

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 743 769**

51 Int. Cl.:

<b>A01N 43/40</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/445</b>	(2006.01)
<b>A61K 38/13</b>	(2006.01)
<b>A61P 17/04</b>	(2006.01)
<b>A61P 17/00</b>	(2006.01)
<b>A61P 31/00</b>	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.10.2013 PCT/US2013/065847**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.05.2014 WO14066212**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.10.2013 E 13848247 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.07.2019 EP 2911510**

54 Título: **Tratamiento medicinal de enfermedades dérmicas en animales de compañía con norketotifeno**

30 Prioridad:

**23.10.2012 US 201261717240 P**  
**11.01.2013 US 201313739090**  
**12.09.2013 US 201314025302**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**20.02.2020**

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 2 743 769 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 medicinal de enfermedades dérmicas en animales de compañía con norketotifeno

## 5 CAMPO TÉCNICO

La descripción se refiere a métodos para el tratamiento de enfermedades dérmicas inflamatorias, infecciosas y alérgicas en perros que evitan los efectos secundarios que están habitualmente asociados a los antihistamínicos antiinflamatorios.

10

## ANTECEDENTES

El ketotifeno (Zaditen®, Zaditor®, Sandoz, Novartis) es un antihistamínico de 1.<sup>a</sup> generación que se usa principalmente para el tratamiento de la rinitis alérgica. El ketotifeno puede ser el antihistamínico más sedante de todos los comercializados y los efectos secundarios inusualmente graves del ketotifeno han limitado la utilidad terapéutica del fármaco. En los EE. UU., el ketotifeno solo se usa como gotas oculares (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 a los ojos.

15

20

El norketotifeno, un metabolito activo del ketotifeno, es una molécula aquiral, pero tiene dos atropisómeros, S-norketotifeno y R-norketotifeno, como se ha descrito anteriormente en las patentes de EE. UU. número 7,226,934 y 7,557,128. Como se explica en las patentes de EE. UU. Número 7,226,934 y 7,557,128, el norketotifeno también presenta un efecto de sedación significativo cuando se estudia en el modelo de sedación de ratón aceptado en la técnica y, además, los efectos sedantes se atribuyeron al isómero R. Se propuso, por tanto, que solo se podía administrar el isómero S sin efectos de sedación significativos.

25

Se han descrito aproximadamente 1500 hongos, y algunos de ellos existen normalmente sobre la piel de diversas especies de mamíferos, que incluyen perros, gatos y humanos. Las especies *Malassezia* forman una familia de 6 a 10 hongos lipolíticos. El crecimiento excesivo de especies *Malassezia* causa reacciones tóxicas o inmunológicas y contribuye a diversas enfermedades y afecciones dérmicas, tales como, por ejemplo, dermatitis seborreica del adulto, dermatitis atópica, caspa, dermatitis por *Malassezia*, foliculitis por *Malassezia*, pitiriasis versicolor, psoriasis, rosácea, dermatitis seborreica y tiña. Estos trastornos se tratan normalmente con medicación para la afección subyacente en combinación con una mediación antifúngica que se puede administrar oral o tópicamente (dérmicamente) a la piel.

30

35

Lo que se necesita son métodos para tratar trastornos dérmicos inflamatorios e infecciosos sin causar sedación o los tan temidos efectos secundarios de las medicaciones actuales para tales enfermedades en perros, que consisten en fármacos corticosteroides e inmunosupresores. También se necesitan tratamientos tópicos mejorados para trastornos dérmicos. Observamos que Milner y col., Eur J Drug Metab Pharmacokinet (2012) 37: 17-22, desvelan que el ketotifeno es un profármaco antimalárico de norketotifeno con eficacia esquizonticida sanguínea y en fase hepática.

40

## 40 RESUMEN

La invención reivindicada proporciona RS-norketotifeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en un método para tratar trastornos dérmicos pruríticos y/o inflamatorios en un perro con necesidad de tal tratamiento, comprendiendo dicho método administrar oralmente al perro necesitado una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho RS-norketotifeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde la cantidad terapéuticamente eficaz no produce efectos secundarios sedantes tras la administración al perro. En realizaciones adicionales, el norketotifeno no causa los efectos secundarios de la administración a largo plazo de corticosteroides o los efectos secundarios de los fármacos inmunosupresores.

50

Asimismo, se describe un método para reducir los efectos secundarios sedantes en el tratamiento de trastornos dérmicos pruríticos y/o inflamatorios en un perro con necesidad de tal tratamiento que comprende administrar al perro necesitado una cantidad terapéuticamente eficaz de norketotifeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que no produce efectos secundarios sedantes tras la administración al perro.

55

La invención reivindicada también proporciona norketotifeno o una sal o isómero del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable para uso en un método para tratar una infección cutánea en un perro o gato, comprendiendo dicho método administrar al perro o gato con una infección cutánea una formulación tópica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de norketotifeno o una sal o isómero del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable, donde la infección es una infección fúngica o una infección bacteriana.

60

Asimismo, se describe un método para tratar una infección cutánea en un perro o gato que comprende administrar oralmente al perro o gato con una infección cutánea una cantidad terapéuticamente eficaz de RS-norketotifeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

65

## DESCRIPCIÓN DETALLADA

Los métodos desvelados en la presente memoria se refieren al tratamiento de trastornos dérmicos pruríticos, inflamatorios y/o infecciosos, tales como, por ejemplo dermatitis atópica, en animales de compañía tales como perros y gatos, administrando el compuesto antiinflamatorio, antialérgico y antimicrobiano, norketotifeno y sales farmacéuticamente aceptables del mismo. Antes de la presente descripción, no se había descrito la eficacia antimicrobiana del norketotifeno y los isómeros del mismo. En ciertos aspectos, la administración es administración oral, administración tópica o una combinación de las mismas.

Anteriormente, se había encontrado que tanto el ketotifeno como el norketotifeno presentan actividad sedante y, por lo tanto, no se consideraban útiles como medicaciones orales para el tratamiento de enfermedades crónicas, tales como, por ejemplo, dermatitis atópica en perros. La sedación se determinó usando un modelo de ratón que se había usado anteriormente 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 benzocicloheptatienofeno actual que tiene actividades antihistamínicas potentes. El modelo de ratón demostró claramente los efectos sedantes del norketotifeno y R-norketotifeno.

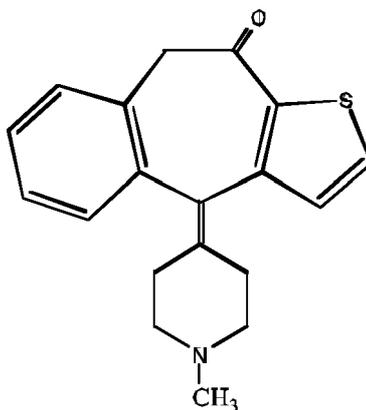
Sorprendentemente, actualmente se ha encontrado que el norketotifeno racémico está completamente exento de efectos sedantes cuando se administra oralmente a perros, incluso después de la administración de dosis altas del compuesto.

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 que incluyen *Malassezia sp.*, *Candida albicans* y *Staphylococcus aureus*. Por tanto, en la presente memoria se desvela un método para tratar infecciones cutáneas en un perro que comprende administrar a la piel (p. ej., una lesión cutánea infectada y áreas adyacentes) del perro 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 cutáneas también se pueden tratar mediante administración oral de norketotifeno.

El compuesto activo puede ser norketotifeno racémico, denominado frecuentemente en la presente memoria 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 EE. UU. número 7,226,934 y 7,557,128. El norketotifeno es particularmente útil para administración tanto oral como tópica.

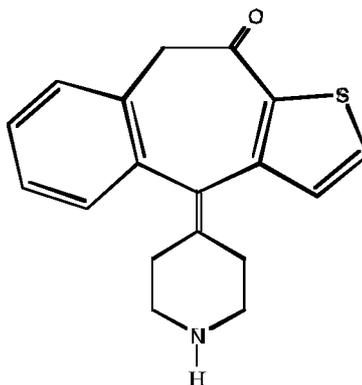
Químicamente, el norketotifeno es (RS)-4-(piperidilideno)-9,10-dihidro-4H-benzo-(4,5)-ciclohepta-(1,2-b)tiopen-10-ona. El prefijo (RS) se puede excluir opcionalmente cuando se hace referencia a norketotifeno racémico.

El norketotifeno es un metabolito del ketotifeno (4-(1-metil-4-piperidilina)-4H-benzo-(4,5)-ciclohepta-(1,2-b) tiopen-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, particularmente cuando se administra oralmente en el tratamiento de la dermatitis atópica en perros, ya que se deben usar dosis muy altas, tales como 0,5 a 20 mg/kg de peso corporal, en perros.



KETOTIFENO

El metabolito norketotifeno se forma mediante desmetilación del ketotifeno en el hígado de la mayoría de mamíferos:



NORKETOTIFENO

5 El norketotifeno se puede fabricar a partir de métodos conocidos en la técnica como se describe en la patente de EE. UU. n.º 3,682,930.

A excepción de las patentes de EE. UU. n.º 7,226,934 y 7,557,128, no se conocen publicaciones que describan las actividades farmacodinámicas del RS-norketotifeno. Las publicaciones de patente de EE. UU. 2010/0105734 y 10 2010/0130550 describen los efectos del RS-norketotifeno cuando se usa como gotas oculares para la conjuntivitis ocular y xeroftalmia en humanos.

Ciertas realizaciones desveladas en la presente memoria contemplan la administración oral de la forma racémica del norketotifeno o sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables del compuesto a perros con necesidad del mismo. El norketotifeno es perfectamente adecuado para el tratamiento de la dermatitis atópica (DA) en perros, ya que este compuesto tiene efectos antiinflamatorios y antipruríticos potentes y, sorprendentemente, actualmente se ha encontrado que está completamente exento de efectos secundarios sedantes y tiene efectos antimicrobianos de importancia significativa en perros. Particularmente, el norketotifeno es norketotifeno racémico.

20 Los perros pueden padecer diversos tipos de enfermedades cutáneas, que la mayoría de las veces son trastornos inflamatorios, pruríticos e infecciosos. Ejemplos son la dermatitis por *Malassezia* (que causa reacciones alérgicas y presenta prurito de leve a grave), la dermatitis atópica (que presenta inflamación y prurito grave), el punto caliente (que presenta inflamación y prurito grave) y la dermatitis seborreica (que expresa inflamación y prurito).

25 La dermatitis atópica (alérgica) en perros puede estar causada por diversos alérgenos, tales como, por ejemplo, alérgenos alimentarios, pulgas, bacterias, hongos o alérgenos por contacto. Lo que puede comenzar como una dermatitis atópica estacional, con frecuencia se convierte en un problema durante todo el año a medida que el perro envejece y la piel se vuelve cada vez más sensible a alérgenos adicionales.

30 Debido a las potentes actividades antiinflamatorias, antipruríticas y antimicrobianas del norketotifeno, esta sustancia puede ser de valor medicinal para perros que padecen una variedad de enfermedades dérmicas. Es de particular importancia el uso de norketotifeno en perros que padecen dermatitis atópica, que es una enfermedad común en perros y se cree que afecta a entre 10 y 20 por ciento de los 78 millones de perros que se poseen en los Estados Unidos.

35 Se describe un método para reducir los efectos secundarios sedantes en el tratamiento de trastornos dérmicos pruríticos y/o inflamatorios en un perro con necesidad de tal tratamiento, donde el método comprende administrar oralmente al perro necesitado una cantidad terapéuticamente eficaz de norketotifeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que no produce efectos secundarios sedantes tras la administración al perro. Opcionalmente, el tratamiento es crónico, subcrónico o agudo, específicamente crónico. Como se emplea en la presente memoria, la administración crónica es tres o más días consecutivos de administración, específicamente seis o más días consecutivos de administración. Aguda se refiere a una administración única. Subcrónica se refiere a menos de 3 días consecutivos de administración. El norketotifeno puede ser norketotifeno racémico.

45 Se describe un método para tratar a un perro con necesidad de tratamiento para una infección cutánea que comprende administrar a la piel (p. ej., a una lesión cutánea infectada y la piel adyacente infectada sin lesión del perro) una formulación tópica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de norketotifeno o una sal o isómero del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable. La administración oral se puede usar además de, o como una alternativa a, la administración tópica. Tanto las bacterias como los hongos se pueden encontrar en las lesiones cutáneas y en áreas adyacentes a las lesiones en perros y gatos que padecen dermatitis atópica. Las infecciones bacterianas por *Staphylococcus aureus* son comunes en pacientes humanos y caninos con DA y muy prevalentes en las lesiones y la piel normal adyacente a las lesiones. Se cree que *S. aureus* es la causante de algunas de las

manifestaciones de la dermatitis atópica, ya que se ha encontrado que una toxina que es producida por la bacteria (enterotoxina B estafilocócica) induce tanto induración como eritema de la piel de voluntarios humanos sanos y voluntarios con dermatitis atópica.

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

10 El hongo dérmico de *Malassezia sp* y en particular *Malassezia pachydermatis* es probablemente el microorganismo más común en las lesiones cutáneas infectadas en la dermatitis atópica canina y felina, y también se sabe que causa exacerbación de la enfermedad y causa prurito intenso. *M. globulosa*, *M. sympodialis* y *M. furfur* causan tía versicolor, que es una infección fúngica superficial crónica en humanos con una prevalencia de 30-40 por ciento en áreas tropicales. *M. furfur*, y posiblemente otras especies de *Malassezia*, pueden inducir la producción excesiva de moléculas (tales como TGF-beta-1) implicadas en la migración e hiperproliferación celular, favoreciendo de ese modo la exacerbación de la psoriasis. *M. pachydermatis* es muy común en perros con dermatitis atópica y se considera la causante de la dermatitis por *Malassezia* en perros y posiblemente también de la dermatitis atópica en perros.

20 Cuando la piel de un perro está cortada o herida, hay un riesgo aumentado de infección cutánea. Además, condiciones subyacentes tales como alergias e invasión por parásitos causan inflamación, irritación local (que incluye prurito) y rascado, lo que conduce a lesiones abiertas que se pueden infectar. Las infecciones cutáneas se manifiestan por lesiones, pústulas, descarga, descamación, costras y, en algunos casos, pérdida de pelo en el punto de la infección. El norketotifeno es perfectamente adecuado para el tratamiento de estas afecciones en perros, ya que el norketotifeno presenta una combinación de actividades antiinflamatorias, antipruríticas y antimicrobianas.

25 Las infecciones cutáneas bacterianas en perros pueden ser consecuencia de un trastorno autoinmune subyacente, alergias, enfermedad hormonal, enfermedad hepática y enfermedad renal, por ejemplo. La inflamación y el rascado rompen las barreras dérmicas, lo que conduce a infección.

30 Un problema particular en perros son los puntos calientes, áreas de piel inflamada que avanzan rápidamente en los perros. Los perros se centran en estos puntos pruríticos y el lamido y mordisqueo conducen rápidamente al empeoramiento del punto y la infección. Los tratamientos tópicos normalmente incluyen antibióticos para tratar la infección y corticosteroides para tratar la inflamación y el prurito. Ventajosamente, el norketotifeno tiene propiedades tanto antimicrobianas como antipruríticas e antiinflamatorias y, por lo tanto, es adecuado para uso en el tratamiento tópico de puntos calientes.

35 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 a continuación se examinan bajo un microscopio. Tanto los hongos como las bacterias se pueden identificar de esta manera por sus tinciones diferentes, así como por la forma de las células. Además, el microorganismo causante subyacente se puede identificar mediante técnicas de cultivo celular.

40 Los gatos, además de los perros, padecen lesiones cutáneas infectadas y puntos calientes debido a afecciones alérgicas o infecciones parasitarias subyacentes, por ejemplo. Las lesiones cutáneas infectadas en gatos se pueden tratar sistémica o tópicamente con norketotifeno de forma similar a los perros.

45 También se describen en la presente memoria composiciones farmacéuticas, que comprenden el compuesto relevante, formuladas junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Las composiciones farmacéuticas se pueden formular especialmente para administración oral, administración parenteral o administración tópica. El término administración "parenteral" incluye las formas de administración intravenosa, intraarterial, intramuscular, intraperitoneal o subcutánea.

50 Las composiciones farmacéuticas para administración oral de formas de dosificación sólidas incluyen cápsulas y comprimidos. En las formas de dosificación sólidas, el compuesto activo se puede mezclar con uno o más excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables (tales como, por ejemplo, citrato de sodio, fosfato dicálcico), cargas o extendedores (tales como, por ejemplo, almidón, lactosa, sucrosa, glucosa, manitol, ácido silícico), aglutinantes (tales como, por ejemplo, alginatos, cerboximetilcelulosa, gelatina, polivinilpirrolidona, sucrosa, acacia), humectantes (tales como, por ejemplo, glicerol), agentes retardadores de la solución (tales como, por ejemplo, parafina), agentes desintegrantes (tales como, por ejemplo, agar-agar, carbonato de calcio, almidón, ácido alginico, silicatos, carbonato de sodio), acelerantes 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 sódico), y/u otros excipientes, tales como, por ejemplo, agentes tamponadores.

65 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 conocidos habitualmente (tales como, por ejemplo, agua, otros disolventes, 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).

- 5 Las composiciones orales también pueden incluir otros excipientes, como saben los expertos en la materia. El fármaco también se puede administrar oralmente como golosinas para perros.

10 Las composiciones farmacéuticas para inyecciones parenterales incluyen soluciones estériles, dispersiones, suspensiones, emulsiones y polvos estériles para reconstitución en soluciones o dispersiones estériles inyectables antes de su uso farmacéuticamente aceptables. Se pueden usar diversos vehículos, diluyentes, disolventes y excipientes. La fluidez se puede mantener mediante el uso de material de revestimiento tal como lecitina, restringiendo el tamaño de partícula y mediante el uso de tensioactivos.

15 Las composiciones parenterales también pueden contener excipientes tales como, por ejemplo, conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes dispersantes, agentes isotónicos y/o agentes retardadores de la absorción. Los efectos de prolongación de la absorción o ralentización de la absorción se pueden conseguir inyectando una suspensión cristalina o amorfa con baja solubilidad en agua.

20 Las composiciones farmacéuticas para aplicación tópica incluyen, por ejemplo, soluciones, emulsiones, cremas y ungüentos farmacéuticamente aceptables, que contienen 0,1 por ciento a 10 por ciento 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.

25 Actualmente, se ha ensayado un gran número de excipientes para determinar su compatibilidad con el norketotifeno, y se han identificado excipientes que son compatibles con el norketotifeno. Ejemplos de excipientes compatibles son los antioxidantes, tales como sulfitos o ascorbatos, 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 tamponadores, tales como, por ejemplo, fosfatos, boratos, citratos y acetatos, en concentraciones de aproximadamente 0,01 por ciento a aproximadamente 4 por ciento en peso; agentes quelantes, tales como, por ejemplo, edetato o polisacáridos de chitosán, en 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, tales como, por ejemplo, glicerina o propilenglicol, en 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, tales como, por ejemplo, alginatos o polímeros gelificantes, en 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*, tales como alginato/HPMC (hidroxipropilmetilcelulosa) o ácido poliacrílico (Carbopol)/HPMC, en 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, tales como, por ejemplo, polietilenglicol o propilenglicol, en concentraciones de aproximadamente 0,05 por ciento a aproximadamente 10 por ciento en peso; estabilizantes, tales como metilcelulosa o chitosán, en 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; estabilizantes/solubilizantes combinados, tales como, por ejemplo,  $\alpha$ -,  $\beta$ - o  $\gamma$ -ciclodextrina, en concentraciones de aproximadamente 0,1 por ciento a aproximadamente 20 por ciento en peso; tensioactivos, tales como, por ejemplo, estearato de glicerilo o aceite de ricino polietoxilado, en 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 ajustadores de la viscosidad, tales como, por ejemplo, metilcelulosa o alginato de propilenglicol, en 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.

50 Numerosas composiciones que usan dichos excipientes se han preparado y ensayado usando un método de CLAR para la determinación de concentraciones de norketotifeno que se ha desarrollado para este fin.

55 Los niveles de dosificación reales de los ingredientes activos en las composiciones farmacéuticas desveladas en la presente memoria se pueden variar para obtener el efecto terapéutico deseado. Por tanto, la cantidad de fármaco usada varía y dependerá de factores tales como la forma de administración, la gravedad de la enfermedad, la frecuencia de dosificación y otras circunstancias (tales como la salud general, edad, etc.) conocidas por el cuidador del perro y el veterinario responsable.

60 Las dosis orales terapéuticamente eficaces de norketotifeno útiles para tratar perros con dermatitis atópica (DA) las determinará el veterinario responsable y generalmente son superiores a las dosis usadas para pacientes humanos con DA, específicamente 0,5 mg/kg a 20 mg/kg de peso corporal (calculadas como base libre) y más específicamente 4 mg/kg a 16 mg/kg (calculadas como base libre), dosificadas oralmente como la base libre o como una sal, tal como, por ejemplo, las sales clorhidrato o mesilato o la sal hidrogenofumarato, una, dos o más veces al día. El tratamiento puede ser la dosificación una vez al día. La dosis terapéuticamente eficaz se puede administrar menos de una vez al día, tal como, por ejemplo, dos a seis veces a la semana, como determine el cuidador del animal o el veterinario

responsable. Normalmente, después de haber determinado la eficacia terapéutica, la dosificación de norketotifeno se puede reducir de dosificación diaria a dosificación dos a seis veces a la semana.

5 Los niveles de dosificación reales de norketotifeno en las composiciones tópicas desveladas en la presente memoria pueden ser de 0,1 por ciento a 20 por ciento, preferiblemente 0,1 por ciento a 10 por ciento, en peso, pero se pueden variar para obtener el efecto terapéutico deseado.

10 Cuando se usa para el tratamiento de trastornos dérmicos, distintos de la dermatitis atópica en perros, el norketotifeno se puede usar en las mismas dosis o en dosis similares como se describe en la presente memoria para el tratamiento de la dermatitis atópica en perros. Como siempre, la dosis para un perro en concreto se modificará según el peso del animal, la gravedad de la enfermedad y otras circunstancias conocidas por el cuidador del animal y el veterinario responsable.

15 La frecuencia de dosificación y la cantidad de fármaco que se administra a un perro particular las determinará el cuidador o un veterinario y se basarán en diversos factores clínicos, tales como, por ejemplo, el peso y la edad del perro y la gravedad de la enfermedad del perro.

20 En la presente memoria se desvelan métodos para el tratamiento de trastornos cutáneos inmunológicos, inflamatorios, pruríticos y microbianos en perros que evitan los efectos secundarios sedantes del ketotifeno. Estos métodos comprenden administrar al canino con necesidad de tal tratamiento cantidades eficaces de norketotifeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a una frecuencia de dosificación que determinará para el perro en concreto el cuidador o el veterinario responsable. La frecuencia de dosificación puede ser una vez al día.

25 Además del uso de norketotifeno como medicación monofármaco en perros, también se desvelan en la presente memoria métodos para la coadministración de norketotifeno con al menos un fármaco de las clases siguientes: agentes insecticidas, agentes antibacterianos, agentes antivirales, vitamina D o análogos de la vitamina D, corticosteroides, inhibidores de la ciclooxigenasa, antagonistas de los leucotrienos, inhibidores de la lipooxigenasa, inhibidores de una o más citoquinas, e inmunomoduladores, tales como, por ejemplo, ciclosporina. La coadministración puede ser temporal o se puede usar crónicamente en el perro paciente. El fármaco coadministrado se puede administrar al perro individualmente o se puede coformular con norketotifeno para administración oral, parenteral o dérmica.

35 Es de especial importancia la coadministración de norketotifeno con un corticosteroide antiinflamatorio, ya que el momento de comienzo de la actividad terapéutica del norketotifeno en perros que padecen dermatitis atópica se puede acortar mediante dicha coadministración. Para este fin, el norketotifeno se puede combinar con un corticosteroide durante las primeras una a cuatro semanas de terapia. La dosis del corticosteroide depende de la potencia de dicho corticosteroide. Los corticosteroides de potencia alta o potencia media son preferidos. Como ejemplo, si se usa el corticosteroide de potencia media prednisona, o su metabolito prednisolona, en combinación con norketotifeno, la dosis de dicho corticosteroide es 0,1 a 5,0 mg/kg de peso corporal/día y se puede combinar con una dosis oral de norketotifeno que es de 0,5 mg/kg de peso corporal a 20 mg/kg de peso corporal (dosificada una o dos veces al día y calculada como base libre). El tratamiento combinado de norketotifeno y un corticosteroide como la prednisona o prednisolona se puede administrar a perros que padecen dermatitis atópica. La combinación de norketotifeno y un corticosteroide se puede administrar en dosis dobles durante los primeros uno a siete días de terapia. Después del tratamiento inicial del perro con una combinación de norketotifeno y un corticosteroide, el tratamiento continuado consistirá en monoterapia de norketotifeno, como se describió anteriormente.

45 Opcionalmente, el norketotifeno se coadministra inicialmente oral o tópicamente durante una a cuatro semanas de terapia con un corticosteroide en una dosis terapéuticamente activa, seguida posteriormente de monoterapia, donde el norketotifeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, cuando se administra oralmente, se administra en una cantidad de 0,5 mg/kg a 20 mg/kg, dosificada una o dos veces al día y calculada como base libre.

50 Los expertos en la técnica de la farmacología comprenderán que las dosis ahorradoras de corticosteroides se obtendrán mediante la coadministración de norketotifeno a dosis orales diarias normales de entre 0,5 mg/kg de peso corporal y 20 mg/kg de peso corporal, dosificadas una o dos veces al día y calculadas como base libre, con dosis de corticosteroides que son inferiores a dichas dosis cuando los corticosteroides se administran como monoterapia. Por tanto, en perros que padecen dermatitis atópica, será posible reducir las dosis terapéuticas habituales de corticosteroides en 50 por ciento o más mediante la coadministración de norketotifeno a dosis que varían de 0,5 mg/kg a 20 mg/kg dosificadas una o dos veces al día y calculadas como base libre. Una dosis regular de prednisona para perros que padecen dermatitis atópica depende del tamaño y la edad del perro y de la gravedad de la enfermedad, y puede variar de 1,0 mg/kg de peso corporal/día a 2 mg/kg de peso corporal, o la dosis puede ser incluso superior. Durante la coadministración con norketotifeno, las dosis de prednisona se pueden reducir a 0,5 mg/kg de peso corporal/día a 1 mg/kg de peso corporal, o las dosis del esteroide se pueden reducir incluso más, reducciones que en la presente memoria se considera que son la mitad de la dosis regular de dicho esteroide. Como siempre, las dosis reales para pacientes concretos pueden variar debido a diversos factores, tales como, por ejemplo, la gravedad de las afecciones médicas, la tolerancia a efectos secundarios farmacológicos agudos (tales como, por ejemplo, jadeo grave inducido por esteroides en perros). Por tanto, las dosis del esteroide para un perro en concreto pueden ser superiores o inferiores a las descritas en la presente memoria.

5 Cuando se usa para el tratamiento de trastornos dérmicos distintos de la dermatitis atópica en perros, la coadministración de norketotifeno y un corticosteroide, tal como, por ejemplo, prednisona, dará como resultado un tratamiento ahorrador de corticosteroide. Se pueden usar las mismas dosis de norketotifeno y el corticosteroide como se describen en la presente memoria para el tratamiento ahorrador de corticosteroides de la dermatitis atópica. Como siempre, la dosis para un perro en concreto se deberá modificar según el peso del animal, la gravedad de la enfermedad y otras circunstancias conocidas por el cuidador del animal y el veterinario responsable.

10 Similarmente, será posible reducir las dosis de un fármaco inmunosupresor, tal como, por ejemplo, ciclosporina, con la coadministración de norketotifeno. Por tanto, en perros que padecen dermatitis atópica, será posible reducir las dosis terapéuticas habituales de un fármaco inmunosupresor en 50 por ciento o más mediante la coadministración de norketotifeno a dosis orales normales, que varían de 0,5 mg/kg de peso corporal a 20 mg/kg de peso corporal, una o dos veces al día, reduciendo de ese modo el efecto secundario potencialmente muy grave del fármaco inmunosupresor. Como ejemplo, la dosis regular de ciclosporina para perros con dermatitis atópica es 5 mg/kilogramo de peso corporal/día hasta que se obtiene la eficacia terapéutica y, posteriormente, la dosis se puede reducir a un nivel donde se mantenga la actividad terapéutica en el perro en concreto. Durante la coadministración con una dosis normal de norketotifeno, la dosis inicial del fármaco inmunosupresor ciclosporina se puede reducir a un intervalo de 1 mg/kg de peso corporal/día a 3 mg/kilogramo de peso corporal/día, que se denomina en la presente memoria "la mitad de la dosis regular". La dosis del fármaco inmunosupresor se puede reducir adicionalmente dosificando el fármaco en días alternos, o incluso más raramente, lo que se denomina en la presente memoria una "dosis regular reducida adicionalmente" del inmunosupresor. Ejemplos de fármacos inmunosupresores son (Atopica®, Novartis), pimecrolimus (Elidel®, Novartis, Meda) y tacrolimus (Protopic®, Astellas Pharma). Los fármacos inmunosupresores también se denominan fármacos inmunomoduladores o inhibidores de la calcineurina.

25 Cuando se usa para el tratamiento de otros trastornos dérmicos distintos de la dermatitis atópica en perros, la coadministración de norketotifeno y un fármaco inmunomodulador, tal como, por ejemplo, ciclosporina, usará las mismas dosis como se describen en la presente memoria para el tratamiento de la dermatitis atópica. Como siempre, la dosis para un perro en concreto se deberá modificar según el fármaco usado, el peso del animal, la gravedad de la enfermedad y otras circunstancias conocidas por el cuidador del animal y el veterinario responsable.

30 Opcionalmente, la administración tópica de fármaco de norketotifeno se combina con la administración oral de norketotifeno. Por ejemplo, un perro que padece dermatitis atópica puede tener parches de piel que se infectaron con el hongo *Malassezia*, debido a, por ejemplo, un rascado y lamido excesivo de la piel. Combinando la administración sistémica (oral) y local (tópica), se puede tratar simultáneamente tanto la infección cutánea como la dermatitis subyacente. Ventajosamente, no se espera que la administración tanto oral como dérmica de norketotifeno produzca sedación en el animal.

EJEMPLOS (de la invención reivindicada o de otro modo)

#### 40 Ejemplo 1. Actividad antihistamínica *in vitro*

Los estudios de unión del receptor H<sub>1</sub> se realizaron utilizando receptores recombinantes humanos. En los estudios presentados en la presente memoria, las afinidades de los compuestos de ensayo por los receptores H<sub>1</sub> de histamina se evaluaron usando un ensayo de unión, donde se usó [<sup>3</sup>H]pirilamina como ligando y los compuestos de ensayo se usaron en concentraciones crecientes. La unión específica del ligando radioactivo al receptor se definió como la diferencia entre unión total y unión inespecífica, determinada en presencia de exceso de ligando no marcado. Los valores de CI<sub>50</sub> (la concentración que inhibe 50 % de unión específica del ligando) se determinan mediante análisis de regresión no lineal de las curvas de competición. Los resultados se presentan en la tabla 1.

50 Tabla 1. Actividad antihistamínica *in vitro*

ANTIHISTAMÍNICO	H-1/CI50 (nM)
KETOTIFENO	2,3
NORKETOTIFENO	11
LORATADINA (Claritin®)	1500
DESLORATADINA (Clarinx®)	16
DIFENHIDRAMINA (Benadryl®)	84

55 El ketotifeno es probablemente el compuesto antihistamínico más potente homologado como fármaco para uso humano. El norketotifeno tiene menos afinidad por los receptores de histamina-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 para producir desloratadina.

Ejemplo 2. Actividad antihistamínica *in vivo*

5 Se hicieron ayunar ratas macho (150-200 g) durante la noche y, doce horas después de la depilación dorsal, los animales se pretrataron oralmente con el(los) compuesto(s) de ensayo. Cuatro áreas dorsales de ensayo se marcaron con tinta permanente, evitando cuidadosamente el área más próxima a la columna. Sesenta minutos después de la dosificación con el compuesto de ensayo, se realizaron dos inyecciones intradérmicas de histamina (50 µL; 1,0 mg/ml de histamina di-HCl), una en cada lado de la espalda del animal. También se realizaron dos inyecciones intradérmicas del vehículo para la solución de histamina. El colorante azul de Evans (20 mg/kg) se inyectó intravenosamente un minuto antes de las inyecciones intradérmicas de histamina y el vehículo de histamina. Se dejaron veinte minutos para que la respuesta en forma de pápulas se desarrollara completamente, después de lo cual los animales se sometieron a eutanasia y se desvió la piel dorsal con las pápulas intradérmicas. Las áreas moteadas azules se midieron en milímetros cuadrados y se promediaron las áreas de pápulas por duplicado. En los animales tratados con vehículo, el área de pápulas fue aumentada por la histamina, en promedio, en 94 y 82 mm<sup>2</sup> para los vehículos usados durante los experimentos de norketotifeno y ketotifeno, respectivamente. La inhibición se calculó como diferencia porcentual a partir de dichos valores de referencia. Los resultados se presentan en la tabla 2.

Tabla 2. Actividad antihistamínica *in vivo*

Dosis de compuesto de ensayo (mg/kg)	Histamina (mm <sup>2</sup> )	Solución salina (mm <sup>2</sup> )	Efecto de la histamina (mm <sup>2</sup> )	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 experimentos de norketotifeno \*\* Vehículo para experimentos de ketotifeno \*\*\* DPH = defenhidramina (Benadryl®)

20 Cuando se representó gráficamente, se encontró que el ketotifeno era 2 a 3 veces más potente que el norketotifeno como antihistamínico en estos estudios *in vivo*. El norketotifeno fue significativamente más potente que la defenhidramina.

25 Ejemplo 3. Efectos antiinflamatorios *in vitro*

30 En estos estudios, la histamina fue el compuesto marcador para los mediadores inflamatorios que se liberan a partir de los mastocitos y otras células proinflamatorias en pacientes con enfermedades inflamatorias atópicas. Se estudió la inhibición de la liberación estimulada de histamina a partir de leucocitos humanos (capa leucocitaria) por los artículos de ensayo. Los leucocitos se obtuvieron a partir 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 ensayo. La histamina se analizó mediante inmunoensayos enzimáticos, usando kits comercializados y un lector de microplacas (MRX, Dynatech). Los artículos de ensayo se evaluaron, por duplicado, en cinco concentraciones. Los resultados se presentan en la tabla 3.

Tabla 3. Inhibición de la liberación de mediador inflamatorio (histamina); CI50 (µM)

Artículo de ensayo	CI50 (µM)
Ketotifeno	91
Norketotifeno	9,2

40 El norketotifeno fue 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 sistémica

Con el fin de investigar los efectos de la administración sistémica de los compuestos de ensayo en la inflamación dérmica, se usó un modelo de aceite de croton como se conoce en la técnica. Este ensayo consiste en la aplicación tópica de 20 µl de aceite de croton al 1,0 % a cada oído de los ratones macho, que pesan 28-32 g. El peso de los oídos no tratados de estos animales es 30-32 mg. La aplicación del aceite de croton da como resultado una respuesta inflamatoria. Se determinó el peso de los oídos tratados con aceite de croton y se calculó el aumento porcentual en el peso de los oídos. Los artículos de ensayo se dosificaron sistémicamente (IP).

Los efectos de 10 mg/kg de RS-ketotifeno y RS-norketotifeno 90 y 120 minutos después de la administración de artículos de ensayo se presentan en la tabla siguiente. Todos los resultados representan pesos de oído medios (± E.E.M.) de 10 oídos. Los resultados se presentan en la tabla 4.

Tabla 4. Efectos antiinflamatorios *in vivo*; administración sistémica

Artículo de ensayo	Peso promedio del oído (mg) ± EEM	
	90 min	120 min
Control	48 ± 2	51 ± 2
Ketotifeno	37 ± 1	42 ± 1
Norketotifeno	34 ± 1	40 ± 1

Ambos compuestos de ensayo demostraron efectos antiinflamatorios dérmicos. Todo o parte del efecto antiinflamatorio del ketotifeno se asume que se debe al norketotifeno que se forma como metabolito del ketotifeno en los roedores.

Ejemplo 5. Efectos antipruríticos *in vivo*: administración sistémica

Los efectos antipruríticos se ensayaron *in vivo* en ratones hembra CD-1 de 10-12 semanas. El pelo se recortó sobre la parte rostral de la espalda, a nivel interescapular, del ratón un día antes de la dosificación. Antes del ensayo, los ratones se colocaron en jaulas de plástico transparente individuales durante al menos una hora para su aclimatación. Después de ayunar durante 1,5 horas, los animales se dosificaron oralmente con el artículo de ensayo, disuelto en un vehículo que consistía en metilcelulosa/agua al 1 %, 10 mL/kg de peso corporal. Sesenta minutos después de la dosificación oral, se administró una inyección intradérmica de histamina (300 nmol en 20 µl de solución salina tamponada con fosfato (PBS), pH 7,4) en el área recortada. Inmediatamente después de la inyección de histamina, se contaron los brotes de arañazos durante 40 minutos. El rascado inducido por el vehículo de histamina PBS sirvieron como control.

El norketotifeno se ensayó en dosis crecientes. Además, se ensayó una dosis supramáxima de 100 mg/kg de norketotifeno.

Los compuestos de referencia JNJ7777120, desloratadina y oclacitinib se dosificaron oralmente a 20 mg/kg. El vehículo para el compuesto de referencia JNJ7777120 fue hidroxipropil-β-ciclodextrina al 20 % en agua. El vehículo para el compuesto de referencia desloratadina fue el mismo que el vehículo para el norketotifeno. El compuesto de referencia desloratadina es un inhibidor selectivo de la histamina H-1, oclacitinib es un inhibidor de la Jason I/II quinasa y JNJ7777120 es un inhibidor selectivo de la histamina H-4.

Los resultados se presentan en la tabla 5. Las cifras de brotes pruríticos para norketotifeno, DES y OCLA se expresan en porcentaje del mismo vehículo (100 % corresponde a 92 brotes pruríticos). El norketotifeno inhibió el prurito inducido por histamina de una manera dependiente de la dosis y una dosis supramáxima (100 mg/kg) demostró inhibición completa. Un ensayo del vehículo para JNJ demostró 112 brotes de prurito. Los arañazos inducidos por vehículo PBS exento de histamina (no se presentan en la tabla 5) sirvieron como control (6 ± 3 brotes de rascado; N = 8).

Este ensayo usó histamina para inducir el prurito. Los receptores de histamina H-1 y H-4 presentan actividad constitutiva y la señalización del receptor H-1 y H-4 no requiere la disponibilidad de histamina libre. Los inhibidores de histamina son "agonistas inversos" en ambos tipos de receptor. Los receptores constitutivos de histamina se sabe que están sobrerregulados durante la inflamación.

Tabla 5. Actividad antiprurítica en ratones; administración oral.

Artículo de ensayo N	Brotos/40 min Media ± EEM	Brotos como % de controles de vehículo
Vehículo para NORK, DES y OCLA	92,0 ± 15,3	100
Norketotifeno 1 mg/kg	84,7 ± 11,6	92

(continuación)

Norketotifeno 3 mg/kg	7	34,1 ± 9,6	37 **
Norketotifeno 10 mg/kg	6	17,8 ± 3,1	19 **
Norketotifeno 100 mg/kg	8	8,3 ± 2,8	9 ***
Desloratadina 20 mg/kg	7	112,0 ± 14,5	122
Oclacitinib 20 mg/kg	8	50,9 ± 18,7	55 *
J&J7777120 20 mg/kg	8	63,6 ± 11,7	57 *
Vehículo para JNJ7777120	8	112,0 ± 14,3	(100)
<sup>4</sup> significa P ≤ 0,05 ** significa P ≤ 0,01 *** significa P ≤ 0,001 NORK = norketotifeno DES = desloratadina OCLA = oclacitinib			

## Ejemplo 6. Efectos sedantes en ratones

- 5 El estudio de sedación en ratones ha sido usado anteriormente por Schering en el proyecto de loratadina (patente de EE. UU. 4,659,716, 1987) y por Sepracor en el proyecto de desloratadina (patente de EE. UU. 5,595,997). En resumen, la fisostigmina (1,0 mg/kg a 2,0 mg/kg, SC) generalmente da como resultado 100 % de letalidad cuando se administra a grupos de ratones (10 ratones/grupo) transferida en un volumen espacial pequeño. Los ratones administrados con un fármaco sedante antes de la inyección de fisostigmina están protegidos del estrés y sobreviven. En el presente estudio, los compuestos de ensayo se administraron oralmente 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. En la tabla 6 se presentan los resultados de los ensayos que se realizaron entre los años 1997 y 2009.

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
HIDROXICINA (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

(continuación)

DESLORATADINA (Clarinet®; Gen-2)	150	0/10
TERFENADINA (Seldane®; Gen-2)	150	0/10
FEXOFENADINA (Allegra®; Gen-2)	150	0/10
Gen-1 = 1.ª generación (antihistamínicos sedantes) Gen-2 = 2.ª generación (antihistamínicos no sedantes)		

5 Todos los antihistamínicos de 1.ª generación registrados resultaron sedantes en ratones y todos los antihistamínicos de 2.ª generación registrados resultaron exentos de sedación, usando el ensayo de letalidad de la fisostigmina. El norketotifeno racémico presentó actividad sedante en este sistema de ensayo.

#### Ejemplo 7. Efectos sedantes en perros

10 Los estudios de sedación en perros se realizaron según un protocolo cruzado, donde se administraron oralmente a los perros una vez al día los artículos de ensayo en una dosis de 20 mg/kg de peso corporal que en un estudio toxicológico previo fue marginalmente tóxica en perros con concentraciones plasmáticas iguales de R-norketotifeno y S-norketotifeno.

15 Los artículos de ensayo se administraron en cápsulas de gelatina y las cápsulas de vehículo estaban vacías. Todos los perros fueron Beagle sanos (cuatro machos y dos hembras), de 24-36 meses de edad, que pesaban 7,8-10,6 kg. Los perros se dosificaron a las 9-10 AM y habían ayunado durante la noche antes de la dosificación. Hubo un periodo de reposo farmacológico de al menos tres días entre ensayos en todos los perros. Todas las evaluaciones de sedación/somnolencia fueron realizadas por un científico cualificado (DMV) con amplia experiencia (> 15 años) en estudios con perros de laboratorio conscientes. Los artículos de ensayo estaban en forma de sales de hidrogenofumarato.

20 Se había observado anteriormente que los perros raramente presentaban sedación en respuesta a la administración oral de compuestos de benzocicloheptatofeno en el primer día de dosificación y, por tanto, se administraron a los perros los artículos de ensayo durante tres días consecutivos. Los resultados se presentan en la tabla 6.

25

Tabla 7. Efectos sedantes en perros

Tratamiento (20 mg/kg/día)	Frecuencia de sedación		
	DÍA 1	DÍA 2	DÍA 3
Ketotifeno	0/6	5/6	5/6
Norketotifeno	0/6	0/6	0/6
Vehículo	0/6	0/6	0/6

30 Los resultados del ensayo demuestran que el ketotifeno causa sedación en perros, lo cual no es sorprendente, ya que la difenhidramina (Benadryl®) también causa sedación en perros.

35 Sorprendentemente, el norketotifeno no causó sedación en perros, lo que contradice los resultados de estudios anteriores en animales que usaban el modelo de fisostigmina en ratones, cuyo método de ensayo se ha considerado que es de un valor predictivo alto. Que sepamos, este es el primer estudio que se ha realizado para estudiar específicamente los efectos secundarios sedantes del norketotifeno en perros y, sorprendentemente, actualmente se ha encontrado que el norketotifeno está completamente exento de efectos sedantes en esta especie.

40 Los efectos sedantes del norketotifeno se han descrito a partir de ensayos que usan los ensayos de sedación de fisostigmina en ratones. Los efectos secundarios sedantes del ketotifeno, expresados como efecto sobre el patrón de sueño en perros, se han publicado. Los efectos secundarios sedantes del norketotifeno se describen en la presente memoria y se han descrito a partir de ensayos que usan el método de ensayo de la fisostigmina. Que sepamos, el norketotifeno nunca se ha administrado a perros que padecían alguna enfermedad, incluyendo dermatitis atópica.

#### 45 Ejemplo 8. Efectos toxicológicos

Los estudios toxicológicos agudos se realizaron en ratas (Sprague-Dawley; M y H; 200-250 gramos). Se usó el procedimiento de ahorro de vidas animales de arriba y abajo (FDA, OCDE). Se realizaron ensayos de toxicidad tanto oral como intravenosa.

La toxicidad aguda, expresada como DL50 estimada y calculada en mg/kg de peso corporal, del norketotifeno y ketotifeno se presenta en la tabla 7. Ambos compuestos se administraron como sales de hidrogenofumarato.

Tabla 8. Efectos toxicológicos

SISTEMA DE ENSAYO	Toxicidad aguda (DL50 estimada) mg/kg	
	NORKETOTIFENO	KETOTIFENO
RATA; intravenosa	10-15	5-10
RATA; oral	1500-2000	< 300

5 El norketotifeno es significativamente menos tóxico que el ketotifeno después de la administración intravenosa u oral.

10 Ejemplo 9. Efectos antiinflamatorios *in vivo*. Administración tópica de fármaco

Con el fin de investigar los efectos de la administración tópica de los compuestos de ensayo en la inflamación dérmica, se usó un modelo de aceite de croton modificado. Se aplicaron aproximadamente 10 mg de una crema que contenía norketotifeno al 1,0 % o una crema de vehículo a ambos oídos de los ratones durante 30 minutos. La crema se retiró a continuación y se aplicó una solución de aceite de croton al 1 % en 20 µl de acetona a ambos oídos. Después de que seicara la acetona (10 segundos), la crema que contenía el artículo de ensayo (o vehículo) se volvió a aplicar y los animales se devolvieron a sus jaulas. 0, 30, 60 y 90 minutos después de la administración del aceite de croton, se anestesiaron grupos de cuatro animales con halotano y se sometieron a eutanasia. La crema se limpió de los oídos y los oídos se retiraron y pesaron.

20 Los efectos de 10 mg/kg de una crema que contenía RS-norketotifeno al 1,0 por ciento 30, 60 y 90 minutos después de la administración de los artículos de ensayo se presentan en la tabla 4 siguiente. Todos los resultados representan pesos de oído medios ( $\pm$  E.E.M.) de 8 oídos.

Tabla 9. Efectos antiinflamatorios del norketotifeno *in vivo* después de la aplicación dérmica

Tiempo después de la aplicación de aceite de croton (min)	Peso promedio del oído (mg) $\pm$ E.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

25 En este estudio, el artículo de ensayo (norketotifeno racémico) se aplicó tópicamente a los oídos de los ratones. Hubo efectos antiinflamatorios obvios y potentes después de la aplicación dérmica de una crema que contenía norketotifeno al 1,0 por ciento (p/p).

30 Ejemplo 10. Efectos antipruríticos *in vivo*. Administración tópica de fármaco

Los efectos antipruríticos se ensayaron *in vivo* en ratones hembra CD-1 de 10-12 semanas, según métodos conocidos en la técnica. El pelo se recortó sobre la parte rostral de la espalda, a nivel interescapular, del ratón un día antes de la dosificación. Antes del ensayo, los ratones se colocaron en jaulas de plástico transparente individuales durante al menos una hora para su aclimatación. Los animales se dosificaron tópicamente aplicando con moderación a la piel la crema formulada, que contenía RS-norketotifeno al 1,0 %.

35 En la preparación de cremas al 1 %, la base libre de RS-norketotifeno se disolvió en etanol, lo que dio como resultado una solución al 2,5 %. La lanolina se pesó y licuó sumergiendo el recipiente que contenía lanolina en agua caliente. Mientras la lanolina estaba líquida, se mezcló rápidamente (agitando con agitador vorticial) con la solución de norketotifeno al 2,5 % en etanol, lo que dio como resultado una solución al 1,0 %. Se permitió que la solución de etanol/lanolina solidificara, lo que dio como resultado una crema que consistió en RS-norketotifeno al 1,0 % en lanolina al 60 %/etanol al 40 %. Una crema que contenía lanolina al 60 %/etanol al 40 % sirvió como control.

45 Sesenta minutos después de la aplicación tópica de la crema, se administró una inyección intradérmica de histamina (300 nmol en 20 µl de solución salina tamponada con fosfato (PBS), pH 7,4) en el área recortada. Inmediatamente después de la inyección de histamina, se contaron los brotes de arañazos por los ratones durante 40 minutos.

Hasta la fecha, el norketotifeno se ha ensayado en una dosis (crema que contenía norketotifeno al 1,0 %). Todavía no se han ensayado compuestos de referencia.

5 Los resultados del ensayo obtenidos hasta la fecha se presentan en la tabla 9.

Tabla 10. Efectos de la crema de norketotifeno sobre el prurito inducido por histamina en ratones.

Artículo de ensayo	N	Brotos/40 min	Brotos como % de controles de vehículo
Crema (Vehículo)	8	144 ± 16	100
Crema con NORK 10 mg/ml	8	61 ± 4	42 **
** significa $P \leq 0,01$ NORK = norketotifeno			

10 A partir de estos resultados, se puede concluir que una única aplicación tópica de una crema que contenía RS-norketotifeno al 1 por ciento reducía el prurito inducido por histamina en ratones a 42 % del valor del control de vehículo.

15 Ejemplo 11. Ensayos antimicrobianos de norketotifeno

Se realizaron estudios para evaluar las posibles actividades antimicrobianas del norketotifeno a diversas concentraciones y diversos pH. El hidrogenofumarato de norketotifeno se inoculó con soluciones microbianas estándar en concentraciones de 0,2 % y 0,035 % por ciento. Las soluciones microbianas estándar de norketotifeno contenían los excipientes siguientes: citrato de sodio (0,3 %), propilenglicol (1,75 %), metilparabeno (0,03 %), propilparabeno (0,01 %), agua estéril (como diluyente).

Estudio 1: *Staphylococcus aureus*; *Helicobacter pylori* y *Candida albicans*

25 Los microorganismos se inocularon en tubos de centrifuga de 50 mL que contenían 10 mL de muestra de ensayo a T = 0. Un (1) mL de cada tubo de centrifuga se repartió en alícuotas durante cada una de las 4 semanas (excepto a 21 días) siguientes. La reducción logarítmica se determinó mediante el método de recuento de placas después de 7, 14 y 28 días diluyendo en DEB (caldo neutralizante de D/E) de  $10^{-1}$  a  $10^{-4}$  para las bacterias. Las placas bacterianas se llenaron con SODA (agar con medio de digestión de caseína de soja) y se incubaron a  $32,5 \pm 2,5$  °C durante 3-5 días.

30 Cuando se incubó con norketotifeno al 0,2 %, *Staphylococcus aureus* presentó una reducción de 600 000 a ND (no detectadas) bacterias en un plazo de 7 días.

35 Cuando se incubó con norketotifeno al 0,035 %, *Staphylococcus aureus* presentó una reducción de 750 000 a 90 000 en un plazo de 7 días y a ND (no detectadas) en un plazo de 28 días.

40 Cuando se incubó con norketotifeno al 0,2 %, *Helicobacter pylori* presentó una reducción de 700 000 a ND (no detectadas) bacterias en un plazo de 7 días.

45 Cuando se incubó con norketotifeno al 0,035 %, *Helicobacter pylori* presentó una reducción de 400 000 a ND (no detectadas) bacterias en un plazo de 7 días.

50 Cuando se incubó con norketotifeno al 0,2 %, *Candida albicans* presentó una reducción de 500 000 a ND (no detectadas) células en un plazo de 7 días.

55 Cuando se incubó con norketotifeno al 0,035 %, *Candida albicans* presentó una reducción de 500 000 a 500 células en un plazo de 7 días y a ND (no detectadas) en un plazo de 28 días.

Los estudios que usan el atropisómero R o S único de norketotifeno o ketotifeno racémico o un atropisómero R o S único de ketotifeno se ensayan y los resultados demuestran actividad antimicrobiana contra *Staphylococcus aureus*, *Helicobacter pylori* y *Candida albicans*.

Estudio 2: *Malassezia sp*

El artículo de ensayo (norketotifeno) se pesó y diluyó en PBS hasta concentraciones finales de 0,210 % y 0,035 % antes de su uso. Un volumen de 5 mL del artículo de ensayo se repartió en alícuotas a un tubo estéril de 15 mL y se añadieron las *Malassezia sp* (por ejemplo, *M. pachydermatis*) en concentraciones objetivo de aprox.  $1,0 \times 10^6$  UFC/mL.

La mezcla resultante se agitó a fondo con agitador vorticial y se incubó a temperatura ambiente durante 7 días. Una alícuota de 0,500 mL de los tubos de control y ensayo se cosechó en 9,5 mL de caldo de D/E y todos los microorganismos de ensayo supervivientes se contaron por técnicas de dilución estándar y emplatado. Las reducciones se compararon con un control de PBS a tiempo cero y se realizaron ensayos repetidos.

5 Cuando se incubó con norketotifeno al 0,2 %, *Malassezia pachydermatis* presentó una reducción de 99,995 % después de 24 horas y ND (no detectada) después de 7 días.

10 Cuando se incubó con norketotifeno al 0,035 %, *Malassezia pachydermatis* presentó una reducción de 99,8 % después de 24 horas y ND (no detectada) después de 7 días.

Otras *Malassezia sp* generaron resultados similares.

15 Los estudios que usan el atropisómero R o S de norketotifeno y los atropisómeros únicos del mismo también se ensayaron y los resultados preliminares demuestran actividad antimicrobiana contra *Malassezia sp*.

20 Como actualmente se ha encontrado que el norketotifeno tiene potente actividad antimicrobiana contra *Streptococcus aureus*, *Candida albicans*, *Helicobacter pylori* y *Malassezia sp*, se concluye que el norketotifeno será una terapia útil contra dichos microorganismos que se sabe que son los causantes de diversas enfermedades, particularmente enfermedades dérmicas. Además, como el norketotifeno se absorbe bien después de la administración oral y se acumula en concentraciones altas en la piel, se concluye que la administración oral de norketotifeno tendrá actividad terapéutica contra diversas enfermedades dérmicas, tales como psoriasis, dermatitis atópica y otras formas de dermatitis, tales como, por ejemplo, dermatitis por *Malassezia*.

25 Ejemplo 12. Formulación de dosificación oral ejemplar

Tabla 11. Formulaciones de comprimidos

Ingrediente	Cantidad por comprimido	Cantidad por lote
Norketotifeno	40 mg	400 g
Celulosa microcristalina	30 mg	300 g
Lactosa	70 mg	700 g
Estearato de calcio	2 mg	20 g
Laca FD&C Azul n.º 1	0,03 mg	300 mg

30 El ingrediente activo se mezcla con la lactosa y celulosa hasta que se forma una mezcla uniforme. Se añade la laca azul y se mezcla adicionalmente. Por último, se mezcla el estearato de calcio en ella, y la mezcla resultante se comprime en comprimidos usando, por ejemplo, un punzón cóncavo poco profundo de 7 mm (9/32 pulgadas). Los comprimidos de otras concentraciones se pueden preparar alterando la relación de ingrediente activo a los excipientes o al peso final del comprimido.

35 Los expertos en la materia comprenden que las formulaciones orales también pueden estar en forma de, por ejemplo, una cápsula, una golosina para perros o una formulación líquida.

40 Ejemplo 13. Formulaciones de dosificación tópica ejemplares para animales de compañía

Los ejemplos de soluciones tópicas, ungüentos tópicos, emulsiones tópicas y cremas tópicas se presentan en las tablas 11-17.

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

Excipientes en tanto por ciento	1008	1009	S1010
Norketotifeno HF (%)	0,2	0,2	0,2
Fosfato de sodio dibásico	0,473		0,160
Fosfato de sodio monobásico, monohidratado	0,460		
NaCl	0,480		
Citrato de sodio		0,300	

(continuación)

Propilenglicol		1,750	
Metilcelulosa			0,500
Glicerina			2,400
Agua	c.s.p.	c.s.p.	c.s.p.
pH	4,6-6,2	4,6-6,2	4,6-6,2
Norketotifeno HF = hidrogenofumarato de norketotifeno			

5 Si fuera 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 tamponadores o añadiendo un ácido o una base.

10 Las formulaciones de solución se prepararon añadiendo los excipientes, de uno en uno, a una cantidad apropiada de agua, seguido de mezclado hasta su disolución. Una vez que hubieron añadido y disuelto todos los excipientes, se añadió norketotifeno a la solución de excipientes y se mezcló continuamente hasta su disolución. La acidez de las soluciones se midió y ajustó modificando el sistema tamponador o añadiendo una solución de ácido o base hasta el pH deseado. Si fuera necesario, la viscosidad y tonicidad se ajustaban como se indicó.

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

	<b>Lote 1009</b>
Norketotifeno HF (%)	1,0
PEG 300 (%)	69,0
PEG 3350 (%)	30,0

15 La solubilidad del norketotifeno aumentó significativamente en ciertas formulaciones, tales como geles y ungüentos donde los disolventes no eran agua. Por tanto, la solubilidad del norketotifeno fue aproximadamente 1,0 por ciento en la formulación G1009 (tabla 12), donde el disolvente era una mezcla de dos polietilenglicoles.

20 La composición de la tabla 12 se preparó mezclando los dos polietilenglicoles en un recipiente adecuado 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. Por último, la composición se enfrió con mezclado para permitir que el ungüento/gel espesara. La viscosidad fue 30 000 cP o mayor. El intervalo de pH para estas composiciones no se midió, ya que las formulaciones no eran acuosas. Si fuera necesario, la tonicidad se puede ajustar añadiendo un agente modificador de la tonicidad para obtener la tonicidad preferida.

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

	<b>Lote G1012</b>
Norketotifeno HF (%)	1,0
Propilenglicol (%)	10,0
Estearato de glicerilo (%)	0,5
Alcohol cetílico (%)	0,5
Vaselina blanca	c.s.p. (2)

30 El lote G1012 contenía propilenglicol como disolvente para el norketotifeno, estearato de glicerol y alcohol cetílico como tensioactivos y vaselina blanca como base.

35 El ungüento hidrófobo se preparó disolviendo norketotifeno en propilenglicol. La solubilidad del norketotifeno fue aproximadamente 1,0 por ciento en propilenglicol. A continuación, el estearato de glicerilo, el alcohol cetílico y la vaselina blanca se añadieron a un recipiente adecuado y se calentaron a 65-70 °C. Esta etapa de calentamiento funde los tensioactivos y la vaselina. A continuación, se añadió lentamente la solución de norketotifeno y se mezcló la composición hasta que se dispersó el disolvente. Por último, la composición se enfrió con mezclado para permitir que el ungüento espesara.

Si fuera necesario, la acidez se puede ajustar añadiendo una solución de ácido o una solución de base para obtener la acidez preferida. Si fuera necesario, la viscosidad se puede ajustar mediante un agente modificador de la viscosidad para obtener la viscosidad preferida.

5

Tabla 15. Ejemplos de emulsiones tópicas que contienen norketotifeno

	<b>ED1012b</b>	<b>ED1015b</b>
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
Aceite de ricino polioxil 35	1,000	1,000
Metilcelulosa (%)	0,200	
HCl 1,0 N o	c.s.p. hasta el pH objetivo	c.s.p. hasta el pH objetivo
NaOH 1,0 N (%)		
Agua	c.s.p. (2)	c.s.p. (2)
pH	5 a 7	5 a 7

10 Los lotes ED1012b y ED1015b contenían un tampón de fosfato, propilenglicol como disolvente/humectante/modificador de la tonicidad, parabenos como conservantes, aceite de ricino y aceite de ricino polioxil como tensioactivos y metilcelulosa (si se usa) como estabilizante/modificador de la viscosidad. Las emulsiones que contienen norketotifeno se pueden usar a pH de aproximadamente 5,0 a aproximadamente 7,0.

15 Las emulsiones seleccionadas en la tabla 14 se prepararon añadiendo propilenglicol, aceite de ricino, aceite de ricino etoxilado y agua a un recipiente adecuado. El contenido del recipiente se sometió a sonicación con una sonda ultrasónica de 1,27 cm (1/2") (Sonics Inc. Vibra Cell) durante 20 minutos. Las gotas de emulsión resultante 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 añadió el norketotifeno y las sales de tampón.

20 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 que contienen norketotifeno

	<b>LIP1011</b>
Norketotifeno HF (%)	1,0
Fosfato de sodio dibásico (%)	0,16
Glicerina (%)	2,40
Lecitina de soja (%)	1,00
Colesterol (%)	0,05
Agua	c.s.p.

25 Se fabricaron composiciones tópicas de liposomas, que comprendían norketotifeno en concentraciones preferiblemente entre 0,01 por ciento y 1,0 por ciento. Las composiciones de liposomas tenían una viscosidad preferida que variaba de 1000 a 200 000 cP. Las composiciones tópicas de liposomas tienen 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, tampones, tensioactivos, 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 con necesidad de las mismas.

35 La incorporación de norketotifeno en una composición de liposoma seleccionada mejorará el tiempo de residencia en

la piel y potenciará la distribución de fármaco a los tejidos. Una composición de liposoma ejemplar que contiene norketotifeno se presenta en la tabla 16. La acidez se puede cambiar mediante ajuste del tampón o añadiendo un ácido o una base como saben los expertos en la materia.

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

	<b>SUS1011</b>
Norketotifeno FB (%)	5,0
Poloxámero 407	0,6
Ácido bórico	0,2
Cloruro de sodio	0,2
Agua	c.s.p.
pH	5,0 a 7,0
Norketotifeno FB = base libre de norketotifeno	

10 Tanto el norketotifeno HF como el norketotifeno FB se pueden formular como suspensiones. Se realizaron diversos experimentos y se ajustó la acidez a lo largo de un intervalo amplio. Se determinó que las emulsiones se pueden usar a pH de aproximadamente 5,0 a aproximadamente 7,0. Un ejemplo de una suspensión preferida que contiene base libre de norketotifeno se presenta en la tabla 9F, donde todos los porcentajes son p/p.

15 La viscosidad se ajustará mediante adición de uno o más agentes modificadores de la viscosidad, que otorgarán estabilidad a las suspensiones.

Tabla 18. Un ejemplo de una crema dérmica que contiene norketotifeno

	<b>PT 112706</b>
Norketotifeno FB (%)	1,0
Etanol (%)	39,0
Lanolina (%)	60,0
Tensioactivo(s) (%)	(0,2)
Antioxidante(s) (%)	(0,2)

20 Tanto las sales de norketotifeno como la base libre de norketotifeno se pueden formular como cremas. Un ejemplo de una crema que contiene base libre de norketotifeno se presenta en la tabla 17, donde todos los porcentajes son p/p.

25 En la preparación de cremas que contienen 1 por ciento de la base libre de norketotifeno, el ingrediente activo se disolvió en etanol, lo que dio como resultado una solución al 2,5 por ciento. La lanolina se pesó y licuó sumergiendo el recipiente que contenía lanolina en agua caliente. Mientras la lanolina estaba líquida, se mezcló rápidamente (agitando con agitador vorticial) con la solución de norketotifeno al 2,5 % en etanol para dar 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 de almacenamiento, se puede añadir opcionalmente un tensioactivo (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 17.

35 Las formas de dosificación para aplicación tópica (dérmica) se pueden preparar, por ejemplo, como soluciones (tabla 11), como ungüentos hidrófilos (tabla 12), como ungüentos hidrófobos (tabla 13), como emulsiones (tabla 14), como composiciones de liposomas (tabla 15), como suspensiones (tabla 16) y como cremas (tabla 17). Las composiciones dérmicas también pueden contener excipientes adicionales, y se ha ensayado un gran número de excipientes para determinar su compatibilidad con el 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 vendaje oclusivo o como un constituyente de un sistema de administración dérmica ("parche", etc.).

40 Como se emplean en la presente memoria, los términos "sales farmacéuticamente aceptables" o "sal farmacéuticamente aceptable del mismo" se refieren a sales de norketotifeno, que se han preparado a partir de ácidos

5 no tóxicos farmacéuticamente aceptables. Los ácidos farmacéuticamente aceptables ejemplares donde respecta al presente compuesto incluyen acético, bencenosulfónico (besilato), benzoico, canforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, múcico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, p-toluenosulfónico, succínico, sulfúrico, tartárico y similares. La sal clorhidrato y la sal hidrogenofumarato son particularmente preferidas.

10 El término "tópico/a" (como por ejemplo, "tratamiento tópico"), como se emplea en la presente memoria, es sinónimo del término "dérmico/a" (como por ejemplo, "tratamiento dérmico"). El término "dérmico/a" (como por ejemplo, "infección dérmica"), como se emplea en la presente memoria, es sinónimo del término "cutáneo/a" (como por ejemplo, "infección cutánea"). El término "antimicrobiano/a", como se emplea en la presente memoria, se refiere a actividades o efectos antibacterianos, antifúngicos y antivirales.

15 El uso de los términos "un", "una", "el", "la" y referentes similares (especialmente en el contexto de las reivindicaciones siguientes) se debe interpretar que cubre tanto el singular como el plural, a menos que se indique lo contrario en la presente memoria o lo contradiga claramente el contexto. Los términos primero, segundo, etc., como se emplean en la presente memoria, no están destinados a denotar ningún orden particular, sino simplemente por conveniencia a denotar una pluralidad de, por ejemplo, capas. Los términos "que comprende", "que tiene", "que incluye" y "que contiene" se deben interpretar como términos abiertos (es decir, que significan "que incluye, pero no se limita a") a menos que se indique lo contrario.

20 La mención de intervalos de valores está únicamente destinada a servir como un método abreviado de hacer referencia individualmente a cada valor individual que se encuentra dentro del intervalo, a menos que se indique lo contrario en la presente memoria, y cada valor individual se incorpora en la memoria descriptiva como si se hubiera mencionado individualmente en la presente memoria. Los extremos de todos los intervalos están incluidos dentro del intervalo y son combinables independientemente. Todos los métodos descritos en la presente memoria se pueden realizar en un orden adecuado a menos que se indique lo contrario en la presente memoria o lo contradiga claramente el contexto. El uso de todos y cada uno de los ejemplos, o vocabulario ejemplar (p. ej., "tal como"), está destinado únicamente a ilustrar mejor la invención y no supone una limitación al alcance de la invención a menos que se reivindique lo contrario. Ningún vocabulario de la memoria descriptiva se debe interpretar como que indica cualquier elemento no reivindicado como esencial para la puesta en práctica de la invención como se emplea en la presente memoria.

25

30

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. RS-norketotifeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en un método para tratar un trastorno dérmico pruríticos y/o inflamatorio en un perro con necesidad de tal tratamiento, comprendiendo dicho método administrar oralmente al perro necesitado una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho RS-norketotifeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde la cantidad terapéuticamente eficaz de RS-norketotifeno no produce efectos secundarios sedantes tras la administración al perro.
- 10 2. RS-norketotifeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso según la reivindicación 1, donde dicho trastorno dérmico es dermatitis atópica canina.
- 15 3. RS-norketotifeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso según la reivindicación 1, donde la cantidad de dicho RS-norketotifeno o sal farmacéuticamente aceptable del mismo es 0,5 mg/kg de peso corporal a 20 mg/kg de peso corporal, expresada como base libre y dosificada una o dos veces al día en dicho método.
- 20 4. RS-norketotifeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso según la reivindicación 1, donde, en dicho método, dicha cantidad de RS-norketotifeno se coadministra inicialmente durante una a cuatro semanas de terapia con un corticosteroide en una dosis terapéuticamente activa, seguida posteriormente de monoterapia con RS-norketotifeno.
- 25 5. RS-norketotifeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso según la reivindicación 1, donde, en dicho método, dicho RS-norketotifeno se coadministra con una dosis terapéuticamente eficaz de un corticosteroide.
- 30 6. RS-norketotifeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso según la reivindicación 1, donde, en dicho método, dicha cantidad de RS-norketotifeno se coadministra con un fármaco inmunosupresor.
- 35 7. Norketotifeno o una sal o isómero del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable para uso en un método para tratar una infección cutánea en un perro o gato, comprendiendo dicho método administrar al perro o gato con una infección cutánea una formulación tópica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho norketotifeno o una sal o isómero del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable, donde la infección es una infección fúngica o una infección bacteriana.
- 40 8. Norketotifeno o una sal o isómero del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable para uso según la reivindicación 7, donde, en dicho método, la formulación tópica se administra a una lesión cutánea infectada y/o áreas infectadas adyacentes a la lesión cutánea en el perro o gato.
- 45 9. Norketotifeno o una sal o isómero del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable para uso según la reivindicación 7, donde la infección es una infección fúngica y el hongo es *Malassezia sp.* o *Candida albicans*.
- 50 10. Norketotifeno o una sal o isómero del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable para uso según la reivindicación 7, donde la infección es una infección bacteriana y la bacteria es *Staphylococcus aureus*.
11. Norketotifeno o una sal o isómero del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable para uso según la reivindicación 7, donde dicho método comprende además administrar oralmente una composición que comprende RS-norketotifeno y un excipiente farmacéuticamente aceptable del mismo.
12. Norketotifeno o una sal o isómero del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable para uso según la reivindicación 7, donde la infección cutánea es un punto caliente.
13. Norketotifeno o una sal o isómero del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable para uso según la reivindicación 7, donde la formulación tópica contiene el norketotifeno o sal o isómero del mismo en una concentración de 0,01 por ciento a 20,0 por ciento en peso.