

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 988 617**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/4535** (2006.01)

**A61P 31/12** (2006.01)

**A61K 31/215** (2006.01)

**A61K 45/06** (2006.01)

**A61P 31/16** (2006.01)

**A61P 37/00** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.09.2017** **PCT/US2017/050409**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.03.2018** **WO18048989**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.09.2017** **E 17849505 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.07.2024** **EP 3509596**

54 Título: **Norketotifeno para el tratamiento de la hipercitocinemia y las infecciones virales**

30 Prioridad:

**08.09.2016 US 201662385021 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**21.11.2024**

73 Titular/es:

**EMERGO THERAPEUTICS, INC. (100.0%)**  
**205 Portsmouth Place**  
**Chapel Hill, North Carolina 27516, US**

72 Inventor/es:

**HYDE-DERUYSCHER, ROBIN PARISH;**  
**HYDE-DERUYSCHER, NANCY HARLAN y**  
**HYDE-DERUYSCHER, ELICIA KRISTINE**

74 Agente/Representante:

**GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo**

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 988 617 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

Norketotifeno para el tratamiento de la hipercitocinemia y las infecciones virales

**Campo de la invención**

5 La presente divulgación se refiere a métodos para tratar la hipercitocinemia e infecciones virales y otros trastornos asociados con la hipercitocinemia usando un compuesto estabilizante de mastocitos, opcionalmente en combinación con un agente antiviral u otro agente terapéutico. La divulgación se refiere además a composiciones y formas de dosificación que comprenden norketotifeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para el uso en un método para tratar, mejorar o prevenir un trastorno asociado con la hipercitocinemia en un sujeto que lo necesite, opcionalmente con un agente antiviral u otro agente terapéutico.

10 **Antecedentes de la invención**

Los mastocitos son una célula hematopoyética única que reside solo en tejido y no en la corriente sanguínea. Son centinelas, en constante búsqueda de organismos invasores, moléculas tóxicas y daño tisular. Cuando los mastocitos encuentran estos patógenos o daño, liberan un torrente de mediadores; estos mediadores son una mezcla de efectores micromoleculares (tales como histamina), proteasas, moléculas de señalización derivadas de lípidos (prostaglandinas) y citocinas. El proceso de liberación de estos mediadores se denomina genéricamente "desgranulación".

La liberación de mediadores a través de desgranulación da como resultado la incorporación de una amplia variedad de células inmunitarias a la zona de liberación de mediadores para combatir al intruso atacante. Este proceso también induce inflamación localizada para restringir el movimiento de cualquier infección o toxina. Una respuesta inflamatoria a cuerpos extraños controlada permite al organismo prevenir la propagación de toxinas a tejidos próximos, limitando el daño a una región y es deseable. Una vez que la toxina se ha neutralizado, la evolución normal es que el organismo comience una resolución activa de la respuesta inflamatoria (ROI). Esto da como resultado una salida de células inmunitarias incorporadas procedentes del tejido lesionado, una remodelación tisular, una reducción en la hinchazón y finalmente una curación completa.

En algunos casos, no se sigue esta evolución normal de una respuesta inflamatoria proporcional, seguida de resolución. Esto puede dar como resultado bien un estado crónico de inflamación o bien una respuesta de mediadores excesivamente enérgica que es desproporcionada con respecto al episodio de invasión. El último contexto se ha denominado "tormenta de citocinas" o hipercitocinemia. Un nivel extremadamente alto de citocinas y mediadores inflamatorios que no se resuelva es nocivo para el anfitrión y puede dar como resultado la muerte, especialmente si la respuesta desbocada se produce en los pulmones. Los aspectos y los síntomas más nocivos de muchas enfermedades son un resultado directo de la hipercitocinemia, en contraposición al daño procedente de la enfermedad original.

Los tratamientos actuales para afecciones que inducen hipercitocinemia generalmente no hacen nada por mejorar la producción en marcha de mediadores inflamatorios que perpetúan esta afección. Estas afecciones son tratadas habitualmente por intervenciones que se dirigen al patógeno que induce la respuesta o por el uso de antagonistas para un mediador inflamatorio específico. Aunque es crítico para los patógenos que se van a neutralizar, en la mayoría de las enfermedades que inducen hipercitocinemia, el problema no es el patógeno, sino en cambio la respuesta excesivamente enérgica del organismo al patógeno por una docena de mediadores inflamatorios o más.

No obstante, regular a la baja el sistema inmunitario no es suficiente por sí mismo para tratar estas afecciones. De hecho, existe una evidencia en algunos casos que sugiere que tratar a los pacientes con corticosteroides para reducir la inflamación incrementa la mortalidad. Los corticosteroides son reguladores a la baja muy potentes del sistema inmunitario innato y adaptativo. "Apagar" todos los aspectos de la respuesta inmunitaria durante una infección no permite la depuración del patógeno. Así, debe lograrse un equilibrio entre una respuesta inmunitaria excesivamente enérgica y una respuesta demasiado escasa.

Los virus de la gripe son una serie relacionada de virus de la familia Orthomyxoviridae. Se han descrito tres tipos (Tipos A, B o C) y todos son virus de ARN monocatenario segmentados de sentido negativo. Los tipos A y B son médicamente importantes para la salud humana, siendo el tipo A la causa de una enfermedad más grave. Los virus del tipo A normalmente se encuentran en aves y solo raramente provocan la muerte en su anfitrión. Los subtipos de gripe A provocan habitualmente olas de gripe humana en todo el mundo con consecuencias sanitarias y económicas de largo alcance. En los EE. UU., aproximadamente 30.000 personas mueren cada año de gripe o complicaciones resultantes de infección por gripe. Las estimaciones del impacto económico en los EE. UU. son de más de 80 miles de millones de \$/año en costes médicos directos y pérdida de trabajo. La gripe infecta habitualmente a los seres humanos a través del tracto respiratorio, aunque también se presenta que la infección se puede producir a través de los ojos.

La gripe induce una rápida respuesta de citocinas en seres humanos, habitualmente detectable en un plazo de horas desde la infección. Un punto importante a tener en cuenta es que la gravedad de cada caso de gripe se correlaciona directamente con los niveles de citocinas inducidas. Esto es bien conocido por los expertos en la

especialidad y se ha documentado a través de muchas cepas diferentes de gripe. Lo que es particularmente llamativo acerca de la enfermedad inducida por gripe es que la gravedad dependa de la cepa viral y el individuo. Por ejemplo, la mayoría de los casos anuales de gripe están provocados por la cepa H1N1. Aunque se infectan muchas personas, la gravedad de la enfermedad varía de ausencia de síntomas a la muerte. En la estación de gripe estacional H1N1 normal en los EE. UU., enferma aproximadamente 20% de la población (60 millones de personas), 200.000 de ellos son hospitalizados y aproximadamente 30.000 de las personas mueren cada año (aproximadamente 0,05% de mortalidad). En brotes que implican a cepas muy patógenas del virus (H5N1 por ejemplo), de 30% a 60% de los casos son letales. Aunque esto indica que el virus es la principal causa de la gravedad, la razón de que las personas exhiban una enfermedad más grave o letal es la misma con cualquier cepa: las personas peligrosamente enfermas tienen niveles extremadamente altos de citocinas, independientemente de la cepa viral. Así, el problema no es realmente el propio virus sino en cambio la respuesta del organismo al virus. En las cepas más virulentas, una mayor proporción de personas experimentará hipercitocinemia. Sin embargo, esta hipercitocinemia no es diferente que en la pequeña proporción de personas que experimentan los mismos síntomas debido a una cepa menos virulenta.

Se ha observado que estabilizantes de mastocitos tales como el ketotifeno y la cromolina (cromoglicato sódico) inhiben la desgranulación de mastocitos y la liberación resultante de mediadores tales como histamina, factor de necrosis tumoral (TNF)- $\alpha$ , prostaglandinas, leucotrienos, interleucinas y otras citocinas. Estos efectos pueden no estar limitados a los mastocitos y podrían tener un efecto más amplio de reducción de la liberación de citocinas inflamatorias en múltiples tipos de células. Sin embargo, estos compuestos no afectan al sistema inmunitario adaptativo y permiten que la depuración basada en anticuerpos de cuerpos extraños del organismo continúe esencialmente de forma normal. Ambos compuestos se usan para tratar afecciones crónicas. La cromolina se descubrió y usó como un tratamiento inhalado para el asma. El ketotifeno se descubrió como un antihistamínico H1 y se usa ampliamente en formulaciones de gotas oculares para tratar la inflamación ocular. También se desarrolló como un tratamiento oral para el asma, aunque esto parece necesitar varias semanas para que tenga un impacto significativo sobre el asma crónica. Se ha mostrado que el ketotifeno y en menor extensión la cromolina tienen un impacto significativo sobre el asma crónica. Se ha mostrado que el ketotifeno y en menor extensión la cromolina incrementan la supervivencia de ratones en un sistema modélico de infección por gripe (Hu y cols., Mast Cell-Induced Lung Injury in Mice Infected with H5N1 Influenza Virus, *J Virol.* 86(6):3347 (2012); Han y cols., The therapeutic effects of sodium cromoglycate against influenza A virus H5N1 in mice, *Influenza and Other Respiratory Viruses* 10(1):57 (2016)). En el caso del ketotifeno, se combinó con oseltamivir y el impacto sobre la supervivencia se incrementaba cuando los compuestos se combinaban.

El documento EP 2928 299 se refiere al tratamiento de trastornos cutáneos crónicos, tales como por ejemplo dermatitis atópica o psoriasis, en pacientes humanos, mediante la administración oral o tópica de una cantidad terapéuticamente eficaz de RS-norketotifeno. El documento EP 2 928 299 también menciona la coadministración de norketotifeno con un agente antiviral.

La presente invención vence estas desventajas de la técnica al proporcionar composiciones y métodos para tratar la hipercitocinemia y trastornos asociados con la misma.

### Sumario de la invención

La presente divulgación se refiere al desarrollo de tratamientos para regular a la baja la hipercitocinemia con el fin de intervenir satisfactoriamente en casos de tormenta de citocinas. La presente divulgación proporciona un modo más eficaz de ayudar al organismo a equilibrar la inhibición de una respuesta inmunitaria excesivamente enérgica y el suministro de una respuesta muy pequeña para proporcionar un tratamiento que permita abordar ambos problemas: la afección inicial a la que está reaccionando el organismo (es decir, infección) y la hipercitocinemia resultante. Esto se puede lograr con un régimen de tratamiento que regule a la baja el sistema inmunitario innato y permita que el sistema inmunitario adaptativo elimine el patógeno causante. Alternativamente, un tratamiento que regule a la baja el sistema inmunitario innato se puede combinar con un tratamiento para ayudar a depurar las partículas intrusas (por ejemplo, un compuesto antiviral).

Por consiguiente, la invención proporciona una composición que comprende norketotifeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para el uso en un método para tratar, mejorar o prevenir la hipercitocinemia en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz o preventivamente eficaz de norketotifeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, tratando, mejorando o previniendo de ese modo la hipercitocinemia. En algunas realizaciones, el método comprende además administrar al sujeto un agente terapéutico adicional, p. ej., un agente antiviral. La invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende norketotifeno y un vehículo farmacéuticamente aceptable según se define en la reivindicación 10 y las reivindicaciones dependientes de la misma.

La divulgación se refiere además a un método para tratar, mejorar o prevenir una infección viral asociada con la hipercitocinemia en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz o preventivamente eficaz de un compuesto estabilizante de mastocitos, tratando, mejorando o previniendo de ese modo la infección viral. En algunas realizaciones, el método comprende además administrar al sujeto un agente terapéutico adicional, p. ej., agente antiviral.

La divulgación se refiere además a un método para tratar, mejorar o prevenir un trastorno asociado con la hipercitocinemia en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz o preventivamente eficaz de un compuesto estabilizante de mastocitos, y por lo tanto la fiebre. En algunas realizaciones, el método comprende además administrar al sujeto un agente terapéutico adicional, p. ej., un agente antiviral.

La divulgación se refiere además a un método para tratar, mejorar o prevenir la fiebre en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz o preventivamente eficaz de un compuesto estabilizante de mastocitos, tratando, mejorando o previniendo de ese modo la fiebre. En algunas realizaciones, el método comprende además administrar al sujeto un agente terapéutico adicional, p. ej., un agente antipirético.

La invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende norketotifeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, oseltamivir y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La invención se refiere además a formas de dosificación que comprenden las composiciones farmacéuticas de la invención.

La presente invención se explica con mayor detalle en los dibujos del presente documento y la memoria descriptiva indicada posteriormente.

### Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra niveles séricos predichos de ketotifeno en un sujeto durante varios regímenes de dosificación diferentes.

### Descripción detallada de la invención

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que se entiende comúnmente por un experto normal en la técnica a la que pertenece esta invención. La terminología usada en la descripción de la invención en el presente documento tiene el fin de describir solo realizaciones particulares y no pretende ser limitativa de la invención.

Por otra parte, la presente invención también contempla que, en algunas realizaciones de la invención, cualquier característica o combinación de características indicada en el presente documento se pueda excluir u omitir.

Para ilustrar, si la memoria descriptiva indica que un complejo comprende los componentes A, B y C, se pretende específicamente que cualquiera de A, B o C, o una de sus combinaciones, se pueda omitir y rechazar individualmente o en cualquier combinación.

Según se usa en el presente documento, "un", "uno/a" o "el/la" pueden significar uno o más de uno. Por ejemplo, "una" célula puede significar una célula individual o una multiplicidad de células.

También según se usa en el presente documento, "y/o" se refiere a y abarca todas y cada una de las posibles combinaciones de uno o más de los elementos enumerados asociados, así como la falta de combinaciones cuando se interprete en la alterativa ("o").

Por otro lado, se entiende que el término "aproximadamente", según se usa en el presente documento cuando se hace referencia a un valor medible tal como una cantidad de un compuesto o agente de esta invención, una dosis, un tiempo, una temperatura, y similares, abarca variaciones de  $\pm 20\%$ ,  $\pm 10\%$ ,  $\pm 5\%$ ,  $\pm 1\%$ ,  $\pm 0,5\%$  o incluso  $\pm 0,1\%$  de la cantidad especificada.

El término "consiste esencialmente en" (y variantes gramaticales), cuando se aplica a las composiciones de esta invención, significa que la composición puede contener componentes adicionales siempre que los componentes adicionales no alteren materialmente la composición. El término "alteren materialmente", cuando se aplica a una composición, se refiere a un incremento o una disminución en la eficacia terapéutica de la composición de al menos aproximadamente 20% o más en comparación con la eficacia de una composición que consista en los componentes citados.

Por los términos "tratar", "tratando" o "tratamiento de" (y variaciones gramaticales de los mismos) se entiende que la gravedad de la afección del sujeto se reduce, se mejora al menos parcialmente o se estabiliza y/o que se consiga algún alivio, mitigación, disminución o estabilización en al menos un síntoma clínico y/o hay un retraso en la progresión de la enfermedad o el trastorno.

Los términos "prevenir", "previniendo" y "prevención" (y variaciones gramaticales de los mismos) se refieren a la prevención y/o el retraso de una enfermedad, un trastorno y/o un síntoma o síntomas clínicos en un sujeto y/o una reducción en la gravedad del inicio de la enfermedad, el trastorno y/o el síntoma o los síntomas clínicos con relación a lo que ocurriría en ausencia de los métodos divulgados en el presente documento. La prevención puede ser completa, p. ej., la ausencia total de la enfermedad, el trastorno y/o el síntoma o los síntomas clínicos. La

prevención también puede ser parcial, de modo que la presencia de la enfermedad, el trastorno y/o el síntoma o los síntomas clínicos en el sujeto y la gravedad del inicio y/o el período de los síntomas es menor de lo que se produciría en ausencia del tratamiento.

5 Una cantidad "eficaz para el tratamiento" o "terapéuticamente eficaz" según se usa en el presente documento es una cantidad que es suficiente para proporcionar alguna mejora o beneficio al sujeto. Indicado alternatively, una cantidad "eficaz para el tratamiento" es una cantidad que proporcionará algún alivio, mitigación, disminución o estabilización en al menos un síntoma clínico en el sujeto. Los expertos en la técnica apreciarán que los efectos terapéuticos no necesitan ser completos o curativos, siempre que se proporcione algún beneficio al sujeto.

10 Una cantidad "preventivamente eficaz" según se usa en el presente documento es una cantidad que es suficiente para prevenir y/o retrasar el inicio de una enfermedad, un trastorno y/o síntomas clínicos en un sujeto y/o para reducir y/o retrasar la gravedad del inicio de una enfermedad, un trastorno y/o síntomas clínicos en un sujeto con relación a lo que ocurriría en ausencia de los métodos divulgados en el presente documento. Los expertos en la técnica apreciarán que el nivel de prevención no necesita ser completo, siempre que se proporcione algún beneficio al sujeto.

15 Según se usa en el presente documento, el término "hipercitocinemia", también conocida como "tormenta de citocinas" o "cascada de citocinas", se refiere a una reacción inmunitaria que consiste en un bucle de retroalimentación positiva entre citocinas y células secretoras de mediadores que da como resultado niveles muy elevados de diversas citocinas. Durante la hipercitocinemia, se pueden elevar los niveles séricos y/u orgánicos de una o más citocinas, p. ej., al menos 5 veces más que el nivel observado en un sujeto sano o en una población sana, p. ej., al menos 10 veces o 100 veces más. Síntomas de hipercitocinemia pueden incluir fiebre alta, hinchazón y enrojecimiento, fatiga extrema y náuseas.

Un "trastorno asociado con hipercitocinemia" se refiere a cualquier trastorno que tenga la hipercitocinemia como uno de sus síntomas o efectos secundarios durante al menos una fase del trastorno.

25 Una "infección viral asociada con hipercitocinemia" se refiere a cualquier infección viral que tenga la hipercitocinemia como uno de sus síntomas o efectos secundarios durante al menos una fase de la infección.

"Gripe", según se usa en el presente documento, se define como una enfermedad asociada con una prueba diagnóstica positiva de gripe.

"Enfermedad seudogripal", según se usa en el presente documento, se define como los síntomas de fiebre (temperatura de 37,8°C o superior) y tos y/o dolor de garganta sin causa conocida.

30 "Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS)" o "sepsis" se define por la presencia de dos o más de los siguientes hallazgos clínicos: (a) temperatura corporal mayor de 38°C o 36°C; (b) frecuencia cardíaca mayor de 90 por minuto; (c) frecuencia respiratoria mayor de 20 por minuto o PACO<sub>2</sub> menor de 32 mm de Hg; (d) número de glóbulos blancos mayor de 12.000 células/l o menor de 4.000 células/l, o más de 10% de formas inmaduras (banda).

35 "Farmacéuticamente aceptable", según se usa en el presente documento, significa un material que no es biológicamente o de otro modo indeseable, es decir, el material se puede administrar a un individuo junto con las composiciones de esta invención, sin provocar efectos biológicos perjudiciales sustanciales o interactuar de un modo perjudicial con cualquiera de los otros componentes de la composición en la que está contenido. El material se seleccionaría naturalmente para minimizar cualquier degradación del ingrediente activo y para minimizar cualquier efecto secundario adverso en el sujeto, como será conocido para el experto en la técnica (véase, p. ej., *Remington's Pharmaceutical Science*, 21ª ed. 2005). Vehículos farmacéuticamente aceptables ejemplares para las composiciones de esta invención incluyen, pero no se limitan a, agua estéril libre de pirógenos y solución salina fisiológica estéril libre de pirógenos.

45 "Coincidentemente" significa suficientemente cerca en el tiempo para producir un efecto combinado (esto es, coincidentemente puede ser simultáneamente, o pueden ser dos o más episodios que se producen en un corto período antes o después unos de otros). En algunas realizaciones, la administración de dos o más compuestos "coincidentemente" significa que los dos compuestos se administran suficientemente cerca en el tiempo para que la presencia de uno altere los efectos biológicos del otro. Los dos compuestos se pueden administrar en formulaciones iguales o diferentes o secuencialmente. La administración coincidente se puede llevar a cabo mezclando los compuestos antes de la administración, o administrando los compuestos en dos formulaciones diferentes, por ejemplo, en el mismo punto en el tiempo pero en diferentes zonas anatómicas o usando diferentes vías de administración.

55 La presente invención está diseñada para abordar una lesión fisiológica (provocada por cualquier medio) y la hipercitocinemia inducida. Esto se consigue tratando la afección aguda con un compuesto estabilizante de mastocitos que reduce la liberación de mediadores desde los mastocitos. Estos compuestos también pueden ser eficaces para reducir la liberación de mediadores desde otros tipos de células. El efecto neto es reducir una reacción excesivamente enérgica del sistema inmunitario innato, permitiendo que el sistema inmunitario adaptativo

aborde el problema inicial que conduce a hipercitocinemia. Estos compuestos también se pueden combinar con un compuesto específico para la enfermedad. El compuesto específico para la enfermedad se dirige a la lesión inicial, pero la lesión todavía puede haber inducido o continuar induciendo una respuesta fuerte de citocinas. El compuesto estabilizante de mastocitos reduce los mediadores liberados, reduciendo la hipercitocinemia. Una reducción en la respuesta inflamatoria aguda previene el daño adicional producido por la inflamación fuera de control. Un enfoque de tratamiento combinado es mucho más eficaz que un tratamiento individual debido a que aborda tanto la lesión nociva (p. ej., infección) como la aún más perjudicial respuesta de citocinas.

Aunque se han usado en el pasado algunos compuestos estabilizantes de mastocitos como agentes antiinflamatorios generales, la presente invención es distinta de los usos anteriores debido a que implica el tratamiento de afecciones inflamatorias agudas contrariamente a las afecciones crónicas (p. ej., SIRS frente a asma). Además, la presente invención implica tratar síntomas provocados por agentes infecciosos tales como virus contrariamente a respuestas alérgicas a alérgenos estacionales.

Una de las afecciones más comunes que pueden inducir hipercitocinemia es la infección por gripe. La gripe tiene una mortalidad masiva y un impacto económico en todo el mundo cada año, causando más de 30.000 muertes al año de media en los EE. UU.. Aunque existen vacunas disponibles para la gripe estacional, tienen limitaciones ya que su eficacia depende de elegir las cepas correctas mucho antes de que haya llegado la estación de la gripe para dejar tiempo para la fabricación. Las terapias antivirales disponibles también son de eficacia limitada, debido a que el virus es capaz de mutar y volverse resistente a todos los antivirales actualmente conocidos. Aunque el virus que infecta a un paciente sea sensible al antiviral usado, la inhibición de la propagación viral no trata un riesgo sanitario principal de la gripe; la hipercitocinemia inducida.

Los mastocitos son los centinelas residentes que detectan y reaccionan con una infección inicial por el virus de la gripe. El reconocimiento viral por los mastocitos se consigue mediante receptores de reconocimiento de patrones y da como resultado una desgranulación rápida, liberando una gran cantidad de citocinas (Graham y cols., *J Immunol.* 190: 4676 (2013)). Esta liberación de mediadores convoca a los primeros respondedores del sistema inmunitario, incluyendo las células T, para atacar la infección. Los mastocitos continúan liberando citocinas que se propagan sistémicamente y continúan incorporando más células inmunitarias a la infección. Estas células atraídas también liberan citocinas para elevar la respuesta inmunitaria. El resultado puede ser un bucle de autorrefuerzo que intensifica la respuesta más allá de la proporción de la infección. Los síntomas agudos que se sienten en la gripe están provocados por los mediadores, no el daño provocado por el virus. Si no se controla, esta respuesta inflamatoria provoca daño tisular en los pulmones y reduce la función pulmonar, al mismo tiempo que proporciona un ambiente ideal para el crecimiento bacteriano que da como resultado neumonía. Si no se controla, la respuesta inflamatoria en los pulmones puede conducir a síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS) y muerte.

Tratar a un paciente con antivirales no detendrá este ciclo de autorrefuerzo. De hecho, cuando un paciente experimenta síntomas, ya han pasado al menos 48 horas desde el comienzo de la infección. La gemación del virus de la gripe comienza 6 horas después de que una célula se infecte y continúa durante días. Cuando se detecta la infección y se inicia el tratamiento antiviral, ya existe una carga viral alta y una respuesta inmunitaria enérgica: el paciente ya ha avanzado mucho en el camino que conduce a la tormenta de citocinas. Así, detener el virus por sí solo en esta etapa no es suficiente para tratar la afección fisiológica de los pacientes infectados por la gripe.

Así, un aspecto de la divulgación, no reivindicado, se refiere a un método para tratar, mejorar o prevenir la hipercitocinemia en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz o preventivamente eficaz de un compuesto estabilizante de mastocitos, tratando, mejorando o previniendo de ese modo la hipercitocinemia. En algunas realizaciones, la hipercitocinemia se debe a una enfermedad, trastorno o afección en el sujeto. En algunas realizaciones, la enfermedad, trastorno o afección no es asma, conjuntivitis o mastocitosis. En algunas realizaciones, la enfermedad, trastorno o condición es una infección viral, p. ej., una infección por virus respiratorios, p. ej., una infección por el virus de la gripe. En algunas ocasiones, la enfermedad, trastorno o afección no es una infección por gripe.

Otro aspecto de la divulgación, no reivindicado, se refiere a un método para tratar, mejorar o prevenir un trastorno asociado con la hipercitocinemia en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz o preventivamente eficaz de un compuesto estabilizante de mastocitos, tratando, mejorando o previniendo de ese modo el trastorno.

Ejemplos de diagnósticos clínicos que se asocian con la hipercitocinemia aguda incluyen, sin limitación, infecciones virales tales como gripe, enfermedad seudogripal, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (de causas infecciosas o no infecciosas) o sepsis.

En algunas realizaciones, los métodos se llevan a cabo en sujetos que han sido diagnosticados de hipercitocinemia. En otras realizaciones, los métodos se llevan a cabo en sujetos que no han sido diagnosticados de hipercitocinemia pero que han sido diagnosticados de o se sospecha que tienen una enfermedad, trastorno o afección asociados con la hipercitocinemia y para los que se espera que los presentes métodos sean beneficiosos. Como puede observarse por esta enumeración de diagnósticos clínicos, no es necesaria una elevación documentada de citocinas para identificar a pacientes que se beneficiarían de este tratamiento. De hecho, se

entiende por los expertos en la técnica que la detección de un incremento de los niveles sistémicos de citocinas no siempre se encuentra en pacientes en los que una tormenta de citocinas está provocando efectos nocivos. La concentración local de citocinas, particularmente en órganos vitales, más específicamente en los pulmones, es de mayor importancia que el nivel de citocinas encontrado en plasma circulatorio. Así, desde una perspectiva práctica, confiar en diagnósticos clínicos tales como los enumerados anteriormente que no miden citocinas sino que en cambio ponen el foco en los síntomas o las causas conocidas del incremento de los niveles de citocinas (como una prueba positiva de gripe) es más eficaz para identificar pacientes que se beneficiarían de las presentes composiciones y formas de dosificación.

Otro aspecto de la divulgación, no reivindicado, se refiere a un método para tratar, mejorar o prevenir una infección viral asociada con la hipercitocinemia en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz o preventivamente eficaz de un compuesto estabilizante de mastocitos, tratando, mejorando o previniendo de ese modo la infección viral. En algunas realizaciones, la infección viral es una infección por un virus respiratorio, p. ej., una infección por virus de la gripe.

En general, una infección viral primaria o un virus latente reactivado induce una respuesta de citocinas enérgica en pacientes. Esto es particularmente peligroso en los virus respiratorios, pero otros también pueden inducir niveles peligrosos de citocinas. En estos casos, reducir la magnitud de la hipercitocinemia es beneficioso, independientemente de qué virus provoque la respuesta. Incluso en casos en los que los síntomas no son potencialmente letales, la elevación de citocinas provoca síntomas y estos se pueden mejorar mediante tratamiento con un compuesto estabilizante de mastocitos. Ejemplos de virus en los que este método de tratamiento puede ser beneficioso incluyen, pero no se limitan a, gripe, virus paragripal, norovirus, HIV, parvovirus, virus Sindbis, virus del dengue, adenovirus, virus de Epstein-Barr (EBV), virus respiratorio sincitial (RSV), virus variolovacunal, metaneumovirus, rinovirus, citomegalovirus (CMV), virus de la hepatitis (todos los tipos), virus del herpes simple (todos los tipos), papilomavirus, coronavirus SARS, coronavirus MERS, virus de Nilo Occidental, virus de la fiebre amarilla y otros. En algunas realizaciones, el virus no es gripe.

Un aspecto adicional de la divulgación, no reivindicado, se refiere a un método para tratar, mejorar o prevenir la fiebre en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz o preventivamente eficaz de un compuesto estabilizante de mastocitos, tratando, mejorando o previniendo de ese modo la fiebre. En algunas realizaciones, la fiebre está asociada con una infección por virus respiratorio, p. ej., una infección por virus de la gripe. En algunas realizaciones, la fiebre está asociada con una infección viral u otro trastorno asociado con hipercitocinemia. En algunas realizaciones, el efecto antipirético del compuesto estabilizante de mastocitos da como resultado una disminución en la temperatura corporal de al menos 1°C, p. ej., 2°C, 3°C, 4°C, 5°C o más.

En algunas realizaciones, los métodos comprenden además administrar al sujeto un agente terapéutico adicional para la enfermedad, trastorno o afección. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un agente antiviral, p. ej., un agente antigripal. Ejemplos de agentes antigripales incluyen, sin limitación, rimantadina, amantadina, oseltamivir (Tamiflu®), laninamivir (Inavir®), zanamivir (Relenza®), peramivir (Rapivab®), tamifósforo, favipiravir, VX-787, AL794, S-033188, AB103, TCAD Combo, Avi-7100, flufivirtida-3, fluconazol (FluCide®), ribavirina (Virazole), inhibidores de endonucleasas, inhibidores de M1 de la matriz, anticuerpos para proteínas virales, Vis-410, nitazoxanida, NT-300, fludasa, alferón, PUR003, EV-077, surfaxina y homspira. En una realización, el agente antigripal es oseltamivir. El tratamiento con oseltamivir para pacientes infectados se dosifica en 75 mg dos veces al día durante 5 días. Esto proporciona una dosis terapéutica sistémicamente a lo largo de una duración considerada apropiada para la mayoría de los casos de gripe A y B. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un agente antipirético, tal como ibuprofeno, naproxeno, ketoprofeno, nimesulida, aspirina y otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos, y acetaminofeno. En algunas realizaciones, el fármaco terapéutico adicional es un agente usado para tratar SIRS o sepsis, p. ej., agentes antianafilácticos tales como epinefrina, esteroides y difenhidramina, o antioxidantes tales como selenio, glutamina, vitamina E y ácido eicosapentaenoico.

El compuesto estabilizante de mastocitos puede ser cualquier compuesto estabilizante de mastocitos conocido en la técnica. Ejemplos de compuestos estabilizantes de mastocitos incluyen, sin limitación, ketotifeno, norketotifeno, cromolina, nedocromilo, quercetina, pemirolast, olopatadina, ebastina y carebastina. En algunas realizaciones de los métodos, el compuesto estabilizante de mastocitos es ketotifeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones de los métodos, el compuesto estabilizante de mastocitos es norketotifeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones, el compuesto estabilizante de mastocitos es una combinación de ketotifeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y norketotifeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

El compuesto estabilizante de mastocitos y el agente terapéutico adicional se pueden administrar al sujeto en la misma composición o en composiciones separadas, p. ej., administradas coincidentemente. El agente terapéutico adicional se puede aportar al sujeto con un esquema diferente o mediante una vía diferente en comparación con el compuesto estabilizante de mastocitos. El agente terapéutico adicional puede ser cualquier agente que proporcione un beneficio al sujeto.

Los métodos de la presente divulgación también se pueden combinar con tratamientos físicos que son conocidos en la técnica por ser eficaces para tratar una enfermedad, trastorno o afección. Los tratamientos físicos pueden incluir, sin limitación, cirugía (p. ej., eliminación de tejido), trasplante de médula ósea u órganos sólidos, plasmáferesis, modulación (incremento o disminución) de la temperatura de un sujeto o un tejido u órgano del sujeto, o cualquiera de sus combinaciones.

Los compuestos de la invención se pueden administrar al sujeto según sea necesario para tratar una enfermedad, trastorno o afección. El compuesto se puede administrar continuamente o intermitentemente. En una realización, el compuesto se administra al sujeto más de una vez al día o una vez cada 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7 días. En otra realización, el compuesto se administra al sujeto no más de una vez a la semana, p. ej., no más de una vez cada dos semanas, una vez al mes, una vez cada dos meses, una vez cada tres meses, una vez cada cuatro meses, una vez cada cinco meses, una vez cada seis meses, o más. En una realización adicional, el compuesto se administra usando dos o más esquemas diferentes, p. ej., más frecuentemente inicialmente (por ejemplo para llegar a un cierto nivel, p. ej., una vez al día o más) y a continuación menos frecuentemente (p. ej., una vez a la semana o menos). En otras realizaciones, el compuesto se puede administrar mediante cualquier régimen de administración discontinuo. En un ejemplo, el compuesto se puede administrar no más de una vez cada tres días, cada cuatro días, cada cinco días, cada seis días, cada siete días, cada ocho días, cada nueve días o cada diez días, o más. La administración puede continuar durante una, dos, tres o cuatro semanas o uno, dos o tres meses, o más. Opcionalmente, después de un período de descanso, el compuesto se puede administrar bajo el mismo esquema o uno diferente. El período de descanso puede ser una, dos, tres o cuatro semanas, o más, según los efectos farmacodinámicos del compuesto sobre el sujeto.

Un examen de los niveles periféricos de citocinas en pacientes infectados muestra que están presentes niveles circulatorios elevados de citocinas, especialmente IP10 e IL-6 a horas de la infección con un máximo entre el día 2 y el 4 después de la infección. Generalmente, los síntomas aparecen alrededor de 2 días después de la infección. Los niveles de citocinas ascienden a niveles muy superiores en pacientes con síntomas más graves y permanecen elevados. Debido a la variabilidad de la gravedad y el curso de la infección de persona a persona, la terapia combinada se puede administrar inicialmente durante 5 días y luego continuarse hasta que los síntomas se hayan resuelto significativamente hacia el valor de referencia.

Los compuestos de la invención se pueden aportar al sujeto mediante cualquier vía adecuada, p. ej., administración oral, rectal, bucal (p. ej., sublingual), vaginal, parenteral (p. ej., subcutánea, intramuscular, intradérmica o intravenosa), tópica (es decir, las superficies tanto de la piel como de las mucosas, incluyendo las superficies de las vías respiratorias), nasal y/o por inhalación oral, y transdérmica.

Cuando el agente antiviral se administra mediante inhalación (p. ej., zanamivir), el compuesto estabilizante de mastocitos y el agente antiviral se pueden combinar en un inhalador para la administración simultánea. La ventaja de este enfoque es aportar ambos compuestos activos directamente a la zona de infección, disminuyendo potencialmente el tiempo necesario para alcanzar niveles terapéuticos en las células infectadas e incrementando de ese modo la eficacia. Una ventaja adicional de usar un compuesto estabilizante de mastocitos (p. ej., ketotifeno con un antiviral inhalado) es su eficacia para tratar el asma. Un problema de seguridad con el zanamivir es la aparición de episodios adversos en pacientes con asma y trastorno pulmonar obstructivo crónico. Es posible que las propiedades antiinflamatorias de compuestos estabilizantes de mastocitos tales como ketotifeno puedan reducir estos episodios e incrementar la población en la que se puede utilizar un antiviral inhalado.

Se pueden desarrollar algunas nuevas terapias antivirales que requieran solamente una única dosis. Dos ejemplos bajo investigación son un anticuerpo monoclonal antigripal o un inhibidor de endonucleasas dependientes de la caperuza. Junto con estos tratamientos, un compuesto estabilizante de mastocitos se puede añadir al tratamiento y aportarse a lo largo de varios días, probablemente más de 3 días, a fin de reducir el impacto de la hipercitocinemia. También se podría usar un enfoque de microesferas de liberación en el tiempo para aportar simultáneamente el compuesto estabilizante de mastocitos y asegurar que esté presente durante un tiempo prolongado, incluso con una sola dosis. Shiny y cols. (*Int. J Pharm. Investig.* 3(3): 119 (2013)) es un ejemplo de un enfoque para el aporte continuo durante hasta 30 días.

Algunas enfermedades virales pueden provocar síntomas graves que requieren hospitalización. Para pacientes hospitalizados, puede ser ventajoso proporcionar terapias por medios intravenosos. Con este fin, se pueden aportar un antiviral y un compuesto estabilizante de mastocitos a través de una IV, proporcionado una dosificación de ambas medicaciones durante el período requerido. De este modo, los pacientes gravemente enfermos que sean incapaces de tragar la medicación podrán ser tratados con esta combinación de medicación.

Los compuestos se aportan al sujeto en una dosis que es eficaz para tratar el trastorno. La dosificación eficaz dependerá de muchos factores incluyendo el sexo, la edad, el peso y el estado físico general del sujeto, la gravedad del trastorno, el compuesto o la composición particulares que se administren, la duración del tratamiento, la naturaleza de cualquier tratamiento coincidente, el vehículo usado, y factores similares dentro del conocimiento y la experiencia de los expertos en la técnica. Según sea apropiado, una cantidad eficaz para el tratamiento en cualquier caso individual puede ser determinada por un experto normal en la técnica mediante referencia a los textos y la bibliografía pertinentes y/o usando experimentación habitual (véase, p. ej., Remington, *The Science and*



*Practice of Pharmacy* (21ª ed. 2005)). En una realización, el compuesto estabilizante de mastocitos se administra en una dosis de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 500 mg/kg de peso corporal, p. ej., aproximadamente 0,001, 0,005, 0,01, 0,05, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 300, 400 o 500 mg/kg o cualquier intervalo intermedio. En algunos casos, la dosis puede ser incluso inferior, p. ej., tan baja como 0,0005 o 0,0001 mg/kg o inferior. En algunos casos, la dosis puede ser incluso superior, p. ej., tan alta como 20, 50, 100, 500 o 1000 mg/kg o superior. Para el ketotifeno, el intervalo de dosificación puede ser de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 40 mg/kg, p. ej., de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg, p. ej., aproximadamente 0,001, 0,005, 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35 o 40 mg/kg o cualquier intervalo intermedio. Para el norketotifeno, el intervalo de dosificación puede ser de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 500 mg/kg, p. ej., de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg, p. ej., aproximadamente 0,001, 0,005, 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 o 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 o 500 mg/kg o cualquier intervalo intermedio. La presente invención abarca cada subintervalo dentro de los intervalos y cantidades citados. Estas dosis se pueden administrar una vez al día o más de una vez al día, p. ej., 2, 3 o 4 veces al día.

Debido a que los síntomas de la gripe generalmente no aparecen hasta uno o dos días después de la infección, es deseable que se obtengan rápidamente niveles terapéuticos sistémicos del compuesto estabilizante de mastocitos y el agente terapéutico para prevenir tanto la propagación viral como la acumulación de un nivel superior de citocinas. A fin de conseguir esto de un modo que proporcione un fácil cumplimiento por el paciente, puede ser ventajosa una forma de administración de liberación con el tiempo. La Figura 1 ilustra niveles séricos predichos para 4 mg al día de ketotifeno en varios regímenes de dosificación diferentes basados en datos farmacocinéticos publicados.

La dosificación dos veces al día en 2 mg por dosis es el enfoque normal para trastornos mastocíticos. Lleva al menos 2,5 días alcanzar un estado estacionario cerca de 2 ng/ml. Si la dosificación de 4 mg/día se toma en una dosis, sobrepasa el nivel de estado estacionario rápidamente, pero cada día el nivel global disminuye significativamente y cae por debajo de 2 ng/ml. Si se usa un enfoque de liberación con el tiempo con la primera dosis doblada hasta 8 mg, el nivel de 2 ng/ml se alcanza rápidamente, el nivel global no llega a ser demasiado alto y se mantiene una dosis constante por encima de 2 ng/ml. Así, el uso de un enfoque de liberación con el tiempo, opcionalmente con un incremento de la dosis inicial, permite un incremento rápido de los niveles sistémicos de fármaco que se mantienen a lo largo del tratamiento.

Una propiedad de muchos virus, incluyendo la gripe, es que provocan mucha inflamación y secreciones nasales. Puede ser ventajoso aportar esta combinación de un agente antiviral y un compuesto estabilizante de mastocitos usando una vía intranasal (p. ej., mediante instilación nasal y/o inhalación nasal), proporcionando el compuesto estabilizante de mastocitos directamente a la cavidad de los senos paranasales. Las cavidades de los senos paranasales son ricas en vasculatura, permitiendo que muchos fármacos sean absorbidos eficazmente de forma sistémica usando este enfoque. De hecho, se ha observado que el ketotifeno es más biodisponible usando aporte intranasal en conejos que cualquier otra vía. Un beneficio adicional de un estabilizante de mastocitos tal como el ketotifeno es sus propiedades antihistamínicas, que permiten una reducción rápida y eficaz en síntomas nasales intensos.

Algunas medicaciones se aportan subcutáneamente o intramuscularmente para asegurar la disponibilidad de compuestos que no son absorbidos fácilmente por otras vías de administración. Este método también tiene la ventaja de la velocidad y de ser práctico en hospitales, consultorios médicos, farmacias y hogares. Existen muchos sistemas autoinyectores disponibles que facilitarían la autoinyección de dosis terapéuticas de la combinación de la invención. En este caso, los compuestos se pueden mezclar en una sola cámara si son compatibles, o se puede emplear un sistema de doble cámara para mantener el antiviral y el compuesto estabilizante de mastocitos en compartimentos separados hasta la dosificación. Como es probable que el esquema de dosificación sea de varios días, un sistema que permita una dosificación múltiple desde un solo dispositivo (o "pluma") incrementaría la comodidad y el cumplimiento con el esquema de inyecciones necesario.

Para algunos pacientes (incluyendo niños), tragar comprimidos o píldoras es difícil o imposible. En estos casos, puede ser ventajoso aportar la combinación de la invención en una formulación líquida oral. Esta formulación puede aportar la combinación de fármacos en un mecanismo de liberación con el tiempo o cualquier otro perfil de aporte deseado. Esto también se pueden conseguir usando un supositorio para aporte intrarrectal.

La presente invención encuentra uso en investigación así como aplicaciones veterinarias y médicas. Sujetos adecuados con generalmente sujetos mamíferos. El término "mamífero" según se usa en el presente documento incluye, pero no se limita a, seres humanos, primates no humanos, vacas, ovejas, cabras, cerdos, caballos, gatos, perros, conejos, roedores (p. ej., ratas o ratones), etc. Los sujetos humanos incluyen neonatos, niños, jóvenes, adultos y sujetos geriátricos.

En realizaciones particulares, el sujeto es un sujeto humano que tiene hipercitocinemia o un trastorno asociado con la hipercitocinemia, p. ej., infecciones virales tales como gripe, enfermedad seudogripal, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, o sepsis, o fiebre. En otras realizaciones, el sujeto es un sujeto humano con riesgo de

desarrollar hipercitocinemia o un trastorno asociado con la hipercitocinemia, p. ej., un sujeto que ha estado expuesto a un virus o está viviendo o trabajando con un sujeto que se sabe que tiene una infección viral. Cuando un virus como la gripe infecta a un individuo, un incremento detectable en las citocinas sistémicas comienza a horas de la infección. Aunque la inflamación local asociada puede servir para restringir la propagación del virus, en la mayoría de los casos los incrementos sistémicos en citocinas hacen poco por prevenir la propagación de la infección y probablemente frenan la depuración del virus por el sistema inmunitario adaptativo. Además, los líquidos acumulados procedentes de la inflamación ayudan a propagar el virus a través de estornudos y tos. Las microgotículas producidas permiten que las partículas virales permanezcan viables durante tiempos prolongados en un aerosol, permitiendo que se propaguen más eficazmente. Los métodos divulgados en el presente documento pero no reivindicados se pueden usar profilácticamente para reducir síntomas en cualquier infectado y reducir la propagación del virus. En otras realizaciones, el sujeto usado en los métodos es un modelo en animales de hipercitocinemia o un trastorno asociado con la hipercitocinemia.

El sujeto puede ser un sujeto "que necesite" los métodos divulgados en el presente documento pero no reivindicados, p. ej., que necesite los efectos terapéuticos y/o profilácticos de los métodos de la invención.

En algunas realizaciones, el sujeto es uno que está dentro de una población de riesgo superior para la infección viral, p. ej., infección por gripe. Estos incluirían, pero no se limitan a, ancianos, niños pequeños, mujeres embarazadas, pacientes inmunocomprometidos y grupos étnicos que se sabe que tienen un riesgo superior (por ejemplo esquimales americanos, nativos americanos). Además, las cepas muy virulentas de gripe han inducido una enfermedad más grave en individuos sanos entre las edades de 20 y 50 (siendo la cepa pandémica de 2009 el ejemplo más reciente), y es probable que este régimen sea más eficaz en este grupo para una cepa virulenta.

Un aspecto adicional de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende norketotifeno y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica puede comprender además un agente terapéutico adicional, p. ej., un agente antiviral, p. ej., un agente antigripal, p. ej., oseltamivir.

Otro aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende ketotifeno, un agente terapéutico adicional y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un agente antiviral, p. ej., un agente antigripal, p. ej., oseltamivir.

Un aspecto adicional de la invención se refiere a una forma de dosificación que comprende la composición farmacéutica de la invención. La forma de dosificación puede ser cualquier forma de dosificación conocida en la técnica que sea adecuada para los métodos de la presente invención. La forma de dosificación puede ser, sin limitación, una forma de dosificación oral sólida o líquida, una forma de dosificación para inhalación nasal y/u oral, una forma de dosificación para administración intravenosa, una forma de dosificación para administración transdérmica o mucosa (p. ej., un parche), una forma de dosificación para inyección (p. ej., subcutánea o intramuscular), una forma de dosificación para implantación (p. ej., una formulación soluble o un dispositivo tal como una bomba), o una forma de dosificación para administración ocular.

Los compuestos de esta invención (p. ej., compuestos estabilizantes de mastocitos tales como ketotifeno y norketotifeno) incluyen todas sus formas de sal farmacéuticamente aceptables. Ejemplos de estas sales incluyen las derivadas de ácidos y bases inorgánicos y orgánicos farmacéuticamente aceptables. Ejemplos de sales de ácido adecuadas incluyen, sin limitación, acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, butirato, citrato, fumarato, glicolato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hidrocloreto, hidrobromuro, hidroyoduro, 2-hidroxietanosulfonato, lactato, maleato, malonato, metanosulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, palmoato, pectinato, persulfato, hidroxinaftoato, pivalato, propionato, salicilato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, tosilato y undecanoato. Otros ácidos, tales como el oxálico, aunque no son por sí mismos farmacéuticamente aceptables, se pueden emplear en la preparación de sales útiles como productos intermedios para obtener los compuestos de la invención y sus sales por adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

Sales derivadas de bases apropiadas incluyen, sin limitación, sales de metales alcalinos (p. ej., sodio, potasio), metales alcalinotérreos (p. ej., magnesio y calcio), amonio and  $N\text{-(alquilo)}_4^+$ .

Los compuestos de la invención incluyen los que tienen cuaternización de cualquier grupo que contiene nitrógeno básico de los mismos.

El análisis del presente documento, por simplicidad, se proporciona sin referencia a la estereoisomería. Los expertos en la técnica apreciarán que los compuestos de la invención pueden contener uno o más centros asimétricos y así presentarse como racematos y mezclas racémicas, isómeros ópticos simples, diastereoisómeros individuales y mezclas diastereoisómeras. Todas estas formas isómeras de estos compuestos se incluyen expresamente en la presente invención.

De forma similar, los compuestos de la invención que contienen un doble enlace pueden existir en forma de isómeros geométricos, que se pueden separar y recuperar fácilmente mediante procedimientos convencionales. Estas formas isómeras se incluyen en el alcance de esta invención.

A menos que se indique lo contrario, se entiende que las estructuras representadas en el presente documento

también incluyen compuestos que difieren solamente en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras excepto por la sustitución de hidrógeno por deuterio o tritio o la sustitución de un carbono por un carbono enriquecido en  $^{13}\text{C}$  o  $^{14}\text{C}$  están dentro del alcance de esta invención. Estos compuestos son útiles, por ejemplo, como herramientas o sondas analíticas en ensayos biológicos.

Además, los compuestos de la invención incluyen profármacos de los compuestos que se convierten en el compuesto activo *in vivo*. Por ejemplo, el compuesto se puede modificar para potenciar la permeabilidad celular (p. ej., mediante la esterificación de grupos polares) y a continuación convertirse en enzimas celulares para producir el agente activo. Métodos para enmascarar restos cargados o reactivos como un profármaco son conocidos por los expertos en la técnica (véase, p. ej., P. Korgsgaard-Larsen y H. Bundgaard, A Textbook de Drug Design and Development, Reading U.K., Harwood Academic Publishers, 1991).

El término "profármaco" se refiere a compuestos que son rápidamente transformados *in vivo* para dar el compuesto original de la fórmula anterior, por ejemplo, mediante hidrólisis en la sangre, véase, p. ej., T. Higuchi y V. Stella, Prodrugs as Novel delivery Systems, Vol. 14 de the A.C.S. Symposium Series y en Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, 1987. Véase además la Patente de EE. UU. N° 6.680.299. Profármacos ejemplares incluyen un profármaco que es metabolizado *in vivo* por un sujeto hasta un fármaco activo que tiene una actividad de los compuestos que se describen en el presente documento, donde el profármaco es un éster de un grupo alcohol o ácido carboxílico, si este grupo está presente en el compuesto; una amida de un grupo amina o un grupo ácido carboxílico, si estos grupos están presentes en el compuesto; un uretano de un grupo amina, si este grupo está presente en el compuesto; un acetal o cetal de un grupo alcohol, si este grupo está presente en el compuesto; una base de Mannich N o una imina de un grupo amina, si este grupo está presente en el compuesto; o una base de Schiff, oxima, acetal, éster enólico, oxazolidina o tiazolidina de un grupo carbonilo, si este grupo está presente en el compuesto, según se describe, por ejemplo, en la Patente de EE. UU. N° 6.680.324 y la Patente de EE. UU. N° 6.680.322.

El término "profármaco farmacéuticamente aceptable" (y términos similares) según se usa en el presente documento se refiere a los profármacos de los compuestos de la presente invención que son, dentro del alcance de la opinión médica razonable, adecuados para el uso en contacto con los tejidos de seres humanos y/u otros animales sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares excesivas, de acuerdo con una relación razonable de beneficio/riesgo, y eficaces para su uso pretendido, así como las formas dipolares, cuando sean posibles, de los compuestos de la invención.

Los compuestos de la invención descritos anteriormente se pueden formular para la administración en un vehículo farmacéutico según técnicas conocidas. Véase, p. ej., Remington, The Science And Practice of Pharmacy (21ª ed. 2005). En la fabricación de una composición farmacéutica según la invención, el compuesto típicamente se mezcla con, entre otras cosas, un vehículo aceptable. Por supuesto, el vehículo debe ser aceptable en el sentido de ser compatible con cualesquiera otros ingredientes de la formulación y no debe ser perjudicial para el paciente. El vehículo puede ser un sólido o un líquido, o ambos, y se puede formular con el compuesto como una formulación de dosis unitaria, por ejemplo, un comprimido, que puede contener de 0,01% o 0,5% a 95% o 99% en peso del compuesto. Uno o más compuestos se pueden incorporar en las formulaciones de la invención, que se pueden preparar mediante cualquiera de las técnicas bien conocidas de la farmacia que comprenden mezclar los componentes, incluyendo opcionalmente uno o más ingredientes auxiliares.

Las formulaciones de la invención incluyen las adecuadas para administración oral, rectal, tópica, bucal (p. ej., sublingual), vaginal, parenteral (p. ej., subcutánea, intramuscular, intradérmica o intravenosa), tópica (es decir, superficies tanto cutáneas como mucosas, incluyendo las superficies de las vías respiratorias), nasal y/u oral, y administración transdérmica, aunque la vía más adecuada en cualquier caso dado dependerá de la naturaleza y la gravedad de la afección que se trate y de la naturaleza del compuesto activo particular que se esté usando.

Las formulaciones adecuadas para la administración oral se pueden presentar en unidades discretas, tales como cápsulas, obleas, pastillas para chupar o comprimidos, que contienen cada uno una cantidad predeterminada del compuesto activo; como un multiparticulado, un polvo o gránulos; como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; o como una emulsión de aceite en agua o agua en aceite. Estas formulaciones se pueden preparar mediante cualquier medio adecuado de farmacia que incluya la etapa de asociar el compuesto y un vehículo adecuado (que puede contener uno o más ingredientes auxiliares según se apunta anteriormente). En general, las formulaciones de la invención se preparan al mezclar uniformemente e íntimamente el compuesto con un vehículo líquido o sólido finamente dividido, o ambos, y a continuación, si es necesario, conformar la mezcla resultante. Por ejemplo, un comprimido se puede preparar al comprimir o moldear un polvo o gránulos que contienen el compuesto, opcionalmente con uno o más ingredientes auxiliares. Los comprimidos formados por compresión se pueden preparar al comprimir, en una máquina adecuada, el compuesto en forma suelta, tal como un polvo o gránulos opcionalmente mezclados con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte y/o agente o agentes tensioactivos/dispersantes. Los comprimidos moldeados pueden elaborarse al moldear, en una máquina adecuada, el compuesto en polvo humedecido con un aglutinante líquido inerte.

El término "comprimido" según se usa en el presente documento incluye, pero no se limita a, comprimidos de

liberación inmediata (IR), comprimidos de liberación sostenida (SR), comprimidos de liberación prolongada (ER), comprimidos de matriz, comprimidos de múltiples capas, comprimidos de liberación retardada y comprimidos de liberación por impulsos, todos y cada uno de los cuales pueden estar revestidos opcionalmente con uno o más materiales de revestimiento, incluyendo materiales de revestimiento poliméricos, tales como revestimientos entéricos, revestimientos de velocidad controlada, revestimientos semipermeables y similares. El término "comprimido" también incluye sistemas de aporte osmótico en los que un compuesto farmacológico se combina con un agente osmótico (y opcionalmente otros excipientes) y se reviste con una membrana semipermeable, definiendo la membrana semipermeable un orificio a través del cual se puede liberar el compuesto farmacológico. Formas de dosificación orales sólidas en comprimidos que pueden ser útiles en la práctica de la invención incluyen las seleccionadas del grupo que consiste en comprimidos de IR, comprimidos de SR, comprimidos de ER, comprimidos de IR revestidos, comprimidos de SR revestidos, comprimidos de ER revestidos, comprimidos de matriz, comprimidos de matriz revestidos, comprimidos de múltiples capas, comprimidos de múltiples capas revestidos, comprimidos de matriz de múltiples capas y comprimidos de matriz de múltiples capas revestidos. En algunas realizaciones, una forma de dosificación en comprimidos es una forma de dosificación en comprimidos con revestimiento entérico. En algunas realizaciones, una forma de dosificación en comprimidos es una forma de dosificación en comprimidos de liberación prolongada con revestimiento entérico.

El término "cápsula" según se usa en el presente documento incluye, pero no se limita, cápsulas de IR, cápsulas de SR, cápsulas de ER, cápsulas de IR revestidas, cápsulas de SR revestidas y cápsulas de ER, incluyendo cápsulas de liberación retardada. Las cápsulas se pueden rellenar con polvos, gránulos, multiparticulados, comprimidos, semisólidos o líquidos. En algunas realizaciones, una forma de dosificación en cápsulas es una forma de dosificación en cápsulas con revestimiento entérico. En algunas realizaciones, una forma de dosificación en cápsulas es una forma de dosificación en cápsulas de liberación prolongada con revestimiento entérico. Las cápsulas pueden estar hechas de gelatina dura, gelatina blanda, almidón, polímeros celulósicos u otros materiales que se conocen en la técnica.

El término "multiparticulado" según se usa en el presente documento significa una pluralidad de partículas, micropartículas, nanopartículas, pellas, minicomprimidos discretos y sus mezclas o combinaciones. Si la forma oral es una cápsula multiparticulada, pueden usarse adecuadamente cápsulas de gelatina dura o blanda o cápsulas de otros materiales para contener el multiparticulado. En algunas realizaciones, puede usarse una bolsita para contener el multiparticulado. En algunas realizaciones, el multiparticulado se puede revestir con una capa que contiene material polimérico de control de la velocidad. En algunas realizaciones, una forma de dosificación oral multiparticulada según la invención puede comprender una combinación de dos o más poblaciones de partículas, pellas o minicomprimidos que tienen diferentes características de liberación *in vitro* y/o *in vivo*. Por ejemplo, una forma de dosificación oral multiparticulada puede comprender una combinación de un componente de liberación instantánea y un componente de liberación retardada contenido en una cápsula adecuada.

En algunas realizaciones, el multiparticulado y uno o más materiales excipientes auxiliares se pueden comprimir en forma de comprimido tal como un comprimido de múltiples capas. En algunas realizaciones, un comprimido de múltiples capas puede comprender dos capas que contienen niveles iguales o diferentes del mismo ingrediente activo que tienen características de liberación iguales o diferentes. En algunas realizaciones, un comprimido de múltiples capas puede contener ingredientes activos diferentes en cada capa. Este comprimido, bien de una sola capa o bien de múltiples capas, puede revestirse opcionalmente con un polímero de liberación controlada a fin de proporcionar propiedades de liberación controlada adicionales. En algunas realizaciones, una forma de dosificación multiparticulada comprende una cápsula que contiene minicomprimidos de inicio rápido de liberación retardada. En algunas realizaciones, una forma de dosificación multiparticulada comprende una cápsula de liberación retardada que comprende minicomprimidos de liberación instantánea. En algunas realizaciones, una forma de dosificación multiparticulada comprende una cápsula que comprende gránulos de liberación retardada. En algunas realizaciones, una forma de dosificación multiparticulada comprende una cápsula de liberación retardada que comprende gránulos de liberación instantánea.

Formulaciones adecuadas para la administración bucal (sublingual) incluyen pastillas para chupar que comprenden el compuesto en una base aromatizada, habitualmente sacarosa o tragacanto; y pastillas que comprenden el compuesto en una base inerte tal como gelatina y glicerina o sacarosa y goma arábica.

Formulaciones de la presente invención adecuadas para la administración parenteral comprenden soluciones para inyección acuosas y no acuosas estériles del compuesto, preparaciones que preferiblemente son isotónicas con la sangre del receptor pretendido. Estas preparaciones pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen a la formulación isotónica con la sangre del receptor pretendido. Las suspensiones acuosas y no acuosas estériles pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las formulaciones se pueden presentar en recipientes de dosis unitaria (p. ej., en una jeringa u otro dispositivo de inyección) o de múltiples dosis, por ejemplo ampollas y viales sellados, y se pueden almacenar en estado criosecado (liofilizado) que solo requiere la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, solución salina o agua para inyección, inmediatamente antes de usar. Se pueden preparar soluciones y suspensiones para inyección extemporánea a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles del tipo descrito previamente. Por ejemplo, en un aspecto de la presente invención, se proporciona una composición estéril inyectable que comprende uno o más compuestos, en una forma de dosificación unitaria en un recipiente sellado. El compuesto se proporciona en forma de un liofilizado que es capaz

de ser reconstituido con un vehículo farmacéuticamente aceptable adecuado para formar una composición sólida adecuada para su inyección en un sujeto. La forma de dosificación unitaria comprende típicamente de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 10 gramos del compuesto. Cuando el compuesto es sustancialmente insoluble en agua (p. ej., cuando está conjugado a un lípido), se puede emplear una cantidad suficiente de agente emulsionantes que sea fisiológicamente aceptable, en cantidad suficiente para emulsionar el compuesto en un vehículo acuoso. Uno de estos agentes emulsionantes útiles es la fosfatidilcolina

Las formulaciones adecuadas para la administración rectal se presentan preferiblemente como supositorios de dosis unitaria. Estos se puede preparar mezclando el compuesto con uno o más vehículos convencionales, por ejemplo, manteca de cacao, y a continuación conformando la mezcla resultante.

Las formulaciones adecuadas para la aplicación tópica a la piel preferiblemente toman la forma de una pomada, crema, loción, pasta, gel, pulverización, aerosol o aceite. Vehículos que se pueden usar incluyen vaselina, lanolina, polietilenglicoles, alcoholes, potenciadores transdérmicos, y combinaciones de dos o más de los mismos.

Las formulaciones adecuadas para la administración transdérmica se pueden presentar como parches discretos adaptados para permanecer en contacto íntimo con la epidermis del receptor durante un período prolongado. Las formulaciones adecuadas para la administración transdérmica también se pueden aportar mediante iontoforesis (véase, por ejemplo, *Pharm. Res.* 3:318 (1986)) y típicamente toman la forma de una solución acuosa del compuesto opcionalmente tamponada. Formulaciones adecuadas comprenden tampón de citrato o bis(tris (pH 6) o etanol/agua y contienen de 0,1 a 0,2 M de ingrediente activo.

Se pueden preparar otras composiciones farmacéuticas a partir de los compuestos divulgados en el presente documento, tales como emulsiones con base acuosa. En este caso, la composición contendrá una cantidad suficiente de agente emulsionante farmacéuticamente aceptable para emulsionar la cantidad deseada del compuesto. Agentes emulsionantes particularmente útiles incluyen fosfatidilcolinas y lecitina.

Además del compuesto, las composiciones farmacéuticas pueden contener otros aditivos, tales como aditivos de ajuste del pH. En particular, agentes de ajuste del pH útiles incluyen ácidos, tales como ácido clorhídrico, bases o tampones, tales como lactato sódico, acetato sódico, fosfato sódico, citrato sódico, borato sódico o gluconato sódico. Además, las composiciones pueden contener conservantes microbianos. Conservantes microbianos útiles incluyen metilparabeno, propilparabeno y alcohol bencílico. El conservante microbiano se emplea típicamente cuando la formulación se introduce en un vial diseñado para uso de múltiples dosis. Otros aditivos que son bien conocidos en la técnica incluyen, p. ej., antiadherentes, agentes antiespumantes, antioxidantes (p. ej., palmitato de ascorbilo, butilhidroxianisol (BHA), butilhidroxitolueno (BHT) y tocoferoles, p. ej.,  $\alpha$ -tocoferol (vitamina E)), conservantes, agentes quelantes (p. ej., EDTA y/o EGTA), viscomoduladores, tonificantes (p. ej., un azúcar tal como sacarosa, lactosa y/o manitol), aromatizantes, colorantes, odorizantes, opacificantes, agentes de suspensión, aglutinantes, cargas, plastificantes, lubricantes, y sus mezclas. Las cantidades de estos aditivos pueden ser determinadas fácilmente por un experto en la técnica, según las propiedades particulares deseadas.

El aditivo también puede comprender un agente espesante. Agentes espesantes adecuados puede ser los conocidos y empleados en la técnica, incluyendo, p. ej., materiales poliméricos y agentes espesantes inorgánicos farmacéuticamente aceptables. Agentes espesantes ejemplares para el uso en las presentes composiciones farmacéuticas incluyen resinas de poliácrito y copolímeros de poliácrito, por ejemplo resinas de poli(ácido acrílico) y poli(ácido acrílico/ácido metacrílico); celulosas y derivados de celulosa incluyendo: alquilcelulosas, p. ej., metil-, etil- y propilcelulosas; hidroxialquilcelulosas, p. ej. hidroxipropilcelulosas e hidroxipropilalquilcelulosas tales como hidroxipropilmetilcelulosas; celulosas aciladas, p. ej., acetatos de celulosa, acetato-ftalatos de celulosa, acetato-succinatos de celulosa y ftalatos de hidroxipropilmetilcelulosa; y sus sales tales como carboximetilcelulosas sódicas; polivinilpirrolidonas, incluyendo por ejemplo poli-N-vinilpirrolidonas y copolímeros de vinilpirrolidona tales como copolímeros de vinilpirrolidona-acetato de vinilo; resinas polivinílicas, p. ej., incluyendo poli(acetatos de vinilo y alcoholes vinílicos), así como otros materiales poliméricos incluyendo goma de tragacanto, goma arábica, alginatos, p. ej., ácido algínico, y sus sales, p. ej., alginatos sódicos; y agentes espesantes inorgánicos tales como atapulgita, bentonita y silicatos incluyendo productos de dióxido de silicio hidrófilos, p. ej., geles de sílice alquilados (por ejemplo metilados), en particular productos de dióxido de silicio coloidal. Estos agentes espesantes que se describen anteriormente pueden incluirse, p. ej., para proporcionar un efecto de liberación sostenida. Sin embargo, cuando se pretende la administración oral, el uso de agentes espesantes como los susodichos generalmente no se requerirá y generalmente se prefiere menos. Por otra parte, el uso de agentes espesante está indicado, p. ej., cuando se prevea la aplicación tópica.

Además, la presente invención proporciona formulaciones liposómicas de los compuestos divulgados en el presente documento. La tecnología para formar suspensiones liposómicas es bien conocida en la técnica. Cuando el compuesto esté en forma de un material soluble en agua, usando tecnología liposómica convencional, el mismo se puede incorporar en vesículas lipídicas. En este caso, debido a la solubilidad en agua del compuesto, el compuesto estará sustancialmente atrapado dentro del centro o núcleo hidrófilo de los liposomas. La capa lipídica empleada puede ser de cualquier composición convencional y bien puede contener colesterol o bien puede estar libre de colesterol. Cuando el compuesto de interés sea insoluble en agua, empleando de nuevo tecnología liposómica convencional, el compuesto puede estar sustancialmente atrapado dentro de la bicapa lipídica hidrófoba

que forma la estructura del liposoma. En cualquier caso, los liposomas que se producen pueden ser de tamaño reducido, como a través del uso de técnicas de ultrasonidos y homogeneización estándar. Las formulaciones liposómicas que contienen el compuesto divulgado en el presente documento se pueden liofilizar para producir un liofilizado que se puede reconstituir con un vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como agua, para regenerar una suspensión liposómica.

En ciertas realizaciones, la forma de dosificación es una forma de dosificación de liberación prolongada. La forma de dosificación puede tener una semivida de al menos 24 horas. En algunas realizaciones, la forma de dosificación de liberación prolongada proporcionará una liberación más lenta del fármaco a lo largo de un período de 24 horas de modo que un intervalo estrecho constante del fármaco esté disponible sistémicamente durante 24 horas. En ciertas realizaciones, según se muestra en el ejemplo de la Figura 1, el nivel sérico del compuesto se mantiene por encima de 2 ng/ml a través del período de tratamiento, pero al mismo tiempo no se eleva por encima de 2,5 ng/ml. La forma de dosificación puede comprender y/o estar revestida con un material polimérico de control de la velocidad, p. ej., hidroxipropilmetilcelulosa, un polímero de ácido acrílico o metacrílico o sus ésteres respectivos, o copolímeros de ácido acrílico o metacrílico y sus ésteres respectivos.

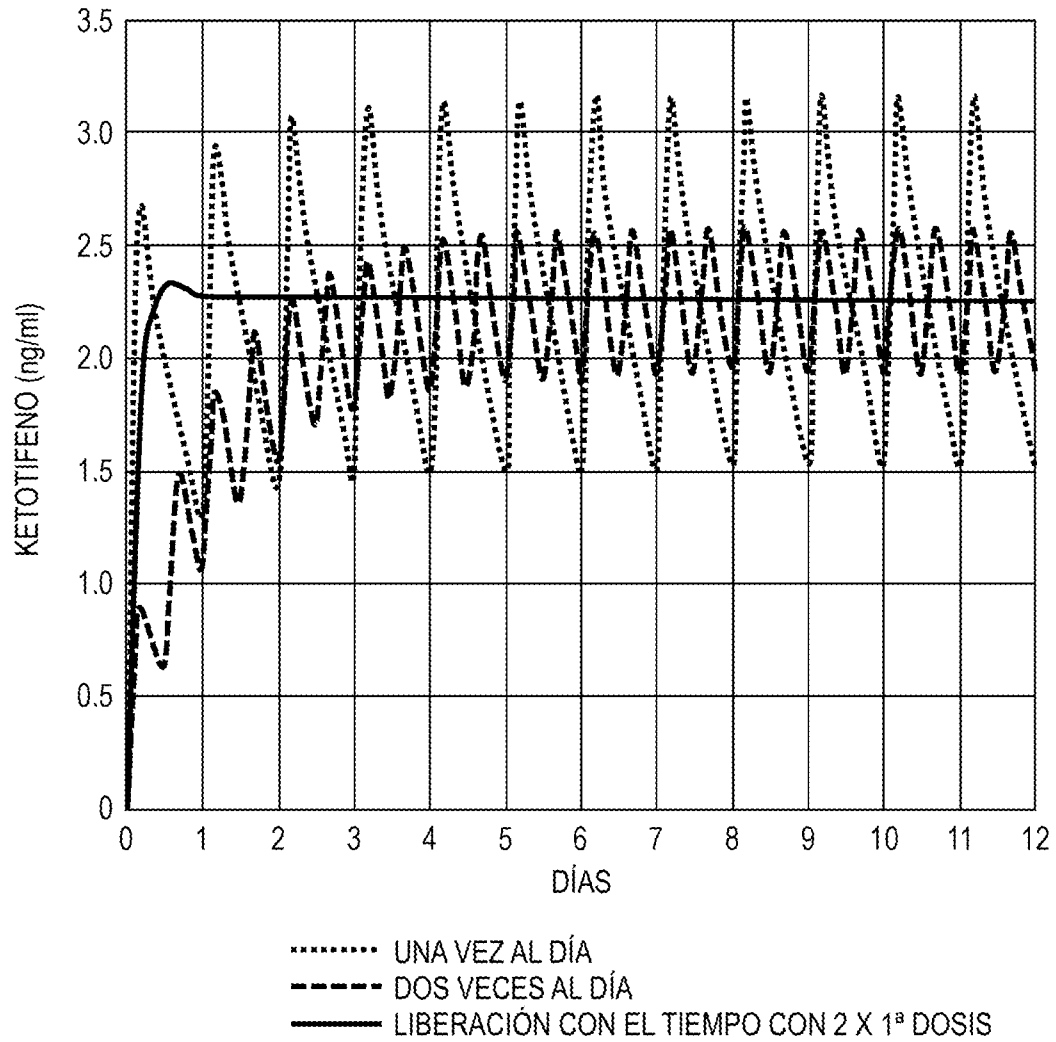
En cualquiera de las realizaciones mencionadas anteriormente, se puede aplicar un revestimiento de liberación controlada (p. ej., un revestimiento entérico) a la forma de dosificación final (cápsula, comprimido, comprimido de múltiples capas, etc.). El revestimiento de liberación controlada puede comprender típicamente un material polimérico de control de la velocidad según se define anteriormente. Las características de disolución de este material de revestimiento pueden ser dependientes del pH o independientes del pH.

El término "material polimérico de control de la velocidad" según se usa en el presente documento incluye polímeros hidrófilos, polímeros hidrófobos y mezclas de polímeros hidrófilos y/o hidrófobos que sean capaces de controlar o retardar la liberación del compuesto de una forma de dosificación de la presente invención. Materiales poliméricos de control de la velocidad adecuados incluyen los seleccionados del grupo que consiste en hidroxialquilcelulosa tal como hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa; poli(óxido de etileno); alquilcelulosa tal como etilcelulosa y metilcelulosa; carboximetilcelulosa; derivados de celulosa hidrófilos; polietilenglicol; polivinilpirrolidona; acetato de celulosa; acetato-butarato de celulosa; acetato-ftalato de celulosa; acetato-trimelitato de celulosa; poli(acetato-ftalato de vinilo); ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa; acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa; poli(acetaldietilaminoacetato de vinilo); poli(metacrilato de alquilo) y poli(acetato de vinilo). Otros polímeros hidrófilos adecuados incluyen polímeros y/o copolímeros derivados de ácido acrílico o metacrílico y sus ésteres respectivos, zeína, ceras, goma laca y aceites vegetales hidrogenados. Particularmente útiles en la práctica de la presente invención son polímeros de poli(ácido acrílico), poliacrilato, poli(ácido metacrílico) y polimetacrilato. Algunos de estos polímeros (p. ej., polímeros de polimetacrilato) se pueden usar como polímeros de liberación retardada para controlar la zona en la que se libera el fármaco.

# REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende norketotifeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para el uso en un método para tratar, mejorar o prevenir un trastorno asociado con la hipercitocinemia en un sujeto que lo necesite, comprendiendo dicho método administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz o preventivamente eficaz de norketotifeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, tratando, mejorando o previniendo de ese modo el trastorno asociado con hipercitocinemia.
2. La composición para el uso según la reivindicación 1, donde el trastorno es una infección viral, enfermedad seudogripal, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica o sepsis.
3. La composición para el uso según la reivindicación 2, donde la infección viral es una infección por virus de la gripe.
4. La composición para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde el método comprende además la administración al sujeto de un agente terapéutico adicional.
5. La composición para el uso según la reivindicación 4, donde el agente terapéutico adicional es un agente antiviral, opcionalmente un agente antigripal, opcionalmente oseltamivir.
6. Una composición que comprende norketotifeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para el uso en un método para tratar, mejorar o prevenir fiebre asociada con una infección viral u otro trastorno asociado con hipercitocinemia en un sujeto que lo necesite, comprendiendo dicho método administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz o preventivamente eficaz de norketotifeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, tratando, mejorando o previniendo de ese modo la fiebre asociada con la infección viral u otro trastorno asociado con hipercitocinemia.
7. La composición para el uso según la reivindicación 6, donde el método comprende además la administración al sujeto de un agente terapéutico adicional, tal como un agente antipirético.
8. La composición para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones 4, 5 o 7, donde el norketotifeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y el agente terapéutico adicional son para la administración en la misma composición.
9. La composición para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones 4, 5 o 7, donde el norketotifeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y el agente terapéutico adicional son para la administración en composiciones separadas.
10. Una composición farmacéutica que comprende norketotifeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, oseltamivir y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
11. Una forma de dosificación que comprende la composición farmacéutica según la reivindicación 10.
12. La forma de dosificación según la reivindicación 11, donde la forma de dosificación es una forma de dosificación de liberación prolongada.
13. La forma de dosificación según la reivindicación 11 o 12, que es una forma de dosificación oral sólida o líquida.
14. La forma de dosificación según la reivindicación 11 o 12, que es una forma de dosificación para inhalación nasal y/u oral, administración intravenosa, administración transdérmica o mucosa, inyección, implantación o administración ocular.

## DIBUJOS

*FIG. 1*