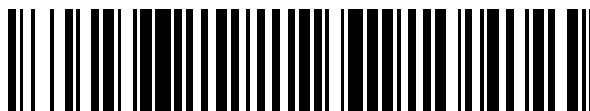


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 702 578**

51 Int. Cl.:

A01N 43/40 (2006.01)

A61K 31/445 (2006.01)

C07D 409/00 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61K 31/4535 (2006.01)

A61K 31/56 (2006.01)

A61P 37/08 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

A61P 1/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.10.2013** **PCT/US2013/067177**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.05.2014** **WO14070696**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.10.2013** **E 13850871 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.11.2018** **EP 2928299**

54 Título: **Tratamiento de la inflamación dérmica crónica con norketotifeno**

30 Prioridad:

30.10.2012 US 201261720058 P
18.01.2013 US 201313744807

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
04.03.2019

73 Titular/es:

BRIDGE PHARMA, INC. (100.0%)
902 Contento Street
Sarasota, FL 34242, US

72 Inventor/es:

ABERG, A. K. GUNNAR y
CIOFALO, VINCENT B.

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 702 578 T3

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

DESCRIPCIÓN

Tratamiento de la inflamación dérmica crónica con norketotifeno.

5 Campo técnico

La presente divulgación se refiere a métodos para el tratamiento de enfermedades dérmicas inflamatorias, infecciosas y alérgicas crónicas en seres humanos, mientras que se evitan los efectos secundarios que se asocian comúnmente con antihistamínicos antiinflamatorios.

10

Antecedentes

El ketotifeno (Zaditen®, Zaditor®, Sandoz, Novartis) es un antihistamínico de Generación-1 que se usa principalmente para el tratamiento de la rinitis alérgica. El ketotifeno puede ser el más sedante de todos los antihistamínicos comercializados, y los efectos secundarios sedantes inusualmente graves del ketotifeno han limitado la utilidad terapéutica del fármaco. En los EE. UU., el ketotifeno solo se usa como gotas para los ojos (Zaditor®, Novartis) para aliviar los síntomas de la conjuntivitis alérgica en humanos, y no causa sedación debido a las concentraciones sistémicas extremadamente bajas del fármaco después de la administración local en los ojos.

Otros antihistamínicos antiinflamatorios H-1 son, por ejemplo, azatadina (Zadine®, Schering-Plough), clorfeniramina (Qdall®, Atley Pharmaceuticals), mepiramina (Pyrilamine®, Rhone-Poulenc, Tocris) y prometazina (Phenergan).®, Baxter). Todos tienen actividad antihistamínica (H-1) y todos causan sedación y somnolencia.

El norketotifeno (sinónimo llamado RS-norketotifeno), un metabolito hepático de ketotifeno, es una molécula aquiral, pero tiene dos atropisómeros, S-norketotifeno y R-norketotifeno, como se ha descrito anteriormente en los números de Patente de los Estados Unidos 7,226,934 y 7,557,128. Como se explica en los números de Patente de los Estados Unidos 7,226,934 y 7,557,128, y de hecho en US 6,207,683, el norketotifeno también tuvo un efecto de sedación significativo cuando se estudió en el modelo de sedación de ratones aceptado en la técnica y cuidadosamente validado, y, además, los efectos sedantes se atribuyeron al isómero R. Se propuso de este modo que solo el isómero S se podía administrar sin efectos secundarios sedantes.

La dermatitis atópica (AD) es una enfermedad alérgica crónica de la piel que se presenta en 10 a 20 por ciento de los niños y en 1 a 3 por ciento de los adultos. De todos los pacientes que sufren de AD, 40 a 60 por ciento también tienen alergias respiratorias. La psoriasis es una enfermedad dérmica autoinmune crónica, causada por la sobreproducción de nuevas células de la piel. Aproximadamente el 2.2 por ciento de la población de los EE. UU. sufre de psoriasis. Al igual que los pacientes con AD, los pacientes con psoriasis sufren de prurito. La función de barrera de la piel comprometida tiene un papel tanto en la AD como en la psoriasis.

Se ha descrito que muchos hongos viven normalmente en la piel de diversas especies de mamíferos, incluidos los seres humanos. Las especies de *Malassezia* forman una familia de hongos lipolíticos que actualmente se cree que incluyen 14 especies. El crecimiento excesivo de especies de *Malassezia* causa reacciones tóxicas y/o inmunológicas y contribuye tanto a la AD como a la psoriasis, y también contribuye a diversas otras enfermedades y afecciones dérmicas, tal como, por ejemplo, la dermatitis seborreica en adultos, la caspa, la foliculitis por *Malassezia*, la tiña versicolor y la rosácea. Estos trastornos fúngicos generalmente se tratan con medicamentos para la afección subyacente en combinación con una mediación antifúngica que se puede administrar por vía oral o tópica (dérmica) a la piel.

Las infecciones bacterianas dérmicas son comunes en pacientes que padecen muchas enfermedades dérmicas, tales como, por ejemplo, dermatitis atópica y psoriasis. Estas infecciones son a menudo causales, ya que las reacciones alérgicas con inflamación y prurito pueden ser provocadas por, por ejemplo, *Staphylococcus aureus*. Como lo señalaron Breuer et al., Allergy 2001, 56: 1034-1041, (2001), la piel de aproximadamente 80 a 100 por ciento de los pacientes con dermatitis atópica está colonizada con *Staphylococcus aureus*, mientras que *Staphylococcus aureus* se puede encontrar en la piel de solo 5 a 30 por ciento de individuos normales. Breuer et al. (2001) y otros han observado que la densidad de *Staphylococcus aureus* aumenta según la gravedad de la enfermedad y que *Staphylococcus aureus* es causante de dermatitis atópica, ya que esta bacteria promueve la inflamación debido a la acción de los superantígenos. Brockow et al., Dermatology 1999, 199: 231-236 (1991) descubrieron que la terapia antibacteriana tópica en combinación con un esteroide antiinflamatorio no solo reducía el *Staphylococcus aureus*, sino que también reducía la gravedad de la dermatitis atópica.

Lo que se necesita son métodos para tratar trastornos inflamatorios dérmicos sin causar sedación o los efectos secundarios tan temidos de los corticosteroides y los fármacos inmunosupresores. También se necesitan tratamientos tópicos mejorados para los trastornos inflamatorios e infecciosos de la piel. También se necesitan medicamentos antipruríticos tanto tópicos como orales. Tener en cuenta que RU2266115C2 y US2008/287498 describen isómeros ópticamente activos de ketotifeno y sus metabolitos terapéuticamente activos.

65

Resumen

La invención reivindicada proporciona RS-norketotifeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en un método de tratamiento de un trastorno dérmico inflamatorio crónico en un paciente humano que necesita tal tratamiento, comprendiendo dicho método administrar por vía oral al paciente humano que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de 0.5 a 20 mg dosificada una vez o más al día de dicho RS-norketotifeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la administración es de tres o más días consecutivos de administración, y en el que la cantidad terapéuticamente eficaz no produce efectos secundarios sedantes sobre administración al paciente humano, en la que la cantidad de dicho RS-norketotifeno se calcula como base libre.

En una realización preferida, el trastorno es un trastorno dérmico inflamatorio atópico crónico y dicho método comprende además, antes de administrar RS-norketotifeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, determinar si dicho paciente es susceptible a los efectos sedantes adversos de los compuestos con actividad antihistamínica de Generación-1, y si dicha determinación es positiva, administrar a dicho paciente que lo necesite, una formulación oral que comprenda una cantidad terapéuticamente eficaz de RS-norketotifeno o una sal farmacéuticamente aceptable de RS-norketotifeno que sea de 0.5 a 20 mg, calculada como base libre, dosificada por vía oral una o más veces al día.

También se describe un método de tratamiento de infecciones cutáneas en un paciente humano que padece una infección cutánea que comprende administrar por vía tópica una formulación tópica a una lesión cutánea infectada y áreas adyacentes a la lesión cutánea en el paciente humano, en el que la formulación tópica comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de RS-norketotifeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Descripción detallada

Los métodos descritos en este documento se refieren al tratamiento de trastornos dérmicos pruriginosos, inflamatorios y/o infecciosos, tales como, por ejemplo, eccema, dermatitis atópica, urticaria y psoriasis, en pacientes humanos, administrando el compuesto antiinflamatorio, antialérgico y antimicrobiano, norketotifeno y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Antes de la presente divulgación, la eficacia terapéuticamente importante del norketotifeno y los dos isómeros del mismo no se habían informado. En ciertos aspectos, la administración es la administración oral, la administración tópica o una combinación de los mismos.

Anteriormente, se había encontrado y descrito que tanto el ketotifeno como el norketotifeno expresan actividad sedante y, por lo tanto, no se consideraban útiles como medicamentos orales para el tratamiento de enfermedades crónicas, tal como, por ejemplo, la dermatitis atópica. La sedación se determinó usando un modelo de ratón que anteriormente se había usado con éxito en el desarrollo de antihistamínicos no sedantes, tales como loratadina (Claritin®, Schering) y desloratadina (Clarinex®, Schering). Por lo tanto, se creía que el modelo de ratón tenía relevancia para evaluar el uso clínico del compuesto de benzocicloheptatofeno actual que tiene potentes actividades antihistamínicos. El modelo de ratón demostró claramente los efectos sedantes del norketotifeno racémico y del R-norketotifeno.

Se ha encontrado ahora sorprendentemente que el norketotifeno racémico está completamente libre de efectos sedantes cuando se administra por vía oral a seres humanos, incluso después de la administración repetida de altas dosis del compuesto.

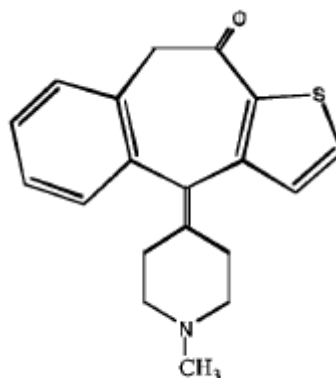
Además, se ha descubierto inesperadamente que el norketotifeno y sus isómeros tienen actividad antimicrobiana y se pueden usar para inhibir el crecimiento de microorganismos tales como hongos y bacterias, incluyendo *Malassezia sp.*, *Candida albicans*, y *Staphylococcus aureus*. De este modo se describe en este documento un método de tratamiento de infecciones de la piel en un paciente humano que comprende administrar a la piel (por ejemplo, una lesión cutánea infectada y áreas adyacentes) del paciente humano una formulación tópica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de norketotifeno o una sal o isómero del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Las infecciones de la piel también se pueden tratar mediante la administración oral de norketotifeno.

En la invención reivindicada, el compuesto activo es norketotifeno racémico, en este documento a menudo llamado RS-norketotifeno o simplemente norketotifeno. El norketotifeno es una molécula aquiral, pero tiene dos isómeros, S-norketotifeno y R-norketotifeno, como se ha descrito anteriormente en las Patentes de los Estados Unidos Números. 7,226,934 y 7,557,128. El norketotifeno es particularmente útil para la administración oral y tópica.

Químicamente, el norketotifeno es (RS) -4- (piperidilideno) -9,10-dihidro-4H-benzo- (4,5) -ciclohepta- (1,2-b) tiofeno-10-ona. El prefijo (RS) puede excluirse opcionalmente cuando se hace referencia al norketotifeno racémico.

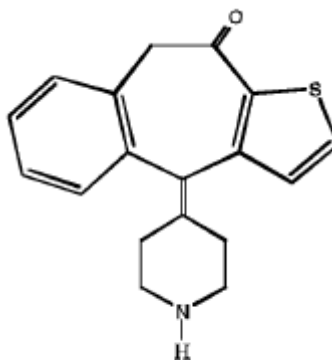
El norketotifeno es un metabolito del ketotifeno (4- (1-metil-4-piperidilina) -4H-benzo (4,5) -ciclohepta- (1,2-b) tiofeno-10-ona). El ketotifeno puede ser el más sedante de todos los antihistamínicos comercializados y los efectos

secundarios sedantes inusualmente graves del ketotifeno han limitado la utilidad terapéutica del fármaco a 1 mg bid, cuando se administra por vía oral en el tratamiento de la dermatitis atópica humana.



KETOTIFENO

- 5 El metabolito norketotifeno se forma por desmetilación de ketotifeno en el hígado de los humanos y se ha calculado que se forman hasta 0.5 mg de norketotifeno en el hígado de pacientes humanos después de una dosis oral de un miligramo de ketotifeno:



NORKETOTIFENO

El norketotifeno se puede preparar a partir de métodos conocidos en la técnica, como se describe en la Patente de los Estados Unidos No. 3,682,930, que describe la síntesis de norketotifeno.

A excepción de las Patentes los Estados Unidos Nos. 7,226,934 y 7,557,128, no se conocen publicaciones que describan las actividades farmacodinámicas de RS-norketotifeno. La Patente de los Estados Unidos 6,207,684 y las Publicaciones 2010/0105734 y 2010/0130550 describen los efectos de RS-norketotifeno cuando se usan como gotas oculares para indicaciones oculares, tales como conjuntivitis alérgica y xeroftalmía en seres humanos.

La invención reivindicada se refiere a la administración oral de la forma racémica de norketotifeno o sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables del compuesto a pacientes humanos que lo necesiten. El norketotifeno es ideal para el tratamiento de la dermatitis atópica (AD), ya que este compuesto tiene potentes efectos antiinflamatorios y antipruríticos, y ahora, sorprendentemente, se ha encontrado que está completamente libre de efectos secundarios sedantes y tiene efectos antimicrobianos de importancia significativa.

El norketotifeno se puede administrar al paciente por vía oral o la administración puede ser tópica (dérmica o rectal) en la piel de un ser humano o por inhalación.

Los trastornos inflamatorios atópicos en seres humanos pueden ser causados por diversos alérgenos, tales como por ejemplo alérgenos en el aire o alimentos, pulgas, bacterias, hongos o alérgenos de contacto.

Los trastornos inflamatorios atópicos incluyen trastornos dérmicos tales como, por ejemplo, eccema, dermatitis atópica, urticaria y psoriasis. Los trastornos pulmonares incluyen, por ejemplo, asma, COPD, tos, hiperactividad bronquial y bronquitis, y trastornos gastrointestinales que incluyen irritación gástrica, trastornos alérgicos gástricos y trastornos inflamatorios gástricos. Ejemplos de trastornos inflamatorios gástricos son, por ejemplo, diversos trastornos gastrointestinales eosinófilos, tales como, por ejemplo, esofagitis eosinofílica, gastroenteritis eosinofílica y otras formas de eosinofilia gastrointestinal.

Se describen métodos para reducir los efectos secundarios sedantes en el tratamiento de trastornos dérmicos pruriginosos y/o inflamatorios en un paciente humano que necesita tal tratamiento que comprende administrar por vía oral al paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de norketotifeno o un fármaco aceptable sal del mismo que no produce efectos secundarios sedantes en la administración al paciente humano. El tratamiento puede ser crónico, subcrónico o agudo, específicamente crónico. Como se usa en este documento, la administración crónica es de tres o más días consecutivos de administración, y este es el modo de administración en la invención reivindicada. Agudo se refiere a una sola administración. Subcrónico se refiere a menos de 3 días consecutivos de administración.

También se describe un método de tratamiento de un paciente humano que necesita tratamiento para una infección cutánea que comprende administrar a la piel (por ejemplo, a una lesión cutánea infectada y la piel adyacente no lesionada infectada en el paciente) una formulación tópica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de norketotifeno o una sal o isómero del mismo junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. La administración oral se puede usar como complemento o como alternativa a la administración tópica. Tanto las bacterias como los hongos se pueden encontrar en lesiones de la piel y en áreas adyacentes a las lesiones en humanos que sufren de dermatitis atópica. Las infecciones bacterianas por *Staphylococcus aureus* son comunes en pacientes humanos con AD y muy frecuentes en lesiones y en la piel normal adyacente a las lesiones. Se cree que *S. aureus* es causante de algunas de las manifestaciones de la dermatitis atópica, ya que se ha descubierto que una toxina producida por la bacteria (enterotoxina B estafilococo) induce tanto induración como eritema de la piel de voluntarios humanos sanos y voluntarios con dermatitis atópica.

Las infecciones fúngicas dérmicas por *Candida albicans* son comunes entre pacientes humanos con dermatitis atópica y los estudios clínicos han relacionado la presencia de anticuerpos anti-*Candida albicans* en la sangre con el estado clínico de la dermatitis atópica.

El hongo dérmico de *Malassezia sp* y, en particular, *Malassezia globosa* es probablemente el microorganismo más común en las lesiones cutáneas humanas infectadas, y también se sabe que causa la exacerbación de la enfermedad y causa un prurito intenso. *M. globulosa*, *M. sympodialis* y *M. furfur* causan Tiña versicolor, que es una infección micótica superficial crónica en humanos con una prevalencia de 30 a 40 por ciento en áreas tropicales. *M. furfur* y posiblemente otras especies de *Malassezia*, pueden inducir la sobreproducción de moléculas (tales como TGF-beta-1) implicadas en la migración celular y la hiperproliferación, favoreciendo así la exacerbación de la psoriasis.

Las infecciones bacterianas de la piel se pueden deber a microbios oportunistas que causan infecciones en pacientes con un trastorno inmunitario subyacente, alergias, enfermedades hormonales, enfermedades hepáticas y enfermedades renales, por ejemplo. La inflamación y los arañazos rompen las barreras dérmicas que empeoran las infecciones dérmicas.

Las lesiones cutáneas infectadas se pueden identificar fácilmente mediante inspección visual y/o citología cutánea de las lesiones. Las células de la lesión se tiñen y luego se examinan bajo un microscopio. Tanto los hongos como las bacterias se pueden identificar de esta manera por diferentes manchas, así como por la forma de las células. Además, el microorganismo causante subyacente se puede identificar mediante técnicas de cultivo celular.

El norketotifeno es particularmente útil en el tratamiento de pacientes humanos que son susceptibles a la sedación tras la administración de fármacos con actividad antihistamínica. La sedación es un efecto secundario común de los antihistamínicos tal como la difenhidramina, que es un antihistamínico sedante de Generación-1 sin actividad antiinflamatoria que se utiliza principalmente para el tratamiento de la rinitis alérgica. El ketotifeno también es conocido por causar sedación. Para algunos pacientes, los efectos secundarios sedantes pueden superar los beneficios de dicha medicación, particularmente en el tratamiento de afecciones crónicas que no ponen en peligro la vida, tales como los trastornos dérmicos, tal como por ejemplo la dermatitis atópica y los trastornos pulmonares, tal como por ejemplo el asma. Si bien la rinitis alérgica es una afección altamente estacional, los trastornos dérmicos y pulmonares con frecuencia requieren tratamiento durante todo el año durante varios años. La sedación durante largos períodos de tiempo no es aceptable. Además, mientras que los antihistamínicos no sedantes están disponibles, estos fármacos no tienen la actividad antiinflamatoria necesaria para el tratamiento de trastornos inflamatorios, tal como por ejemplo la dermatitis atópica y el asma. Debido a la creencia previa de que el norketotifeno tiene efectos secundarios sedantes similares a los del ketotifeno, uno no habría usado este compuesto para tratar trastornos crónicos alérgicos/inflamatorios en pacientes susceptibles a efectos secundarios sedantes.

Los expertos en el arte saben cómo determinar si un paciente es susceptible a la sedación a partir de compuestos sedantes (Generación-1). Por ejemplo, la administración oral de una dosis clínica diaria única de ketotifeno causará sedación (somnia) en individuos susceptibles a efectos secundarios sedantes, pero la dosis de ketotifeno no causará sedación en individuos que no son susceptibles a efectos secundarios sedantes de fármacos antihistamínicos Generación 1. Del mismo modo, se puede usar una dosis clínica alta de difenhidramina para diferenciar entre los pacientes que son susceptibles a la sedación y los que no son susceptibles a los efectos secundarios sedantes de los fármacos antihistamínicos de Generación-1.

El médico puede determinar si un paciente que sufre un trastorno inflamatorio atópico es susceptible a efectos secundarios sedantes, por ejemplo, usando uno de los métodos descritos anteriormente. Si el paciente es susceptible a los efectos secundarios sedantes, se le puede administrar con seguridad norketotifeno para el tratamiento de trastornos inflamatorios atópicos crónicos.

También se describen composiciones farmacéuticas, que comprenden norketotifeno, formuladas junto con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. Las composiciones farmacéuticas se pueden formular para administración oral, administración sublingual, administración parenteral, administración (aplicación) dérmica, administración transdérmica, administración rectal, administración bucal, para administración tópica o administración pulmonar tal como administración por inhalación o insuflación de polvo seco o aerosol.

Las composiciones farmacéuticas para la administración oral de formas de dosificación sólidas incluyen cápsulas y comprimidos. En formas de dosificación sólidas, el compuesto activo se puede mezclar con uno o más excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables (tal como por ejemplo citrato de sodio, fosfato dicálcico), cargas o extensores (tal como por ejemplo almidón, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, ácido silícico), aglutinantes (tales como, por ejemplo, alginatos, carboximetilcelulosa, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa, acacia), humectantes (tales como, por ejemplo, glicerol), agentes retardantes de la solución (tales como, por ejemplo, parafina), agentes desintegrantes (tales como, por ejemplo, agar-agar, carbonato de calcio, almidón, ácido algínico, silicatos, carbonato de sodio), aceleradores de la absorción (tales como, por ejemplo, compuestos de amonio cuaternario), agentes humectantes (tales como, por ejemplo, alcohol cetílico, monoestearato de glicerol), absorbentes (tales como, por ejemplo, caolín, arcilla de bentonita), agentes lubricantes (tales como, por ejemplo, talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles, laurilsulfato de sodio) y/u otros excipientes, tales como por ejemplo agentes reguladores. Las formas sólidas de cápsulas, gránulos, píldoras y comprimidos pueden tener recubrimientos y/o envolturas (tal como, por ejemplo, recubrimientos entéricos) conocidos en la técnica. Las composiciones también se pueden diseñar para liberar el (los) ingrediente (s) activo (s) en una cierta parte del tracto gastrointestinal o en una forma de liberación controlada, de liberación lenta o de liberación retardada. El (los) compuesto (s) activo (s) también se pueden microencapsular con uno o más de los excipientes mencionados anteriormente u otros excipientes apropiados.

Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. La forma de dosificación líquida también puede contener diluyentes comúnmente conocidos (tales como, por ejemplo, agua, otros solventes, agentes solubilizantes), emulsionantes (tales como, por ejemplo, etanol, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, butilenglicol, dimetilformamida, aceites, ácido oleico, glicerol, polietilenglicoles, ésteres grasos de sorbitán y mezclas de los mismos.)

Las composiciones orales también pueden incluir otros excipientes conocidos para los expertos en el arte.

Las composiciones farmacéuticas para inyecciones parenterales incluyen soluciones estériles, dispersiones, suspensiones, emulsiones y polvos estériles farmacéuticamente aceptables para la reconstitución en soluciones o dispersiones inyectables estériles antes de su uso. Se pueden usar diversos portadores, diluyentes, solventes y vehículos.

Las composiciones parenterales también pueden contener excipientes tales como, por ejemplo, conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes dispersantes, agentes isotónicos y/o agentes retardantes de la absorción. Los efectos de la absorción de la absorción de la absorción o la reducción de la absorción se pueden lograr inyectando una suspensión cristalina o amorfa con baja solubilidad en agua. La absorción retardada también se puede obtener disolviendo o suspendiendo el fármaco en un vehículo de aceite o usando formas de depósito inyectables (por ejemplo, matrices microencapsuladas del fármaco en polímeros biodegradables, tal como polilactida-poliglicólido, poliortoésteres, polianhídridos) o usando diversos tipos de liposomas o microemulsiones para retener el fármaco. Las formulaciones para inyección pueden ser esterilizadas por diversos métodos.

La administración pulmonar, tal como por inhalación o insuflación, se puede llevar a cabo, por ejemplo, usando un aerosolizador, un nebulizador, un inhalador de polvo seco, un inhalador de dosis medida, y similares.

Las composiciones farmacéuticas para la aplicación tópica de norketotifeno incluyen, por ejemplo, soluciones, emulsiones, cremas y ungüentos farmacéuticamente aceptables, que contienen preferiblemente 0.1 por ciento a 10 de norketotifeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que se pueden aplicar una o más veces al día. Las formulaciones tópicas también contendrán uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Se ha probado que un gran número de excipientes son compatibles con norketotifeno, y se han identificado excipientes que son compatibles con norketotifeno. Los ejemplos de excipientes compatibles son los antioxidantes, tal como los sulfitos o ascorbates, en concentraciones de aproximadamente 0.05 por ciento a aproximadamente 3 por ciento, específicamente aproximadamente 0.1 por ciento a aproximadamente 0.25 por ciento en peso; agentes reguladores, tal como por ejemplo, fosfatos, boratos, citratos y acetatos, a concentraciones de aproximadamente 0.01 por ciento a aproximadamente 4 por ciento en peso; agentes quelantes, tal como, por ejemplo, polisacáridos de

edetato o quitosano, a concentraciones de aproximadamente 0.01 por ciento a aproximadamente 10 por ciento, específicamente aproximadamente 0.01 por ciento a aproximadamente 2.0 por ciento en peso; emolientes, tal como, por ejemplo, glicerina o propilenglicol, a concentraciones de aproximadamente 0.1 por ciento a aproximadamente 10 por ciento, específicamente aproximadamente 0.1 por ciento a aproximadamente 2.0 por ciento en peso; agentes gelificantes, tal como, por ejemplo, alginatos o polímeros gelificantes, a concentraciones de aproximadamente 0.05 por ciento a aproximadamente 10 por ciento, específicamente aproximadamente 0.1 por ciento a aproximadamente 2.5 por ciento en peso; agentes gelificantes *in situ*, tal como alginato/HPMC (hidroxipropil metilcelulosa) o ácido poliacrílico (Carbopol)/HPMC, a concentraciones de aproximadamente 0.5 por ciento a aproximadamente 10 por ciento, específicamente aproximadamente 0.1 por ciento a aproximadamente 2.5 por ciento en peso; humectantes, tal como, por ejemplo, polietilenglicol o propilenglicol, a concentraciones de aproximadamente 0.05 por ciento a aproximadamente 10 por ciento en peso; estabilizantes, tal como metilcelulosa o quitosano, a concentraciones de aproximadamente 0.05 por ciento a aproximadamente 4 por ciento, específicamente aproximadamente 0.05 por ciento a aproximadamente 2.0 por ciento en peso; solubilizantes/estabilizantes combinados, tal como por ejemplo α -, β - o γ -ciclodextrina, a concentraciones de aproximadamente 0.1 por ciento a aproximadamente 20 por ciento en peso; surfactantes, tal como, por ejemplo estearato de glicerilo o aceite de ricino polietoxilado, a concentraciones de aproximadamente 0.05 por ciento a aproximadamente 4.0 por ciento, específicamente aproximadamente 0.1 por ciento a aproximadamente 2.0 por ciento en peso; y agentes de ajuste de la viscosidad, tal como, por ejemplo, metilcelulosa o propilenglicol alginato, a concentraciones de aproximadamente 0.1 por ciento a aproximadamente 10 por ciento, específicamente aproximadamente 2.0 por ciento a aproximadamente 5.0 por ciento en peso.

Se han preparado y probado numerosas composiciones que usan dichos excipientes usando un método de HPLC para la determinación de concentraciones de norketotifeno que se ha desarrollado para este propósito.

Los niveles de dosificación reales de ingredientes activos en las composiciones farmacéuticas descritas en este documento se pueden variar para obtener el efecto terapéutico deseado. De este modo, la cantidad de fármaco usada varía y dependerá de factores tales como la forma de administración, la gravedad de la enfermedad, la frecuencia de la dosificación y otras circunstancias (tales como la salud general, la edad, etc.) conocidas por el paciente, el cuidador del paciente y/o del médico responsable.

Las dosis orales terapéuticamente eficaces de norketotifeno útiles para tratar pacientes humanos con dermatitis atópica (AD) serán determinadas por el médico responsable y generalmente son de 0.5 mg a 20 mg (calculadas como base libre), administradas por vía oral como la base libre o como una sal, tal como, por ejemplo, las sales de clorhidrato o mesilato o la sal de fumarato de hidrógeno, una, dos o más veces al día. El tratamiento puede ser una dosis diaria. La dosis terapéuticamente eficaz se puede administrar menos de una vez al día, tal como por ejemplo dos a seis veces por semana, según lo determine el paciente, el cuidador del paciente y/o el médico responsable. Por lo general, una vez establecida la eficacia terapéutica, la dosis de norketotifeno se puede disminuir de la dosis diaria a la dosis de dos a seis veces por semana.

Los niveles de dosificación reales de norketotifeno en las composiciones tópicas descritas en este documento pueden ser del 1 por ciento al 10 por ciento en peso, pero pueden variarse para obtener el efecto terapéutico deseado.

En general, las dosis pulmonares terapéuticamente activas de norketotifeno, útiles para tratar pacientes con enfermedades pulmonares previamente definidas, son de 0.5 mg a 20 mg administrados con un aerosolizador, un nebulizador, un inhalador de polvo seco, un inhalador de dosis medida y similares, una o más veces al día.

Se describen métodos para el tratamiento de trastornos inmunológicos, inflamatorios y de la piel en pacientes humanos, mientras se evitan los efectos secundarios sedantes del ketotifeno. También se describe el tratamiento de trastornos microbianos dérmicos en pacientes humanos. Estos métodos comprenden administrar al paciente humano que necesite dicho tratamiento, cantidades eficaces de base libre de norketotifeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a una frecuencia de dosificación que se determinará por el paciente humano individual, el cuidador del paciente y/o el médico responsable. La frecuencia de dosificación puede ser una vez al día, mientras que la frecuencia de dosificación tópica puede ser una o varias veces al día.

También se describen métodos para la coadministración de norketotifeno con al menos un fármaco de las siguientes clases: beta-agonistas adrenérgicos, agentes insecticidas, agentes antibacterianos, agentes antivíricos, análogos de vitamina D o vitamina D, corticosteroides, inhibidores de ciclooxigenasa, antagonistas de leucotrienos, inhibidores de la lipoxigenasa, inhibidores de una o más citoquinas, tales como, por ejemplo, inhibidores de la quinasa e inmunomoduladores, tales como, por ejemplo, ciclosporina. La coadministración puede ser temporal o puede usarse crónicamente en el paciente. El fármaco coadministrado se puede administrar al paciente por separado o se puede coformular con norketotifeno para administración oral, parenteral, pulmonar o dérmica. De este modo, como ejemplo, el norketotifeno se puede administrar por vía oral y/o tópica y el fármaco coadministrado también se puede administrar por vía oral o tópica. Adicionalmente, el norketotifeno y el fármaco coadministrado no pueden administrarse simultáneamente. De este modo, como ejemplo, el norketotifeno se puede administrar por vía oral una vez al día, mientras que un corticosteroide administrado conjuntamente se puede administrar por vía oral o tópica, una o más veces al día.

De importancia específica es la coadministración de norketotifeno con un corticosteroide antiinflamatorio, ya que el tiempo de inicio de la actividad terapéutica del norketotifeno en perros que padecen dermatitis atópica puede acortarse por dicha coadministración. Para este propósito, el norketotifeno se puede combinar con un corticosteroide, por ejemplo, durante la primera a cuatro semanas de terapia. La dosis completa del corticosteroide depende de la potencia de dicho corticosteroide. Se prefieren los corticosteroides de alta potencia o de potencia media. Como ejemplo, si el corticosteroide de potencia media se usa en combinación con norketotifeno, la dosis regular de dicho corticosteroide puede ser de 0.1 a 5.0 mg (dosificada una o varias veces al día) y se puede combinar con una dosis oral regular de norketotifeno, que puede ser de 0.5 mg a 20 mg (dosificado una vez o varias veces al día y calculado como base libre) para el paciente seleccionado. El tratamiento combinado de norketotifeno y un corticosteroide como prednisona o prednisolona se puede administrar a pacientes que sufren de dermatitis atópica y otras enfermedades dérmicas. La combinación de norketotifeno y un corticosteroide se puede administrar en dosis doble durante el primer a siete días de terapia. Después del tratamiento inicial del paciente humano con una combinación de norketotifeno y un corticosteroide, el tratamiento continuado consistirá en monoterapia con norketotifeno, como se describió anteriormente.

El norketotifeno se puede coadministrar inicialmente por vía oral o tópica durante una a cuatro semanas de terapia con un corticosteroide en una dosis terapéuticamente activa, luego se administra una monoterapia, en la que el norketotifeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, cuando se administra por vía oral, se administra en una cantidad de 0.5 mg a 20 mg, dosificada una o varias veces al día y calculada como base libre.

Los expertos en el arte de farmacología se darán cuenta de que se obtendrán dosis ahorradoras de corticosteroides mediante la coadministración de norketotifeno a dosis diarias orales normales de entre 0.5 mg y 20 mg dosificadas una vez o varias veces al día y se calcularán como base libre con dosis de corticosteroides que son más bajas que dichas dosis cuando los corticosteroides se administran como monoterapia. De este modo, en pacientes que sufren de dermatitis atópica, será posible reducir las dosis terapéuticas comunes de los corticosteroides hasta en un 50 por ciento o más mediante la coadministración de norketotifeno a dosis de entre 0.5 mg y 20 mg dosificadas una vez o varias veces al día y calculadas como base libre. Una dosis regular de prednisona para pacientes que padecen dermatitis atópica depende del tamaño y la edad del paciente y de la gravedad de la enfermedad y puede variar de 0.5 mg a 20 mg una vez o varias veces al día, o la dosis puede ser mayor en pacientes seleccionados. Durante la coadministración con norketotifeno, las dosis de prednisona en el paciente pueden disminuir a entre 0.2 mg y 10 mg, o las dosis del esteroide se pueden reducir aún más en pacientes seleccionados, cuyas reducciones se consideran en este documento "la mitad de la dosis regular" de dicho esteroide. Como es habitual, las dosis reales para pacientes individuales pueden variar debido a diversos factores, tales como, por ejemplo, la gravedad de las afecciones médicas, la tolerancia a los efectos secundarios agudos del fármaco, la edad y el peso del paciente. De este modo, las dosis del corticosteroide a pacientes individuales pueden ser más altas o más bajas que las descritas en este documento.

Cuando se usa para el tratamiento de trastornos dérmicos distintos de la dermatitis atópica en pacientes humanos, la coadministración de norketotifeno y un corticosteroide, como por ejemplo prednisona, dará como resultado un tratamiento ahorrador de corticosteroides. Se pueden usar las mismas dosis de norketotifeno y el corticosteroide como se describe en este documento para el tratamiento de la dermatitis atópica que ahorra corticosteroides. Como siempre, la dosis para un paciente individual deberá modificarse según el peso y la edad del paciente, la gravedad de la enfermedad y otras circunstancias conocidas por el paciente, el cuidador del paciente y/o el médico responsable.

De forma similar, será posible reducir las dosis de un fármaco inmunosupresor, tal como por ejemplo la ciclosporina con la coadministración de norketotifeno. De este modo, en pacientes que sufren de dermatitis atópica, será posible reducir las dosis terapéuticas comunes de un fármaco inmunosupresor en un 50 por ciento o más mediante la coadministración de norketotifeno a dosis orales normales de norketotifeno, que varían desde 0.5 mg a 20 mg, una o varias veces al día, lo que reduce el efecto secundario potencialmente grave del fármaco inmunosupresor. Como ejemplo durante la coadministración con una dosis normal de norketotifeno, la dosis inicial del fármaco inmunosupresor ciclosporina puede disminuir en un paciente seleccionado desde aproximadamente 2 mg/kilogramo de peso corporal/día a aproximadamente 1 mg/kilogramo de peso corporal/día, que es un ejemplo de lo que en este documento se llama "la mitad de la dosis regular". La dosis del fármaco inmunosupresor se puede reducir aún más dosificando el fármaco cada dos días, o incluso más raramente. Ejemplos de fármacos inmunosupresores son la ciclosporina (Atopica®, Novartis), pimecrolimus (Elidel®, Novartis, Meda), tacrolimus (Protopic®, Astellas Pharma) y oclacitinib (Apoquel®, Zoetis). Algunos fármacos inmunosupresores también se pueden denominar fármacos inmunomoduladores o inhibidores de la calcineurina.

Cuando se usa para el tratamiento de otros trastornos dérmicos distintos a la dermatitis atópica en pacientes humanos, la coadministración de norketotifeno y un fármaco inmunomodulador, tal como por ejemplo la ciclosporina, utilizará los mismos intervalos de dosis que se describen en este documento para el tratamiento de la dermatitis atópica. Como siempre, la dosis para un perro individual deberá modificarse según el fármaco usado, el peso del paciente, la gravedad de la enfermedad y otras circunstancias conocidas por el paciente, el cuidador del paciente y/o el médico responsable.

La administración tópica de fármaco de norketotifeno se puede combinar con la administración oral de norketotifeno. Por ejemplo, un niño que sufre de dermatitis atópica puede tener parches de piel que se infectan con el hongo *Malassezia*, debido, por ejemplo, a un arañazo excesivo de la piel. Al combinar la administración sistémica (jarabe oral) y la administración local (crema tópica), tanto la infección de la piel como la dermatitis subyacente se pueden tratar simultáneamente. Ventajosamente, no se esperará que la administración oral o dérmica de norketotifeno produzca sedación del paciente.

Cuando se usa para indicaciones inflamatorias pulmonares, tales como, por ejemplo, asma, COPD, bronquitis crónica e hiperreactividad bronquial, el norketotifeno se puede combinar con una dosis terapéuticamente activa de un agonista adrenérgico beta-receptor broncodilatador y uno o ambos fármacos se pueden administrar por inhalación, administración nasal, parenteral, tópica, transdérmica, rectal, sublingual u oral. El agonista del receptor beta adrenérgico se puede seleccionar del grupo que consiste en albuterol (salbutamol), terbutalina, fenoterol, formoterol y salmeterol y los isómeros ópticos y terapéuticos de los agonistas del receptor beta. Dado que la inflamación bronquial y la broncoconstricción son características del asma, las coadministraciones del fármaco antiinflamatorio norketotifeno y un beta-agonista adrenérgico broncodilatador serán ventajosas para los pacientes que padecen asma y otros trastornos pulmonares. Una ventaja adicional es la inhibición conocida de la disminución del receptor beta por parte de ciertos fármacos antiinflamatorios. El método puede comprender además la coadministración de un esteroide con norketotifeno y un beta-agonista adrenérgico.

Se puede coadministrar norketotifeno y un agonista del receptor beta adrenérgico en una formulación apropiada para la administración pulmonar.

Ejemplos - de la invención reivindicada o de otro modo

Ejemplo 1. Actividad antihistamínica in vitro.

Los estudios de unión al receptor H_1 se realizaron usando receptores recombinantes humanos. En los estudios mostrados en este documento, las afinidades de los compuestos de prueba para los receptores H_1 de histamina se evaluaron usando un ensayo de unión, donde se usó [3H] pirilamina como ligando y los compuestos de prueba se usaron a concentraciones crecientes. La unión específica del ligando radioactivo al receptor se definió como la diferencia entre la unión total y la unión no específica, determinada en presencia de un exceso de ligando no marcado. Los valores de IC_{50} (la concentración que inhibe el 50% de la unión específica del ligando) se determinan mediante análisis de regresión no lineal de las curvas de competición. Los resultados se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Actividad antihistamínica in vitro.

ANTIISTAMINA	H-1/ IC_{50} (nM)
KETOTIFENO	2.3
NORKETOTIFENO	11
LORATADINA (Claritin®)	1,500
DESLORATADINA (Clarinet®)	16
DIFENHIDRAMINA (Benadryl®)	84

El ketotifeno es probablemente el compuesto antihistamínico más potente jamás aprobado como fármaco para uso humano. El norketotifeno tiene menos afinidad por los receptores de histamina H-1 que el ketotifeno, pero es más potente que los tres compuestos de referencia. La loratadina es un profármaco poco activo y se metaboliza en el hígado a desloratadina.

Ejemplo 2. Actividad antihistamínica in vivo.

Las ratas macho (150-200 g) se mantuvieron en ayunas durante la noche y doce horas después de la depilación dorsal, los animales se pretrataron por vía oral con el (los) compuesto (s) de prueba. Se marcaron cuatro áreas de prueba dorsal con tinta permanente, evitando cuidadosamente el área más cercana a la columna vertebral. Sesenta minutos después de la dosificación con el compuesto de prueba, se realizaron dos inyecciones intradérmicas de histamina (50 μ L; 1.0 mg/ml de histamina di-HCl), una a cada lado en la parte posterior del animal. También se realizaron dos inyecciones intradérmicas del vehículo para la solución de histamina. Se inyectó un colorante azul de Evans (20 mg/kg) por vía intravenosa un minuto antes de las inyecciones intradérmicas de histamina y el vehículo de histamina. Se permitieron veinte minutos para que la respuesta de la roncha se desarrollara por completo, después de lo cual se sacrificó a los animales y se desvió la piel dorsal con las ronchas intradérmicas. Las áreas con manchas azules se midieron en milímetros cuadrados y las áreas de ronchas duplicadas se promediaron. En animales tratados con vehículo, el área de la roncha, en promedio, se incrementó con histamina en 94 y 82 mm² para los vehículos usados durante los experimentos con norketotifeno y ketotifeno, respectivamente. La inhibición se

calculó en porcentaje de diferencia con respecto a dichos valores de referencia. Los resultados se muestran en la tabla 2. (DPH = difenhidramina, Benadryl®).

Tabla 2. Actividad antihistamínica in vivo

Dosis del compuesto de ensayo (mg/kg)	Histamina (mm ²)	Solución salina (mm ²)	Efecto de histamina (mm ²)	Inhibición (%)
Vehículo*	116 ± 5	22 ± 1	94	----
Vehículo**	107 ± 4	25 ± 1	82	----
Ketotifeno; 1.0	68 ± 6	21 ± 2	47	43
Ketotifeno; 10	24 ± 2	22 ± 3	2	98
Norketotifeno; 1.0	114 ± 8	22 ± 1	92	2
Norketotifeno; 10	39 ± 2	22 ± 1	17	82
Norketotifeno; 50	10 ± 1	12 ± 1	0	100
DPH; 10				31
* Vehículo para norketotifeno expts ** Vehículo para Ketotifeno expts				

Resultados: cuando se representó, se encontró que el ketotifeno es de 2 a 3 veces más potente que el norketotifeno como un antihistamínico en estos estudios in vivo. El norketotifeno fue significativamente más potente que la difenhidramina.

Ejemplo 3. Efectos antiinflamatorios in vitro.

En estos estudios, la histamina fue el compuesto marcador para los mediadores inflamatorios que se liberan de los mastocitos y otras células proinflamatorias en pacientes con enfermedades inflamatorias atópicas. Se estudió la inhibición de la liberación de histamina estimulada a partir de leucocitos humanos (capa lútrosa) mediante artículos de prueba. Los leucocitos se obtuvieron de voluntarios sanos y la liberación de histamina se indujo mediante incubación (20 min/37 °C) con el ionóforo de calcio A23187 (5 µM) en presencia o ausencia de un artículo de prueba. La histamina se analizó mediante ensayos inmunes a enzimas, usando kits disponibles comercialmente y un lector de microplacas (MRX, Dynatech). Los artículos de prueba fueron evaluados, por duplicado, en cinco concentraciones. Los resultados del estudio se muestran en la tabla 3.

Tabla 3. Inhibición de la liberación de mediadores inflamatorios (histamina).

Artículo de prueba	IC50 (µM)
Ketotifeno	91
Norketotifeno	9.2

El norketotifeno era aproximadamente 10 veces más potente que el ketotifeno como inhibidor de la liberación de histamina a partir de células proinflamatorias.

Ejemplo 4. Efectos antiinflamatorios in vivo: administración oral.

Con el fin de investigar los efectos de la administración oral de los compuestos de prueba en la inflamación dérmica, se usó un modelo de aceite de croton, tal como se conoce en la técnica. Esta prueba consiste en la aplicación tópica de 20 µl de aceite de croton al 1.0% en cada oreja de ratones machos, que pesan entre 28 y 32 g. El peso de las orejas sin tratar de estos animales es de 30 a 32 mg. La aplicación del aceite de croton da como resultado una respuesta inflamatoria. Se determinó el peso de las orejas tratadas con aceite de croton y se calculó el porcentaje de aumento en el peso de la oreja. Los artículos de prueba fueron dosificados sistémicamente (ip).

Los efectos de 10 mg/kg de RS-ketotifeno y RS-norketotifeno a los 90 y 120 minutos después de la administración de los artículos de prueba se muestran en la siguiente tabla. Todos los resultados representan el peso medio de las orejas (± S.E.M.) de 10 orejas. Los resultados se muestran en la tabla 4.

Tabla 4. Efectos antiinflamatorios in vivo; administración oral

Artículo de prueba	Peso promedio de las orejas (mg) $\pm$ SEM	
	90 min	120 min
Control	48 $\pm$ 2	51 $\pm$ 2
Ketotifeno	37 $\pm$ 1	42 $\pm$ 1
Norketotifeno	34 $\pm$ 1	40 $\pm$ 1

5 Ambos compuestos de prueba demostraron efectos antiinflamatorios dérmicos. Se supone que todo o parte del efecto antiinflamatorio del ketotifeno se debe al norketotifeno que se forma rápidamente como un metabolito del ketotifeno después de la administración oral de ketotifeno a roedores.

Ejemplo 5. Efectos antipruríticos in vivo: administración oral.

10 Los efectos antipruríticos se probaron in vivo en ratones hembra CD-1 de 10 a 12 semanas de edad. El pelo se cortó sobre la parte rostral de la espalda en el nivel interescapular de los ratones un día antes de la dosificación. Antes de la prueba, los ratones se colocaron en jaulas de plástico transparente individuales durante al menos una hora para la aclimatación. Después de ayunar durante 1.5 horas, los animales se dosificaron por vía oral con el artículo de prueba, se disolvieron en un vehículo que consistía en 1% de metilcelulosa/agua, 10 mL/kg de peso corporal.

15 Sesenta minutos después de la administración oral, se administró una inyección intradérmica de histamina (300 nmol en 20 μ l de solución salina regulada con fosfato (PBS), pH 7.4) en el área recortada. Inmediatamente después de la inyección de histamina, los episodios de rasguños se contaron durante 40 minutos. El rasguño inducido por el vehículo de histamina PBS sirvió como control.

20 El norketotifeno se probó en dosis crecientes. Además, se probó una dosis supramáxima de 100 mg/kg de norketotifeno. Los compuestos de referencia JNJ7777120, desloratadina y oclacitinib se administraron por vía oral a 20 mg/kg. El vehículo para el compuesto de referencia JNJ7777120 era 20% de hidroxipropil- β -ciclodextrina en agua. El vehículo para el compuesto de referencia desloratadina fue el mismo que el vehículo para norketotifeno. El compuesto de referencia desloratadina es un inhibidor selectivo de la histamina H-1, oclacitinib es un inhibidor de la quinasas JAK1/2 y JNJ7777120 es un inhibidor selectivo de la histamina H-4.

25

Los resultados de la prueba se muestran en la tabla 5. Los números de episodios de prurito para Norketotifeno, DES y OCLA se expresan en porcentaje del mismo vehículo (el 100% corresponde a 92 episodios de prurito). El norketotifeno inhibió el prurito inducido por histamina de una manera dependiente de la dosis y una dosis supramáxima (100 mg/kg) demostró una inhibición completa. Una prueba del vehículo para JNJ demostró 112 episodios de prurito. Los arañazos inducidos por el vehículo sin histamina PBS (no mostrados en la tabla 5) sirvieron como control (6 $\pm$ 3 episodios de arañazos; N = 8)

30

Esta prueba usó histamina para inducir el prurito. Los receptores de histamina H-1 y H-4 expresan actividad constitutiva y la señalización de los receptores H-1 y H-4 no requiere la disponibilidad de histamina libre. Los inhibidores de histamina son "agonistas inversos" en ambos tipos de receptores. Se sabe que los receptores constitutivos de histamina están regulados por incremento durante la inflamación. Los resultados de este estudio se muestran en la tabla 5.

35

Tabla 5. Actividad antiprurítica en ratones; administración oral.

Artículo de prueba	N	Episodios/40 min Media $\pm$ SEM	Episodios como % de controles de vehículo
Vehículo para NORK, DES y OCLA	9	92.0 $\pm$ 15.3	100
Norketotifeno 1 mg/kg	7	84.7 $\pm$ 11.6	92
Norketotifeno 3 mg/kg	7	34.1 $\pm$ 9.6	37 **
Norketotifeno 10 mg/kg	6	17.8 $\pm$ 3.1	19 **
Norketotifeno 100 mg/kg	8	8.3 $\pm$ 2.8	9 ***
Desloratadina 20 mg/kg	7	112.0 $\pm$ 14.5	122
Oclacitinib 20 mg/kg	8	50.9 $\pm$ 18.7	55 *

J&J7777120 20 mg/kg	8	63.6 ± 11.7	57 *
Vehículo para JNJ7777120	8	112.0 ± 14.3	(100)
* media $P \leq 0.05$ ** media $P \leq 0.01$ *** media $P \leq 0.001$ NORK = norketotifeno DES = desloratadina OCLA = oclacitinib			

Ejemplo 6. Efectos sedantes en ratones.

- 5 El estudio de sedación en ratones ha sido usado previamente por Schering en el proyecto de loratadina (Patente de los Estados Unidos 4,659,716, 1987) y por Sepracor en el proyecto de desloratadina (Patente de los Estados Unidos 5,595,997). En resumen, la fisostigmina (1.0 mg/kg a 2.0 mg/kg, s.c.) generalmente resulta en un 100% de letalidad cuando se administra a grupos de ratones (10 ratones/grupo) transferidos a un pequeño volumen de espacio. Los ratones a los que se les administró un fármaco sedante antes de la inyección de fisostigmina se protegen del estrés y sobreviven. En el presente estudio, los compuestos de prueba se administraron por vía oral 60 minutos antes de la inyección de fisostigmina. El número de ratones supervivientes (sedados) se contó 30 minutos después de la inyección de la dosis de fisostigmina. Los resultados se muestran a partir de las pruebas que se realizaron entre los años 1997 y 2009 en la tabla 6.

Tabla 6. Efectos sedantes en ratones.

	Dosis oral (mg/kg)	Animales sedados
VEHÍCULO	-	0/10
NORKETOTIFENO	83	3/10
NORKETOTIFENO	100	3/10
NORKETOTIFENO	150	3/10
NORKETOTIFENO	180	6/10
S-NORKETOTIFENO	100	0/10
S-NORKETOTIFENO	150	0/10
R-NORKETOTIFENO	100	3/10
R-NORKETOTIFENO	150	3/10
KETOTIFENO (Zaditen®; Gen-1)	25	5/10
KETOTIFENO (Zaditen®; Gen-1)	50	8/10
KETOTIFENO (Zaditen®; Gen-1)	100	10/10
CIPROHEPTADINA (Periactin®; Gen-1)	100	9/10
PIRILAMINA (Mepyramine®; Gen-1)	100	8/10
HIDROXIZINA (Atarax®; Gen-1)	100	9/10
DIFENHIDRAMINA (Benadryl®; Gen-1)	50	5/10
DIFENHIDRAMINA (Benadryl®; Gen-1)	100	8/10
ASTEMIZOL (Hismanal®; Gen-2)	100	1/10
NORASTEMIZOL (Soltara™; Gen-2)	100	0/10
LORATADINA (Claritin®; Gen-2)	150	1/10
DESLOLATADINA (Clarixex®; Gen-2)	150	0/10
TERFENADINA (Seldane®; Gen-2)	150	0/10
FEXOFENADINA (Allegra®; Gen-2)	150	0/10
Gen-1 = Generación-1 (antihistamínicos sedantes)		
Gen-2 = Generación-2 (antihistamínicos no-sedantes)		

Resultados: Todos los antihistamínicos de Generación-1 registrados sedaban en ratones y todos los antihistamínicos de Generación-2 registrados estaban libres de sedación, usando la prueba de letalidad por fisostigmina. Por lo tanto,

este sistema de prueba se ha considerado altamente confiable en la diferenciación entre compuestos antihistamínicos sedantes y no sedantes. El norketotifeno racémico expresó actividad sedante en este sistema de prueba.

5 Ejemplo 7. Efectos sedantes en humanos.

Los estudios de sedación se realizaron en voluntarios humanos, donde a los voluntarios se les administró norketotifeno por vía oral en dosis de 5 mg o 10 mg (o.d. y b.i.d. para uno a cuatro días), que se cree que es aproximadamente 10 veces y 20 veces, respectivamente, una dosis más alta que la cantidad de norketotifeno formado como un metabolito después de una dosis clínica de ketotifeno 1.0 mg. Los artículos de prueba se administraron en cápsulas de gelatina y las cápsulas de vehículo estaban vacías. A los voluntarios se les administró la dosis a las 8-10 AM y se mantuvieron en ayunas durante la noche antes de la dosificación. Todas las observaciones con respecto a la sedación/somnolencia fueron realizadas por voluntarios individuales y por un científico con experiencia previa en estudios del CNS en humanos. Como control positivo, se administró ketotifeno como una dosis oral única de 2 mg a los voluntarios (dos comprimidos Zaditen®, Paladin, cada comprimido contiene 1 mg de ketotifeno). Todos los artículos de prueba estaban en forma de sales de fumarato de hidrógeno.

Los resultados de la prueba demostraron una falta completa de sedación en todos los voluntarios a los que se les había administrado norketotifeno racémico en dosis orales de 5 mg o 10 mg (o.d. o bid de hasta cuatro días). Los resultados de la prueba también demostraron que el ketotifeno causó sedación en los voluntarios humanos, lo que no es sorprendente, ya que la sedación/somnolencia es un efecto secundario dependiente de la dosis y limitante de la dosis de ketotifeno. Según entienden los expertos en ciencias médicas, la falta de sedación de RS-norketotifeno en humanos implica la falta de sedación de ambos S y R-norketotifeno en humanos.

Se sabe que los seres humanos expresan sedación dentro de una hora después de una dosis oral única de antihistamínicos de Generación-1, como, por ejemplo, difenhidramina (Benadryl®, McNeill) o ketotifeno (Zaditen®, Novartis). Por lo tanto, el artículo de prueba generalmente se administró solo por un día, aunque algunos experimentos se realizaron con la administración del artículo de prueba durante tres días consecutivos.

Sorprendentemente, el norketotifeno no causó sedación en los voluntarios humanos, lo que es contrario a los resultados de estudios con animales anteriores que utilizan el modelo de fisostigmina de ratón (Ejemplo 6), que se consideró de alto valor predictivo. Por lo que sabemos, este es el primer estudio que se ha realizado para estudiar específicamente los efectos secundarios sedantes del RS-norketotifeno en humanos y ahora se ha encontrado sorprendentemente que el norketotifeno racémico está completamente libre de efectos sedantes en humanos, incluso después de la administración de dosis orales elevadas.

Ejemplo 8. Efectos toxicológicos.

Se realizaron estudios toxicológicos agudos en ratas (Sprague-Dawley; M y F; 200 - 250 gramos). Se usó el procedimiento de subida y bajada de animales, recomendado por la FDA y la OCDE. Se realizaron pruebas de toxicidad tanto oral como intravenosa.

La toxicidad aguda, expresada como LD50 estimada y calculada en mg/kg de peso corporal de norketotifeno y ketotifeno se muestra en la tabla 7. Ambos compuestos se administraron como sales de fumarato de hidrógeno.

Resultados: El norketotifeno es significativamente menos tóxico que el ketotifeno después de la administración intravenosa y después de la administración oral.

Tabla 7. Efectos toxicológicos.

	Toxicidad aguda (LD50 estimada) mg/kg	
SISTEMA DE PRUEBAS	NORKETOTIFENO	KETOTIFENO
RAT; intravenoso	10 - 15	5 - 10
RAT; oral	1500 - 2000	< 300

50 Ejemplo 9. Efectos antiinflamatorios in vivo. Administración tópica de fármacos.

Con el fin de investigar los efectos de la administración tópica de los compuestos de prueba en la inflamación dérmica, se usó un modelo de aceite de croton modificado. Se aplicaron aproximadamente 10 mg de una crema que contenía un norketotifeno al 1.0% o una crema de vehículo en ambas orejas de ratones durante 30 minutos. Luego se retiró la crema y se aplicó una solución de aceite de croton al 1% en 20 μ l acetona en ambas orejas. Después de que la acetona se hubo secado (10 segundos), se volvió a aplicar la crema que contenía el artículo de prueba (o el vehículo) y los animales se devolvieron a sus jaulas. A los 0, 30, 60 y 90 minutos después de la administración de

aceite de crotón, los grupos de cuatro animales se anestesiaron con halotano y se sacrificaron. La crema se limpió de las orejas y las orejas se retiraron y pesaron.

- 5 Los efectos de 10 mg de una crema que contiene 1.0 por ciento de RS-norketotifeno a los 30, 60 y 90 minutos después de la administración de los artículos de prueba se muestran en la siguiente tabla 8. Todos los resultados representan los pesos medios de las orejas ($\pm$ SEM) de las 8 orejas.

Tabla 8. Efectos antiinflamatorios del norketotifeno in vivo después de la aplicación cutánea

Tiempo después de la aplicación de aceite de Crotón (min)	Peso promedio de las orejas (mg) $\pm$ S.E.M	
	Vehículo	RS-Norketotifeno
0 (predosis)	35 $\pm$ 1	36 $\pm$ 1
30	41 $\pm$ 1	36 $\pm$ 1
60	41 $\pm$ 1	37 $\pm$ 2
90	46 $\pm$ 2	36 $\pm$ 2

- 10 En este estudio, el artículo de prueba (norketotifeno racémico) se aplicó por vía tópica a las orejas de los ratones en la concentración del 1.0 por ciento. Una crema que contenía 1.0 por ciento (p/p) de norketotifeno inhibió completamente el proinflamatorio del aceite de crotón de aplicación tópica.

- 15 Dado que una crema que contenía un 1.0 por ciento de norketotifeno inhibía completamente la inflamación, se concluyó que la concentración de norketotifeno en formulaciones tópicas podría reducirse aún más al 0.1 por ciento.

Ejemplo 10. Efectos antipruríticos in vivo. Administración tópica de fármacos.

- 20 Los efectos antipruríticos se probaron in vivo en ratones hembra CD-1 de 10 a 12 semanas, según los métodos conocidos en la técnica. El pelo se cortó sobre la parte rostral de la espalda en el nivel interescapular de los ratones un día antes de la dosificación. Antes de la prueba, los ratones se colocaron en jaulas de plástico transparente individuales durante al menos una hora para la aclimatación. Los animales se dosificaron por vía tópica aplicándoles a la piel, la crema formulada, que contenía un 1.0% de RS-norketotifeno.

- 25 En la preparación de cremas al 1%, la base libre de RS-norketotifeno se disolvió en etanol, dando como resultado una solución al 2.5%. La lanolina se pesó y se licuó sumergiendo el recipiente que contenía lanolina en agua caliente. Si bien la lanolina era líquida, se eliminó rápidamente (mediante agitación) con la solución de norketotifeno al 2.5% en etanol, lo que dio como resultado una solución del 1.0 por ciento. La solución de etanol/lanolina se dejó solidificar, dando como resultado una crema que consistía en un 1.0% de RS norketotifeno en un 60% de lanolina/40% de etanol. Una crema que contenía 60% de lanolina/40% de etanol sirvió como control. Sesenta minutos después de la aplicación tópica de la crema, se administró una inyección intradérmica de histamina (300 nmol en 20 μ l de solución salina regulada con fosfato (PBS), pH 7.4) en el área recortada. Inmediatamente después de la inyección de histamina, los episodios de rasguños de los ratones se contaron durante 40 minutos. Los resultados de la prueba se muestran en la tabla 9.

35

Tabla 9. Efectos de la crema de norketotifeno sobre el prurito inducido por histamina en ratones.

Artículo de prueba	N	Episodios/40 min	Episodios como % de controles de vehículo
Crema (vehículo)	8	144 $\pm$ 16	100
Crema w. NORK 10 mg/ml	8	61 $\pm$ 9	42 **
** media $P \leq 0.01$ NORK = norketotifeno			

- 40 A partir de estos resultados, se puede concluir que una aplicación tópica única de una crema que contiene un 1.0 por ciento de RS-norketotifeno redujo el prurito inducido por histamina en ratones en un 58% en comparación con el control del vehículo. Se concluyó que dado que una concentración de 1.0 por ciento de norketotifeno ofrecía una inhibición del 58 por ciento en un período corto de tiempo de la aplicación dérmica, la concentración de norketotifeno en formulaciones tópicas para uso clínico puede disminuir aún más al 0.1 por ciento.

- 45 Ejemplo 11. Pruebas antimicrobianas de norketotifeno.

Se han realizado varios estudios para evaluar posibles actividades antimicrobianas de norketotifeno. En este documento se muestran los resultados de una prueba microbiológica estándar, donde los resultados se expresan

como MIC (Concentración Inhibitoria Mínima) del artículo de prueba contra bacterias dérmicas seleccionadas (como por ejemplo *Streptococcus aureus*) y hongos dérmicos (como por ejemplo *Malassezia sp*) que se encuentran comúnmente en humanos con enfermedades dérmicas. Las pruebas de las actividades antimicrobianas del norketotifeno contra otros hongos y otras bacterias, como por ejemplo los hongos *Candida albicans* y *Malassezia pachydermatis* y la bacteria *Helicobacter pylori*, han demostrado una potente actividad antimicrobiana del norketotifeno. Todas las pruebas de MIC que se muestran en la tabla 10 se realizaron por duplicado, usando 10 concentraciones de los artículos de prueba. Los controles de los números iniciales debían demostrar $\geq 1 \times 10^4$ CFU/ml (CFU = Unidades formadoras de colonias) para cada microorganismo de prueba. Los tubos/placas de cultivo de ensayo se incubaron a temperaturas y duraciones apropiadas para cada microorganismo (*S. aureus*: 36 °C y 24 horas; *M. globosa*: 30 °C y 24 horas). Los resultados de las pruebas con la bacteria *Staphylococcus aureus* y el hongo *Malassezia globosa* se muestran en la tabla 10.

Tabla 10. Actividades antimicrobianas de norketotifeno.

	<i>S. aureus</i> *	<i>M. globosa</i>
Artículo de prueba	MIC (mg/ml)	MIC (mg/ml)
RS-norketotifeno HF	0.5	0.25
R-norketotifeno HF	1.0	0.5
S-norketotifeno HF	0.5	0.25
* <i>S. aureus</i> resistente a la metilina (SARM) o <i>S. aureus</i> no resistente.		

Los resultados indican que las composiciones tópicas (dérmicas) que contienen 1.0% (10 mg/ml) de norketotifeno (o un isómero del mismo) expresan una eficacia antimicrobiana significativa, particularmente cuando se aplican a la piel de pacientes que sufren de dermatitis atópica, psoriasis y otras Enfermedades dérmicas, donde las barreras epidérmicas están funcionando mal.

Ejemplo 12. Formulación de dosificación oral de ejemplo.

El ingrediente activo se mezcla con la lactosa y la celulosa hasta que se forma una mezcla uniforme. La laca azul se agrega y se mezcla más. Finalmente, el estearato de calcio se mezcla, y la mezcla resultante se comprime en comprimidos usando, por ejemplo, un punzón cóncavo poco profundo de 9/32 pulgadas (7 mm). Los comprimidos de otras concentraciones se pueden preparar alterando la proporción de ingrediente activo a los excipientes o al peso final del comprimido. Los expertos en la materia se dan cuenta de que las formulaciones orales también pueden estar en forma de, por ejemplo, una cápsula o una formulación líquida.

Tabla 11. Formulaciones de comprimidos.

Ingrediente	Cantidad por comprimido	Cantidad por lote
Norketotifeno	40 mg	400 g
Celulosa de microcristalina	30 mg	300 g
Lactosa	70 mg	700 g
Estearato de calcio	2 mg	20 g
Laca FD&C Blue #1	0.03 mg	300

Ejemplo 13. Formulaciones tópicas (dérmicas) de ejemplo.

En las tablas 12-18 se muestran ejemplos de soluciones tópicas (dérmicas), ungüentos, emulsiones y cremas.

Tabla 12. Ejemplos de formulaciones de soluciones tópicas que contienen norketotifeno

Excipientes en porcentaje	1008	1009	S1010
Norketotifeno HF (%)	0.2	0.2	0.2
Fosfato de sodio dibásico	0.473	-----	0.160
Fosfato de sodio monobásico, monohidrato	0.460	-----	-----
NaCl	0.480	-----	-----
Citrato de sodio	-----	0.300	-----

Propilenglicol	-----	1.750	-----
Metilcelulosa	-----	-----	0.500
Glicerina	-----	-----	2.400
Agua	c.s.	c.s.	c.s.
pH	4.6 - 6.2	4.6 - 6.2	4.6 - 6.2
Norketotifeno HF = fumarato de hidrógeno de norketotifeno			

Si es necesario, la viscosidad se puede ajustar mediante un agente modificador de la viscosidad para obtener la viscosidad preferida. La acidez final se puede ajustar ajustando las concentraciones de los agentes reguladores o añadiendo un ácido o una base.

Las formulaciones en solución se prepararon añadiendo los excipientes, uno a la vez, a una cantidad apropiada de agua, seguido de mezcla hasta que se disolvió. Una vez que todos los excipientes se habían añadido y disueltos, se añadió norketotifeno a la solución de excipientes y se mezcló continuamente hasta que se disolvieron. La acidez de las soluciones se midió y ajustó modificando el sistema regulador o añadiendo un ácido o una solución de base al pH deseado. Si es necesario, la viscosidad y tonicidad se ajustaron como se indica.

Tabla 13. Un ejemplo de ungüentos/geles hidrofílicos que contienen norketotifeno

	Lote G1009
Norketotifeno HF (%)	1.0
PEG 300 (%)	69.0
PEG 3350 (%)	30.0

La solubilidad del norketotifeno aumentó significativamente en ciertas formulaciones, tal como geles y ungüentos donde los solventes no eran agua. De este modo, la solubilidad del norketotifeno fue de aproximadamente el 1.0 por ciento en la formulación G1009 (Tabla 13), donde el solvente era una mezcla de dos polietilenglicoles.

La composición de la tabla 13 se preparó mezclando los dos polietilenglicoles en un recipiente apropiado y calentando a 60-65 °C. Esta etapa de calentamiento funde el polietilenglicol de alto peso molecular. A continuación, se añadió norketotifeno y la composición se mezcló hasta que se disolvió el ingrediente activo. Finalmente, la composición se enfrió con mezcla para permitir que la pomada/gel se espese. La viscosidad fue de 30,000 cP o mayor. El intervalo de pH para estas composiciones no se midió ya que las formulaciones no eran acuosas. Si es necesario, la tonicidad se puede ajustar añadiendo un agente de ajuste de tonicidad para obtener la tonicidad preferida.

Tabla 14. Un ejemplo de ungüentos/geles hidrófobos que contienen norketotifeno

	Lote G1012
Norketotifeno HF (%)	1.0
Propilenglicol (%)	10.0
Estearato de glicerilo (%)	0.5
Alcohol cetílico (%)	0.5
Vaselina blanca	c.s.

El lote G1012 contenía propilenglicol como solvente para norketotifeno, estearato de glicerol y alcohol cetílico como surfactantes y vaselina blanca como base.

La pomada hidrófoba se preparó disolviendo norketotifeno en propilenglicol. La solubilidad del norketotifeno fue de aproximadamente 1.0 por ciento en propilenglicol. A continuación, se añadieron estearato de glicerilo, alcohol cetílico y vaselina blanca a un recipiente apropiado y se calentaron a 65-70 °C. Esta etapa de calentamiento funde los surfactantes y la vaselina. A continuación, se añadió lentamente la solución de norketotifeno y se mezcló la composición hasta que se dispersó el solvente. Finalmente, la composición se enfrió con mezcla para permitir que la pomada se espese. Si es necesario, la acidez se puede ajustar añadiendo una solución ácida o una solución base para obtener la acidez preferida. Si es necesario, la viscosidad se puede ajustar con un agente modificador de la viscosidad para obtener la viscosidad preferida.

Tabla 15. Ejemplos de emulsiones tópicas que contienen norketotifeno

	ED1012b	ED1015b
Norketotifeno HF (%)	1.0	1.0
Fosfato de sodio dibásico (%)	0.160	0.160
Propilenglicol (%)	1.850	1.850
Aceite de ricino (%)	1.250	1.250
Polioxilo 35 aceite de ricino (%)	1.000	1.000
Metilcelulosa (%)	0.200	-----
HCl 1.0 N o NaOH 1.0 N (%)	c.s. para alcanzar el pH	c.s. para alcanzar el pH
Agua	c.s. (2)	c.s. (2)
pH	5 a 7	5 a 7

Los lotes ED1012b y ED1015b contenían una solución reguladora de fosfato, propilenglicol como solvente/humectante/modificador de tonicidad, parabenos como conservantes, aceite de ricino y polioxil aceite de ricino como surfactantes y metilcelulosa (si se usa) como estabilizador/modificador de viscosidad. Se pueden usar emulsiones que contienen norketotifeno a un pH de aproximadamente 5.0 a aproximadamente 7.0.

Las emulsiones seleccionadas en la tabla 15 se prepararon añadiendo propilenglicol, aceite de ricino, aceite de ricino etoxilado y agua a un recipiente apropiado. Los contenidos del recipiente se sometieron a sonicación con una sonda ultrasónica de 1/2" (Sonics Inc. Vibra Cell) durante 20 minutos. Las gotas de emulsión resultantes fueron en su mayoría menores de 0.5 micras. La emulsión se filtró a través de un filtro de acetato de celulosa de 0.22 micras. Después de la filtración, se añadieron norketotifeno y sales reguladoras. La viscosidad de las emulsiones de norketotifeno se puede ajustar mediante un agente modificador de la viscosidad compatible.

Tabla 16. Un ejemplo de composiciones de liposomas tópicos que contienen norketotifeno

	LIP1011
Norketotifeno HF (%)	1.0
Fosfato de sodio dibásico (%)	0.16
Glicerina (%)	2.40
Lecitina de soja (%)	1.00
Colesterol (%)	0.05
Agua	c.s.

Se hicieron composiciones tópicas de liposomas, que comprendían norketotifeno a concentraciones preferiblemente entre 1.0 por ciento y 10.0 por ciento. Las composiciones de liposomas tenían una viscosidad preferida que variaba entre 1.000 y 200,000 cP. Las composiciones de liposomas tópicos tienen un pH de 4 a 7, preferiblemente pH 5.2 a 6.2. Las composiciones de liposomas son aproximadamente isoosmóticas. Dichas emulsiones también contenían excipientes, tales como humectantes, agentes modificadores de la viscosidad, agentes de tonicidad, agentes quelantes, soluciones reguladoras, surfactantes, mucoadhesivos y antioxidantes. Dichas emulsiones de liposomas se diseñaron para administración dérmica una vez al día o para administraciones dérmicas repetidas de dos a cinco veces al día a un mamífero que lo necesite.

La incorporación de norketotifeno en una composición de liposoma seleccionada mejorará el tiempo de residencia en la piel y mejorará la administración del fármaco a los tejidos. Una composición de liposoma de ejemplo que contiene norketotifeno se muestra en la tabla 16. La acidez se puede cambiar ajustando la solución reguladora o añadiendo un ácido o una base como es conocido para los expertos en el arte.

Tabla 17. Un ejemplo de una suspensión dérmica que contiene norketotifeno

	SUS101 1
Norketotifeno FB (%)	5.0
Poloxamer 407	0.6

Ácido bórico	0.2
Cloruro de sodio	0.2
Agua	c.s.
pH	5.0 to 7.0
Norketotifeno FB = base libre de norketotifeno	

Tanto las sales de norketotifeno como el norketotifeno FB se pueden formular como suspensiones. Se realizaron varios experimentos y la acidez se ajustó en un amplio intervalo. Se determinó que las emulsiones se pueden usar a un pH de aproximadamente 5.0 a aproximadamente 7.0. Un ejemplo de una suspensión preferida que contiene base libre de norketotifeno se muestra en la tabla 17, donde todos los porcentajes son p/p. La viscosidad se ajustará mediante la adición de uno o más agentes modificadores de la viscosidad, que ofrecerán estabilidad a las suspensiones.

Tabla 18. Ejemplo de crema dérmica que contiene norketotifeno.

	PT 112706
Norketotifeno FB (%)	1.0
Etanol (%)	39.0
Lanolina (%)	60.0
Surfactante (s) (%)	(0.2)
Antioxidante (s) (%)	(0.2)

Las sales de norketotifeno y la base libre de norketotifeno se pueden formular como cremas. Un ejemplo de una crema que contiene base libre de norketotifeno se muestra en la tabla 18, donde todos los porcentajes son p/p.

En la preparación de cremas que contienen 1 por ciento de la base libre de norketotifeno, el ingrediente activo se disolvió en etanol, dando como resultado una solución de 2.5 por ciento. La lanolina se pesó y se licuó sumergiendo el recipiente que contenía lanolina en agua caliente. Si bien la lanolina era un líquido, se mezcló rápidamente (mediante agitación con vórtex) con la solución de norketotifeno al 2.5% en etanol para obtener una solución de 1.0. La solución de etanol/lanolina se dejó enfriar y solidificar, dando como resultado una crema que consistía en norketotifeno al 1 por ciento en la crema de lanolina/etanol, que se mantendrá en un tubo cerrado para evitar la evaporación. Para mejorar la vida útil, se puede añadir opcionalmente un surfactante (tal como, por ejemplo, estearato de glicerilo, 0.1 a 0.3 por ciento) y un antioxidante (tal como, por ejemplo, ácido ascórbico, 0.1 a 0.3 por ciento), como se muestra en la tabla 18.

Las formas de dosificación para aplicación tópica (dérmica) se pueden preparar, por ejemplo, como soluciones (Tabla 12), como ungüentos hidrofilicos (Tabla 13), como ungüentos hidrófobos (Tabla 14), como emulsiones (Tabla 15), como composiciones de liposomas (Tabla 16), como suspensiones (Tabla 17), y como cremas (Tabla 18). Las composiciones dérmicas también pueden contener excipientes adicionales, y una gran cantidad de excipientes han sido probados para determinar su compatibilidad con norketotifeno. La composición dérmica puede contener uno o más compuestos activos y los compuestos se pueden preparar como bases o sales. La composición dérmica se puede aplicar a la piel bajo un apósito oclusivo o como un componente de un sistema de administración dérmica ("parche", etc.)

Como se usa en este documento, los términos "sales farmacéuticamente aceptables" o "una sal farmacéuticamente aceptable del mismo" se refieren a sales de norketotifeno, que se han preparado a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables. Como ejemplos de ácidos farmacéuticamente aceptables como para el compuesto de la presente invención se incluyen acético, benceno sulfónico (besilato), benzoico, canforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isético, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, mónico, nítrico, pamoico, patoténico, fosfórico, p-toluensulfónico, succínico, sulfúrico, tartárico y similares. La sal de clorhidrato y la sal de fumarato de hidrógeno son particularmente preferidas.

El término "tópico" (como por ejemplo "tratamiento tópico") como se usa en este documento es sinónimo del término "dérmico" (como por ejemplo "tratamiento dérmico"). El término "dérmica" (como por ejemplo "infección dérmica") como se usa en este documento es sinónimo del término "piel" (como por ejemplo "infección de la piel"). El término "antimicrobiano" como se usa en este documento se refiere a actividades o efectos antibacterianos, antifúngicos y antivirales. El término "formulación" (como por ejemplo "formulación dérmica") como se usa en este documento es sinónimo del término "composición" (como por ejemplo "composición dérmica").

Se debe interpretar que el uso de los términos "a" y "uno" y "el" y referentes similares (especialmente en el contexto de las siguientes reivindicaciones) cubre tanto el singular como el plural, a menos que se indique lo contrario en este documento o claramente contradicho por el contexto. Los términos primero, segundo, etc., tal como se usan en este documento, no pretenden indicar ningún orden particular, sino simplemente por conveniencia indicar una pluralidad de, por ejemplo, capas. Los términos "que comprende", "que tiene", "que incluye" y "que contiene" deben interpretarse como términos abiertos (esto es, que significa "que incluyen, pero no se limitan a") a menos que se indique lo contrario.

La recitación de los intervalos de valores se pretende que sirva como un método abreviado para referirse individualmente a cada valor separado que cae dentro del intervalo, a menos que se indique lo contrario en este documento, y cada valor separado se incorpora a la especificación como si se hubiera recitado individualmente en este documento. Los puntos finales de todos los intervalos se incluyen dentro del intervalo y se pueden combinar de forma independiente. Todos los métodos descritos en este documento se pueden realizar en un orden apropiado a menos que se indique lo contrario en este documento o el contexto lo contradiga claramente. El uso de cualquiera y todos los ejemplos, o lenguaje de ejemplo (por ejemplo, "tal como"), pretende simplemente ilustrar mejor la invención y no plantea una limitación en el alcance de la invención, a menos que se indique lo contrario. Ningún lenguaje en la especificación debe interpretarse como que indica que cualquier elemento no reivindicado es esencial para la práctica de la invención como se usa en este documento.

Si bien la invención se ha descrito con referencia a una realización preferida, los expertos en el arte entenderán que pueden realizarse diversos cambios y pueden sustituirse elementos equivalentes por elementos de los mismos sin apartarse del alcance de la invención. Además, pueden hacerse muchas modificaciones para adaptar una situación o material particular a las enseñanzas de la invención sin apartarse de su alcance esencial. Por lo tanto, se pretende que la invención no se limite a la realización particular descrita como el mejor modo contemplado para llevar a cabo esta invención, sino que la invención incluirá todas las realizaciones que estén dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. El RS-norketotifeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usar en un método de tratamiento de un trastorno dérmico inflamatorio crónico en un paciente humano que necesite dicho tratamiento, dicho método comprende administrar por vía oral al paciente humano que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de 0.5 a 20 mg dosificados una vez o más diariamente de dicho RS-norketotifeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la administración es de tres o más días consecutivos de administración, y en el que la cantidad terapéuticamente eficaz no produce efectos secundarios sedantes en la administración al paciente humano, en el que la cantidad de dicho RS-norketotifeno se calcula como base libre.
2. El RS-norketotifeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso según la reivindicación 1, en el que el trastorno es una dermatitis atópica y dicho RS-norketotifeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se dosifica dos veces al día en dicho método.
3. RS-norketotifeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso según la reivindicación 1, en el que el paciente humano es susceptible a efectos secundarios sedantes tras la administración de antihistamínicos de Generación-1.
4. RS-norketotifeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso según la reivindicación 1, en el que dicho trastorno se selecciona del grupo que consiste en eczema, dermatitis atópica, urticaria y psoriasis.
5. RS-norketotifeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso según la reivindicación 1, en el que el trastorno es un trastorno inflamatorio atópico crónico y en el que dicho método comprende además, antes de administrar RS-norketotifeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, determinar si dicho paciente es susceptible a los efectos sedantes adversos de compuestos con actividad antihistamínica de Generación 1, y si dicha determinación es positiva, administrando a dicho paciente que lo necesite, una formulación oral que contenga una cantidad terapéuticamente eficaz de RS-norketotifeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que sea de 0.5 mg a 20 mg, calculado como base libre, y dosificado una o más veces al día.