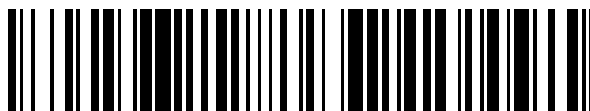


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 703 693**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/4535** (2006.01)

**A61P 17/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.05.2016 PCT/US2016/033177**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.12.2016 WO16200578**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.05.2016 E 16725724 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.10.2018 EP 3307270**

54 Título: **Métodos de tratamiento del prurito no histamínico en mamíferos**

30 Prioridad:

**11.06.2015 US 201514736626**

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

**12.03.2019**

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 2 703 693 T3

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

**DESCRIPCIÓN**

Métodos de tratamiento del prurito no histamínico en mamíferos

5 Campo técnico

Las realizaciones que se divulgan en el presente documento se refieren a métodos de tratamiento con norketotifeno del prurito, que está mediado a través de mecanismos de prurito no histaminérgicos en mamíferos.

10 Antecedentes

El prurito se llama también picazón. El prurito (como el dolor) no es una enfermedad, sino un síntoma de una enfermedad (condición, trastorno) que causa la expresión del prurito. Por lo tanto, el prurito (como el dolor) es una señal de advertencia que le dice al paciente que existe un trastorno subyacente. Los términos "condición", "enfermedad" y "trastorno" son sinónimos y a menudo se los llama "condición subyacente", "enfermedad subyacente" o "trastorno subyacente" en relación con el dolor o el prurito.

El prurito es una sensación desagradable que provoca el deseo de rascarse. El prurito agudo es una experiencia frecuente en la mayoría de las especies de mamíferos y, por lo general, se puede eliminar al rasgar el área de la picazón. El prurito crónico puede ser debilitante y el rasguño proporciona poco o ningún alivio; en realidad, rascarse con mayor frecuencia exacerba el problema. Tal como se usa en el presente documento, los términos "prurito", "pruriginoso", "picazón", "picor", etc. se refieren al prurito crónico.

Muchos mamíferos experimentan el prurito, incluidos los humanos. El prurito en los seres humanos se puede causar por varias enfermedades subyacentes, como por ejemplo, trastornos dermatológicos, trastornos neurológicos, trastornos sistémicos y medicamentos con efectos secundarios pruriginoso. El prurito en los perros también es común y se causa generalmente por parásitos, diversos alérgenos o enfermedades subyacentes. El prurito canino rara vez se trata exitosamente con antihistamínicos. Así, los perros pruriginosos sufren casi exclusivamente de picazón no histaminérgica. El prurito en los gatos se causa generalmente por parásitos o alérgenos u otras condiciones. Los gatos reaccionan a la picazón de manera similar a los perros. Así, tanto los gatos como los perros se rascan, lamen y muerden. Sin embargo, a diferencia de los perros, hasta el 50 por ciento de los gatos con prurito parecen tener tipos de prurito sensibles a la histamina, mientras que los gatos pruriginosos restantes sufren formas de prurito no histaminérgicas. El prurito en los caballos es muy común y es una de las razones más comunes para que los propietarios de caballos busquen la ayuda de los veterinarios. Un caballo con piel pruriginosa se frotará contra cercas, establos, árboles u otros objetos al intentar rasgar la picazón. El caballo puede morder o lamer excesivamente su piel hasta el punto de causar sangrado o daño a la piel. Las causas más comunes de la picazón alérgica en los caballos son las picaduras de insectos, las alergias alimentarias, incluidos los alérgenos en la alimentación de los caballos, y la picazón debido a los alérgenos estacionales. El prurito en caballos rara vez se trata exitosamente con antihistamínicos, lo que indica que el prurito en caballos generalmente es prurito no histaminérgico.

La falta de éxito de los antihistamínicos en el tratamiento del prurito sugiere que se necesitan tratamientos para el prurito no histaminérgico en todas las especies.

45 Los pacientes que sufren de prurito inducido por histamina se pueden tratar con inhibidores (agonistas inversos) de los receptores de histamina H-1, como por ejemplo, desloratadina o difenhidramina, o mediante inhibidores del receptor de histamina H-2, como por ejemplo cimetidina y ranitidina, o - cuando estén disponibles comercialmente - mediante los inhibidores del receptor de histamina H-4, como por ejemplo la JNJ 7777120. Sin embargo, tales tratamientos son ineficaces en el tratamiento del prurito no histaminérgico.

50 Los documentos WO2014/066212, WO01/19367, WO2014/070696 y WO2015/020878 divulgan el uso de norketotifeno para el tratamiento del prurito histaminérgico.

Los pacientes humanos que sufren de prurito no histaminérgico prueban usualmente medicamentos, como corticosteroides, medicamentos antiepilépticos, antagonistas de los receptores opioides, antidepresivos o anestésicos locales para aliviar la picazón, sin embargo, tales medicamentos son relativamente infructuosos. Además, el medicamento antiepiléptico gabapentina, que impide las señales que transmiten el dolor y el prurito al cerebro, puede ofrecer cierto alivio a los pacientes humanos que pueden soportar los eventos adversos graves que se causan por este medicamento.

60 Lo que se necesita son tratamientos para el prurito no histaminérgico que sean efectivos y que no tengan efectos secundarios debilitantes.

Resumen

5 En un aspecto, se divulga en el presente documento un método para tratar a un mamífero que necesita tratamiento para el prurito no histaminérgico, que comprende administrar al mamífero que lo necesite, por vía oral o tópica, una cantidad terapéuticamente eficaz de RS-norketotifeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En realizaciones específicas, se espera que la administración de la cantidad terapéuticamente efectiva de norketotifeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo evite los efectos adversos sistémicos de los medicamentos, debido a que la cantidad de RS-norketotifeno que se administra por vía oral se acumula en la piel, donde el prurito se expresa como un síntoma de numerosas enfermedades. En ciertos aspectos, el prurito no histaminérgico se asocia con un trastorno dérmico, un trastorno psicológico, un trastorno mental, un trastorno nervioso o un trastorno sistémico.

15 En otro aspecto, se describe un método para tratar a un mamífero que necesita tratamiento para el prurito no histaminérgico y comprende administrar al mamífero que lo necesite, por vía oral, una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor selectivo de la biofase del prurito no histaminérgico, en el que el fármaco antipruriginoso no histaminérgico selectivo de la biofase es el norketotifeno, o un isómero del norketotifeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del norketotifeno racémico o isómero.

20 Descripción detallada

El prurito (picazón) es una sensación que causa el deseo o reflejo de rascarse. El dolor y el prurito tienen similitudes anatómicas y fisiológicas, pero mientras que el dolor evoca un reflejo de retirada, el prurito crea un reflejo de rascado. Por lo tanto, rascarse es un síntoma que se causa por una enfermedad subyacente (condición, trastorno). A menudo se evocan rascados múltiples, que se llaman generalmente "ataques de rascados".

25 La Tabla 1 enumera las enfermedades que causan el prurito, de las cuales, las enfermedades que se marcan con (\*) se causan siempre o con mayor frecuencia por mecanismos no histamínicos. La información que se refiere al uso clínico de los inhibidores de la histamina H-4 en la Tabla 1 se refiere al uso anticipado, ya que ningún inhibidor del receptor de histamina H-4 activo por vía oral ha obtenido la aprobación reglamentaria para su uso clínico.

30 Tabla 1. Ejemplos de condiciones subyacentes que causan el prurito en pacientes humanos y los efectos de los fármacos antihistamínicos en las diversas formas de prurito

A. Efectos de trastornos dermatológicos que causan prurito crónico	
Trastornos autoinmunes	Dermatitis atópica: histaminérgica (H-4) o no histaminérgica (*)
	Dermatitis herpetiforme - resistente a antihistamínicos (*)
	Dermatomiositis - más a menudo resistente a antihistamínicos (*)
	Pénfigo - antihistamínicos no son efectivos (*)
	Psoriasis - histaminérgico (H-4) o no histaminérgico (*)
	síndrome de Sjogren – contraindicado a antihistamínicos
Trastornos genéticos	Enfermedad de Darier: se usan antihistamínicos
	Enfermedad de Hailey-Hailey: efecto mínimo de los antihistamínicos (*)
	Ictiosis: efecto mínimo o nulo de los antihistamínicos (*)
Infecciones e Infestaciones	Reacciones de artrópodos: se usan antihistamínicos o combinaciones de inhibidores H-1 y H-2 para la picadura de abeja; esteroides si el paciente es alérgico
	Dermatofitosis - resistente a antihistamínicos principalmente (*)
	Infecciones bacterianas - usar inhibidores de histamina H-4
	Foliculitis – usar inhibidores de histamina H-4
	Infecciones por hongos - usar inhibidores de histamina H-4
	Impétigo y otras infecciones bacterianas: usar antihistamínicos H-4
	Pediculosis - usar inhibidores de histamina H-4
	Sarna - usar inhibidores de histamina H-4
	Infecciones virales - usar inhibidores de histamina H-4

ES 2 703 693 T3

Trastornos Inflamatorios	Asteatosis - efecto nulo o mínimo de los antihistamínicos (*)
	Dermatitis atópica y no atópica - histaminérgico (H-4) o no histaminérgico (*)
	Dermatitis por contacto - se usan inhibidores de histamina H-4
	Liquen plano - se usan antihistamínicos
	Liquen simple crónico - se usan antihistamínicos Gen-1
	Mastocitosis - se usan antihistamínicos H-1 y H-2
	Miliaria - se usan antihistamínicos para el prurito que se causa por erupción de calor
	Psoriasis - histaminérgico (H-4) o no histaminérgico (*)
	Cicatrices - los antihistamínicos no sedantes tienen un efecto nulo o mínimo (*)
	Urticaria - se usan antihistamínicos Gen-1 y antihistamínicos H2
Trastornos Neoplásicos	Linfoma cutáneo de células B - efecto nulo/mínimo de los antihistamínicos (*)
	Linfoma cutáneo de células T - efecto nulo/mínimo de los antihistamínicos (*)
	Leucemia cutis - no antihistamínicos, excepto gabapentina (*)
<b>B. Ejemplos de trastornos sistémicos que causan prurito crónico</b>	
	Anemia - los antihistamínicos no tienen efectos nulos o mínimos (*)
	Enfermedades colestásicas - pueden responder a los antihistamínicos
	Insuficiencia renal crónica - efecto nulo o mínimo de los antihistamínicos (*)
	Diabetes melitus - a menudo resistente a los antihistamínicos (*)
	Hipertiroidismo - a menudo resistente a los antihistamínicos (*)
	Hipotiroidismo - a menudo resistente a los antihistamínicos (*)
	Insuficiencia renal - resistente a los antihistamínicos (*)
	Uremia - resistente a los antihistamínicos (*)
<b>C. Ejemplos de trastornos psicológicos o mentales que causan prurito crónico</b>	
	Ansiedad - efectos nulos o mínimos de los antihistamínicos no sedantes (*)
	Depresión - los antihistamínicos tienen efecto nulo o mínimo (*)
	Estrés - los antihistamínicos no sedantes tienen efecto nulo o mínimo (*)
	Picazón neuropática: los antihistamínicos no son efectivos (*)
	Neurosis - los antihistamínicos Gen-1 tienen efecto nulo o mínimo (*)
	Psicosis: los antihistamínicos Gen-1 tienen efecto nulo o mínimo (*)
<b>D. Ejemplos de trastornos nerviosos que causan prurito crónico</b>	
	Esclerosis múltiple - los antihistamínicos tienen efecto nulo o mínimo (*)
	Diabetes melitus - los antihistamínicos no tienen efecto (*)
	Picazón neuropática - los antihistamínicos no tienen efecto (*)
	Neuralgia posherpética - efecto nulo o mínimo de los antihistamínicos (*)

E. Ejemplos de Fármacos que causan prurito crónico	
	Inhibidores ECA - resistentes a los antihistamínicos (*)
	Alopurinol - resistentes a los antihistamínicos (*)
	Amiodarona - resistentes a los antihistamínicos (*)
	Cloroquina - resistentes a los antihistamínicos (*)
	Estrógeno - resistentes a los antihistamínicos (*)
	Hidroclorotiazida - resistentes a los antihistamínicos (*)
	Hidroxietil celulosa - resistentes a los antihistamínicos (*)
	Opioides - - resistentes a los antihistamínicos (*)
	Simvastatina - resistentes a los antihistamínicos (*)

5 El prurito que no responde al tratamiento con fármacos antihistamínicos (histamina H-1, H-2 o inhibidores del receptor H-4) se llama prurito no histaminérgico y el tratamiento del prurito no histaminérgico con RS-, R- y S-norketotifeno es el objeto de esta solicitud. Una enfermedad subyacente, tal como por ejemplo la dermatitis atópica o la psoriasis, puede expresar prurito histaminérgico en algunos pacientes y prurito no histaminérgico en otros pacientes.

10 El prurito no histaminérgico se puede causar por varias enfermedades como, por ejemplo, insuficiencia renal, colestasis, infecciones dérmicas y/o sistémicas, trastornos endocrinos, trastornos neurológicos, enfermedades malignas, trastornos psicológicos, diversos medicamentos y diversos trastornos dérmicos. El diagnóstico por parte del médico o veterinario puede ser "prurito idiopático" cuyo término es engañoso, ya que es la enfermedad subyacente, no el síntoma que es idiopático, lo que significa que no se ha diagnosticado dicha enfermedad subyacente. El prurito que se asocia con trastornos idiopáticos, como por ejemplo la "dermatitis idiopática", en  
15 algunos pacientes puede ser prurito no histaminérgico, lo que significa que la picazón es resistente al tratamiento con medicamentos inhibidores de la histamina. La dermatitis idiopática puede expresar en otros pacientes prurito que responde al tratamiento con histamina H-1, histamina H-2 e inhibidores del receptor de histamina H-4. Independientemente de si la enfermedad subyacente se ha diagnosticado o no, la picazón no histaminérgica a  
20 menudo es muy severa, tiene un fuerte impacto negativo en la calidad de vida del paciente y necesita tratamiento inmediato y crónico.

En un aspecto, para determinar si el paciente mamífero sufre de prurito no histaminérgico, el médico o el veterinario evaluarán si dicho paciente reacciona positivamente al tratamiento con un inhibidor selectivo del receptor de histamina H-1, como por ejemplo, la difenhidramina o la desloratadina y un inhibidor selectivo del receptor de  
25 histamina H-2, como por ejemplo, la cimetidina o ranitidina, y un inhibidor selectivo del receptor de histamina H-4, como por ejemplo, la JNJ7777120 o JNJ 10191584. Si los pacientes no se liberan del prurito con estos tratamientos, el médico al cuidado o el veterinario pueden concluir que el paciente sufre de prurito no histaminérgico y puede obtener un beneficio antipruriginoso del tratamiento con la dosis terapéutica del fármaco antipruriginoso no histaminérgico RS-norketotifeno.

30 El prurito que se asocia con trastornos psicológicos o mentales se puede asociar en algunos pacientes humanos con el prurito histaminérgico, pero otros pacientes humanos sufren de prurito no histaminérgico que se asocia con trastornos psicológicos o mentales. El prurito no histaminérgico en estos pacientes se puede asociar con condiciones tales como, por ejemplo, ansiedad, depresión, estrés emocional, neurosis, traumas psicológicos y psicosis. El prurito que se asocia con trastornos nerviosos se puede asociar en algunos pacientes humanos con el  
35 prurito histaminérgico, pero otros pacientes humanos pueden sufrir de prurito no histaminérgico que se asocia con condiciones subyacentes que se han determinado como trastornos nerviosos, tales como la diabetes melitus, la esclerosis múltiple, enfermedades neuropáticas, cicatrices y neuralgias posherpéticas.

40 El prurito que se asocia con trastornos sistémicos en algunos pacientes se puede asociar con el prurito histaminérgico, pero otros pacientes sufren de prurito no histaminérgico que se asocia con diversos trastornos sistémicos, como, por ejemplo, anemia, diabetes, linfoma de Hodgkin, deficiencia de hierro, insuficiencia renal crónica, esclerodermia sistémica, esclerosis múltiple, uremia y condiciones como el embarazo.

45 El prurito que se asocia con trastornos dérmicos es, en muchos casos, prurito no histaminérgico y se asocia con enfermedades tales como, por ejemplo, alopecia areata, dermatitis asteatótica, dermatitis atópica, linfoma cutáneo de células B, linfoma cutáneo de células T, dermatitis herpetiforme, eczema discoide, eczema de manos, ictiosis, micosis fungoides, neurodermatitis, dermatitis no atópica, notalgia parestésica, psoriasis, prurigo nodular, dermatitis seborreica, síndrome de Sezary y eczema varicoso.

La "dermatitis atópica" y la "dermatitis no atópica" son enfermedades diferentes, aunque se clasifican como dos tipos de dermatitis. No hay ningún signo patognomónico que diferencie entre las enfermedades. Los pacientes con dermatitis atópica tienen con mayor frecuencia sensibilidad mediada por la IgE a los alérgenos y son en su mayoría niños, mientras que los pacientes con dermatitis no atópica no tienen dermatitis mediada por la IgE y son en su mayoría adultos. Es importante destacar que tanto el prurito que se asocia con la dermatitis atópica como el prurito que se asocia con la dermatitis no atópica son prácticamente de manera exclusiva formas de prurito no histamínicas.

Se ha encontrado que el prurito es la queja más frecuente (64%) entre los pacientes que padecen psoriasis. El prurito psoriásico no responde a los medicamentos antihistamínicos y es un síntoma no histamínico de la psoriasis.

Los antihistamínicos se usan para tratar una variedad de condiciones, en general aquellas que involucran receptores de histamina. Los expertos en la técnica de la farmacología conocen bien que los antihistamínicos son agonistas inversos que revierten la actividad constitutiva de los receptores de histamina. En aras de la simplicidad, dichos agonistas inversos se denominan en el presente documento inhibidores del receptor o antihistamínicos.

Para disminuir el prurito, el médico o veterinario intentará determinar la condición subyacente que causa la picazón y tratar la condición subyacente. Sin embargo, en muchos casos, la identificación de la condición subyacente no es posible y, por lo tanto, se hace referencia a la enfermedad subyacente como idiopática. En tales casos, o cuando el tratamiento de la enfermedad subyacente no es posible, se deben hacer esfuerzos para tratar el síntoma (prurito) en lugar de la(s) condición(es) subyacente(s).

Sin creerlo, no existen pruebas de diagnóstico que puedan diferenciar de manera confiable entre los tipos de prurito histaminérgicos y no histaminérgicos. Por lo tanto, los esfuerzos de diagnóstico se deben centrar en el síntoma (prurito) de manera similar a como lo hacen los médicos o veterinarios para determinar qué tipo de analgésicos usar en un paciente específico. Por lo tanto, inicialmente, el médico debe preguntar a los pacientes o cuidadores qué medicamentos, en el pasado, ha usado el paciente para el prurito. Lo más importante es la cuestión de si los fármacos antihistamínicos se han usado con éxito. El médico o el veterinario también pueden administrar fármacos antihistamínicos antes de que él/ella esté convencido de que el paciente sufre de prurito histaminérgico o no histaminérgico.

Una desventaja de los fármacos que se administran por vía oral, que se usan para tratar el prurito son los efectos secundarios sistémicos que resultan de su administración. Por ejemplo, se conoce que los antihistamínicos de primera Generación causan sedación después de la administración oral. Sin considerar la teoría, se cree que los efectos adversos sistémicos serán menos pronunciados para los fármacos que se distribuyen selectivamente a órganos o tejidos biofásicos específicos, por ejemplo, la piel, donde los fármacos se pueden acumular en concentraciones que son más altas que la concentración plasmática sistémica. Dichos fármacos alcanzarán concentraciones tisulares que inhiben las enfermedades o los síntomas localmente en los órganos o tejidos específicos, lo que reduce la exposición sistémica del fármaco y la incidencia de efectos secundarios sistémicos del fármaco. Por lo tanto, puede ser ventajoso usar un fármaco que se acumula en la(s) biofase(s) para una enfermedad o para un síntoma específico. Tales compuestos expresarán selectivamente sus acciones donde se acumulan, mientras que evitan los efectos adversos de los medicamentos que se distribuyen de manera más uniforme.

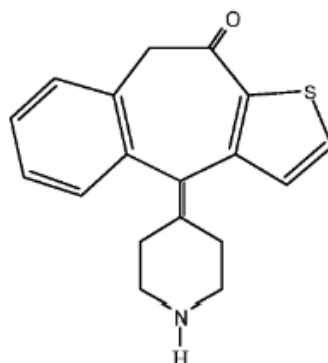
Se ha encontrado específicamente que después de la administración oral, el norketotifeno racémico (RS-norketotifeno) y ambos isómeros del mismo (R-norketotifeno, S-norketotifeno) se acumulan en la piel. La piel es la biofase para numerosas enfermedades dérmicas y para el síntoma llamado prurito. Se ha encontrado que los parámetros de exposición farmacocinéticos - área bajo la curva, vidas medias y tiempos de residencia medios - del norketotifeno en la biofase dérmica superan significativamente los parámetros de exposición correspondientes en la circulación sistémica (véase el Ejemplo 6).

En una realización, en el presente documento se divulga un método para tratar un mamífero que necesita tratamiento para el prurito no histaminérgico, que comprende administrar por vía oral o tópica, al mamífero que lo necesita, una cantidad terapéuticamente eficaz de norketotifeno. En realizaciones específicas, el inhibidor del prurito no histaminérgico selectivo de biofase es RS-, R- o S-norketotifeno, o sus sales farmacéuticamente aceptables, específicamente RS-norketotifeno o sus sales farmacéuticamente aceptables. Como se usa en este documento, el prurito no histaminérgico es el prurito crónico que es resistente al tratamiento con inhibidores selectivos de los receptores de histamina H-1, H-2 y H-4.

En otro aspecto, un método para tratar el prurito no histamínico en un paciente comprende determinar si dicho paciente sufre de prurito no histamínico, y si dicha determinación es positiva, administrar por vía oral a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de RS-norketotifeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el RS-norketotifeno o una sal farmacéuticamente del mismo disminuyen la picazón en el paciente, y en el que el prurito no histaminérgico es resistente al tratamiento con inhibidores selectivos del receptor H-1 de histamina, inhibidores del receptor de histamina H-2 e inhibidores del receptor de histamina H-4.

En el presente documento se divulga un método para tratar a un mamífero con un tipo de prurito, que no responde al tratamiento con un fármaco antihistaminérgico selectivo, incluidos los inhibidores selectivos del receptor de

histamina H-1, como por ejemplo, la difenhidramina o la desloratadina, o inhibidores del receptor selectivo de histamina H-2, como por ejemplo, la cimetidina o ranitidina, o inhibidores selectivos del receptor de histamina H-4, como por ejemplo la JNJ7777120 o JNJ 10191584.



NORKETOTIFENO

5 El norketotifeno se puede preparar mediante métodos que se conocen en la técnica, como se describe en la patente de los Estados Unidos N° 3,682,930.

10 Los isómeros de norketotifeno se pueden preparar como se describe en la Patente de los Estados Unidos N° 7,226,934 y la Patente de los Estados Unidos N° 7,557,128.

15 El norketotifeno es el metabolito activo del ketotifeno, que es un antihistamínico de primera Generación (sedante). El ketotifeno es el antihistamínico más sedante de todos los que se comercializan. Los efectos sedantes del ketotifeno se limitan estrictamente de la dosis y las dosis superiores a la dosis que se recomienda de 1 mg, b.i.d., rara vez se usan. Actualmente se cree que se forman aproximadamente 0,5 mg de norketotifeno en el cuerpo por cada 1 mg de ketotifeno que se administra sistémicamente. El metabolismo, la desmetilación del nitrógeno de la piperidina en la molécula de ketotifeno, tiene lugar en el hígado, usando enzimas hepáticas como el CYP1A2 y el CYP3A4. La sedación con ketotifeno se causa por el "profármaco" de acción corta, que es el ketotifeno per se, mientras que los efectos terapéuticos del fármaco que se administra por vía oral se causan casi exclusivamente por el metabolito de acción prolongada de norketotifeno.

25 Se han realizado ahora estudios farmacológicos y toxicológicos de dosis repetidas y se ha encontrado sorprendentemente que dosis diarias de hasta 20 mg/kg/día de norketotifeno racémico o isómero se pueden administrar crónicamente a perros sin causar sedación u otros eventos adversos. Del mismo modo, se ha encontrado que las dosis de hasta 10 mg, b.i.d. de norketotifeno en humanos no producen sedación cuando se prueban en sujetos humanos.

30 Las dosis orales útiles de norketotifeno racémico o isomérico a pacientes humanos que sufren de prurito no histaminérgico están entre 2 mg/día y 500 mg/día. Más preferida es una dosis oral diaria de 2 mg/día a 40 mg/día a un paciente humano y la más preferida es una dosis humana de 2 mg/día a 20 mg/día de norketotifeno o uno de sus isómeros a pacientes humanos que sufren de prurito no histaminérgico. Las dosis que se usan en el presente documento se refieren a la base libre de norketotifeno, aunque se pueden usar varias formas de la sal.

35 Si no se indica de manera diferente, el término norketotifeno en este documento se refiere a la base libre o a una forma de sal de la misma. Las formas de sales que se prefieren son la sal de hidrocloreuro y la sal de fumarato de hidrógeno.

40 Las dosis orales útiles de norketotifeno racémico o isómero a pacientes caninos y felinos que sufren de prurito no histaminérgico están entre 0,5 mg/kg de peso corporal y 20 mg/kg de peso corporal, que se expresan como base libre y se dosifican una o más veces al día.

45 Las dosis orales útiles de norketotifeno racémico o isómero para pacientes equinos que sufren de prurito no histaminérgico están entre 0,2 mg/kg de peso corporal y 15 mg/kg de peso corporal, que se expresan como base libre y se dosifican una o más veces al día.

50 Las composiciones farmacéuticas para la administración oral de formas de dosificación sólidas incluyen cápsulas, gránulos, píldoras, polvos y tabletas. En formas de dosificación sólidas, el compuesto activo se puede mezclar con uno o más excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables (como por ejemplo citrato de sodio, fosfato dicálcico), cargas o diluyentes (como por ejemplo almidón, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, ácido silícico), aglutinantes (como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa, acacia), humectantes (como, por ejemplo, glicerol), agentes retardantes de la solución (como, por ejemplo, parafina), agentes

desintegrantes (como, por ejemplo, agar-agar, carbonato de calcio, almidón, ácido algínico, silicatos, carbonato de sodio), aceleradores de la absorción (como, por ejemplo, compuestos de amonio cuaternario), agentes humectantes (como, por ejemplo, alcohol cetílico, monoestearato de glicerol), absorbentes (como, por ejemplo, caolín, arcilla de bentonita), agentes lubricantes (como, por ejemplo, talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles, laurilsulfato de sodio) y/u otros excipientes, tales como por ejemplo agentes de tampón. Las formas sólidas de cápsulas, gránulos, píldoras y tabletas pueden tener recubrimientos y/o envolturas (como, por ejemplo, recubrimientos entéricos) que se conocen en la técnica. Las composiciones se pueden diseñar también 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) se pueden microencapsular también con uno o más de los excipientes que se mencionan anteriormente u otros excipientes adecuados.

Las formas de dosificación líquidas para administración oral pueden ser formas de administración preferidas para niños que sufren de prurito. Dichas formulaciones incluyen, por ejemplo, soluciones, emulsiones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. La forma de dosificación líquida puede contener también excipientes que los expertos en la técnica de formulaciones de fármacos conocen, como por ejemplo, diluyentes (como, por ejemplo, agua, otros disolventes y agentes solubilizantes, y mezclas de los mismos), y emulsionantes (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 para la administración tópica de norketotifeno a la piel de todos los pacientes incluyen cremas, gotas, geles, líquidos, pomadas, polvos, aerosoles, suspensiones y sistemas de administración específicos, como, por ejemplo, parches y vendajes. Además del compuesto activo, la composición dérmica puede contener también otros excipientes que los expertos en la técnica conocen. Las cremas, pomadas o geles o soluciones pueden contener de 10 mg/ml a 100 mg/ml de norketotifeno o un isómero del mismo, o una sal de dicho racemato o isómero, que se calcula como base libre pero se administra como sal o como base libre y se aplica en las áreas afectadas una o más veces al día. La dosis total de la formulación de norketotifeno que se aplica por vía tópica o un isómero del mismo dependerá de la concentración real del ingrediente activo en la formulación y del tamaño de la superficie a tratar. Un ejemplo de una formulación tópica/dérmica se describe en el Ejemplo 5.

Las composiciones farmacéuticas para inyecciones parenterales incluyen soluciones acuosas o no acuosas estériles farmacéuticamente aceptables, dispersiones, suspensiones, emulsiones y polvos estériles para reconstituir en soluciones o dispersiones inyectables estériles antes de su uso. Se pueden usar varios vehículos, diluyentes, disolventes y vehículos acuosos y no acuosos (como, por ejemplo, agua, etanol, glicerol, glicol), así como aceites vegetales (como, por ejemplo, aceite de oliva) y ésteres orgánicos (como, por ejemplo, oleato de etilo), o mezclas de diversos excipientes. La fluidez se puede mantener mediante el uso de material de recubrimiento como, por ejemplo, lecitina, mediante la restricción del tamaño de las partículas y el uso de surfactantes.

Las composiciones parenterales pueden contener también excipientes tales como conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes dispersantes, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, agentes isotónicos y/o agentes retardantes de la absorción. Los efectos de absorción prolongada y absorción lenta se pueden lograr inyectando una suspensión cristalina o amorfa con baja solubilidad en agua. La absorción retardada se puede obtener también 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, como polilactida-poliglicólido, poliortoésteres, polianhídridos) o usando varios tipos de liposomas o microemulsiones para retener el fármaco. Las formulaciones para inyección se pueden esterilizar mediante varios métodos.

Todas las composiciones pueden incluir otros excipientes que los expertos en la técnica conocen.

Las composiciones orales o dérmicas que se describen aquí pueden consistir también en terapias de combinación, que incluyen norketotifeno o un isómero o una sal del mismo junto con otros fármacos con acción antipruriginosa, como por ejemplo, un corticosteroide o un fármaco inmunosupresor. Debido a la acción antipruriginosa del norketotifeno o los isómeros del mismo, se puede obtener un efecto beneficioso de ahorro de fármacos de esteroides o inmunosupresores cuando se trata a pacientes que sufren diversos tipos de trastornos pruriginosos con dichas terapias de combinación.

Los niveles de dosificación actuales de ingredientes activos en las composiciones farmacéuticas que se describen en el presente documento se pueden variar para obtener el efecto terapéutico deseado. Por lo tanto, la cantidad de fármaco que se usa y la frecuencia de la dosificación varían y dependerán de factores como la forma de administración, la gravedad de la enfermedad y otras circunstancias, como por ejemplo la salud general, la edad y el peso del paciente individual. Los expertos en la técnica de la medicina se darán cuenta de que se pueden usar dosis más altas o más bajas que las que se indican aquí y que las dosis se pueden administrar con mayor o menor frecuencia que la que se sugiere aquí.



**Ejemplos**

La invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos no limitantes.

Ejemplo 1. Actividad antipruriginosa no histaminérgica: prurito en ratones inducido por cloroquina

5 El objetivo era estudiar los efectos antipruriginosos no histaminérgicos del norketotifeno en ratones. La cloroquina induce el prurito no histaminérgico en ratones.

10 Después de ayunar durante 1,5 horas, a los ratones se les administró una dosis oral única de los artículos de prueba. Sesenta minutos después de la administración oral, se administró una inyección subcutánea de 10 mg/kg de CQ en la parte rostral de la espalda, previamente afeitada, en el nivel interescapular. Inmediatamente después de la inyección de CQ, se contaron los brotes de rascado durante 40 minutos por personal de laboratorio que desconocía el tratamiento farmacológico.

15 Tabla 2. Acción antipruriginosa en ratones; prurito inducido por cloroquina.

Artículos de prueba (una dosis oral única)	N	Ataques/40 min Media ± SEM	Protección (%)
Vehículo para norketotifeno, prednisolona y desloratadina.	16	260 ± 35	--
Norketotifeno HF 3 mg/Kg	7#	171 ± 36	34
Norketotifeno HF 30 mg/Kg	8	105 ± 29**	60
Norketotifeno HF 100 mg/Kg	8	44 ± 16***	83
Prednisolona 30 mg/Kg	8	146 ± 11*	44
Desloratadina 30 mg/Kg	8	298 ± 53	0
Vehículo para la JNJ 7777120	8	201 ± 34	--
JNJ 7777120 30 mg/kg		172 ± 24	14

HF = fumarato de hidrógeno (sal) # se excluyó un valor atípico  
 \* Medias P ≤ 0.05; \*\* Medias P ≤ 0.001; \*\*\* Medias P ≤ 0.0001

La protección se calculó como porcentaje de eventos del vehículo.

20 Los resultados demuestran que las dosis orales únicas de norketotifeno redujeron el prurito inducido por CQ en ratones. La prednisolona a dosis única redujo también el prurito inducido por CQ. Los inhibidores del receptor de histamina H-1 desloratadina y JNJ7777120 (H-4) no inhibieron el prurito inducido por cloroquina, lo que confirma los informes de acción antipruriginosa pobre o nula de los inhibidores del receptor de histamina H-1 en pacientes humanos de malaria a los que se administró cloroquina.

25 El hallazgo de que el norketotifeno es un potente inhibidor del prurito inducido por la cloroquina es sorprendente, ya que se ha descrito que el ketotifeno no tiene actividad inhibidora contra el prurito inducido por la cloroquina.

Ejemplo 2. Actividad antipruriginosa no histaminérgica: prurito inducido por cloroquina en perros.

30 El objetivo fue estudiar los efectos antipruriginosos no histaminérgicos del norketotifeno en perros. La cloroquina induce prurito no histaminérgico en perros.

35 Se desarrolló un nuevo método para probar las acciones de fármacos antipruriginosos no histaminérgicos en perros. La cloroquina (CQ) se usó como pruritígeno no histaminérgico. Después de ayunar durante 2 horas, a perros beagle se les dosificaron cápsulas con el artículo de prueba. Se administró una dosis única de norketotifeno a los perros. Inmediatamente después, se administró cloroquina por vía intravenosa en una vena cefálica (2 mg/kg durante 5 minutos). Comenzando 3 horas después de la inyección de cloroquina, se contaron los eventos de prurito (Mordida, Lamido y Rascado) durante 60 minutos. Todos los artículos de prueba se administraron en cápsulas de gelatina. Los eventos de prurito se contaron por personal de laboratorio que desconocía el tratamiento farmacológico de los animales.

45 Después de la administración a perros, la CQ indujo prurito que disminuyó con norketotifeno y prednisolona. Pruebas de cloroquina separadas demostraron la falta de acción antipruriginosa del antagonista de histamina H-1 desloratadina.

Tabla 3. Acción antipruriginosa en perros; prurito inducido por cloroquina.

Artículo de prueba	N	Eventos pruriginosos			Todos los eventos pruriginosos	Protección (%)
		Mordida	Lamido	Rascado		
Control de Vehículos #)	15	18 ± 5	40 ± 8	36 ± 7	94 ± 12	--
Norketotifeno 5 mg/Kg	8	15 ± 4	37 ± 6	8 ± 2	60 ± 8	36
Norketotifeno 10 mg/Kg	8	11 ± 4	20 ± 4	2 ± 1	33 ± 8**	65
Norketotifeno 20 mg/Kg	8	4 ± 2	17 ± 4	1 ± 0,5	22 ± 5***	77
Prednisolona 10 mg/Kg	8	13 ± 4	41 ± 6	4 ± 1	58 ± 6*	38

#) Se excluyó un valor atípico. La protección se calculó como porcentaje de eventos de vehículos. Medias ± SEM \* P ≤ 0.05; \*\* P ≤ 0.01; \*\*\* P ≤ 0.001 en comparación con el grupo de Control de Vehículos.

Los resultados demuestran que el norketotifeno redujo el prurito inducido por cloroquina, dentro de las tres horas posteriores a una dosis oral única del compuesto. Se sabe que la prednisolona inhibe el prurito en perros con AD y reduce también el prurito inducido por cloroquina en pacientes con malaria. La acción antipruriginosa de la prednisolona en este estudio validó este método de prueba.

Justificación del modelo: La CQ induce el prurito mediante la activación de los receptores MrgprA3 (Anquirina de la proteína G que se relaciona con Mas), que se expresan en dendritas aferentes dérmicas de los ganglios de la raíz dorsal. Los canales de calcio que se activan mediante el ligando TRPA1 (Anquirina 1 potencial del receptor transitorio) y TRPV1 (Vaniloide 1 potencial del receptor transitorio) son los objetivos posteriores para los MrgprA3 y se cree que al menos uno de TRPA1 y TRPV1 es necesario para una condición crónica que se causa por dermatitis atópica no histaminérgica. Los receptores de IL-31 se colocan con los receptores TRPA1 y TRPV1 y la dependencia de IL-31 es obvia por el hecho de que el prurito inducido por IL-31 se reduce en los ratones inactivados por el receptor. Por lo tanto, el prurito inducido por CQ es un modelo canino que se justifica bien para las pruebas de los efectos de los fármacos en el prurito no histaminérgico de la AD. Sin considerar la teoría, la inhibición del eje MrgprA3/TRPA1 puede ser un modo de acción no histaminérgico clínicamente relevante del norketotifeno.

Ejemplo 3. Acción antipruriginosa no histaminérgica: prurito inducido por leucotrienos en ratones.

Los efectos antipruriginosos se probaron in vivo en ratones CD-1 y el precursor de leucotrieno 5-HPETE se usó como pruritígeno para inducir prurito no histaminérgico. A los animales se les administró por vía oral 10 mg/Kg de norketotifeno HF, y sesenta minutos más tarde, se inyectó 5-HPETE (5 µg en 50 ml de solución salina con etanol al 0,1%) por vía intradérmica en el área previamente recortada de la parte rostral de la espalda de los ratones. Al comenzar inmediatamente después de las inyecciones de 5-HPETE, los episodios de rascado se contaron durante 40 minutos. La protección contra el prurito se calculó en % del efecto del vehículo.

Los resultados de la prueba (Tabla 4) demostraron que 10 mg/Kg p.o de norketotifeno HF, redujo el prurito inducido por 5-HPETE en ratones en aproximadamente un 40%.

Las pruebas separadas de 5-HPETE demostraron la ausencia de acción antipruriginosa del antagonista de la histamina H-1 desloratadina.

Tabla 4. Acción antipruriginosa en ratones; Prurito inducido por 5HPETE Medias ± SEM.

Artículo de Prueba	N	Ataques/40 Min	Protección (%)
Vehículo para Norketotifeno HF*	8	58,6 ± 5,0	---
Norketotifeno HF 10 mg/Kg	6	34,2 ± 9,1**	42

\* HF = sal de fumarato de hidrógeno \*\* P ≤ 0.05

Se encontró que el 5-HPETE es un potente inductor de prurito no histaminérgico. El norketotifeno inhibió el prurito inducido por 5-HPETE dentro de una hora después de la administración oral de una dosis única de 10 mg/kg de norketotifeno a ratones.

Justificación del modelo: se ha demostrado que el HPETE y otros productos de la lipoxigenasa activan directamente los canales de calcio que se activan mediante el ligando TRPA1 y TRPV1 en los ganglios de la raíz dorsal, lo que puede explicar la acción pruriginosa no histaminérgica del 5-HPETE.

5 Ejemplo 4. Acción antipruriginosa no histaminérgica: prurito inducido por IL-31 en ratones.

La concentración dérmica aumentada de la citoquina pruritogénica IL-31 con el prurito no histaminérgico concomitante se encuentra en la piel de pacientes humanos y caninos con dermatitis atópica (AD). Se sabe bien que el prurito de los pacientes que padecen AD no se inhibe por los inhibidores de la histamina H-1, como la desloratadina, aunque los antihistamínicos de primera Generación, como la difenhidramina, pueden ofrecer cierto alivio pruriginoso a los pacientes con AD, debido a su acción soporífera.

Los estudios actuales se realizaron en ratones, usando IL31 murino como pruritígeno para inducir el prurito no histaminérgico. Los ratones recibieron una dosis oral (p.o) de un artículo de prueba, exactamente 60 minutos antes del IL31 murino a una dosis de 1,0 µg/30 gramos por ratón se inyectó por vía subcutánea (sc) en un área previamente depilada en la parte rostral de la espalda de los ratones. la IL31 se disolvió en solución salina tamponada con fosfato (PBS) con albúmina de suero bovino (BSA) al 0,1%. El volumen que se inyectó fue de 0,1 ml/ratón. Se contaron los episodios de rascado, comenzando 30 minutos después de la inyección de IL-31 y durando un total de 120 minutos. El personal del laboratorio, que no estaba al tanto del tratamiento previo de los animales, contó los episodios de rascado.

Pruebas de IL-31 separadas que usan la metodología que se describe anteriormente demostraron la ausencia de acción antipruriginosa del antagonista de histamina H-1 desloratadina a 10 mg/kg, p.o.

25 Los resultados del ensayo demostraron la acción antipruriginosa del norketotifeno y el compuesto de referencia oclacitinib, se muestra en la Tabla 5.

Tabla 5. Acción antipruriginosa no histaminérgica en ratones; Prurito inducido por IL31.

Artículo de Prueba	N	Ataques Pruriginosos Media ± SEM	Protección (%)
Vehículo	8	203 ± 45	---
Norketotifeno HF 10 mg/Kg	8	93 ± 10*	54
Oclacitinib maleato 10 mg/Kg	6	116 ± 29	43

\* Medias P≤ 0.05 en comparación con el Vehículo. HF = fumarato de hidrógeno (sal)

30 Se concluyó que una dosis única de norketotifeno inhibía potentemente el prurito inducido por IL-31 por mecanismos no histaminérgicos dentro de una hora después de la administración oral.

La IL-31 es una citoquina no histaminérgica y altamente pruriginosa que es un mediador clave para el prurito que se causa tanto por la dermatitis alérgica como por la dermatitis no alérgica. Se han encontrado altas concentraciones de la citocina IL-31 potentemente pruriginosa no solo en la piel de pacientes con dermatitis atópica y dermatitis no atópica, sino también en la piel de pacientes que padecen alopecia areata, micosis fungoide, neuralgia parestésica, prurigo nodularis, psoriasis y el síndrome de Sezary, todos los cuales son enfermedades dérmicas que causan prurito. Por lo tanto, el prurito que se expresa en pacientes que sufren de estas enfermedades, sufren de prurito no histaminérgico mediado por IL-31.

El problema es que pocos fármacos inhiben los efectos pruritogénicos de la IL-31. El único inhibidor selectivo de IL-31 que se conoce actualmente es el OSMR-L-GLP, que es una proteína de fusión que consta de 720 aminoácidos. Además, aunque se puede esperar que los anticuerpos contra la IL-31 y el receptor de la IL-31 interrumpieran selectivamente la vía pruritogénica de la IL-31, estas moléculas también son proteínas que se deberán inyectar. Por lo tanto, los inhibidores selectivos de IL-31 disponibles actualmente no son adecuados para la administración oral o tópica. Oclacitinib, que es un inhibidor de la quinasa Janus, inhibe los efectos pruritogénicos de la IL-31, sin embargo, solo se ha aprobado para uso veterinario en perros. Ahora se ha encontrado sorprendentemente que el norketotifeno inhibe el prurito mediado por IL-31 (Véase Tabla 5).

50 Ejemplo 5. Administración tópica de norketotifeno.

El objetivo de este estudio fue determinar si el norketotifeno se absorbe después de la aplicación tópica (dérmica).

55 Se preparó una mezcla de lanolina/etanol que contenía un 1,0% de norketotifeno HF de la siguiente manera: Se preparó una solución que contenía un 2,5% de RS-norketotifeno fumarato de hidrógeno, que se calcula como base libre de base libre en etanol. La lanolina se pesó y se licuó sumergiendo en agua caliente un recipiente que contenía

lanolina. Si bien la lanolina era líquida, se mezcló rápidamente (mediante agitación con vórtex) con el 2,5% de la solución de RS-norketotifeno en etanol para obtener una solución del 1,0%. La solución de etanol/lanolina se dejó solidificar dando como resultado una crema que consistía en un 1,0% de norketotifeno RS en un 60% de lanolina/40% de etanol.

5 Se aplicaron aproximadamente 10 mg de crema de norketotifeno o crema vehículo en ambas orejas de los ratones y se dejaron durante 30 minutos. Luego se retiró la crema y se aplicó una solución del 1% del compuesto proinflamatorio que se conoce de aceite de crotón en acetona, en ambos oídos. Después de que la acetona se secó (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, 90 y 120 minutos después de la administración de aceite de crotón, los grupos de cuatro animales se anestesiaron con halotano y se sacrificaron. La crema se quitó de las orejas y las orejas se sacaron y pesaron.

15 Los efectos del artículo de prueba se muestran en la Tabla 6. Todos los resultados representan los pesos medios de las orejas ( $\pm$  S.E.M.) de 8 oídos. El peso de las orejas que se trataron con aceite de crotón aumentó en aproximadamente un 30 por ciento en 90 minutos. Hubo una inhibición completa de la inflamación inducida por el aceite de crotón después de una dosis dérmica única de norketotifeno. Se concluyó que el norketotifeno se absorbía rápidamente después de la aplicación tópica/dérmica. El inicio muy rápido (<30 min) indica que la piel es la biofase de la actividad antipruriginosa del norketotifeno.

Tabla 6. Efectos de la crema de norketotifeno sobre la inflamación dérmica en ratones.

Tiempo después de la aplicación de aceite de crotón (min)	Peso medio de la oreja (mg) $\pm$ S.E.M.	
	Vehículo	RS-Norketotifeno
0 (dosis previa)	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

Se concluyó que el norketotifeno se absorbía rápidamente después de la aplicación tópica/dérmica. El inicio muy rápido (<30 min) indica que la piel es la biofase de la actividad antipruriginosa del norketotifeno.

Ejemplo 6. Acumulación dérmica de fármacos después de la administración de fármacos por vía oral

El objetivo de este estudio fue determinar las propiedades farmacocinéticas del norketotifeno después de la administración oral.

Se usaron cinco perros beagle machos, que pesaban 11,2 - 13,9 kg (2 - 4 años) en el estudio. A todos los animales se les administraron cápsulas de gelatina que contenían dosis orales del artículo de prueba, a 8,0 mg/kg/ día como una sal de fumarato de hidrógeno, igual a 5,6 mg/kg/día de la base libre. Los animales se dosificaron una vez al día durante cuatro semanas consecutivas, seguidas de observaciones diarias durante un período adicional de lavado de dos semanas. Se tomaron múltiples muestras de plasma y biopsias de piel de cada perro el día 1 y el día 28 de la administración del fármaco. Las muestras de plasma y de piel se realizaron en la dosis previa, y en 2, 6, 12 y 24 horas después de la dosis. Las muestras de plasma y piel se tomaron también intermitentemente a intervalos predeterminados durante el período de dosificación de 28 días y hasta el último día del estudio, que fue el Día 42. Se tomaron muestras de sangre de la vena cefálica antebraquial. Las biopsias de piel se tomaron del área entre las áreas ventral media y abdominal lateral, usando un dispositivo de biopsia de piel de 6 mm (diámetro) (Acu-Punch®, Acuderm® Inc., Fort Lauderdale, FL 33309). Se obtuvieron muestras múltiples de plasma y biopsia de cada uno de 4 o 5 perros. Los depósitos de grasa subcutáneos se recortaron cuidadosamente de las muestras de piel y se pesaron las muestras de piel. Las muestras de plasma y las muestras de biopsia de piel se analizaron usando la metodología de LC/MS/MS validada. Todos los análisis farmacocinéticos se realizaron con el software Pharsight WinNonlin® Professional v5.2.1.

Como se muestra en la Tabla 7, hubo una acumulación dérmica pronunciada de norketotifeno después de la administración oral del fármaco.

Tabla 7: Parámetros de farmacocinética (PK) en el día 28 de la dosificación.

Parámetro PK	Plasma S-BPI	Piel S-BPI	Plasma R-BPI	Piel R-BPI	Plasma RS-BPI	Piel RS-BPI
AUC <sub>0-∞</sub>	1627	25710	1658	20376	3286	54187
T <sub>1/2</sub> (h)	10,9	162,7	7,7	157,0	10,5	167,6

MRT (h)	11,3	159,0	14,1	159,1	12,8	169,3
AUC <sub>0-∞</sub> = Área bajo la concentración plasmática (o concentración en la piel) versus curvas de tiempo t <sub>1/2</sub> = Vida media en plasma o en la piel MRT = Tiempo de residencia medio S-BPI = S-norketotifeno; R-BPI = R-norketotifeno; RS-BPI = norketotifeno total						

Dado que el norketotifeno es un potente inhibidor del prurito, y dado que la piel es la biofase de esa acción, la acumulación dérmica de norketotifeno mejorará aún más la acción antipruriginosa de este fármaco, al tiempo que disminuye el riesgo de eventos adversos sistémicos.

5 Ejemplo 7. Formulaciones de dosificación oral de ejemplo.

Se han desarrollado formulaciones para la administración oral de norketotifeno (como, por ejemplo, comprimidos, cápsulas y jarabes).

10 Tabla 8. Formulaciones de comprimidos.

Ingrediente	Cantidad por comprimido	Cantidad por lote
Norketotifeno	10 mg	100 g
MCC*	30 mg	300 g
Lactosa	70 mg	700 g
Estearato de Calcio	2 mg	20 g
FD&C Blue # 1 Lake **	0,03 mg	300 mg
* MCC = celulosa microcristalina; ** FD&C Blue No 1 Aluminum Lake es un color para comprimidos aprobado por la FDA.		

15 El ingrediente activo se mezcla con la lactosa y la celulosa microcristalina hasta que se forma una mezcla uniforme. El azul brillante 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.

20 Los expertos en la materia se dan cuenta de que las formulaciones orales pueden estar en forma de, por ejemplo, un comprimido, una cápsula, un tratamiento para perros, un tratamiento para gatos, un jarabe u otra forma de formulaciones líquidas.

Ejemplo 8. Formulaciones de dosificación tópica/dérmica de ejemplo.

25 Las soluciones tópicas/dérmicas, los ungüentos tópicos/dérmicos, las emulsiones tópicas/dérmicas y las cremas tópicas dérmicas son ejemplos de formas de administración tópicas/dérmicas de RS-norketotifeno. Los excipientes conservantes no serán necesarios ya que las formulaciones de norketotifeno son autoconservantes.

Tabla 9 Ejemplos de formulaciones de soluciones tópicas/dérmicas que contienen norketotifeno.

Excipientes en porcentaje	1008	1009	S1010
Norketotifeno HF (%)	1,0	1,0	1,0
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	q.s	q.s.	q.s.
pH	4.6 - 6.5	4.6 - 6.5	4.6 - 6.5

30

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 agentes tamponantes o agregando un ácido o una base.

5 Las formulaciones de solución tópica/dérmica 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 agregado y disuelto, se agregó norketotifeno a la solución de excipientes y se mezcló continuamente hasta que se disolvieron. La acidez de las soluciones tópicas/dérmicas se midió y ajustó modificando el sistema de tampón o agregando un ácido o una solución de base al pH deseado. Si es necesario, la viscosidad y la tonicidad se ajustaron como se indicó anteriormente.

15 El uso de los términos "un(o)" y "una" y "el/la" y referentes similares (especialmente en el contexto de las siguientes reivindicaciones) se debe interpretar de modo que cubra tanto el singular como el plural, a menos que se indique lo contrario en el presente documento o se contradiga claramente por contexto.

Los términos primero, segundo, etc., como se usan en este documento, no pretenden denotar ningún orden particular, sino simplemente por conveniencia denotar una pluralidad de, por ejemplo, capas.

20 Los términos "que comprende", "que tiene", "que incluye" y "que contiene" se deben interpretar como términos abiertos (es decir, que significa "que incluyen, pero no se limitan a") a menos que se indique lo contrario.

25 La recitación de los rangos de valores se pretende que sirva como un método abreviado para referirse individualmente a cada valor separado que se encuentre dentro del rango, a menos que se indique lo contrario en este documento, y cada valor separado se incorpore a la especificación como si se hubiera recitado individualmente en el presente documento. Los puntos finales de todos los rangos se incluyen dentro del rango y se pueden combinar de forma independiente.

30 Todos los métodos que se describen en este documento se pueden realizar en un orden adecuado 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 reivindique otra cosa

35 No se debe interpretar que ningún lenguaje en la especificación indique ningún elemento no reivindicado como esencial para la práctica de la invención como se usa en el presente documento.

40 El término "antihistamínico", como se usa en el presente documento, se refiere a los inhibidores del receptor de histamina H-1 a menos que se indique de manera diferente.

Los términos "antihistamínico de primera Generación" y "antihistamínico Gen-1" como se usan en este documento se refieren a los antihistamínicos que comúnmente expresan efectos sedantes.

45 Los términos "antihistamínicos de segunda Generación" y antihistamínicos Gen-2 "como se usa en el presente documento se refieren a antihistamínicos que comúnmente no expresan efectos sedantes

El término "paciente", como se usa en el presente documento, se refiere a pacientes humanos, caninos, felinos y equinos, a menos que se indique lo contrario.

50 Tal como se usa en el presente documento, el término "biofase" se refiere al sitio(s) en el cuerpo de los pacientes, donde un medicamento expresa su acción terapéutica.

55 En aras de la simplicidad, los términos "dermatitis" y "eczema" se usan indistintamente y se usan como sinónimos en el presente documento.

Los términos "enfermedad", "condición" y "trastorno" son sinónimos y se usan indistintamente en el presente documento.

60 Los términos "atópico" y "alérgico" son sinónimos y se usan indistintamente en el presente documento.

Los términos "histamínico" e "histaminérgico" son sinónimos y se usan indistintamente en este documento.

65 Los términos "no histamínico" y "no histaminérgico" son sinónimos y se usan indistintamente en el presente documento.

5 Si bien la invención se ha descrito con referencia a una realización preferida, los expertos en la técnica entenderán que se pueden realizar diversos cambios y que los equivalentes se pueden sustituir por elementos de la misma sin apartarse del alcance de la invención. Además, se pueden hacer 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 que se describe 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**

- 5 1. RS-norketotifeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para su uso en un método para tratar el prurito no histaminérgico en un mamífero, comprendiendo dicho método en administrar por vía oral dicho RS-norketotifeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para dicho mamífero, reduciendo así en el mamífero el deseo de rascarse, en el que el prurito no histaminérgico es resistente al tratamiento con inhibidores selectivos del receptor de histamina H-1, inhibidores del receptor de histamina H-2 e inhibidores del receptor de histamina H-4, y en el que el prurito no histaminérgico está asociado con un trastorno dérmico, un trastorno nervioso o un trastorno sistémico.
- 10 2. RS-norketotifeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el prurito no histaminérgico está asociado con un trastorno dérmico que es dermatitis asteatótica, linfoma cutáneo de células T, eczema discoide, eczema de la mano, alopecia areata, dermatitis atópica, linfomas cutáneos de células B, dermatitis herpetiforme, ictiosis, dermatitis idiopática, micosis fungoide, dermatitis no atópica, notalgia parestésica, psoriasis, prurigo nodular, dermatitis seborreica, síndrome de Sézary o eczema varicosa.
- 15 3. RS-norketotifeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho mamífero es un ser humano.
- 20 4. RS-norketotifeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho mamífero es un perro.
- 25 5. RS-norketotifeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho mamífero es un gato.
- 30 6. RS-norketotifeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho mamífero es un caballo.
- 35 7. RS-norketotifeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el trastorno nervioso es diabetes melitus, esclerosis múltiple, enfermedades neuropáticas, cicatrices o neuralgia posherpética.
- 40 8. RS-norketotifeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el trastorno sistémico es anemia, diabetes, deficiencia de hierro, insuficiencia renal crónica, esclerodermia sistémica, esclerosis múltiple o uremia.
9. RS-norketotifeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el método comprende además, antes de administrar por vía oral dicho RS-norketotifeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para dicho mamífero, determinar si dicho mamífero sufre de prurito histaminérgico y, si dicha determinación es positiva, entonces se administra por vía oral a dicho mamífero, dicho RS-norketotifeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el RS-norketotifeno o una sal farmacéuticamente del mismo disminuye la picazón en el paciente y en el que el prurito no histaminérgico es resistente al tratamiento con inhibidores selectivos del receptor de histamina H-1, inhibidores del receptor de histamina H-2 e inhibidores del receptor de histamina H-4.