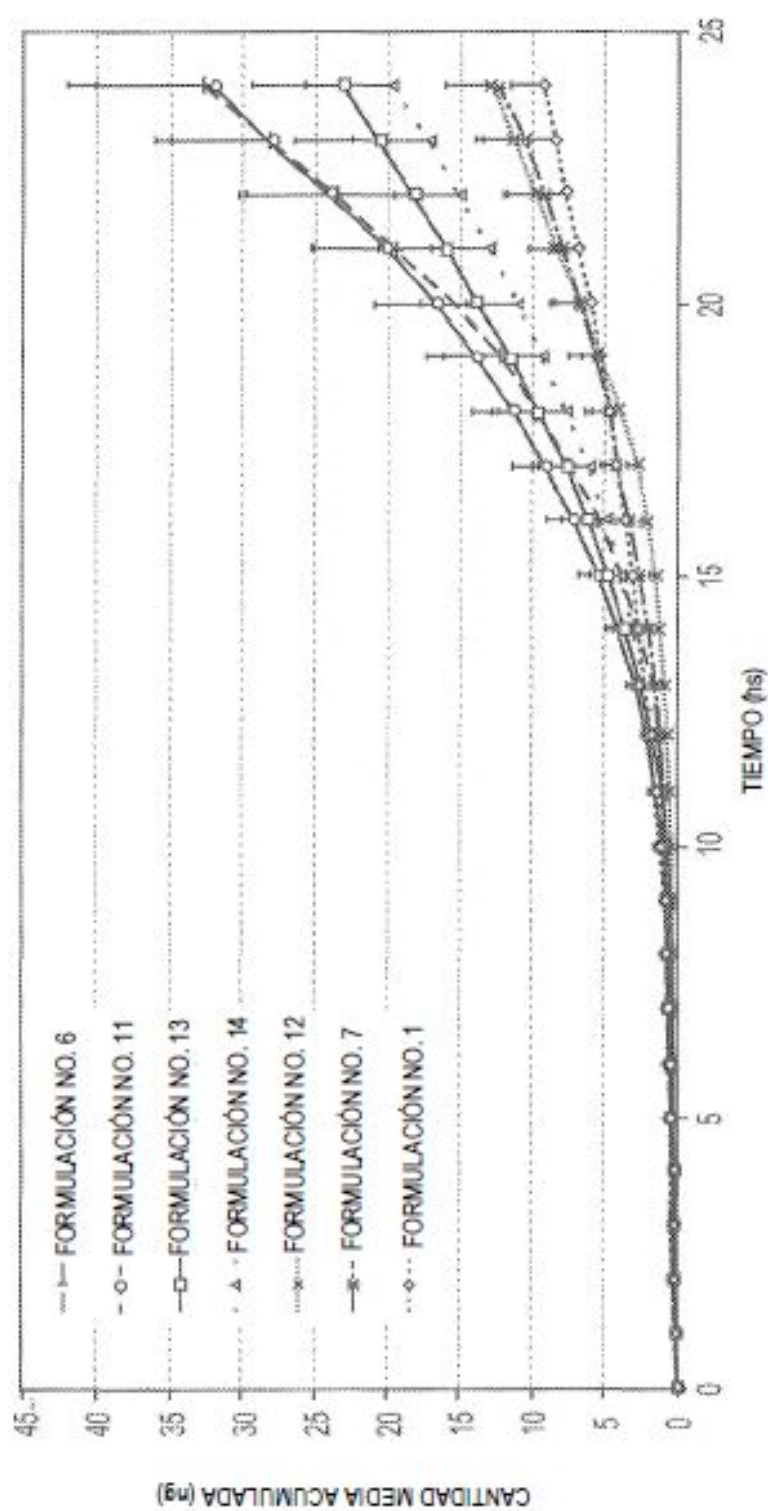


FIG. 8

PERFILES SIMULADOS DE CONCENTRACIÓN-TIEMPO DE UMECLIDINIO DESPUÉS DE LA ADMINISTRACIÓN REPETIDA UNA VEZ A LA SEMANA DURANTE 15 DÍAS A DOS AXILAS OCLUIDAS

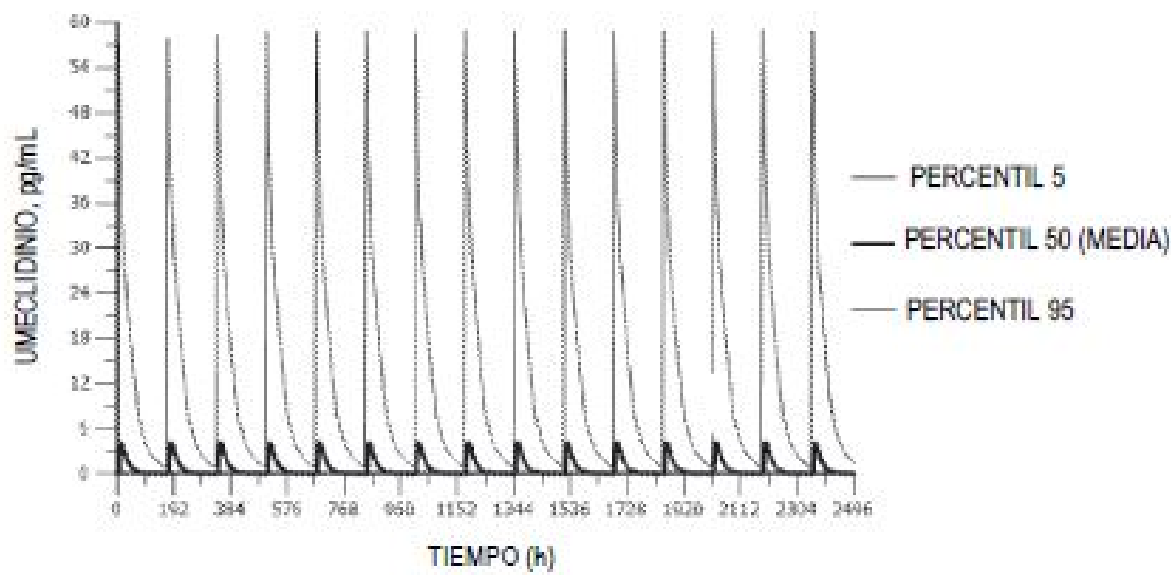


FIG. 7

PERFILES SIMULADOS DE CONCENTRACIÓN-TIEMPO DE UMECLIDINIO DESPUÉS DE LA ADMINISTRACIÓN REPETIDA UNA VEZ AL DÍA DURANTE 15 DÍAS A DOS AXILAS OCCLUIDAS

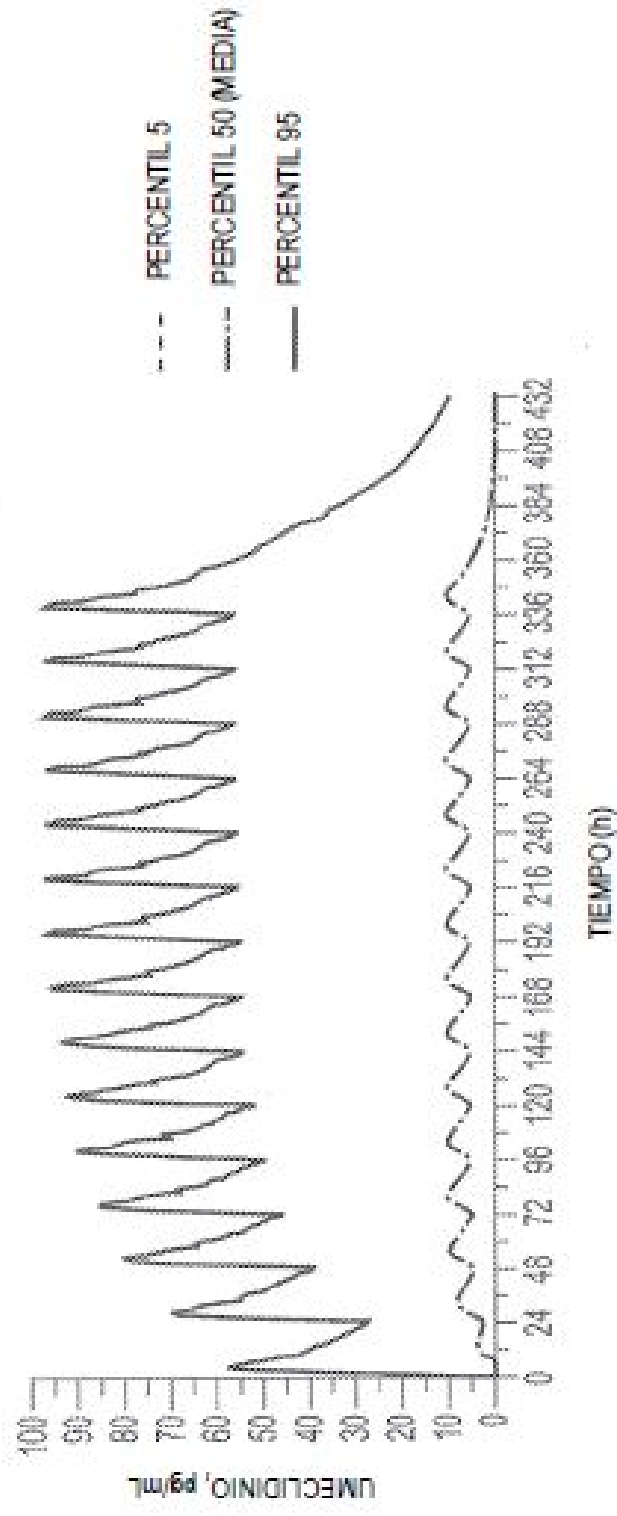
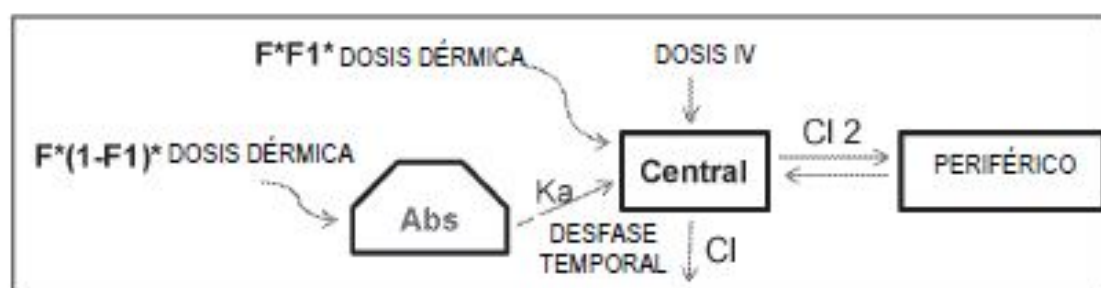


FIG. 6

FIG. 5

ESTRUCTURA DEL MODELO FARMACOCINÉTICO DE POBLACIÓN QUE
DESCRIBE UN CONJUNTO DE DATOS DE COMBINACIÓN DE LAS
CONCENTRACIONES DE PLASMA DESPUÉS DE LA ADMINISTRACIÓN DE
PLASMA E IV A LA AXILA OCLUIDA



CONCENTRACIONES PREDICHAS DE PLASMA DESPUÉS DE LA ADMINISTRACIÓN AXILAR
DE 2.2% DE SOLUCIÓN DE BROMURO DE UMECLIDINIO

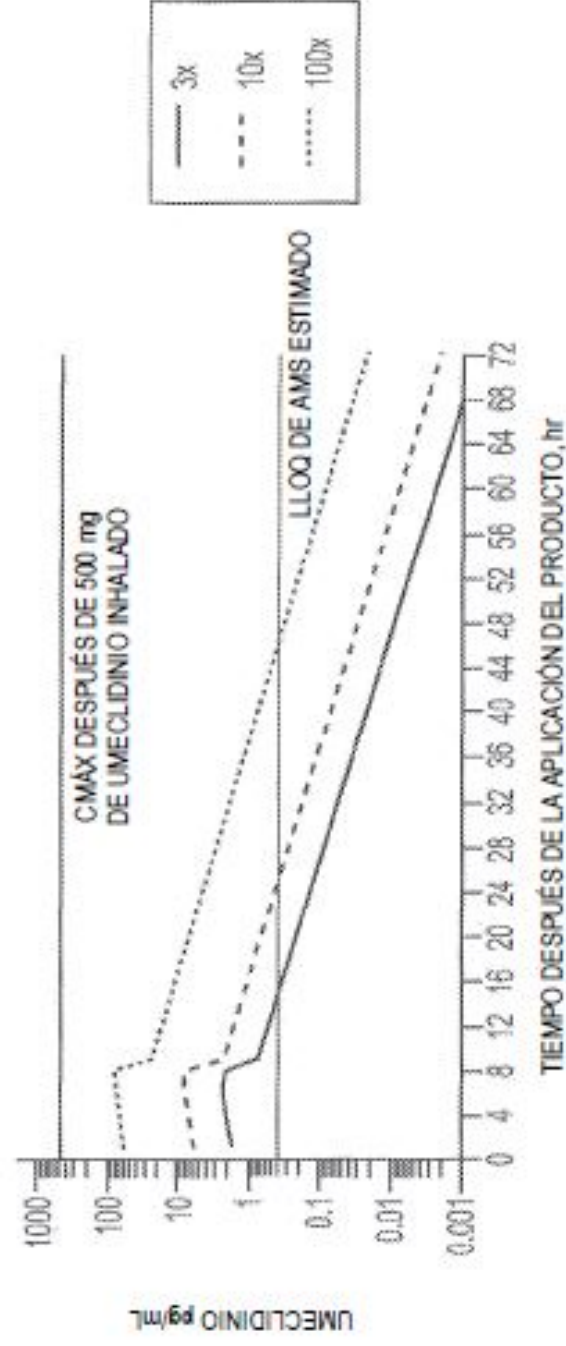


FIG. 4

DISTRIBUCIONES DE LA CANTIDAD DE PRODUCTO APLICADO
POR MEDIO DE DIFERENTES TIPOS DE DESODORANTES MEDIDOS

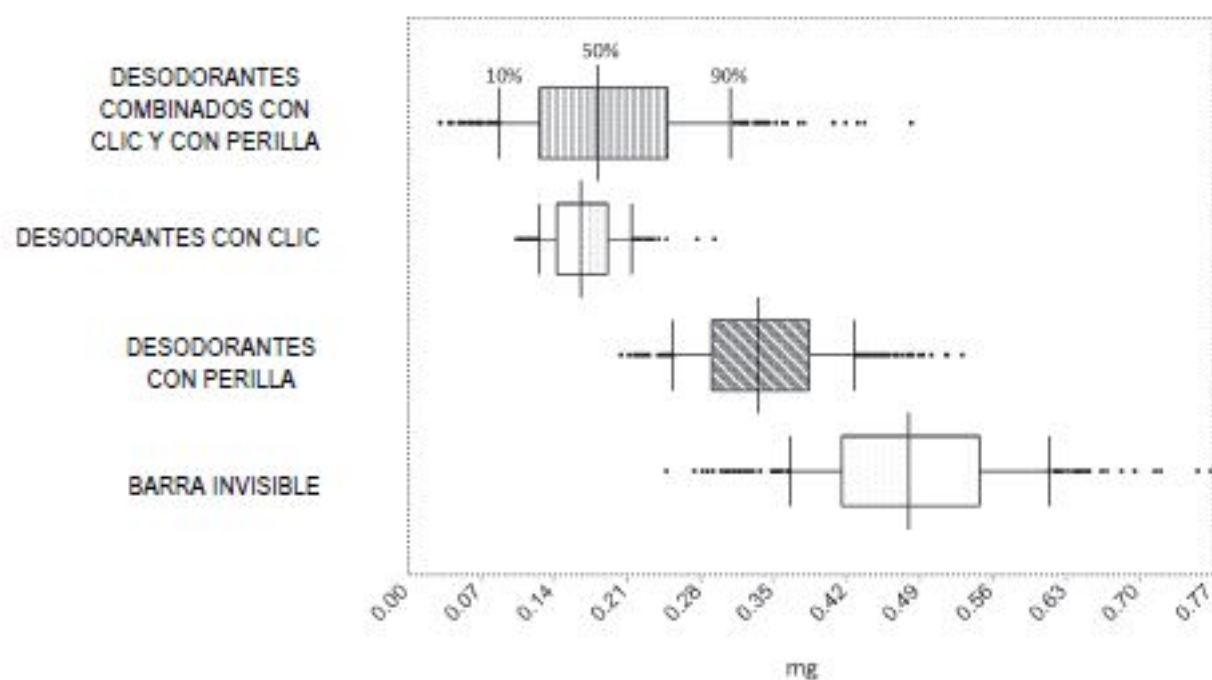


FIG. 3

DISTRIBUCIONES SIMULADAS DEL TAMAÑO DE LA PALMA
DE LA MANO Y LA AXILA EN ADULTOS MACHOS

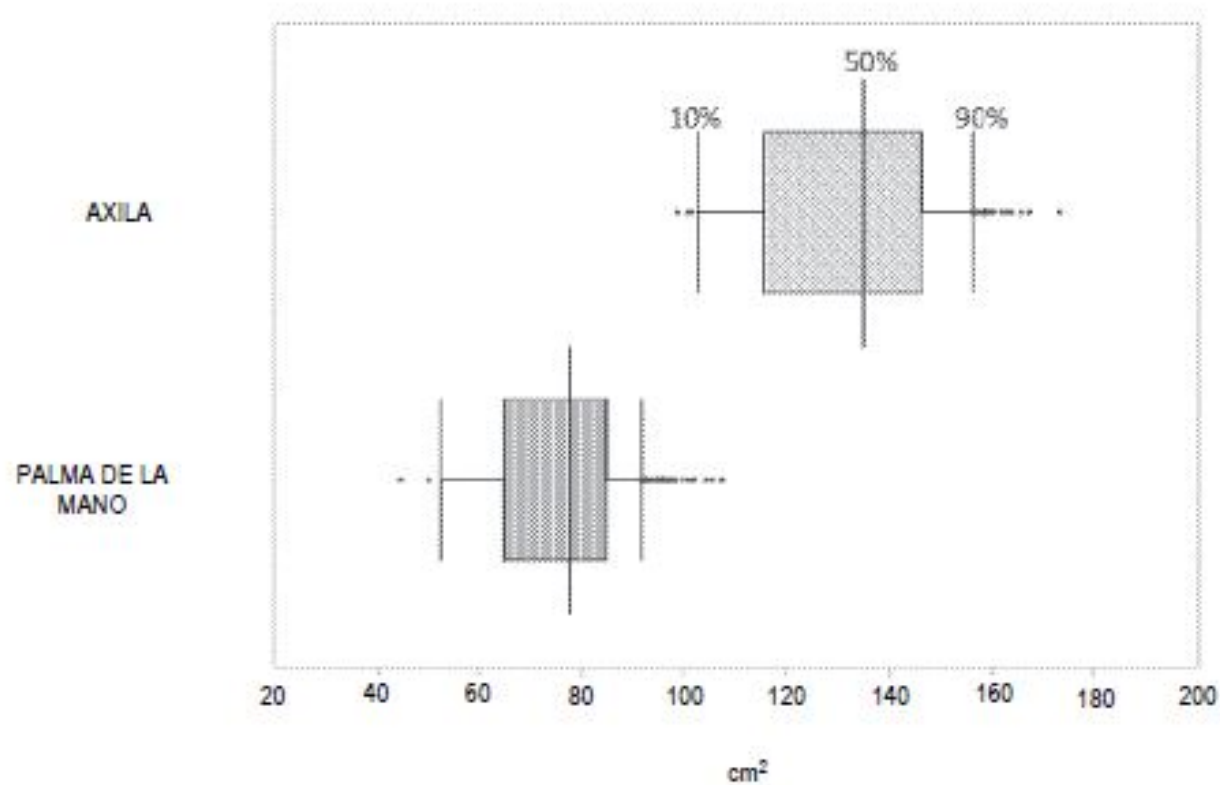


FIG. 2

RESULTADOS DE LA PRUEBA DE PENETRACIÓN EN LA PIEL IN VITRO

N31506-1, R1, R2 Y R4, CANTIDAD MEDIA ACUMULADA DE API (ng) - DESPUÉS DE 24 HORAS, 4 DONADORES DE PIEL, N= 12 A 17

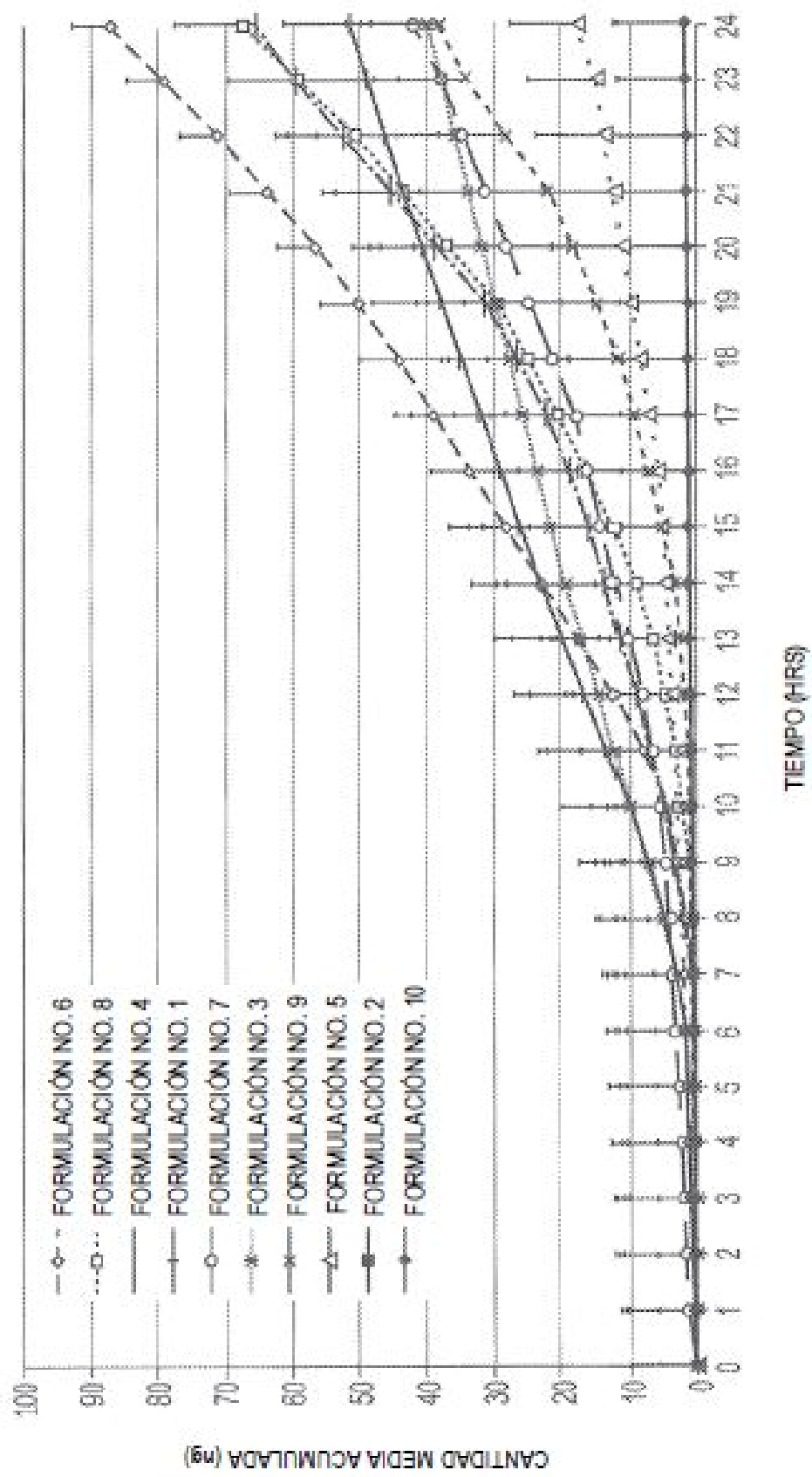


FIG. 1