

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 874 549**

51 Int. Cl.:

A61K 31/55	(2006.01) A61P 43/00	(2006.01)
A61K 9/00	(2006.01) A61P 13/12	(2006.01)
A61K 9/06	(2006.01)	
A61P 25/00	(2006.01)	
A61P 3/00	(2006.01)	
A61P 1/00	(2006.01)	
A61P 1/02	(2006.01)	
A61P 1/14	(2006.01)	
A61P 1/16	(2006.01)	
A61P 35/00	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.02.2016 PCT/US2016/019730**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **01.09.2016 WO16138357**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.02.2016 E 16756426 (9)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.04.2021 EP 3261645**

54 Título: **Estimulación del apetito, control de la pérdida de peso, y tratamiento de la anorexia en perros y gatos**

30 Prioridad:

27.02.2015 US 201562126188 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.11.2021

73 Titular/es:

DECHRA LIMITED (100.0%)
24 Cheshire Avenue, Cheshire Business Park
Lostock Gralam, Northwich CW9 7UA, GB

72 Inventor/es:

BUHLES, WILLIAM;
CORTEZ, RICHARD;
MAAS, KRISTIN;
SRIVASTAVA, GEETA y
PEREZ, DANIEL

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 874 549 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

Estimulación del apetito, control de la pérdida de peso, y tratamiento de la anorexia en perros y gatos

- 5 La presente solicitud reivindica los derechos de prioridad con respecto a la solicitud provisional de EE. UU. n.º 62/126.188, presentada el 27 de febrero de 2015.

Campo

- 10 La presente divulgación proporciona métodos y formulaciones farmacéuticas para estimular el apetito y el aumento de peso, controlar la pérdida de peso y tratar la anorexia en animales. La divulgación se refiere a los campos de la biología, química, farmacología y medicina veterinaria.

Descripción de divulgaciones relacionadas

- 15 La anorexia se manifiesta comúnmente en animales. Tanto los perros como los gatos manifiestan anorexia cuando padecen una enfermedad aguda y crónica. La vejez generalmente produce una pérdida de peso corporal por razones desconocidas. Asimismo, la disfunción dental puede provocar una falta de voluntad para comer. La disfunción e insuficiencia renal crónica se caracteriza por la pérdida de peso, especialmente en gatos. Además, en los gatos, el cese repentino de la ingesta puede predisponer al animal a una insuficiencia hepática grave o mortal. La nutrición adecuada en los gatos es tan importante que la anorexia se suele tratar mediante la colocación de una sonda nasogástrica o la inserción quirúrgica de una sonda de alimentación directamente en el esófago. Se necesitan medios farmacológicos para estimular el apetito, facilitar el aumento de peso y controlar la pérdida de peso en los perros y los gatos.

- 25 Son varios los fármacos que se utilizan en animales específicamente para la estimulación del apetito (efecto orexigénico) (Plumb, "Veterinary Drug Handbook", 7ª edición, Wiley-Blackwell, Ames IA). Entre ellos se encuentran el diazepam, la ciproheptadina y el maropitant. La más comúnmente utilizada es la mirtazapina, un antidepresivo aprobado para su comercialización en muchos países para el tratamiento de la depresión en seres humanos. La mirtazapina se administra por vía oral en el ser humano. Los estudios de la farmacocinética de la mirtazapina y la estimulación del apetito en gatos muestran que la administración oral estimula el apetito (Quimby *et al.*, *J. Vet. Pharm. Therap.*, 2010,34:388-396. Quimby *et al.* *J. Vet. Intern. Med.* 2011;25: 985-989; Quimby *et al.*, *The Vet. J.*, 2013, 197 (3), 651-655.). La dosis oral típica de mirtazapina en gatos es de 1 a 5 mg por gato al día o cada dos días. El documento US 2013/274247 A1 desvela el uso veterinario de la mirtazapina como estimulante del apetito en gatos.

- 35 En los gatos, la mirtazapina se absorbe rápidamente tras la administración oral, apareciendo en el plasma en 1 hora y alcanzando una concentración plasmática máxima de aproximadamente 126 a 250 ng/ml 1 hora después de una dosis oral de 1,88 a 3,75 mg (Quimby *et al.*, *Vet Pharmacology Therapeutics*, 2010; 34:388-396). Por otra parte, a esta dosis, la semivida en plasma es de 9,2 a 15,9 horas. En los perros, 20 mg de mirtazapina administrados por vía oral producen una concentración plasmática máxima de 164 ng/ml a 1 hora con una semivida en plasma de 6,2 horas (Giorgi *et al.*, *Vet Journal*, 2012;192:239-241).

- 45 También se utilizan para estimular el apetito en perros y gatos los productos químicos diazepam, ciproheptadina y maropitant. Sin embargo, el diazepam es un potente sedante, y este efecto secundario puede limitar la dosis administrada. Adicionalmente, el diazepam debe administrarse por vía intravenosa y puede asociarse con una lipodosis hepática grave en gatos. La ciproheptadina también puede provocar sedación en los gatos o, a veces, puede provocar agitación paradójica y manía graves. Ninguno de estos compuestos ha sido objeto de un uso generalizado como medicamento orexigénico.

- 50 Una de las desventajas de tratar gatos y perros con mirtazapina es que el fármaco se administra por vía oral. Véase, por ejemplo, la publicación de patente PCT WO2013158130, según la cual se administraron comprimidos que contenían 1,88 mg de mirtazapina por vía oral para estimular el apetito en gatos con disfunción renal. La administración oral de fármacos a estos animales, sin embargo, puede ser difícil. Los gatos suelen resistirse a la administración oral y pueden lesionarse a sí mismos o a sus cuidadores. Adicionalmente, los gatos son muy sensibles al sabor de los medicamentos y pueden reaccionar enérgicamente a los agentes farmacológicos administrados por vía oral, a menudo con sialorrea y emesis. La dosificación a los perros por vía oral también suele ser difícil. El problema se ve agravado por el hecho de que estos animales ya no comen con normalidad, por lo que la dosificación oral puede ser incluso más difícil de lo habitual.

- 60 Algunas farmacias preparan una pomada de mirtazapina (véase, p. ej., Wedgewood Pharmacy) que se aplica en la piel de un gato en un intento de lograr la absorción transdérmica de cantidades terapéuticamente eficaces de mirtazapina en la circulación sistémica. Sin embargo, la absorción de dichas preparaciones compuestas es muy variable y puede dar lugar a niveles de fármaco no deseados, incluyendo niveles de concentración plasmática máxima que son demasiado altos y que el fármaco no permanece en la circulación a niveles terapéuticamente eficaces durante el período de tiempo deseado. El documento WO 2013/183407 A1 desvela la preparación de un parche transdérmico que contiene mirtazapina, un solubilizante tal como el crotamiton, N-metil-2-pirrolidona o alcohol oleílico y un ácido

orgánico. El gel transdérmico Twist-a-Dose de mirtazapina (Wedgewood Pet Rx) es un gel transdérmico que comprende mirtazapina para gatos que padecen anorexia/vómitos. El documento US 2005/074487 A1 desvela la preparación de un sistema de administración transdérmica que comprende mirtazapina como agente activo y un potenciador de la penetración que comprende un éster de ácido salicílico y PEG (con PM >300). El documento US 2013/317122 A1 desvela la administración tópica de mirtazapina utilizando un potenciador de la permeación básico.

Existe la necesidad de formulaciones farmacéuticas de mirtazapina que hagan que la administración a gatos y perros sea constante, segura, eficaz y práctica.

La presente divulgación proporciona métodos y formulaciones farmacéuticas del compuesto orexigénico mirtazapina para la estimulación del apetito en perros y gatos. El uso de estos métodos y formulaciones proporciona una estimulación del apetito, un aumento de peso y un control concomitante de la pérdida de peso que son superiores a los de los métodos utilizados actualmente al proporcionar una dosificación exacta, administración más eficiente del fármaco, farmacocinética y farmacodinámica mejoradas, administración más segura del fármaco y efectos farmacológicos más controlados y, por tanto, una mayor eficacia que la de los métodos y tratamientos utilizados en la actualidad. Lo importante es que los métodos y las formulaciones que se describen en el presente documento proporcionan una aplicación más conveniente de una formulación tópica de mirtazapina que puede absorberse por vía transdérmica y mantenerse a niveles terapéuticamente eficaces suficientes para tratar la anorexia y estimular de otro modo el apetito en perros y gatos, así como controlar la pérdida de peso en estos animales.

Sumario

La presente invención proporciona una formulación farmacéutica para usar en el tratamiento de la anorexia y/o el control de la pérdida de peso debidos a la edad o a enfermedades en perros y gatos, comprendiendo dicha formulación una dosis terapéuticamente eficaz de mirtazapina para administración tópica mediante absorción transdérmica, en donde dicha formulación comprende el 0,2-4 % en peso de mirtazapina, el 20-80 % en peso de polietilenglicoles, al menos el 25 % en peso de una mezcla de potenciadores de la penetración y solubilizantes, el 0,5-3 % de polidimetilsiloxano líquido y el 1-4 % en peso de polimetilsilsequioxano de almidón de tapioca (Dry Flo TS) u octenilsuccinato de almidón de aluminio (Dry Flo AF). La invención se define a través de las reivindicaciones adjuntas.

La presente divulgación también proporciona composiciones para usar en métodos para el tratamiento de la anorexia y para la estimulación del apetito, que provocan un aumento de peso y/o un control de la pérdida de peso, que comprenden la administración de mirtazapina a un perro o un gato. En una realización preferida, la administración es tópica.

La presente divulgación también proporciona formulaciones farmacéuticas para la administración tópica de mirtazapina a perros o gatos. Estas formulaciones incluyen, aunque no de forma limitativa, pomadas, cremas y pastas. En una realización preferida, la formulación es una pomada aplicada por vía tópica que mantiene la mirtazapina en solución en la formulación de modo que se pueda administrar por vía tópica una dosis terapéuticamente eficaz. En diferentes realizaciones, los métodos proporcionados en el presente documento se ponen en práctica de modo que la pomada administrada por vía tópica se aplica en un lugar del gato o del perro que impida la administración oral accidental de la formulación, es decir, la pomada se administra en o alrededor de la oreja o del cuello de un gato o un perro, donde es menos probable que el animal la ingiera. En las realizaciones preferidas, la pomada comprende de al menos el 0,2 % a aproximadamente el 4 % en peso (p/p) de mirtazapina (a efectos de los porcentajes p/p proporcionados en el presente documento, se supone el empleo de la sal de HCl en la formulación, aunque se puede utilizar cualquier forma farmacéuticamente aceptable), p. ej., del 2 % al 4 % p/p de mirtazapina, y al menos el 25 %, en peso, de mezclas de potenciadores de la penetración y solubilizantes. En algunas realizaciones preferidas, la formulación es una formulación ilustrada en los ejemplos que se presentan más adelante.

En diferentes realizaciones preferidas, la formulación se aplica en forma de una pomada en una cantidad que varía de 0,05 ml a 0,2 ml para el gato y de 0,05 ml a 2 ml para el perro (dado su mayor intervalo de tamaños) desde un dispositivo tal como, aunque no de forma limitativa, una jeringa (sin aguja), una pluma o un tubo (con punta roma adecuada para la aplicación de pomadas) que contiene de uno a aproximadamente 5 o más ml (pero normalmente 60 ml o menos) de una formulación de pomada de mirtazapina proporcionada en el presente documento. En algunas realizaciones, se aplica una formulación del 2 % p/p de mirtazapina a una dosis terapéuticamente eficaz de aproximadamente 0,1 ml en la piel de un animal, p. ej., un gato. En determinadas realizaciones, la formulación de mirtazapina se aplica a una dosis terapéuticamente eficaz en la oreja de un animal, p. ej., un gato. En determinadas realizaciones similares, la formulación de mirtazapina se aplica a una dosis terapéuticamente eficaz en la superficie anterior de la oreja (pabellón auricular) del animal, p. ej., un gato.

Las formulaciones ilustrativas proporcionadas en el presente documento incluyen las que contienen del 0,2 al 4 % p/p de mirtazapina (de 2 a 40 mg/ml), p. ej., el 2 % p/p de mirtazapina o el 4 % p/p de mirtazapina, que pueden proporcionar una dosis de mirtazapina en el intervalo de aproximadamente 0,05 mg/kg a 5,0 mg/kg, o de aproximadamente 0,05 mg/kg a 3,0 mg/kg, o de aproximadamente 0,5 mg/kg a 3,0 mg/kg, o de aproximadamente 1 mg/kg, o de aproximadamente 2 mg/kg, y niveles máximos en plasma sanguíneo en el intervalo de 10 ng/ml a 30 ng/ml (medidos en estudios de una sola dosis). En algunas realizaciones, las formulaciones proporcionadas en el presente documento

proporcionan un nivel máximo en plasma sanguíneo de mirtazapina en un intervalo de 10 ng/ml a 150 ng/ml, o de 10 ng/ml a 120 ng/ml, o de 10 ng/ml a 100 ng/ml, o de 10 ng/ml a 60 ng/ml, o de 10 ng/ml a 30 ng/ml. En algunas realizaciones, dichas formulaciones proporcionan una semivida típica de mirtazapina *in vivo* que puede ser de aproximadamente 20 a 32 horas, de modo que cada administración terapéuticamente eficaz logre un AUC (*Area Under the concentration-time Curve*, área bajo la curva de la concentración en el tiempo) en el intervalo de 250-1000 h*ng/ml, incluyendo, aunque no de forma limitativa, un AUC en el intervalo de 450-650 h*ng/ml (medido en estudios de una sola dosis). En algunas realizaciones, las formulaciones proporcionadas en el presente documento proporcionan un AUC en el intervalo de 300 a 1200 h*ng/ml en el período de 24 horas inmediatamente posterior a la aplicación de la formulación, o en el intervalo de 300 a 1000 h*ng/ml en el período de 24 horas inmediatamente posterior a la aplicación de la formulación. En diferentes realizaciones, la administración de una formulación proporcionada en el presente documento mantiene los niveles sanguíneos de mirtazapina en el intervalo de 10 a 30 ng/ml en el animal tratado durante al menos 12 horas (medido en estudios de una sola dosis) o a al menos 10 ng/ml durante al menos 6 horas durante el período de 24 horas inmediatamente posterior a la administración de la formulación, o en un intervalo de 10 ng/ml a 30 ng/ml durante al menos 6 a 12 horas durante el período de 24 horas inmediatamente posterior a la administración de la formulación.

Las pomadas descritas en el presente documento comprenden, en parte, productos químicos que potencian la absorción transdérmica de la mirtazapina a través de la piel. Las formulaciones preferidas incluyen hasta al menos aproximadamente el 25 %, en peso (p/p), de un potenciador de la penetración o solubilizante. En algunas realizaciones, el porcentaje es de al menos aproximadamente el 30 %. En algunas realizaciones, el porcentaje es de aproximadamente el 30,5 %. Las formulaciones de pomada y otras formulaciones de mirtazapina útiles en los métodos descritos en el presente documento pueden comprender uno o más agentes antioxidantes para mejorar la estabilidad de la mirtazapina. La presente divulgación también proporciona diferentes recipientes que contienen las pomadas u otras formulaciones de mirtazapina útiles en los métodos descritos en el presente documento. Dichos recipientes incluyen diferentes tubos, jeringas, botes y similares, y protegen a la formulación del aire, de la humedad y/o de la luz.

En un tercer aspecto, la presente divulgación proporciona métodos de aplicación de dichas formulaciones de pomada tópicas que tienen estas características de formulación especiales a perros o gatos para lograr una mayor absorción transdérmica. En otras realizaciones, los métodos proporcionados en el presente documento se pueden poner en práctica utilizando otras formulaciones, incluyendo otras pomadas, cremas, geles, pastas o soluciones, tales como las que proporcionan la liberación retardada del fármaco durante la absorción transdérmica y/o utilizan de otro modo la tecnología de formulación de fármacos transdérmicos de liberación retardada, es decir, de modo que la dosificación se pueda realizar con menor frecuencia (a intervalos más prolongados entre dosis), o esos métodos se pueden poner en práctica utilizando dispositivos tales como parches que potencien la absorción transdérmica. En las realizaciones preferidas, particularmente ventajosas utilizando las nuevas pomadas descritas en el presente documento, la formulación se aplica por vía tópica una vez al día durante uno o más días consecutivos, incluyendo durante al menos una semana, 2 semanas, un mes, un año, e incluso, en algunos ejemplos, durante el resto de la vida del animal.

En un cuarto aspecto, la presente divulgación proporciona un dispositivo para la administración de una formulación de mirtazapina semisólida, incluyendo las nuevas formulaciones de pomada descritas en el presente documento, estando dicho dispositivo diseñado para administrar un pequeño volumen de producto farmacéutico de manera constante y exacta. En una realización preferida, el dispositivo tiene la forma de una jeringa o una pluma que contiene al menos una y normalmente más de una, incluyendo, sin limitación, cinco, siete, diez, catorce, 20, 30 o más dosis diarias de mirtazapina. En diferentes realizaciones, el cuerpo de la jeringa o pluma puede contener de 1 ml a 10 ml, o de 1 ml a 50 ml, o incluso de 1 ml a 100 ml, tal como 60 ml, de una formulación de mirtazapina proporcionada en el presente documento. En algunas realizaciones, el cuerpo contiene de 5 ml a 6 ml de una formulación proporcionada en el presente documento, incluyendo, aunque no de forma limitativa, una pomada, tal como la pomada T, descrita en los ejemplos que figuran más adelante. En algunas realizaciones, el cuerpo de la jeringa o pluma contiene de 0,5-10 g de una formulación de mirtazapina. En algunas realizaciones, el cuerpo de la jeringa o pluma contiene de 3-7 g de una formulación de mirtazapina. En determinadas realizaciones similares, el cuerpo contiene 5-6 g de una formulación de mirtazapina o aproximadamente 5 g de dicha formulación.

En algunas realizaciones, el dispositivo utilizado para administrar una formulación descrita en el presente documento es una pluma cosmética, como ejemplo no limitativo, del tipo comercializado por Yiwu Tima Cosmetic Packaging Co., Ltd., como "envase cosmético de pluma con diseño de giro ascendente o clic". Otros formatos de dispositivo adecuados para la administración de una formulación descrita en el presente documento incluyen, sin limitación, los aplicadores en forma de pluma descritos en las patentes de EE.UU. n.º 8.292.529 y 8.540.124, así como el aplicador en forma de pluma que se puede utilizar para administrar la formulación tópica de mirtazapina que es comercializada con el nombre de "Twist-a-Dose" por Wedgewood Pharmacy.

Breve descripción de las figuras

La Figura 1 es un gráfico que muestra la concentración plasmática de mirtazapina a lo largo del tiempo tras una sola administración oral de una formulación oral de mirtazapina en comprimidos disponible en el mercado a cada uno de cuatro gatos sanos. Véase el Ejemplo 1.

La Figura 2 es un gráfico que muestra los gramos de comida consumidos a lo largo del tiempo tras una sola

administración oral de una formulación oral de mirtazapina en comprimidos disponible en el mercado a cada uno de cuatro gatos sanos, como se describe en el Ejemplo 1.

La Figura 3 es un gráfico que muestra los niveles plasmáticos de mirtazapina a lo largo del tiempo tras una sola administración tópica de una formulación de mirtazapina de pomada transdérmica compuesta disponible en el mercado a cada uno de cuatro gatos sanos, como se describe en el Ejemplo 2.

La Figura 4 es un gráfico que muestra los gramos de comida consumidos a lo largo del tiempo tras una sola administración tópica de una formulación de mirtazapina de pomada transdérmica compuesta disponible en el mercado a cada uno de cuatro gatos sanos, como se describe en el Ejemplo 2.

La Figura 5 es un gráfico que muestra los niveles plasmáticos de mirtazapina a lo largo del tiempo tras la administración tópica de una sola dosis de la Formulación L de pomada transdérmica a gatos sanos, como se describe en el Ejemplo 3A.

La Figura 6 es un gráfico que muestra los gramos de comida consumidos a lo largo del tiempo tras la administración tópica de una sola dosis de la Formulación L de pomada transdérmica a gatos sanos, como se describe en el Ejemplo 3A.

La Figura 7 es un gráfico que muestra los niveles sanguíneos de mirtazapina a lo largo del tiempo tras la administración tópica de una sola dosis de la Formulación H de pomada transdérmica a gatos sanos, como se describe en el Ejemplo 3.

La Figura 8 es un gráfico que muestra los gramos de comida consumidos a lo largo del tiempo tras la administración tópica de una sola dosis de la Formulación H de pomada transdérmica a gatos sanos, como se describe en el Ejemplo 3.

La Figura 9 es un gráfico que muestra la concentración plasmática (ng/ml) frente al perfil de tiempo (h) de la mirtazapina tras la aplicación tópica de pomada al 2 % (0,5 mg/kg/día) en el pabellón auricular del gato, una vez al día durante 13 días, como se describe en el Ejemplo 4.

La Figura 10 es un gráfico que muestra la concentración plasmática (ng/ml) frente al perfil de tiempo (h) de la mirtazapina tras la aplicación tópica de pomada al 4 % (1,0 mg/kg/día) en el pabellón auricular del gato, una vez al día durante 13 días, como se describe en el Ejemplo 4.

La Figura 11 es un gráfico que muestra el cambio porcentual de peso a lo largo del tiempo para gatos en el campo tratados con placebo (líneas continuas) o formulación de mirtazapina (líneas de puntos), como se describe en el Ejemplo 5. Cada línea representa un gato tratado individualmente.

Descripción detallada

La presente divulgación proporciona una formulación farmacéutica de mirtazapina que es una pomada destinada a la administración tópica. Este aspecto de la divulgación surgió, en parte, a raíz de la superación de desafíos sustanciales en la administración de mirtazapina a un gato o un perro por vía tópica con el fin de facilitar la administración y potenciar la eficacia terapéutica. Estos desafíos incluían las limitaciones de solubilidad y las incompatibilidades entre bases impuestas por la mirtazapina, que tiene que estar en solución para una absorción transdérmica eficaz. Esto requería una pomada para una administración óptima, ya que una crema se compone de al menos dos fases inmiscibles, y para mantener la mirtazapina en solución, se prefiere un producto más soluble. Una solución u otra formulación líquida correría el riesgo de derramarse y correrse, dependiendo del lugar de la aplicación, pero siendo claramente subóptima para un animal con pelo como la mayoría de los gatos y perros. La presente divulgación proporciona nuevas formulaciones de pomada de mirtazapina que tienen una viscosidad suficientemente alta para permanecer en su sitio tras la aplicación tópica y administrar dosis terapéuticamente eficaces por vía transdérmica. Para facilitar la descripción de la invención y una mejor apreciación de sus ventajas, se proporcionan las siguientes definiciones.

Definiciones

A menos que se defina lo contrario más adelante, todos los términos y las expresiones técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado entendido comúnmente por un experto habitual en la materia a la cual pertenece la presente divulgación.

Los términos "un", "una", "el" y "la", y los referentes similares como se utilizan en el presente documento, se refieren tanto al singular como al plural, a menos que se indique lo contrario en el presente documento o el contexto lo contradiga claramente.

El término "aproximadamente" como se utiliza en el presente documento se refiere a 1/10 más o menos el valor o intervalo de valores establecido, pero no pretende limitar ningún valor o intervalo de valores solo a esta definición más amplia. Por ejemplo, un valor de "aproximadamente el 30 %" significa un valor entre el 27 % y el 33 %. Cada valor o intervalo de valores precedido por el término "aproximadamente" también pretende abarcar la realización del valor absoluto o intervalo de valores establecido. La enumeración de intervalos de valores en el presente documento tiene por objeto simplemente servir como método abreviado para hacer referencia de manera individual a cada valor separado que se encuentre incluido dentro del intervalo, salvo que se indique lo contrario en el presente documento, y cada valor separado se incorpora a la memoria descriptiva como si se enumerara de manera individual en el presente documento.

La expresión "agente formador de volumen" se refiere a un excipiente adecuado para usar en una formulación

farmacéutica que es inerte, y simplemente proporciona al producto más masa de la que tendría de otra manera. Los agentes formadores de volumen adecuados para usar en las formulaciones farmacéuticas de la divulgación incluyen, sin limitación, polietilenglicol (PEG), tal como PEG 400 y PEG 3350.

- 5 El término "crema" se refiere a un tipo de emulsión que comprende al menos dos fases líquidas inmiscibles, una dispersa en forma de gotas o nanogotas dentro de la otra. Por lo general, las cremas están destinadas a la aplicación externa en la piel o las membranas mucosas.

- 10 El término "pomada" se refiere a una formulación farmacéutica que es una preparación semisólida destinada a la aplicación externa en la piel o las membranas mucosas, y son composiciones derivadas de cuatro "bases de pomada", que son bases de hidrocarburos, bases de absorción, bases que se eliminan en agua y bases hidrosolubles. El Manual Veterinario de Merck define la "pomada" como una preparación semisólida, grasa, que contiene fármaco disuelto o disperso. Las bases de las pomadas incluyen hidrocarburos, aceites vegetales, siliconas, bases de absorción constituidas por una mezcla de hidrocarburos y lanolina, bases emulsionantes constituidas por una mezcla de
15 hidrocarburos y un agente emulsionante, y bases hidrosolubles. Las bases de las pomadas influyen en la biodisponibilidad de los fármacos tópicos por (i) sus propiedades oclusivas que hidratan el estrato córneo, que pueden potenciar el flujo del fármaco a través de la piel; y (ii) sus propiedades que afectan a la disolución del fármaco dentro de la pomada y la partición del fármaco desde la pomada hasta la piel.

- 20 El término "pasta" se refiere a una formulación farmacéutica que es una preparación semisólida de consistencia rígida destinada a la aplicación externa en la piel, la cavidad oral o las membranas mucosas.

- 25 La expresión "potenciador de la penetración" se refiere a un excipiente adecuado para usar en una formulación farmacéutica descrita en el presente documento, tal como, aunque no de forma limitativa, una pomada, que facilita la absorción de un fármaco en la piel. Los potenciadores de la penetración adecuados para usar en las formulaciones farmacéuticas descritas en el presente documento incluyen, aunque no de forma limitativa, éter monoetílico de dietilenglicol (DGME) y glicéridos caprílicos/cápricos de PEG-8 (Labrasol®).

- 30 La expresión "formulación farmacéutica" se refiere a una composición destinada a un uso terapéutico que es segura y eficaz para usar previsto. Una formulación segura y eficaz para un tipo de uso, tal como la aplicación tópica, puede que, en algunas realizaciones, no sea segura para otro tipo de uso, tal como la administración IV. Por tanto, como se utiliza en el presente documento, "formulación farmacéutica para administración tópica", por ejemplo, excluye cualquier tipo de formulación farmacéutica que no sea segura o eficaz para el uso previsto.

- 35 El término "conservante" se refiere a un excipiente adecuado para usar en una formulación farmacéutica descrita en el presente documento, tal como, aunque no de forma limitativa, una pomada, que funciona para mantener el fármaco en un estado físico deseado. Un conservante puede tener propiedades antimicrobianas o antioxidantes, o puede servir de otro modo para proteger el fármaco, p. ej., de la exposición a la luz o al aire. El hidroxitolueno butilado (BHT) es un ejemplo no limitativo de un conservante adecuado en las formulaciones de pomada descritas en el presente
40 documento.

- 45 El término "solubilizante" se refiere a un excipiente adecuado para usar en una formulación farmacéutica descrita en el presente documento, tal como una pomada, que facilita la disolución de un fármaco en otra sustancia. Los solubilizantes adecuados para usar en las formulaciones farmacéuticas descritas en el presente documento incluyen, aunque no de forma limitativa, DGME, Labrasol® y alcohol oleílico.

El término "solución" se refiere a una preparación líquida homogénea que contiene una o más sustancias químicas disueltas en uno o una mezcla de disolventes miscibles.

- 50 La expresión "agente dispersante" se refiere a un excipiente adecuado para usar en una formulación farmacéutica descrita en el presente documento, tal como una pomada, que facilita la dispersión o absorción de una sustancia con o en otra, es decir, un agente dispersante puede facilitar la disolución de una sustancia en otra y/o la distribución de cualquier componente de una formulación entre cualquier otro componente/s y/o la aplicación de una pomada en la piel. Los agentes dispersantes adecuados para usar en las formulaciones farmacéuticas descritas en el presente
55 documento incluyen, sin limitación, silicio y derivados del silicio, tales como polidimetilsiloxano líquido (silicona líquida Q7-9120 20 CST), octenilsuccinato de almidón de aluminio (Dry Flo®) y PEG son ejemplos de agentes dispersantes.

- 60 Determinados compuestos pueden tener más de una de las propiedades definidas anteriormente. Como un ejemplo no limitativo, el PEG tiene las propiedades tanto de un agente formador de volumen como de un agente dispersante. En otro ejemplo no limitativo, DGME y Labrasol® pueden servir como potenciadores de la penetración y solubilizantes. En determinadas realizaciones, puede ser ventajoso utilizar un componente de formulación que tenga más de una de las propiedades deseadas para la formulación para reducir el coste global y la complejidad de la formulación mientras se conservan las propiedades de formulación deseadas.

- 65 La expresión "dosis terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de un fármaco (un "Ingrediente Farmacéutico Activo" o "IFA") que se administra simultánea o contemporáneamente en una administración (en algunas realizaciones,

se pueden administrar varias formas de dosis unitarias, es decir, pastillas, comprimidos, cápsulas o inyecciones, en una sola administración) para lograr el resultado terapéutico deseado, incluso si se administran varias administraciones a lo largo del tiempo en el curso de la terapia.

- 5 En algunas realizaciones, el compuesto estimulante del apetito mirtazapina está presente en una formulación farmacéutica para ser administrada a un perro o un gato para estimular el apetito y provocar aumento de peso, para tratar la anorexia o controlar la pérdida de peso. La mirtazapina puede administrarse por todas las vías de administración médicamente aceptables, incluyendo, aunque no de forma limitativa, la vía tópica, vía oral, vía intravenosa, vía intraperitoneal, vía subcutánea, vía intramuscular o vía rectal. En determinadas realizaciones, la mirtazapina se aplica por vía tópica, tal como en forma de pomada.

La dosis terapéuticamente eficaz para la práctica de los métodos proporcionados en el presente documento está en el intervalo de 0,05 mg a 5 mg de mirtazapina/por kg de peso del animal (mg/kg) por dosis, o de 0,05 a 3 mg/kg por dosis, o de 0,05 a 2 mg/kg por dosis, o de 0,5 a 3 mg/kg por dosis, o de 0,5 a 2 mg/kg por dosis. Normalmente, la dosis terapéuticamente eficaz se administra una vez al día y la administración diaria continúa durante varios días o más, pero los tratamientos de un solo día pueden ser eficaces en algunos animales para algunos fines. Generalmente, sin embargo, el tratamiento continuará en días consecutivos durante varios días a una semana, varias semanas, un mes, varios meses, o incluso el resto de la vida del animal. En gatos (o perros o cualquier otro animal), la dosis puede ajustarse según el peso del animal que se vaya a tratar. Expresadas en dichos términos, las dosis ilustrativas terapéuticamente eficaces incluyen aquellas en el intervalo de dosis de 0,05 a 2 mg/kg por dosis diaria administrada una vez al día. Como alternativa, una dosis terapéuticamente eficaz de acuerdo con la divulgación puede expresarse como una dosis por animal, tal como de 0,1 a 5,0 mg por dosis por gato o de 0,5 a 50 mg por dosis por perro. La dosis terapéuticamente eficaz normalmente se administra una vez al día, pero se puede administrar cada dos días o una vez a la semana o con otras frecuencias que dependen de la formulación seleccionada y del uso previsto. En algunas realizaciones, la formulación utilizada en el método se aplica por vía tópica con la mirtazapina absorbida en gran parte por vía transdérmica, y proporciona niveles máximos en plasma sanguíneo en el intervalo de 10 a 30 ng/ml y una semivida de al menos 12 horas o más, p. ej., 15-24 horas. En otra realización, la administración tópica con una formulación de pomada descrita en el presente documento se continúa durante 2, 3, 5, 7 o más días consecutivos, incluyendo durante una, 2, 3, 4 o más semanas, incluyendo durante una, 2, 3, 4, 5, 6 o más meses.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona una formulación farmacéutica que es una pomada, crema y pasta u otra forma semisólida adecuada que se pueda aplicar en la piel de un perro o gato para permitir la ingestión oral de la formulación cuando el animal se lama para limpiar el lugar de aplicación. En las realizaciones preferidas, sin embargo, la formulación es una pomada u otra forma semisólida adecuada que se aplica en la piel del animal en un lugar que el animal no puede lamerse ni alcanzar para consumir la dosis por vía oral: en esta realización de los métodos proporcionados en el presente documento, el fármaco se absorbe por vía transdérmica en el torrente sanguíneo del animal. En algunas realizaciones, la formulación se aplica en el pabellón auricular, tal como el pabellón auricular anterior.

Por tanto, en algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona una formulación farmacéutica que es una pomada u otra forma semisólida adecuada que se puede aplicar en la piel de un perro o gato para proporcionar la absorción transdérmica de la mirtazapina a través de la piel y en la circulación sistémica. Las formulaciones preferidas de la divulgación incluyen al menos aproximadamente el 25 %, en peso, de una mezcla de potenciadores de la penetración/solubilizantes, incluyendo, sin limitación, las formulaciones descritas en los ejemplos que se presentan más adelante. Las formulaciones adecuadas generalmente incluyen, además del 25-35 % p/p de potenciador de la penetración/solubilizante, el 4-6 % de agente dispersante; el 50-70 % de agente formador de volumen; del 0,2 al 4 % en peso de ingrediente farmacéutico activo (hemihidrato de mirtazapina o cantidad equivalente de otra sal, tal como HCl de mirtazapina); y un antioxidante (menos del 1 %, normalmente menos del 0,1 %).

Los ejemplos que se presentan más adelante muestran formulaciones de pomada preferidas. Las pomadas ilustradas específicamente en los ejemplos y las descripciones más genéricas de las mismas del presente documento son el resultado de los descubrimientos realizados para superar los desafíos de solubilidad propuestos al incluir mirtazapina en una pomada a una concentración que podría proporcionar una dosis terapéuticamente eficaz en una cantidad y forma convenientemente administradas, y seleccionar entre excipientes conocidos combinaciones particulares que proporcionen resultados especialmente beneficiosos. Los excipientes ilustrativos no limitativos de las formulaciones de pomada son potenciadores de la penetración, solubilizantes, agentes formadores de volumen y agentes dispersantes.

En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica es una pomada u otra forma sólida o semisólida con características de liberación prolongada que permiten una liberación y absorción más lentas que una formulación de liberación inmediata, y permite la dosificación a intervalos más largos, por ejemplo, una vez al día o una vez a la semana.

En otras realizaciones, sin embargo, la formulación farmacéutica utilizada en un método descrito en el presente documento es una formulación de liberación inmediata para uso tópico, tal como las formulaciones G, H y T, descritas en los ejemplos que figuran más adelante. Estas formulaciones son pomadas que se aplican para que la mirtazapina

se absorba por vía transdérmica en el sistema circulatorio del animal diana, normalmente un gato o un perro, donde los niveles plasmáticos máximos están en el intervalo de 10 ng/ml a 30 ng/ml y la semivida de la mirtazapina es de al menos 12 y más normalmente de aproximadamente 22 horas o más, medida en condiciones de prueba utilizando dosis únicas similares a las empleadas en los ejemplos que figuran más adelante. En algunas realizaciones, una formulación proporcionada en el presente documento proporciona niveles máximos en plasma sanguíneo de mirtazapina en un intervalo de 10 ng/ml a 150 ng/ml, o de 10 ng/ml a 120 ng/ml, o de 10 ng/ml a 100 ng/ml, o de 10 ng/ml a 60 ng/ml, o de 10 ng/ml a 30 ng/ml. En algunas realizaciones, una formulación proporcionada en el presente documento proporciona niveles en plasma sanguíneo de mirtazapina de al menos 10 ng/ml durante al menos 6 horas durante el período de 24 horas inmediatamente posterior a la aplicación de la formulación en el pabellón auricular, o en un intervalo de 10 ng/ml a 30 ng/ml durante al menos 6 a 12 horas durante el período de 24 horas inmediatamente posterior a la aplicación de la pomada en la piel. Dichas formulaciones permiten concentraciones plasmáticas y tisulares inferiores del producto químico durante un período de tiempo más largo que las que se pueden lograr con otras formulaciones, tales como una formulación de dosificación oral. Dichas formulaciones también tienen las ventajas descritas en el presente documento de una mejor capacidad de administración al animal.

Las concentraciones plasmáticas muy elevadas (superiores a aproximadamente 50 ng/ml) se asocian con efectos adversos de la mirtazapina en gatos, incluyendo los cambios de comportamiento y la hiperactividad; por lo tanto, las formulaciones de pomada absorbidas por vía transdérmica descritas en el presente documento, que presentan concentraciones máximas generalmente inferiores y mantienen niveles terapéuticamente eficaces en el animal diana durante períodos más prolongados, en relación con las formulaciones orales, representan un avance significativo frente a ellas.

En algunas realizaciones, la formulación puede ser de tal naturaleza que se seque sobre la piel. En algunas de dichas realizaciones, la formulación puede ser una formulación de secado rápido de modo que la mirtazapina tópica no se pueda lamer ni retirar de la superficie de la piel por frotamiento poco después de la aplicación.

En algunas realizaciones, las pomadas administradas por vía tópica y otras formulaciones aplicadas por vía tópica útiles en los métodos descritos en el presente documento proporcionan absorción transdérmica durante un período de tiempo relativamente prolongado (tal como al menos de 6 a 8 horas o más, p. ej., 12 horas o más, incluyendo hasta 22 horas o más).

Como alternativa, en algunas realizaciones, el objetivo puede lograrse con otras formulaciones aplicadas por vía tópica. Por ejemplo, dichas formulaciones pueden contener micropartículas de varios tipos para retrasar la liberación de mirtazapina de la formulación y/o mejorar su absorción a través de la piel y/o en el sistema vascular. Las micropartículas pueden comprender polímeros orgánicos, polisacáridos, nanogotas de aceite en agua u otros compuestos y vehículos para efectuar la difusión lenta de la mirtazapina en la piel.

En diferentes realizaciones, la presente divulgación proporciona una formulación farmacéutica que es una pomada que contiene un potenciador de la penetración, tal como un tensioactivo o disolvente, u otro agente que mejore la absorción transdérmica y que se pueda aplicar en la piel, y un solubilizante no acuoso para garantizar que la mirtazapina esté en solución en la preparación, siendo la mirtazapina insoluble en agua. En diferentes realizaciones, se incorpora un conservante, incluyendo, aunque no de forma limitativa, un compuesto antioxidante, a la pomada. En diferentes formulaciones, se incluye un antioxidante para estabilizar la mirtazapina frente a la oxidación; el BHT es un antioxidante adecuado para este fin, por ejemplo y sin limitación. Otros antioxidantes adecuados incluyen, sin limitación, BHA (hidroxi-anisol butílico).

En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica para aplicación tópica, tal como una pomada, crema o pasta, se proporciona en un recipiente hermético y resistente a la humedad para evitar que la formulación entre en contacto accidental con el aire o la humedad. En algunas realizaciones, la formulación se proporciona en un recipiente que es de color ámbar o negro u opaco para evitar que la luz afecte a la estabilidad de la mirtazapina. En algunas realizaciones, algunas o todas las etapas de fabricación utilizadas para preparar la formulación farmacéutica se llevan a cabo en ausencia de aire (p. ej., bajo nitrógeno) para evitar la degradación del fármaco.

En diferentes realizaciones, la composición de la pomada tiene un olor que no es desagradable para los gatos, ya que, en este sentido, incluso un irritante leve hará que el gato se resista rápidamente (lo sensibilice) a la aplicación de la pomada. En realizaciones preferidas para utilizar con felinos, la pomada es inodora. En diferentes realizaciones de este tipo, la formulación no comprende etanol. De forma similar, las pomadas preferidas para felinos utilizan excipientes seleccionados por no ser irritantes, es decir, no inflamatorios, porque el pabellón auricular del gato, el sitio de aplicación del felino en muchas realizaciones, está muy vascularizado con piel muy fina. La inflamación en esa zona no solo podría sensibilizar al gato a la aplicación del fármaco, sino que, lo que es incluso más grave, podría provocar una alteración no deseada de las propiedades de absorción, evitando la administración de niveles terapéuticamente eficaces, y pudiendo dar lugar a mayores niveles no deseados.

En algunas realizaciones, la formulación de mirtazapina comprende el 20-80 %, o 20-70 %, o 30-80 %, o 30-70 %, o 40-80 %, o 40-70 %, o 50-80 %, o 50-70 % de polietilenglicoles. En algunas realizaciones, los polietilenglicoles incluyen uno o más de entre polietilenglicol 400, polietilenglicol 3350, polietilenglicol 4000, polietilenglicol 2000 o

polietilenglicol 6000. En algunas realizaciones, los polietilenglicoles incluyen polietilenglicol 400. En algunas realizaciones, los polietilenglicoles incluyen polietilenglicol 3350. En algunas realizaciones, los polietilenglicoles incluyen polietilenglicol 400 y polietilenglicol 3350. En algunas realizaciones, la formulación de mirtazapina comprende el 20-60 % de polietilenglicol 400 y el 10-50 % de polietilenglicol 3350. En algunas realizaciones, la formulación de mirtazapina comprende el 30-50 % de polietilenglicol 400 y el 10-30 % de polietilenglicol 3350. En algunas realizaciones, la formulación de mirtazapina comprende el 30-45 % de polietilenglicol 400 y el 20-25 % de polietilenglicol 3350.

En algunas realizaciones, la formulación de mirtazapina comprende el 15-25 % de éter monoetílico de dietilenglicol (DGME). En algunas realizaciones, la formulación de mirtazapina comprende el 5-10 % de glicéridos caprílicos/cápricos de PEG-8. En algunas realizaciones, la formulación de mirtazapina comprende el 3-8 % de alcohol oleílico. En algunas realizaciones, la formulación de mirtazapina comprende el 0,5-3 % de polidimetilsiloxano líquido. En algunas realizaciones, la formulación de mirtazapina comprende el 1-4 % de polimetilsilsequioxano de almidón de tapioca (Dry Flo TS).

En algunas realizaciones, la formulación de mirtazapina no comprende etanol. En algunas realizaciones, la formulación de mirtazapina no comprende hidroxipropilcelulosa.

En algunas realizaciones, la pomada, crema o pasta de mirtazapina para aplicación tópica está contenida en un dispositivo aplicador para permitir pequeños incrementos (p. ej., 0,1, 0,2 o 0,5 ml) de producto que se dispensará cuando el usuario active el dispositivo. Los incrementos de producto dispensado varían de 0,05 a 0,3 ml, tal como 0,1 ml, para uso en gatos, y de 0,1 a 2,0 ml, tal como 0,5 ml, para uso en perros, y el dispositivo permite una dosificación exacta y constante, que puede ser importante para evitar efectos adversos secundarios a concentraciones plasmáticas elevadas, al menos para algunos animales. Dichos dispositivos se conocen en la técnica para usar con otros fármacos, particularmente con pomadas para aplicación tópica en seres humanos o animales, pero no se han utilizado previamente para administrar mirtazapina a animales de acuerdo con los métodos descritos en el presente documento. Se puede utilizar el aplicador "Twist-a-Dose" applicator of Wedgewood Pharmacy (<http://www.wedgewoodpetrx.com/items/methimazole-prednisolone-twist-a-dose-transdermal-gel.html>).

Adicionalmente, dichos dispositivos, u otros dispositivos destinados a administrar solo una cantidad determinada de pomada o de otra formulación, tienen la ventaja de una dosificación más exacta y de limitar el contacto no deseado con el fármaco (es decir, el que podría deberse a la dispensación de demasiado fármaco, por ejemplo, de modo que el veterinario u otro aplicador, así como el animal, tuviera un contacto excesivo) y, en general, simplifican el uso de la administración.

En otras realizaciones, sin embargo, se emplean dispositivos más simples pronto y fácilmente en los métodos proporcionados en el presente documento. Por ejemplo, la presente divulgación proporciona recipientes que comprenden un tubo de aluminio con una punta de aluminio ahusada para controlar la dosificación. En algunas realizaciones, este o un producto similar se acondiciona en una caja de cartón con el prospecto del producto. En esas y otras realizaciones, el recipiente normalmente está etiquetado con la información del producto, incluyendo las instrucciones de uso.

En diferentes realizaciones, el tratamiento de acuerdo con esta divulgación aumentará el apetito medido por un aumento en el consumo de comida en un período de tiempo dado, o por el aumento de peso o el control de la pérdida de peso del animal. Se proporcionan métodos de control de la pérdida de peso, por ejemplo, para animales (tales como perros y gatos) que están perdiendo peso debido a la edad, a una enfermedad y similares. El control de la pérdida de peso en dichos animales incluye, por ejemplo, ralentizar la pérdida de peso, detener la pérdida de peso (de modo que se alcance un peso constante) e invertir la pérdida de peso. Dicho aumento de peso o control de la pérdida de peso mejorará la calidad de vida y la longevidad del animal.

Ejemplos

Ejemplo 1. Demostración de la eficacia terapéutica de la mirtazapina oral para la estimulación del apetito en gatos.

Se preparó una porción medida de un comprimido comercial de 45 mg (Remeron®) de mirtazapina cortando y pesando, y se administró por vía oral a cuatro gatos adultos a una dosis de 0,5 mg/kg. En esta demostración, se tomaron muestras de sangre venosa a intervalos medidos para cuantificar la cantidad de mirtazapina en el plasma. Se midieron el consumo de comida y la actividad. Los gatos permanecieron activos y no demostraron efectos adversos por el tratamiento. Las concentraciones plasmáticas de mirtazapina tras la administración oral se resumen en la *Figura 1*. Las concentraciones plasmáticas máximas de mirtazapina estuvieron en el intervalo de 50 a 150 ng/ml (media de 131), la concentración máxima se produjo entre 1 y 2 horas después de la dosificación, la exposición total al fármaco medida como área bajo la curva ("AUC") fue de 250 a 750 (media de 507) h*ng/ml, y la semivida fue de 10 horas. El consumo de comida durante el estudio se determinó por el peso de la comida consumida y se muestra en la *Figura 2*.

Ejemplo 2. Demostración de la eficacia terapéutica variable de una formulación combinada tópica (transdérmica) de mirtazapina disponible en el mercado para la estimulación del apetito en gatos.

Se aplicó una cantidad medida de una pomada de mirtazapina compuesta disponible en el mercado (Wedgewood Pharmacy) para administrar una dosis de 0,5 mg/kg sobre la piel de la superficie interna (anterior) de la oreja (pabellón auricular) de cuatro gatos, utilizando el aplicador y las instrucciones del fabricante (disponibles en forma de video en www.youtube.com/watch?v=1R6CE5-WKQo).

Se frotó la pomada sobre la superficie del pabellón auricular. Se tomaron muestras de sangre venosa a intervalos medidos para cuantificar la cantidad de mirtazapina en el plasma. Se midieron el consumo de comida y la actividad. Los gatos permanecieron activos y no demostraron efectos adversos por el tratamiento. Las concentraciones plasmáticas de mirtazapina tras la administración tópica se resumen en la *Figura 3*. Las concentraciones plasmáticas máximas de mirtazapina estuvieron en el intervalo de 10 a 50 ng/ml (media de 30 ng/ml), la concentración máxima se produjo entre 1 y 12 horas después de la administración, la exposición total al fármaco (AUC) fue de 100 a 500 (media 285) h*ng/ml, y la semivida fue de 15 horas. Como se muestra en la *Figura 3*, las concentraciones plasmáticas de mirtazapina fueron variables. El consumo de comida no cambió o aumentó moderadamente, y fue bastante variable entre los gatos tratados, como se muestra en la *Figura 4*. Aunque la formulación compuesta comercial produce concentraciones máximas por debajo de las asociadas con la toxicidad, la variabilidad en las concentraciones plasmáticas y el consumo de comida indican una absorción transdérmica incompleta que haría que la dosificación con esta formulación fuera inexacta. Los expertos en la materia apreciarán que la exposición al fármaco para esta formulación transdérmica compuesta, medida por el AUC, es solo aproximadamente la mitad de la obtenida utilizando la dosificación del comprimido oral, como se describe en el Ejemplo 1 anterior. *Figura 4*.

Ejemplo 3. Demostración de la eficacia terapéutica utilizando pomadas para administración tópica (transdérmica) para estimular el apetito en gatos.

Se prepararon conjuntos de excipientes para pomadas que se cree que son compatibles con los presentes objetivos y se evaluó su rendimiento en determinados métodos proporcionados en el presente documento. Se evaluaron varias formulaciones.

La prueba *in vivo* de las formulaciones normalmente implicó la aplicación de una cantidad medida de la formulación de prueba de pomada para administrar una dosis de 1,0 mg/kg en la piel de la superficie interna (anterior) de la oreja (pabellón auricular) del animal. Salvo que se indique lo contrario, se probaron cuatro gatos para cada formulación. Se frotó con la mano la cantidad indicada de pomada transdérmica sobre la superficie del pabellón auricular. El fármaco se absorbió a través de la piel hacia la circulación sistémica. Se tomaron muestras de sangre venosa a intervalos medidos para cuantificar la concentración de mirtazapina en el plasma del animal. También se midieron el apetito y la actividad en los animales tratados. En todas las pruebas cuyos resultados se presentan en el presente documento, los gatos estaban activos y no demostraron efectos adversos aparentes por el tratamiento.

A. Evaluación de la Formulación I (referencia)

Los siguientes datos muestran una prueba de la Formulación L de acuerdo con el protocolo anterior. Los siguientes resultados mostraron que la Formulación L tuvo características de rendimiento inadecuadas. La Formulación L tiene la composición que se muestra en la siguiente tabla:

Tabla 1: Composición de la Formulación L

Nombre del ingrediente	% (peso)	Función
Mirtazapina, USP	4 %	IFA
Alcohol, de 200 grados, USP	63,8 %	Disolvente, Solubilizante, Potenciador de la penetración
Hidroxipropilcelulosa, NF	1,7 %	Modificadores reológicos
Éter monoetilico de dietilenglicol (DGME), NF/EP	19 %	Potenciador de la penetración; Solubilizante
Glicéridos caprílicos/cápricos de PEG-8 (Labrasol®), NF	6,5 %	Potenciador de la penetración; Solubilizante
Alcohol oleílico, NF	5 %	Solubilizante

Las concentraciones plasmáticas medidas de mirtazapina tras la dosificación tópica con la Formulación L se muestran en la *Figura 5*. Las concentraciones plasmáticas fueron inferiores a las observadas con otras formulaciones, tal como, por ejemplo, con la Formulación H (véase más adelante), o con la dosificación oral descrita anteriormente (*Figura 1*), y son notablemente más variables que cualquiera.

Para la Formulación L de prueba, las concentraciones plasmáticas máximas de mirtazapina estuvieron en el intervalo de 5 a 75 ng/ml (media de 25 ng/ml), la concentración máxima se produjo entre 1 y 12 horas después de la administración, la exposición total al fármaco medida como el área bajo la curva (AUC) es de 75 a 750 (media 280)

h*ng/ml, y la semivida no se pudo calcular debido a la extrema variabilidad. El apetito se aumentó según lo manifestado por un mayor consumo de comida como se muestra en la Figura 6. La Formulación L da lugar a una exposición total al fármaco marcadamente variable e indeseablemente inferior a otras formulaciones del presente documento, tales como la Formulación H, demostrando la superioridad de las otras formulaciones frente a la Formulación L. Estos datos muestran claramente que algunas formulaciones transdérmicas son más eficaces que otras para proporcionar una dosificación transdérmica eficaz de la mirtazapina.

B. Evaluación de otras formulaciones transdérmicas

Se evaluaron otras formulaciones de pomada para la administración transdérmica de mirtazapina. En resumen, las otras formulaciones se prepararon generalmente de la siguiente manera (las etapas específicas descritas son para la siguiente Formulación T). Se prepara una "Fase de PEG" mediante las siguientes etapas: se colocan PEG 400 NF y PEG 3350 NF en un vaso de precipitados de 1500 ml y se mezclan con una cuchilla convencional bajo nitrógeno, y se calientan hasta 60-70 °C, y se sigue mezclando bajo nitrógeno hasta que la mezcla se ve uniforme a simple vista. A continuación, con mezclado continuo bajo nitrógeno, se deja enfriar la mezcla hasta 40-50 °C, momento en el que se sigue mezclando bajo nitrógeno y en ese intervalo de temperaturas hasta la adición de la "Fase activa", que se prepara de la siguiente manera. En un vaso de precipitados de 600 ml, se añaden éter monoetílico de dietilenglicol NF, glicéridos caprílicos-cápricos de PEG-8 NF y alcohol oleílico NF, y se comienza a mezclar bajo nitrógeno con una cuchilla convencional. Se sigue mezclando bajo nitrógeno hasta que la mezcla se ve uniforme a simple vista, momento en el que se sigue mezclando bajo nitrógeno mientras se añade hidroxitolueno butilado NF y se mezcla hasta que se ve disuelto a simple vista. Con mezclado continuo bajo nitrógeno, se añade mirtazapina USP y se mezcla hasta que se ve disuelta a simple vista. Se mezcla la fase activa resultante con la fase de PEG para formar una pomada.

Tras la aplicación de una pomada preparada como se ha descrito en general anteriormente en el pabellón auricular de un animal al nivel de dosis deseado, se tomaron muestras de plasma normalmente durante 144 horas para cuantificar las concentraciones de mirtazapina. Se midieron el apetito y la actividad en cada animal tratado. En todas las pruebas cuyos resultados se presentan en el presente documento, los gatos tratados estaban activos y no demostraron efectos adversos aparentes por el tratamiento.

Una nueva forma de pomada de mirtazapina con características de rendimiento mejoradas se denomina en el presente documento "Formulación H", que se prepara generalmente como se ha descrito anteriormente y que contiene los ingredientes enumerados en la siguiente Tabla 2.

Tabla 2: Composición de la Formulación H

Nombre del ingrediente	% (peso)	Función
Mirtazapina, USP	4,00 %	IFA
Polietilenglicol 400, NF/EP	40,00 %	Agente formador de volumen
Polietilenglicol 3350, NF/EP	20,00 %	Agente formador de volumen
Lactato de alcoholes C12-15, USP	1,50 %	Agente dispersante
Éter monoetílico de dietilenglicol (DGME), NF/EP	19,00 %	Potenciador de la penetración; Solubilizante
Glicéridos caprílicos/cápricos de PEG-8 (Labrasol®), NF	6,50 %	Potenciador de la penetración; Solubilizante
Alcohol oleílico, NF	5,00 %	Solubilizante
Polidimetilsiloxano líquido (silicona líquida Q7-9120 20 CST), USP	1,50 %	Agente dispersante
Octenilsuccinato de almidón de aluminio (Dry Flo AF)	2,50 %	Agente dispersante

Otra formulación de pomada que contiene menos mirtazapina (el 2 % en lugar del 4 %) es la Formulación G, que tiene la siguiente composición expuesta en la Tabla 3.

Tabla 3: Composición de la Formulación G

Nombre del ingrediente	% (peso)	Función
Mirtazapina, USP	2,00 %	IFA
Polietilenglicol 400, NF/EP	40,00 %	Agente formador de volumen

(continuación)

Nombre del ingrediente	% (peso)	Función
Polietilenglicol 3350, NF/EP	20,00 %	Agente formador de volumen
Lactato de alcoholes C12-15, USP	3,50 %	Agente dispersante
Éter monoetílico de dietilenglicol (DGME), NF/EP	19,00 %	Potenciador de la penetración; Solubilizante
Glicéridos caprílicos/cápricos de PEG-8 (Labrasol®), NF	6,50 %	Potenciador de la penetración; Solubilizante
Alcohol oleílico, NF	5,00 %	Solubilizante
Polidimetilsiloxano líquido (silicona líquida Q7-9120 20 CST), USP	1,50 %	Agente dispersante
Octenilsuccinato de almidón de aluminio (Dry Flo AF)	2,50 %	Agente dispersante

Otra formulación de pomada para la administración transdérmica de mirtazapina es la Formulación T, que contiene el 2 % de mirtazapina y el antioxidante hidroxitolueno butilado (BHT) para prevenir la oxidación de la mirtazapina (la Formulación G puede degradarse con el tiempo, según lo controlado en estudios de estabilidad (realizados a 25 °C y 40 °C durante 3 meses)). Adicionalmente, la Formulación T no tiene lactato de alcoholes C12-15. En la siguiente Tabla 4, se contrastan las formulaciones T y H.

Tabla 4: Composición de las Formulaciones H y T

Fórmula T con 4 % de principio activo			Fórmula T con 2 % de principio activo		
Nombre del ingrediente	% en peso	Función	Nombre del ingrediente	% en peso	Función
Mirtazapina, USP	4,00	IFA	Mirtazapina, USP	2,00	IFA
Polietilenglicol 400, NF/EP	40,00	Agente formador de volumen	Polietilenglicol 400, NF/EP	42,01	Agente formador de volumen
Polietilenglicol 3350, NF/EP	20,00	Agente formador de volumen	Polietilenglicol 3350, NF/EP	21,48	Agente formador de volumen
Lactato de alcoholes C12-15, USP	1,50	Agente dispersante	-	-	-
Éter monoetílico de dietilenglicol (DGME), NF/EP	19,00	Potenciador de la penetración; Solubilizante	Éter monoetílico de dietilenglicol (DGME), NF/EP	19,00	Potenciador de la penetración; Solubilizante
Glicéridos caprílicos/cápricos de PEG-8 (Labrasol®), NF	6,50	Potenciador de la penetración; Solubilizante	Glicéridos caprílicos/cápricos de PEG-8 (Labrasol®), NF	6,50	Potenciador de la penetración; Solubilizante
Alcohol oleílico, USP	5,00	Solubilizante	Alcohol oleílico, USP	5,00	Solubilizante
Polidimetilsiloxano líquido (silicona líquida Q7-9120 20 CST), USP	1,50	Agente dispersante	Polidimetilsiloxano líquido (silicona líquida Q7-9120 20 CST), USP	1,50	Agente dispersante
Octenilsuccinato de almidón de aluminio (Dry Flo AF) o polimetilsilsequioxano de almidón de tapioca Dry Flo TS	2,50	Agente dispersante	Octenilsuccinato de almidón de aluminio (Dry Flo AF) o polimetilsilsequioxano de almidón de tapioca Dry Flo TS	2,50	Agente dispersante
-	-	-	Hidroxitolueno butilado (BHT), USP	0,01	Antioxidante
Total = 100 %			Total = 100 %		

Se probó la Formulación H con Dry Flo AF en gatos utilizando una cantidad medida de la Formulación H de pomada (Tabla 2) para administrar una dosis de 1,0 mg/kg a través de la aplicación sobre la piel de la superficie interna (anterior) de la oreja (pabellón auricular) de cuatro gatos, siguiendo el protocolo establecido anteriormente. Las concentraciones plasmáticas de mirtazapina tras la dosificación tópica con la Formulación H de prueba se resumen en la Figura 7. Las concentraciones plasmáticas máximas de mirtazapina utilizando la Formulación H estuvieron en el intervalo de 10 a 30 ng/ml (media de 22 ng/ml), la concentración máxima se produjo entre 1 y 24 horas después de la administración, la exposición total al fármaco medida como área bajo la curva (AUC) fue de 250 a 750 (media de 573) h*ng/ml, y la semivida fue de aproximadamente 22 horas. Es importante destacar que la velocidad de absorción y la velocidad de aclaramiento del fármaco fueron más lentas que las de la dosificación de la formulación oral y la formulación tópica compuesta comercial. Las concentraciones plasmáticas fueron más sostenidas entre los gatos que con la formulación compuesta disponible en el mercado. Las concentraciones máximas estaban por debajo de las asociadas con la toxicidad. Estos atributos combinados hacen que esta formulación sea ideal para una dosis una vez al día y para una absorción más constante desde la piel. El apetito se aumentó de manera constante según lo manifestado por un mayor consumo de comida como se muestra en la Figura 8.

Por tanto, la Formulación H es ilustrativa de una formulación de mirtazapina adecuada para la aplicación tópica. El volumen de material aplicado puede estar entre 0,05 y 0,3 ml por aplicación, por ejemplo y sin limitación. La concentración de mirtazapina en la formulación puede variar de aproximadamente 2 a aproximadamente 40 mg/ml, por ejemplo y sin limitación.

Ejemplo 4. Demostración de la eficacia terapéutica de la pomada de mirtazapina para la estimulación del apetito y el aumento de peso en gatos.

Para el Estudio A, se distribuyeron al azar veinte gatos de laboratorio sanos a una pomada de placebo (4 gatos), pomada de Formulación G (2 %) o pomada de Formulación H (4 %) con Dry-Flo AF, y se dosificaron por vía tópica en el pabellón auricular durante 14 días. La dosis fue de 0,5 o 1,0 mg/kg aplicada una vez al día (8 gatos por grupo de dosis). Para el Estudio B, se distribuyeron al azar veinte gatos de laboratorio sanos a ninguna pomada (4 gatos) o Formulación T con pomada Dry-Flo TS (2 %), y se dosificaron por vía tópica en el pabellón auricular durante 14 días. La dosis fue de 0,5 o 2,0 mg/kg aplicada una vez al día (8 gatos por grupo de dosis). Los gatos del Estudio B llevaban collares isabelinos para evitar la absorción oral de la pomada.

Se midieron el peso corporal, el consumo diario de comida y las concentraciones plasmáticas de mirtazapina, y los resultados se muestran en la Tabla 5. Los niveles plasmáticos de mirtazapina muestran una acumulación moderada de fármaco como se predijo a partir del modelo farmacocinético, y fueron sostenidos y predecibles entre los gatos a los que se les administraron las formulaciones. (Figuras 9 y 10). El apetito, medido por el consumo diario de comida, aumentó durante los 14 días de dosificación. Se observó un aumento de peso y tendencias de ingesta de comida en la mayoría de los gatos que recibieron pomada de mirtazapina, pero no se observaron dichos cambios en los gatos que recibieron placebo (Tabla 5). No se observaron reacciones adversas. Ambas Formulaciones G y H proporcionaron estas tendencias deseables.

En la Tabla 5, se muestran los resultados farmacocinéticos de la dosificación de 14 días. En el Estudio A, los gatos no llevaban collares que impidieran la absorción oral de la pomada. En el Estudio B, los gatos llevaban collares isabelinos para prevenir la absorción oral. Los resultados muestran parámetros farmacocinéticos similares en los dos estudios, demostrando que la mirtazapina se absorbe por vía transdérmica cuando se utiliza la formulación de pomada descrita en el presente documento.

Tabla 5. Parámetros farmacocinéticos tras varias dosis de pomada de mirtazapina tópica^a

	Estudio A Tópica		Estudio B Tópica con collar isabelino	
Cono de pomada.	4 %	2 %	2 %	2 %
Dosis (mg/kg)	1,0	0,5	0,5	2,0
C _{máx} (ng/ml)	87	26	40	98
T _{máx} (h)	2	5	2	3
T _{1/2} (h)	32	22	21	28
AUC _{0-t} (h*ng/ml)	1446	556	614	1870
AUC ₀₋₂₄ (h*ng/ml)	875	358	400	1000
AUC _{0-∞} (h*ng/ml)	1489	577	647	2045

(continuación)

	Estudio A Tópica		Estudio B Tópica con collar isabelino	
Excremento (ng/ml)	37	15	16	47
↑ Ingesta de comida	++	++	-	++
↑ Peso corporal	++	++	++	++
^a Los valores son la media de ocho gatos				

Ejemplo 5. Demostración de la eficacia terapéutica de la mirtazapina para estimular el aumento de peso en gatos.

- 5 Se distribuyeron aleatoriamente gatos adultos propiedad de un cliente con una puntuación de estado corporal subóptima y antecedentes de pérdida de peso a la Formulación T con Dry-Flo TS o una pomada de placebo idéntica a la Formulación T con Dry-Flo TS, excepto por la ausencia de fármaco activo. La dosis fue de 2,0 mg/kg aplicada una vez al día en el pabellón auricular. Se realizó un seguimiento a los gatos durante 4 semanas, con las mediciones de peso tomadas el día 1, a las dos semanas y a las cuatro semanas. La comparación principal fue el aumento de peso.
- 10 Como se muestra en la Figura 11, los gatos tratados con mirtazapina mostraron un mayor porcentaje de aumento de peso en comparación con los gatos tratados con placebo. En el punto de tiempo de la semana 2, el cambio porcentual en el peso corporal desde el momento basal en los gatos tratados con placebo fue de -1,65 (n = 11), frente a +3,25 (n = 13) en los gatos tratados con mirtazapina ($p = 0,0042$). En el punto de tiempo de la semana 4, el cambio porcentual en el peso corporal desde el momento basal en los gatos tratados con placebo fue de +1,44 (n = 11), frente a +3,39 (n = 11) en los gatos tratados con mirtazapina ($p = 0,1361$). Los gatos de placebo que experimentaron una pérdida de peso considerable en la semana 2 fueron eliminados del estudio, lo que explica la respuesta aparentemente mejorada en los gatos tratados con placebo en el punto de tiempo de la semana 4 en relación con los puntos de tiempo anteriores.

Ejemplo 6. Envase con pomada de mirtazapina.

- Un recipiente no limitativo, ilustrativo, adecuado para usar con una pomada proporcionada en el presente documento es un tubo de aluminio con una punta de aluminio ahusada que tiene un extremo abierto. Un experto habitual en la materia apreciará que es posible varias configuraciones simples (por ejemplo, tapón de rosca, tapa abatible, etc.), la
- 25 realización escogida para una aplicación particular puede variar. Una consideración es el tamaño del orificio del que se extruirá la pomada. Para un orificio de 1,27 mm con una pomada típica proporcionada en el presente documento, una dosis medida en forma de cinta de una longitud de 31,75 mm (1,25 pulgadas) produjo aproximadamente 0,04 g de material, e incluso una longitud de cinta del doble de esa cantidad (63,5 mm [2,5 pulgadas]) puede no ser suficiente para algunas aplicaciones terapéuticas. Para muchas aplicaciones terapéuticas, puede ser deseable utilizar un tubo con un orificio mayor, p. ej., uno que administre, en una cinta de 31,75-38,1 mm (1,25-1,5 pulgadas) de longitud, una
- 30 media de aproximadamente 0,09-0,1 ml. Un orificio ilustrativo no limitativo tiene un diámetro de 1,6-2 mm, o de aproximadamente 1,8 mm.

- Si bien un tubo de aluminio con una punta abierta ahusada puede ser algo menos protector del fármaco que otros tipos de recipientes simples, los datos de estabilidad de una formulación prototipo (Formulación O, que es sustancialmente similar a la Formulación T, pero que contiene lactato de alcoholes C12-15; Tabla 6) muestran que la presencia de un antioxidante tal como, aunque no de forma limitativa, BHT, es suficiente para proporcionar una formulación adecuada.

40 Tabla 6: Formulación O

Fórmula O con 2 % de principio activo		
Nombre del ingrediente	% en peso	Función
Mirtazapina, USP	2,00	IFA
Polietilenglicol 400, NF/EP	40,00	Agente formador de volumen
Polietilenglicol 3350, NF/EP	20,00	Agente formador de volumen
Lactato de alcoholes C12-15, USP	3,49	Agente dispersante

(continuación)

Fórmula O con 2 % de principio activo		
Nombre del ingrediente	% en peso	Función
Éter monoetílico de dietilenglicol (DGME), NF/EP	19,00	Potenciador de la penetración; Solubilizante
Glicéridos caprílicos/cápricos de PEG-8 (Labrasol®), NF	6,50	Potenciador de la penetración; Solubilizante
Alcohol oleílico, USP	5,00	Solubilizante
Polidimetilsiloxano líquido (silicona líquida Q7-9120 20 CST), USP	1,50	Agente dispersante
Octenilsuccinato de almidón de aluminio (Dry Flo AF) o polimetilsilsequioxano de almidón de tapioca Dry Flo TS	2,50	Agente dispersante
Hidroxitolueno butilado (BHT), USP	0,01	Antioxidante
Total = 100 %		

- 5 También se proporcionan formulaciones con un período de caducidad más prolongado mediante la inclusión de varios aditivos y opciones de envases de acuerdo con la presente divulgación, incluyendo (i) varios recipientes sellables, que incluyen, aunque no de forma limitativa, aquellos con tapas de rosca y aplicadores sellados de un solo uso, recipientes con bolsa de nitrógeno y similares, así como (ii) mediante cambios en la formulación, aumento de antioxidantes o antioxidantes más potentes, por ejemplo. La fabricación de la pomada también se puede realizar protegida con una atmósfera de nitrógeno para evitar la degradación de la mirtazapina.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación farmacéutica para usar en el tratamiento de la anorexia y/o el control de la pérdida de peso debidos a la edad o a enfermedades en perros y gatos, comprendiendo dicha formulación una dosis terapéuticamente eficaz de mirtazapina para administración tópica mediante absorción transdérmica, en donde dicha formulación comprende el 0,2-4 % en peso de mirtazapina, el 20-80 % en peso de polietilenglicoles, al menos el 25 % en peso de una mezcla de potenciadores de la penetración y solubilizantes, el 0,5-3 % de polidimetilsiloxano líquido y el 1-4 % en peso de polimetilsilsequioxano de almidón de tapioca (Dry Flo TS) u octenilsuccinato de almidón de aluminio (Dry Flo AF).
2. La formulación farmacéutica para el uso de la reivindicación 1, en donde dicha formulación es una pomada.
3. La formulación farmacéutica para el uso de la reivindicación 1 o de la reivindicación 2, que se selecciona del grupo que consiste en:
 - (a) Formulación G que comprende mirtazapina al 2 % en peso, polietilenglicol 400 al 40 % en peso, polietilenglicol 3350 al 20 % en peso, lactato de alcoholes C12-15 al 3,5 % en peso, éter monoetílico de dietilenglicol (DGME) al 19 % en peso, glicéridos caprílicos/cápricos de PEG-8 al 6,50 % en peso, alcohol oleílico al 5 % en peso, polidimetilsiloxano líquido al 1,5 % en peso y octenilsuccinato de almidón de aluminio (Dry Flo AF) al 2,5 % en peso,
 - (b) Formulación H que tiene incorporado Dry-Flo AF que comprende mirtazapina al 4 % en peso, polietilenglicol 400 al 40 % en peso, polietilenglicol 3350 al 20 % en peso, lactato de alcoholes C12-15 al 1,5 % en peso, éter monoetílico de dietilenglicol (DGME) al 19 % en peso, glicéridos caprílicos/cápricos de PEG-8 al 6,5 % en peso, alcohol oleílico al 5 % en peso, polidimetilsiloxano líquido al 1,5 % en peso, octenilsuccinato de almidón de aluminio (Dry-Flo AF) al 2,5 % en peso,
 - (c) Formulación H que tiene incorporado Dry-Flo TS que comprende mirtazapina al 4 % en peso, polietilenglicol 400 al 40 % en peso, polietilenglicol 3350 al 20 % en peso, lactato de alcoholes C12-15 al 1,5 % en peso, éter monoetílico de dietilenglicol (DGME) al 19 % en peso, glicéridos caprílicos/cápricos de PEG-8 al 6,5 % en peso, alcohol oleílico al 5 % en peso, polidimetilsiloxano líquido al 1,5 % en peso, polimetilsilsequioxano de almidón de tapioca (Dry-Flo TS) al 2,5 % en peso,
 - (d) Formulación O que comprende mirtazapina al 2 % en peso, polietilenglicol 400 al 40 % en peso, polietilenglicol 3350 al 20 % en peso, lactato de alcoholes C12-15 al 3,49 % en peso, éter monoetílico de dietilenglicol (DGME) al 19 % en peso, glicéridos caprílicos/cápricos de PEG-8 al 6,5 % en peso, alcohol oleílico al 5 % en peso, polidimetilsiloxano líquido al 1,5 % en peso, octenilsuccinato de almidón de aluminio (Dry-Flo AF) o polimetilsilsequioxano de almidón de tapioca (Dry-Flo TS) al 2,50 % en peso e hidroxitolueno butilado al 0,01 % en peso,
 - (e) Formulación T que tiene incorporado Dry-Flo AF que comprende mirtazapina al 2 % en peso, polietilenglicol 400 al 42,01 % en peso, polietilenglicol 3350 al 21,48 % en peso, éter monoetílico de dietilenglicol (DGME) al 19 % en peso, glicéridos caprílicos/cápricos de PEG-8 al 6,5 % en peso, alcohol oleílico al 5 % en peso, polidimetilsiloxano líquido al 1,5 % en peso, octenilsuccinato de almidón de aluminio (Dry-Flo AF) al 2,5 % en peso e hidroxitolueno butilado al 0,01 % en peso, y
 - (f) Formulación T que tiene incorporado Dry-Flo TS que comprende mirtazapina al 2 % en peso, polietilenglicol 400 al 42,01 % en peso, polietilenglicol 3350 al 21,48 % en peso, éter monoetílico de dietilenglicol (DGME) al 19 % en peso, glicéridos caprílicos/cápricos de PEG-8 al 6,5 % en peso, alcohol oleílico al 5 % en peso, polidimetilsiloxano líquido al 1,5 % en peso, polimetilsilsequioxano de almidón de tapioca (Dry-Flo TS) al 2,5 % en peso e hidroxitolueno butilado al 0,01 % en peso.
4. La formulación farmacéutica para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la formulación se proporciona en un recipiente que protege la formulación de la humedad, del aire y/o de la luz, y en donde el recipiente es un dispositivo capaz de dispensar un volumen de producto farmacéutico en un intervalo de entre 0,05 y 2,0 ml de forma repetida y constante mediante la activación del dispositivo por parte de un usuario.
5. Una pomada para usar en el tratamiento de la anorexia y/o el control de la pérdida de peso debidos a la edad o a enfermedades en un perro o un gato, que comprende una dosis terapéuticamente eficaz de mirtazapina para administración tópica mediante absorción transdérmica sobre la piel del perro o del gato, en donde la formulación comprende el 0,2-4 % en peso de mirtazapina, el 20-80 % en peso de polietilenglicoles, al menos el 25 % en peso de una mezcla de potenciadores de la penetración y/o solubilizantes, el 0,5-3 % de polidimetilsiloxano líquido, el 1-4 % en peso de polimetilsilsequioxano de almidón de tapioca (Dry Flo TS) u octenilsuccinato de almidón de aluminio (Dry Flo AF).
6. La pomada para el uso de la reivindicación 5, que es para administrar mirtazapina en una sola dosis diaria en el intervalo de 0,05 a 2 mg/kg de peso del perro o del gato.
7. La pomada para el uso de la reivindicación 5 o de la reivindicación 6, en donde la pomada es para la aplicación en un volumen de 0,05 a 2,0 ml por dosis.
8. La pomada para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, en donde la pomada es para administrar

una dosis de entre 0,2 y 5 mg por gato, o de entre 0,5 y 50 mg por perro.

9. La pomada para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8, en donde la pomada es para la aplicación en el pabellón auricular.

5

10. La pomada para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 9, en donde la pomada se selecciona del grupo que consiste en:

10 (a) Formulación G que comprende mirtazapina al 2 % en peso, polietilenglicol 400 al 40 % en peso, polietilenglicol 3350 al 20 % en peso, lactato de alcoholes C12-15 al 3,5 % en peso, éter monoetílico de dietilenglicol (DGME) al 19 % en peso, glicéridos caprílicos/cápricos de PEG-8 al 6,5 % en peso, alcohol oleílico al 5 % en peso, polidimetilsiloxano líquido al 1,5 % en peso y octenilsuccinato de almidón de aluminio (Dry Flo AF) al 2,5 % en peso,

15 (b) Formulación H que tiene incorporado Dry-Flo AF que comprende mirtazapina al 4 % en peso, polietilenglicol 400 al 40 % en peso, polietilenglicol 3350 al 20 % en peso, lactato de alcoholes C12-15 al 1,5 % en peso, éter monoetílico de dietilenglicol (DGME) al 19 % en peso, glicéridos caprílicos/cápricos de PEG-8 al 6,5 % en peso, alcohol oleílico al 5 % en peso, polidimetilsiloxano líquido al 1,5 % en peso, octenilsuccinato de almidón de aluminio (Dry-Flo AF) al 2,5 % en peso,

20 (c) Formulación H que tiene incorporado Dry-Flo TS que comprende mirtazapina al 4 % en peso, polietilenglicol 400 al 40 % en peso, polietilenglicol 3350 al 20 % en peso, lactato de alcoholes C12-15 al 1,5 % en peso, éter monoetílico de dietilenglicol (DGME) al 19 % en peso, glicéridos caprílicos/cápricos de PEG-8 al 6,5 % en peso, alcohol oleílico al 5 % en peso, polidimetilsiloxano líquido al 1,5 % en peso, polimetilsilsequioxano de almidón de tapioca (Dry-Flo TS) al 2,5 % en peso,

25 (d) Formulación O que comprende mirtazapina al 2 % en peso, polietilenglicol 400 al 40 % en peso, polietilenglicol 3350 al 20 % en peso, lactato de alcoholes C12-15 al 3,49 % en peso, éter monoetílico de dietilenglicol (DGME) al 19 % en peso, glicéridos caprílicos/cápricos de PEG-8 al 6,5 % en peso, alcohol oleílico al 5 % en peso, polidimetilsiloxano líquido al 1,5 % en peso, octenilsuccinato de almidón de aluminio (Dry-Flo AF) o polimetilsilsequioxano de almidón de tapioca (Dry-Flo TS) al 2,5 % en peso e hidroxitolueno butilado al 0,01 % en peso,

30 (e) Formulación T que tiene incorporado Dry-Flo AF que comprende mirtazapina al 2 % en peso, polietilenglicol 400 al 42,01 % en peso, polietilenglicol 3350 al 21,48 % en peso, éter monoetílico de dietilenglicol (DGME) al 19 % en peso, glicéridos caprílicos/cápricos de PEG-8 al 6,5 % en peso, alcohol oleílico al 5 % en peso, polidimetilsiloxano líquido al 1,5 % en peso, octenilsuccinato de almidón de aluminio (Dry-Flo AF) al 2,5 % en peso e hidroxitolueno butilado al 0,01 % en peso, y

35 (f) Formulación T que tiene incorporado Dry-Flo TS que comprende mirtazapina al 2 % en peso, polietilenglicol 400 al 42,01 % en peso, polietilenglicol 3350 al 21,48 % en peso, éter monoetílico de dietilenglicol (DGME) al 19 % en peso, glicéridos caprílicos/cápricos de PEG-8 al 6,5 % en peso, alcohol oleílico al 5 % en peso, polidimetilsiloxano líquido al 1,5 % en peso, polimetilsilsequioxano de almidón de tapioca (Dry-Flo TS) al 2,5 % en peso e hidroxitolueno butilado al 0,01 % en peso.

40

11. La formulación farmacéutica para el uso de la reivindicación 1 o de la reivindicación 2, en donde la formulación comprende el 20-70 %, o 30-80 %, o 30-70 %, o 40-80 %, o 40-70 %, o 50-80 %, o 50-70 % de polietilenglicoles, en donde los polietilenglicoles incluyen uno o más de entre polietilenglicol 400, polietilenglicol 3350, polietilenglicol 4000, polietilenglicol 2000 o polietilenglicol 6000.

45

12. La formulación farmacéutica para el uso de la reivindicación 11, en donde la formulación comprende el 30-45 % de polietilenglicol 400 y el 20-25 % de polietilenglicol 3350, el 15-25 % de éter monoetílico de dietilenglicol (DGME), el 5-10 % de glicéridos caprílicos/cápricos de PEG-8, el 3-8 % de alcohol oleílico, el 0,5-3 % de polidimetilsiloxano líquido y el 1-4 % de polimetilsilsequioxano de almidón de tapioca (Dry Flo TS).

50

13. La formulación farmacéutica para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, en donde la formulación no comprende etanol ni hidroxipropilcelulosa.

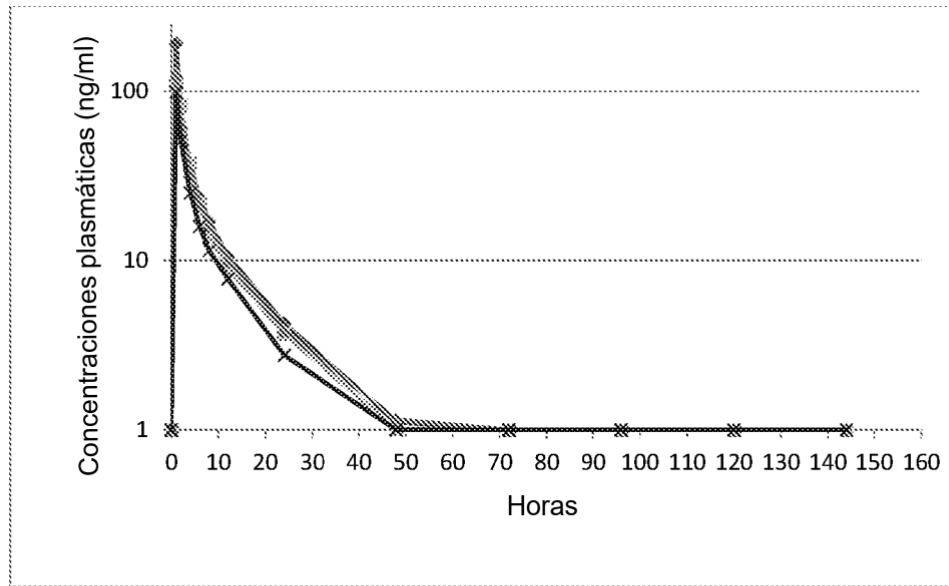


FIG. 1

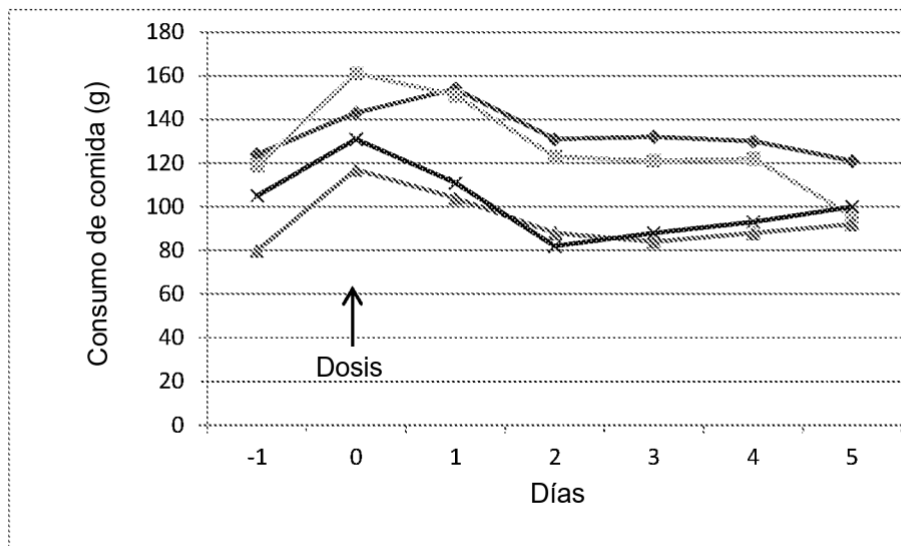


FIG. 2

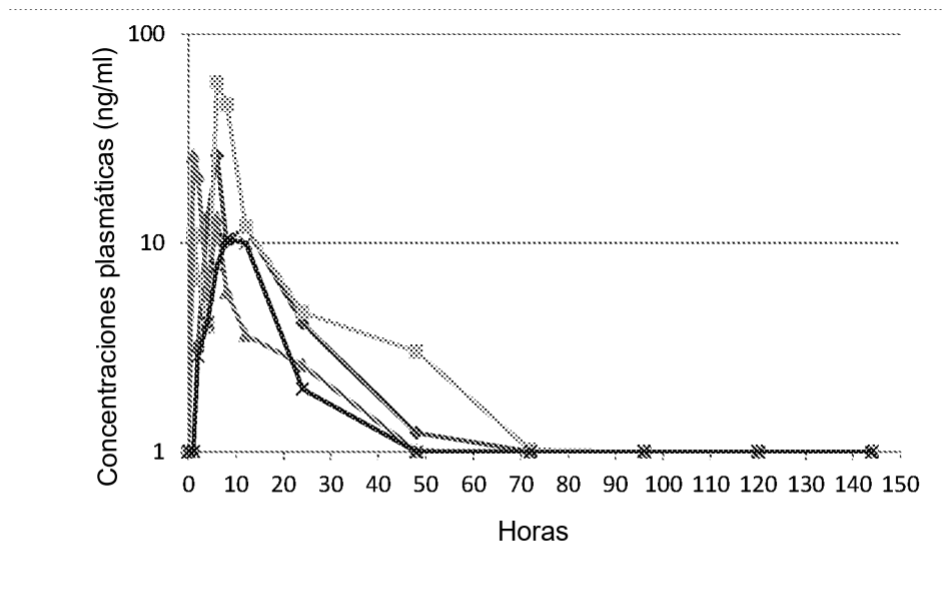


FIG. 3

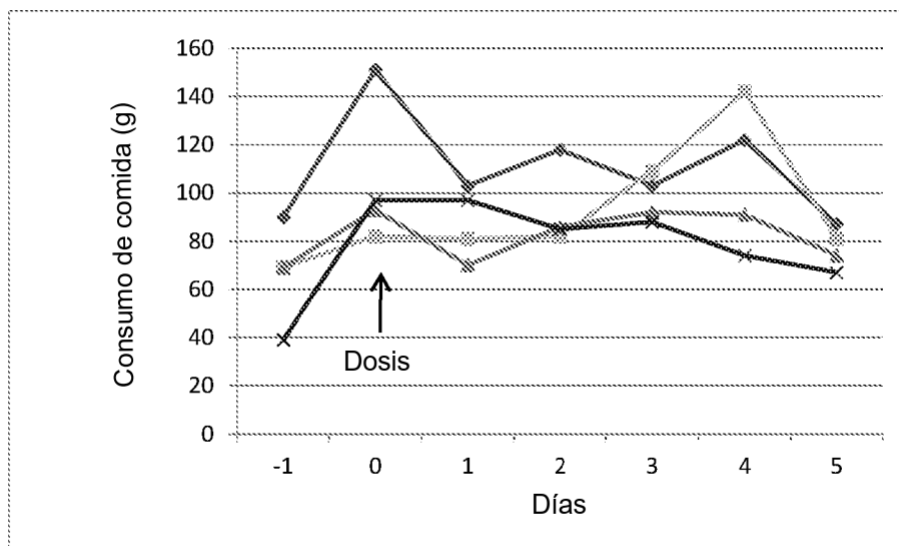


FIG. 4

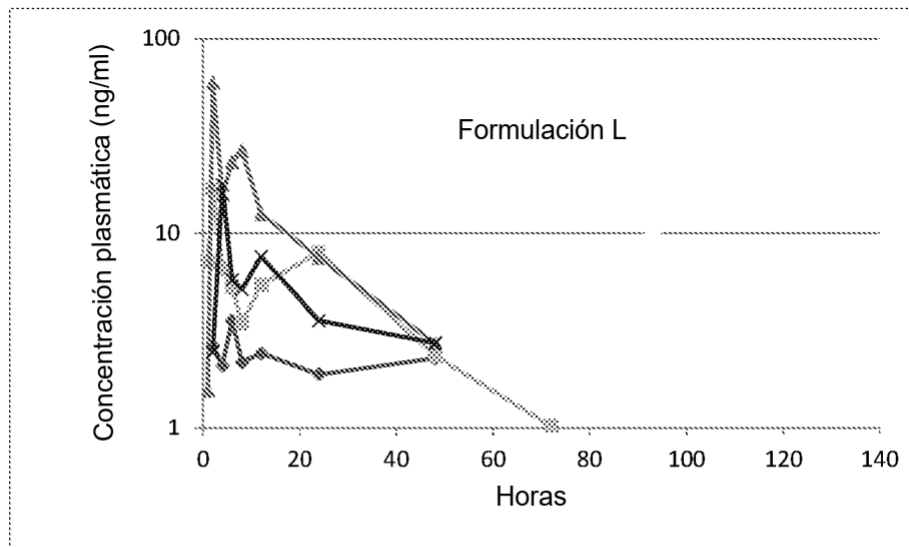


FIG. 5

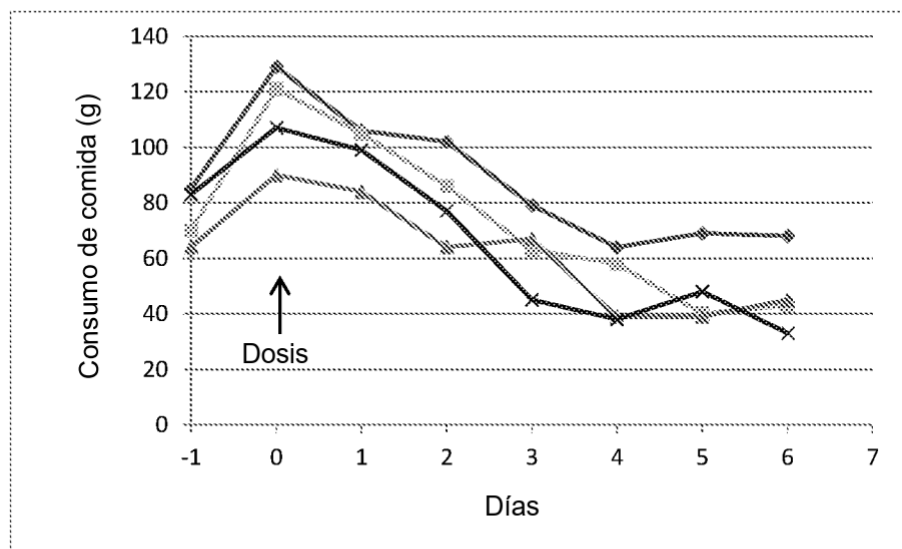


FIG. 6

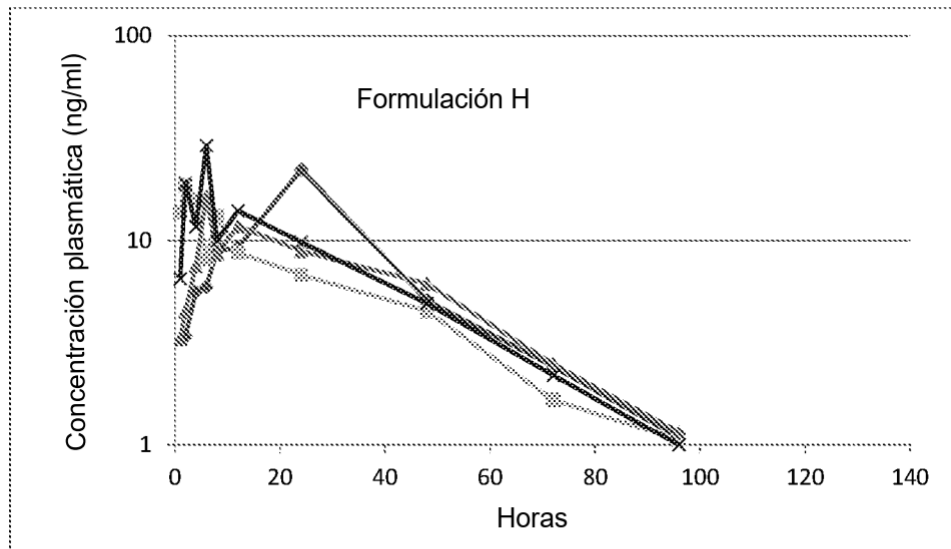


FIG. 7

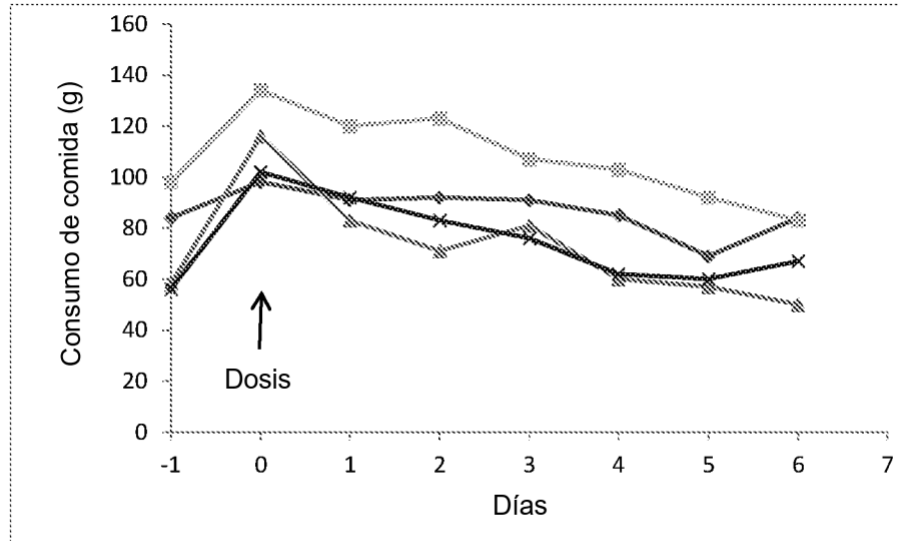


FIG. 8

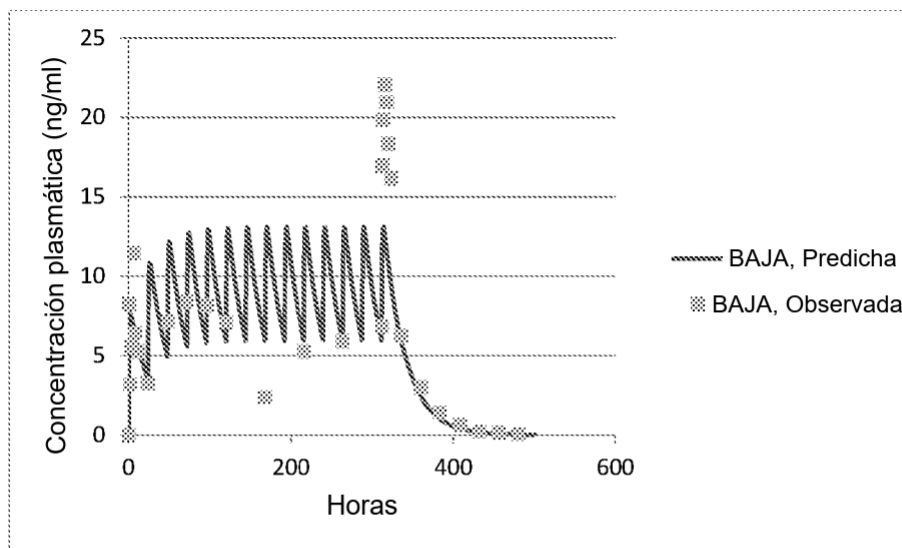


FIG. 9

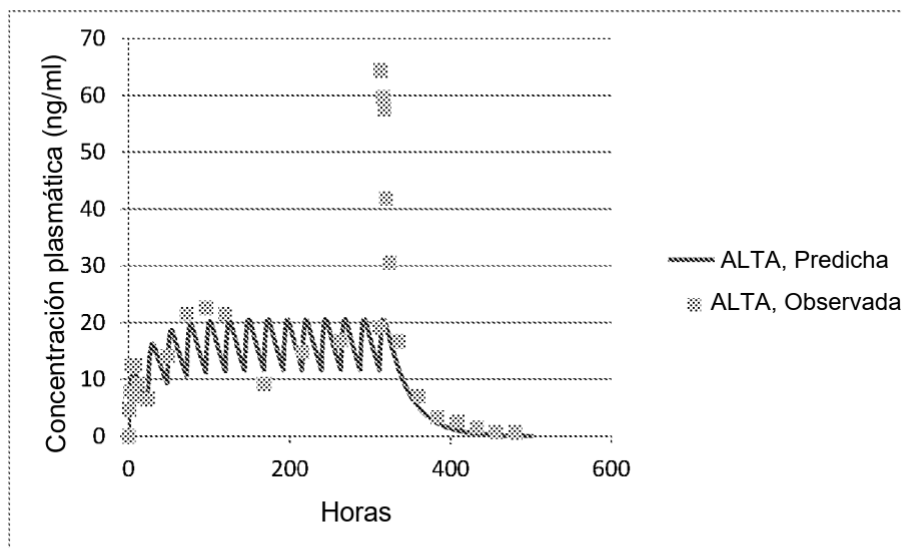


FIG. 10

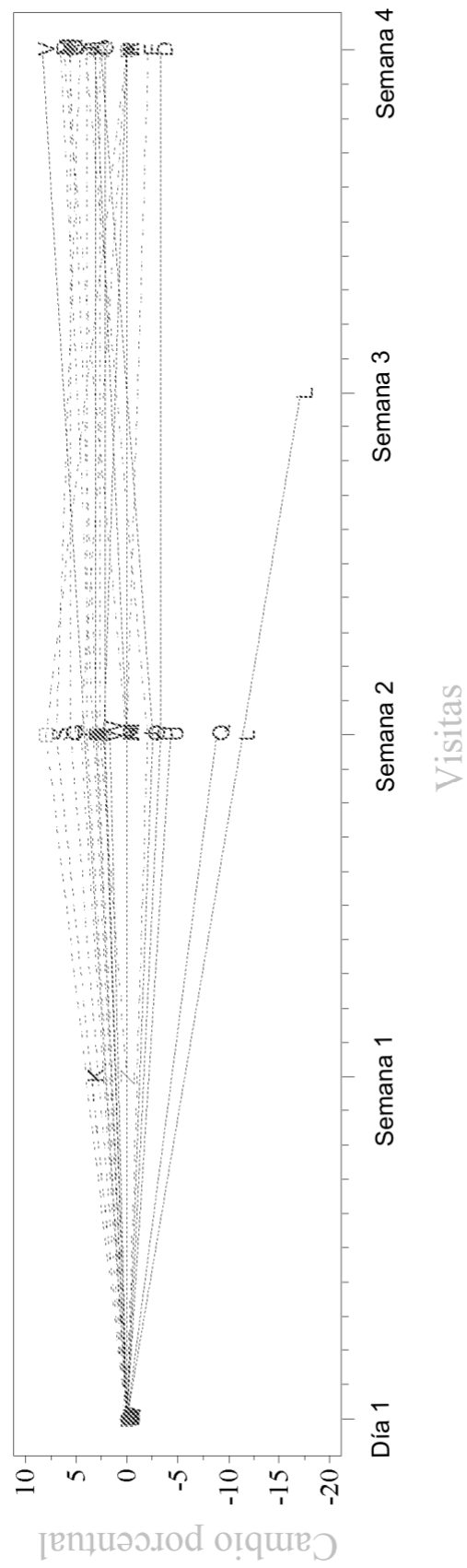


FIG. 11