

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 456 502**

51 Int. Cl.:

A61K 38/22	(2006.01) A61P 17/08	(2006.01)
A61K 8/64	(2006.01) A61P 37/08	(2006.01)
A61K 9/06	(2006.01) A61Q 1/00	(2006.01)
A61K 9/08	(2006.01) A61Q 17/04	(2006.01)
A61K 9/10	(2006.01) A61Q 19/00	(2006.01)
A61K 9/12	(2006.01)	
A61K 9/70	(2006.01)	
A61P 17/00	(2006.01)	
A61P 17/04	(2006.01)	
A61P 17/06	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.07.2010 E 10802352 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.01.2014 EP 2457581**

54 Título: **Composición que comprende PNC o PNB para un preparado externo para la piel para el tratamiento de la dermatitis**

30 Prioridad:

23.07.2009 JP 2009172589
11.06.2010 JP 2010134600

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.04.2014

73 Titular/es:

IGISU CO., LTD. (100.0%)
R3204, Tokyo Twinparks, 1-10-2,
Higashishinbashi, Minato-ku
Tokyo 1050004, JP

72 Inventor/es:

ENDO, KYOKO

74 Agente/Representante:

BLANCO JIMÉNEZ, Araceli

ES 2 456 502 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

Composición que comprende PNC o PNB para un preparado externo para la piel para el tratamiento de la dermatitis

[Campo de la invención]

- 5 [0001] La presente invención se refiere a una composición para un preparado externo para la piel que comprende un péptido natriurético tipo C (PNC) o un péptido natriurético tipo B (PNB) como su ingrediente activo. En particular, la presente invención se refiere a un agente terapéutico para una enfermedad de la piel que comprende un péptido natriurético tipo C (PNC) o un péptido natriurético tipo B (PNB) como su ingrediente activo.

[Antecedentes de la técnica]

10 1. Dermatitis:

- [0002] La dermatitis es una reacción inflamatoria de la piel y es la enfermedad de la piel más frecuente. A menudo, en las inflamaciones agudas de la piel, se presenta al principio un eritema clínicamente edematoso, seguido por lesiones eritematosas con pápulas y pápulas serosas, a lo que le sigue la formación de vesículas, pústulas, erosiones, costras y descamaciones, seguido por el proceso de curación. Cuando una inflamación de la piel se vuelve crónica, se observan engrosamiento de la piel, liquenificación y pigmentaciones, a menudo asociadas a picor.

[0003] La dermatitis incluye dermatitis de contacto, dermatitis atópica, dermatitis seborreica, eccema numular, psoriasis, dermatitis estásica, eccema dishidrótico, eccema asteatótico, eccema por autosensibilización, etc.

- 20 [0004] De estas, la dermatitis atópica es inducida por la reacción hipersensible al antígeno de una proteína extraña, una sustancia derivada de otros organismos que se encuentran en el polvo ambiente de la casa, así como la participación de varias otras respuestas estimulantes no específicas y reacciones alérgicas específicas. Se caracteriza por un eccema pruriginoso en amplias áreas del cuerpo acompañado de sequedad y función de barrera anormal de la piel; muchos pacientes padecen diátesis atópica. La dermatitis atópica es una enfermedad inflamatoria crónica intratable, que reaparece entre la remisión y la exacerbación. Se ha sabido que las reacciones retardadas asociadas con la infiltración de eosinófilos y linfocitos, y la producción de varias citoquinas en el sitio de la inflamación son las responsables del inicio y la cronicidad de la dermatitis atópica.

2. Tratamiento de la dermatitis:

- 30 [0005] Los tratamientos actuales para la dermatitis atópica implican la eliminación de los factores de aparición/exacerbación y el cuidado de la piel, en combinación con la farmacoterapia adecuada para los síntomas, mientras que los preparados externos con esteroides se utilizan con más frecuencia para tratar la dermatitis. Recientemente, también se ha utilizado el tacrolimus, un fármaco inmunosupresor, para el tratamiento de la dermatitis atópica.

- 35 [0006] A pesar de su espectacular efectividad clínica, los preparados externos de esteroides son fármacos que provocan numerosos efectos secundarios. Los preparados externos de esteroides no siempre son satisfactorios debido a sus efectos secundarios, como adelgazamiento de la piel, atrofia, la llamada "cara de luna" producida por la deposición de grasa en la cara, enrojecimiento cutáneo, hirsutismo y estrías en la piel, etc. Concretamente, como las zonas afectadas de la cara y el cuello tienen una mayor capacidad de absorción de los fármacos que otras zonas, cuando se aplica un preparado externo de esteroides a la cara, etc., estas son más susceptibles a la dermatitis por esteroides, como la rosácea inducida por esteroides. Por otra parte, una mayor aplicación de preparados externos de esteroides para controlar el enrojecimiento de la piel en la dermatitis provocada por esteroides significa que los pacientes sufren de un círculo vicioso de uso continuo de esteroides. Esto explica por qué muchos pacientes evitan la aplicación de esteroides en la cara y el cuello. Además de estos efectos secundarios adversos y preocupaciones con respecto a la utilización de preparados externos de esteroides, existen otras complicaciones derivadas del uso de esteroides en pacientes con la piel bastante sensible, incluidos bebés, niños, mujeres y pacientes con enfermedades concomitantes, en los que se suele encontrar eccemas y dermatitis. Además, el uso repetido y a largo plazo de preparados externos de esteroides, que es necesario debido a la naturaleza crónica de la inflamación en la dermatitis atópica desarrollada con un antecedente de diátesis atópica, puede producir resistencia a los esteroides, en la que los preparados externos de esteroides se vuelven menos efectivos contra la dermatitis. Además, los pacientes que dejan de usar los preparados externos de esteroides después de haberlos usado a largo plazo, suelen padecer lo que se conoce como "fenómeno de rebote", que se caracteriza por la recidiva agresiva de unos síntomas peores que los anteriores al tratamiento.

[0007] Otras preocupaciones con respecto al uso a largo plazo de los preparados externos de esteroides son el enrojecimiento cutáneo y la descamación de la piel en todo el cuerpo, que se suele dar con la comorbilidad de

pérdida del cabello e inflamación de los ganglios linfáticos. En estos estados de eritrodermia posteccematosa, la vida social de los pacientes se ve muy perjudicada.

- 5 [0008] En general, los esteroides utilizados para el tratamiento de la dermatitis atópica se clasifican como "superpotentes", "muy potentes", "potentes", "de potencia intermedia" y "de baja potencia" por orden de eficacia, y la elección depende de factores tales como la región del cuerpo, la gravedad de la erupción, la edad y el período de uso. Para el tratamiento de la dermatitis atópica con el uso de esteroides, se recomienda la prescripción inicial de un esteroide de un rango que sea lo suficientemente potente como para suprimir los síntomas inflamatorios de la dermatitis atópica, para sustituirlo después por rangos de esteroides cada vez menos potentes una vez que se controlan los síntomas, lo que permite la retirada más temprana del uso de esteroides.
- 10 [0009] Los esteroides del rango de "superpotentes" incluyen: propionato de clobetasol y diacetato de diflorasona, y los esteroides "muy potentes" incluyen furoato de mometasona, propionato de butirato de betametasona, fluocinonida, dipropionato de betametasona, difluoprednato, budesonida, amcinonida, valerato de diflucortolona y butirato de propionato de hidrocortisona. Además, los esteroides del rango de "potentes" incluyen: propionato de deprodonal, propionato de dexametasona, valerato de dexametasona, halcinonida, valerato de betametasona, propionato de beclometasona, acetónido de fluocinolona, etc.; los esteroides del rango "de potencia intermedia" incluyen: acetato-valerato de prednisolona, acetónido de triamcinolona, pivalato de flumetasona, propionato de alclometasona, butirato de clobetasol y butirato de hidrocortisona. Los esteroides del rango "de baja potencia" incluyen: prednisolona y acetato de hidrocortisona.
- 15 [0010] Los pacientes con dermatitis atópica crónica, debido a la recidiva repetida, suelen presentar un historial de uso de varios esteroides pertenecientes tanto al rango de "superpotentes" como de "muy potentes".
- 20 [0011] Por otra parte, el preparado externo alternativo disponible, es decir, tacrolimus, es un agente inmunosupresor, y por lo tanto no es aplicable a los niños de 6 años o menores, mujeres que están o pueden estar embarazadas y pacientes con trastornos renales. La aplicación de tacrolimus también aumenta significativamente el riesgo de complicaciones de infección por virus del herpes. Esto se cree que es debido al efecto de la alteración en la función de barrera de la piel, haciendo que se padezca de sequedad, combinada con la depresión inducida por esteroides en las funciones inmunes locales. Lo que es aún más grave, se ha tenido conocimiento recientemente de incidencia de tumores malignos en lactantes y niños, por lo que la seguridad del tacrolimus es cuestionable. Además, algunos pacientes encuentran insoportables algunos de los efectos secundarios locales muy irritantes, como la sensación de ardor y picor que se producen inevitablemente con la aplicación externa de tacrolimus.
- 25 [0012] Por las razones anteriores, es muy deseable conseguir un agente terapéutico sin efectos adversos, efectivo y seguro para la dermatitis, que no sólo sea aplicable sin que produzca irritación a las zonas afectadas de mayor capacidad de absorción de fármacos con alta densidad de folículos pilosos, tales como la cara y el cuello, sino que también sea seguro de aplicar a pacientes con pieles sensibles, como las mujeres y los niños.
- 30 3. Péptidos natriuréticos:
- [0013] Los péptidos natriuréticos (PN) se clasifican en tres familias conocidas, denominadas péptido natriurético atrial (ANP), péptido natriurético cerebral (PNB) y péptido natriurético tipo C (PNC), sus miembros bien conocidos están compuestos por 28, 32, y 22 residuos de aminoácidos, respectivamente.
- (1) PNA y PNB:
- 40 [0014] PNA y PNB son sintetizados principalmente por las aurículas y los ventrículos, respectivamente, y se liberan desde el corazón a todo el cuerpo. Se cree que casi el 100% de los PNA y PNB que circulan en la sangre se originan en el corazón. Se ha informado de que estos PNA y PNB están profundamente involucrados en numerosas enfermedades, como la hipertensión, cardiomegalia, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, enfermedad valvular cardíaca, arritmias cardíacas e hipertensión pulmonar.
- 45 [0015] El PNA humano es un péptido producido y liberado por cardiocitos auriculares y se compone de 28 aminoácidos, de los cuales la 7ª cisteína y la 23ª cisteína están unidas por un enlace disulfuro para formar una estructura de anillo. Se ha demostrado que el PNA tienen efectos diuréticos en los riñones y relaja/dilata las células del músculo liso vascular en los vasos sanguíneos. En cambio, el PNB humano es un péptido producido y liberado por las células ventriculares, y se compone de 32 aminoácidos, de los cuales la 10ª cisteína y la 26ª cisteína están unidas por un enlace disulfuro para formar una estructura de anillo. El PNB también posee ambos efectos, diurético y vasodilatador. El PNB se aisló originalmente y se identificó en el cerebro porcino en Japón en 1988, y también se llama péptido natriurético tipo B.
- 50 [0016] Tanto el PNA como el PNB se unen al receptor RPN-A (también llamado GC-A) que tiene un dominio de guanilato ciclasa, y ejercen sus efectos mencionados anteriormente estimulando la producción de GMPc. De

hecho, la secreción de PNA es estimulada en respuesta a un aumento en la presión auricular por su distensión en la insuficiencia cardíaca congestiva, etc., y a través de su acción indicada anteriormente, el PNA alivia los síntomas de la insuficiencia cardíaca congestiva, etc. Del mismo modo, la liberación de PNB se estimula durante ciertas condiciones, incluido el infarto de miocardio, y el PNB, a través de su acción mencionada anteriormente, alivia los síntomas asociados al infarto de miocardio, etc. (Consulte la literatura no patente 1). Aunque la mayor parte de los PNB circulantes proviene de los ventrículos, algunos PNB son liberados por las aurículas. En la insuficiencia cardíaca, el nivel de expresión tanto de PNA como de PNB aumenta hasta 100 veces más que el nivel normal, pero se ha constatado que el aumento de expresión del PNB es mayor y más rápido que el del PNA. Mientras que el PNA (PNAh) se comercializa en Japón como un fármaco que se prescribe para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda, el PNB se utiliza clínicamente en los Estados Unidos.

(2) PNC:

[0017] Hoy en día ha quedado claro que el PNC, que antes se creía que sólo funcionaba como un péptido cerebral porque se encontró por primera vez en el cerebro, existe también en la periferia. Se ha descubierto que, concretamente en las paredes de los vasos, los receptores específicos del PNC abundan en las células de músculo liso, y el PNC es producido por células del linaje de monocitos/macrófagos y las células endoteliales. Por estas razones, se especula que el PNC funciona en las paredes vasculares como mediador local implicado en la inhibición del crecimiento de las células del músculo liso vascular. Su aplicación clínica está siendo investigada actualmente para la posible prevención, mediante la administración de PNC, de la reestenosis, que se produce con cierta frecuencia después de una angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP) realizada en pacientes con insuficiencia cardíaca isquémica.

[0018] Recientemente se ha constatado que la administración intravenosa de PNC mejora notablemente la cardiomegalia y la fibrosis asociadas al infarto de miocardio, y mejora la función cardíaca en experimentos con animales. Se sabe que la fibrosis cardíaca causa insuficiencia ventricular diastólica y disritmia cardíaca. Dado que el PNC posee una potente acción de suprimir la proliferación de fibroblastos, se está investigando el potencial del PNC como medicación antifibrótica para el corazón. Como el PNC es una hormona que se produce naturalmente en el cuerpo, sus efectos secundarios adversos no son una cuestión preocupante; en consecuencia, se espera la aplicación clínica del PNC como agente terapéutico para enfermedades arterioscleróticas y enfermedades coronarias. Aquí, los ejemplos de PNC incluyen PNC-22, compuesto por 22 aminoácidos, y PNC-53 en el que 31 residuos de aminoácidos están unidos al terminal N del PNC-22.

(3) Receptores de péptidos natriuréticos:

[0019] Los receptores de péptidos natriuréticos se clasifican en tres subtipos: receptor RPN-A (también llamado GC-A) y receptor RPN-B (también llamado GC-B), conteniendo ambos un dominio de guanilato ciclasa, y el receptor RPN-C, que carece de un dominio de la guanilato ciclasa. Se sabe que el PNA puede unirse a los receptores RPN-A y RPN-C, el PNB puede unirse a los receptores RPN-C, y el PNC puede unirse a los receptores RPN-B y RPN-C.

[0020] Se sugiere que la activación de los receptores RPN-A induce acción vasodilatadora, acción diurética, y acción inhibitoria del crecimiento celular, mientras que los receptores RPN-B son abundantes en las células del músculo liso vascular y se cree que participan en la inhibición del crecimiento de las células del músculo liso vascular.

(4) Relación entre los péptidos natriuréticos y el sistema inmunológico:

[0021] Históricamente, el péptido natriurético se descubrió por primera vez como un péptido liberado de las aurículas, más tarde llamado PNA, y su acción vasodilatadora y diurética captó la atención. Después se descubrieron el PNB y el PNC como péptidos similares al PNA. Este antecedente histórico ofrece una explicación de por qué nunca se ha centrado la atención en la relación entre los péptidos natriuréticos y el sistema inmunológico en lo relacionado con el sistema cardiovascular. Un experimento con ratones a los que se les desactivó el PNC demostró alteraciones en el crecimiento del cartílago, dando como resultado un fenotipo de enanismo (consulte la literatura no patente 2), que dirigió cierto interés a la relación entre la artritis y los péptidos natriuréticos.

[0022] El PNA desempeña un papel en la artritis y la sepsis, ya que inhibe la liberación de citoquinas inflamatorias, incluidos el factor de necrosis tumoral (TNF- α) y la interleucina 1 β (IL-1 β) por los macrófagos (consulte la literatura no patente 3). Esta literatura, sin embargo, no menciona la relación del PNA con la piel.

[0023] Del mismo modo, se ha constatado que la concentración en sangre de PNB aumenta con la respuesta de rechazo después del trasplante de corazón, y por lo tanto se sugiere que se asocia a la regulación inmune en el sistema cardiovascular (consulte la literatura no patente 4). Sin embargo, esta literatura no describe ninguna conexión entre el PNB y la piel.

[0024] Teniendo en cuenta la observación de que hay un aumento en la concentración en sangre de PNB durante el rechazo del trasplante de corazón, Kuroski de Bold et al. han investigado la acción inmunorreguladora de los péptidos natriuréticos, y han demostrado que tanto el PNA como el PNB inhiben el crecimiento de linfocitos (consulte la literatura no patente 5). Sin embargo, no se menciona ninguna conexión entre los péptidos natriuréticos y la piel en esta literatura.

[0025] Por otro lado, Chiurciu et al. han investigado la acción inmunorreguladora del PNB centrándose en su asociación con las enfermedades del corazón y la sepsis, y demostraron que el PNB promueve la liberación por los macrófagos de citoquinas proinflamatorias tales como el ácido araquidónico, la prostaglandina E2 (PGE2), y el leucotrieno B4 (LTB4), y también favorece la liberación de citoquinas antiinflamatorias, incluida la interleucina 10 (IL10). Así, aunque se ha indicado que el PNB tiene alguna acción en la regulación de las respuestas inflamatorias, sigue sin ser concluyente en la literatura si el PNB actúa en general para suprimir o promover respuestas inflamatorias (consulte la literatura no patente 6). Esta literatura tampoco menciona ninguna conexión entre el PNB y la piel.

[0026] Del mismo modo, se ha constatado que el PNC es liberado por los macrófagos (consulte la literatura no patente 7), y mientras se investiga el papel de los PNC en la isquemia cardiaca y daño miocárdico tras la perfusión, Scotland et al. han indicado que el PNC suprime la agregación plaquetaria y la migración de linfocitos (consulte la literatura no patente 8). Sin embargo, no se menciona la conexión entre el PNC y la piel en esta literatura.

[0027] Del mismo modo, Obata et al. examinaron los papeles desempeñados por el PNC en la miocarditis utilizando un modelo de miocarditis en ratas generado mediante la inyección de miosina de cerdo. Se informó de que la administración continua de PNC durante 1 semana había suprimido la necrosis y la inflamación de los tejidos cardiacos, mientras que al mismo tiempo promovió la regeneración de los vasos sanguíneos, lo que impide la pérdida funcional del corazón (consulte la literatura no patente 9). Sin embargo, no hay nada en esta literatura que sugiera una conexión entre el PNC y la piel.

[0028] Además, en base a la observación de que los ratones a los que se les desactivó el PNC muestran un fenotipo como el del enanismo, se ha prestado atención a la posible conexión entre el PNC y el crecimiento del cartilago. Agoston et al. demostraron que cuando se incubaban con dexametasona, los condrocitos primarios cultivados extraídos de los huesos de la tibia de embriones de ratones habían aumentado significativamente la expresión de los genes del PNC (consulte la literatura no patente 10). Esta literatura, sin embargo no describe ninguna conexión entre el PNC y la piel.

[0029] Es evidente que las conexiones entre los péptidos natriuréticos y el sistema inmunológico han atraído cada vez más la atención en los últimos años, pero esta se limita sólo a la inflamación del sistema cardiovascular y a la artritis, y nunca se ha constatado la relación entre la dermatitis o, más específicamente, la dermatitis atópica.

(5) Informes sobre la aplicación de péptidos natriuréticos:

[0030] A continuación se presentan algunos ejemplos de una serie de aplicaciones del PNC, PNB y PNA.

[0031] Toshiko Koide y sus colegas han propuesto un preparado para la reparación/regeneración de tejidos y órganos, que comprende una composición que contiene PNA, PNB, PNC y urodilatina (P-Uro), y sus precursores y derivados, o combinaciones de estos como ingrediente activo, y que puede comprender diluyentes, excipientes, cargas y agentes auxiliares de uso farmacológico común (consulte la literatura de patente 1).

[0032] Sin embargo, los ejemplos específicos de reparación y regeneración de tejidos y órganos sólo se refieren a la regeneración de los miocardiocitos, el tejido hipodérmico, el pelo y la mejora de grietas y de la piel áspera debido al trabajo en condiciones de humedad; todos ellos corresponden a la administración del PNA. No hay ninguna declaración que incluya agentes terapéuticos en el tratamiento de enfermedades de la piel o agentes que mejoren la textura de la piel por medio de la administración de PNC o PNB.

[0033] Masaharu Tanaka y sus colegas han propuesto un péptido natriurético de tipo C que exhibe una acción inhibidora del crecimiento de las células del músculo liso vascular, así como un preparado inhibidor del crecimiento de células del músculo liso vascular que contiene péptidos como su ingrediente activo (consulte la literatura de patente 2).

[0034] Esto, sin embargo, se refiere al uso del PNC en un agente inhibidor del crecimiento de las células del músculo liso vascular, pero no incluye la aplicación del PNC o PNB a los agentes terapéuticos para la dermatitis.

[0035] Katsuhiko Nakada y sus colegas propusieron un colirio para facilitar la secreción lagrimal o para tratar el trastorno queratoconjuntival, que contiene como su ingrediente activo un péptido natriurético, y enumeran el PNA, PNB y PNC como ejemplos de péptidos natriuréticos utilizables (consulte la literatura de patente 3).

[0036] Sin embargo, esto sólo se refiere a la aplicación de la propiedad del PNA, PNB y PNC para promover la secreción lagrimal en un colirio para tratar el trastorno queratoconjuntival, y no indica el uso del PNC o PNB en un agente terapéutico para tratar la dermatitis.

5 [0037] Kazuwa Nakao y sus colegas propusieron una composición para el aumento de la longitud del cuerpo que contenía un activador de la guanil ciclasa B (GC-B) como ingrediente activo, que sirve para administrarlo a un individuo sin anomalía en el gen FGFR3 (consulte la literatura de patente 4).

10 [0038] Esto indica una aplicación del PNC en una composición para aumentar la altura del cuerpo basada en el descubrimiento de que la longitud entre la nariz y el ano en ratones transgénicos que sobreexpresan el PNC fue mayor que en las camadas normales, pero la dosis no implica el uso del PNC o PNB en un agente terapéutico para la dermatitis.

[0039] Kazuwa Nakao y sus colegas propusieron también un agente profiláctico o terapéutico para la inflamación de las articulaciones que contenía un activador de la adenilato ciclasa B (GC-B) como el PNC como ingrediente activo (véase la literatura de patente 5).

15 [0040] Sin embargo, esto se refiere sólo a la aplicación del PNC en un agente terapéutico o agente profiláctico de la inflamación de las articulaciones en base a un estudio que revela que, en comparación con sus compañeros de camada, los cartilagos articulares crecen más gruesos en los ratones transgénicos que sobreexpresan el PNC, junto con la observación de que la artritis es reprimida por la administración continua de PNC a los modelos animales de la artritis. Por lo tanto, no incluye la aplicación del PNC o PNB en un agente terapéutico para la dermatitis.

20 [0041] Además, Masaharu Tanaka y sus colegas informaron que el PNC difiere del PNA y del PNB en la estructura y en los efectos de la función como se indica abajo (consulte la literatura de patente 2).

25 [0042] "En la actualidad, se cree que tanto el PNA como el PNB y PNB actúan como una hormona secretada por el corazón a la sangre, así como un factor de la neurotransmisión, y que desempeña un papel importante en el mantenimiento de la cantidad de fluido corporal y la homeostasis de la presión arterial.... Hay muchos puntos desconocidos en las funciones fisiológicas del PNC como péptido natriurético. Es decir, como el PNC tiene una secuencia primaria de aminoácidos similar a la del PNA y el PNB y muestra una acción natriurética y una acción hipotensora por la administración *in vivo*, el PNC fue relegado a la familia de péptidos natriuréticos. Sin embargo, debido a que la acción natriurética y la acción hipotensora del PNC son significativamente más débiles que las del PNA y el PNB (de 1/50 a 1/100) ..., el PNC ha ocupado una posición única en la familia de péptidos natriuréticos, y se ha supuesto que ha desempeñado un papel diferente al del mantenimiento de cantidades de líquido corporal y la homeostasis de la presión arterial Comparando la estructura del PNC con la del PNA/PNB, el PNC difiere del PNA o PNB en los siguientes puntos. A saber, la secuencia primaria de aminoácidos del PNC difiere de la del PNA o PNB en el dominio exocíclico del terminal N; de los 17 residuos de aminoácidos en el dominio endocíclico, 5 residuos y 4 residuos en el PNC difieren de los del PNA y PNB, respectivamente. Además, la estructura del dominio exocíclico del terminal C del PNC difiere en gran medida de la del PNA o PNB, y el PNC no tiene la estructura de la cola que existe en el PNA o PNB (en los casos del PNA y PNB, 5 residuos de aminoácidos y 6 residuos de aminoácidos, respectivamente, están unidos al terminal C de la estructura cíclica en el PNA y PNB; esta estructura se denomina estructura de cola con fines descriptivos). Por lo tanto, las diferencias estructurales descritas entre el PNC y el PNA/PNB están, evidentemente, implicadas en la manifestación de los efectos farmacológicos característicos mencionados anteriormente del PNC".

30

35

40

[Lista de referencias]

Literatura de patente

[0043]

45 Literatura de patente 1: JP A 2008-162987
Literatura de patente 2: JP A 6-9688
Literatura de patente 3: JP A 2000-169387
Literatura de patente 4: WO 2005/094890
Literatura de patente 5: WO 2005/094889

Literatura no patente

50 [0044]

Literatura no patente 1: European J. Endocrinology, Vol. 135, p. 265, 1996.

Literatura no patente 2: Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, Vol. 98, No. 7, p. 4016, 2001.

Literatura no patente 3: Annals of the Rheumatic Disease, Vol. 60, Suppl 3, iii, p. 68, 2001.

Literatura no patente 4: The Journal of Heart and Lung Transplantation, Vol. 27, p. 31, 2008.

5 Literatura no patente 5: The Journal of Heart and Lung Transplantation, Vol. 29, No. 3, p. 323, 2010.

Literatura no patente 6: Regulatory Peptides, Vol. 148, p. 26, 2008.

Literatura no patente 7: Experimental Hematology, Vol. 29, p. 609, 2001.

Literatura no patente 8: Proceedings of the National Academy of Sciences, Vol. 102, No. 40, p. 14452, 2005.

Literatura no patente 9: Biochemical and Biophysical Research Communications, Vol. 356, p. 60, 2007.

10 Literatura no patente 10: BMC Musculoskeletal Disorders, Vol. 7, p. 87, 2006.

[Descripción de la invención]

Explicación resumida de la invención

Problemas para resolver por la invención

15 [0045] La naturaleza crónica de la dermatitis, una representante de enfermedad de la piel, y en particular, la dermatitis atópica, hace necesario el uso continuo de fármacos. Aunque los preparados externos de esteroides producen efectos clínicos satisfactorios como se ha dicho arriba, también tienen muchos efectos locales adversos, incluyendo adelgazamiento y atrofia de la piel, cara de luna, enrojecimiento cutáneo, hirsutismo y estrías en la piel; por lo tanto, su aplicación a las áreas de alta capacidad de absorción de fármacos como la cara, y a pacientes con la piel sensible, niños y mujeres, ha sido difícil. Además del problema de los efectos locales adversos, el uso repetido y a largo plazo de los esteroides tópicos, que es necesario en muchos casos debido a la naturaleza crónica de la dermatitis atópica, puede dar lugar a fenómenos de rebote inducidos por la interrupción de la aplicación externa. En otras palabras, se produce una exacerbación aguda, que es peor que el estado anterior a la aplicación, tras la interrupción brusca de la aplicación externa. Además, como complicaciones más graves, pueden aparecer eritrodermia posteczematosas con enrojecimiento cutáneo en todo el cuerpo y descamación como resultado de la aplicación externa inapropiada continua. Estos síntomas graves inducidos por un uso a largo plazo de esteroides han sido un problema serio.

30 [0046] Por lo tanto, el objetivo de la presente invención es proporcionar una composición para preparado externo para la piel eficaz y seguro para pacientes con dermatitis, concretamente dermatitis atópica, que no sólo sea eficaz contra las condiciones graves, que son intratables con los preparados externos disponibles actualmente, sino que también sea aplicable de manera segura a las zonas afectadas de la cara y el cuello y a pacientes con piel sensible, niños y mujeres. Además, la invención también tiene el objetivo de proporcionar un agente que mejore la textura de la piel para mejorar sus funciones de barrera, importantes para la prevención de la recidiva, para mejorar la textura y la capacidad de retención de humedad de la piel, que tenga un efecto antiinflamatorio y efectos de cuidado de la capa de células córneas, de cuidado de la epidermis, y de cuidado de la membrana basal.

35 Medios para resolver los problemas

[0047] A través de una extensa investigación, los inventores de la presente invención descubrieron que el péptido natriurético tipo C (PNC) y el péptido natriurético tipo B (PNB) son seguros y efectivos como agentes terapéuticos para la dermatitis, especialmente la dermatitis atópica, y que también son aplicables a la cara y el cuello y a pacientes que tienen la piel sensible, niños y mujeres. La presente invención se hizo así.

40 [0048] La presente invención describe lo siguiente.

[0049]

1. Una composición para preparado externo para la piel que comprende un péptido natriurético tipo C (PNC) o un péptido natriurético tipo B (PNB) para su uso en el tratamiento de la dermatitis.

45 2. La composición para preparado externo para la piel según el punto 1, en la que el péptido natriurético tipo C (PNC) o el péptido natriurético tipo B (PNB) es un péptido quimérico de PNC y PNB, donde el PNC es PNC-22, PNC-53, o un péptido que comprende cualquier secuencia de aminoácidos con 5 o más aminoácidos consecutivos en la secuencia de aminoácidos que tiene una delección, sustitución o adición de cualquier aminoácido en la secuencia de aminoácidos de PNC-22 o PNC-53, y donde el PNB es PNB-26, PNB-32, PNB-45, o un péptido que comprende cualquier secuencia de aminoácidos con 5 o más aminoácidos consecutivos de la secuencia de aminoácidos que tiene una delección, sustitución o adición de cualquier aminoácido en la secuencia de aminoácidos de PNB-26, PNB-32 o PNB-45, donde el péptido quimérico forma una estructura de anillo mediante un enlace disulfuro intramolecular, y donde el péptido quimérico tiene una actividad de PNC o actividad de PNB; o derivado(s) del péptido quimérico.

3. La composición para preparado externo para la piel según el punto 1, en la que el péptido natriurético tipo C (PNC) es PNC-22, PNC-53, o un derivado de PNC en el que se elimina, sustituye o añade cualquier aminoácido en la secuencia de aminoácidos de PNC-22 o PNC-53, y que tiene actividad de PNC.
- 5 4. La composición para preparado externo para la piel según el punto 3, en la que el péptido natriurético tipo C (PNC) es PNC-22.
5. La composición para preparado externo para la piel según el punto 1, en la que el péptido natriurético tipo B (PNB) es PNB-26, PNB-32, PNB-45, o un derivado de PNB en el que se elimina, sustituye o añade cualquier aminoácido en la secuencia de aminoácidos de PNB-26, PNB-32, o PNB-45, y que tiene actividad de PNB.
- 10 6. La composición para preparado externo para la piel según el punto 5, en la que el péptido natriurético tipo B (PNB) es PNB-32.
7. La composición para preparado externo para la piel según el punto 1, que comprende 1-500 mg/g de péptido natriurético tipo C (PNC) o péptido natriurético tipo B (PNB).
8. La composición para preparado externo para la piel según el punto 1, que comprende 20-200 mg/g de péptido natriurético tipo C (PNC) o péptido natriurético tipo B (PNB).
- 15 9. La composición para preparado externo para la piel según el punto 1, que comprende 30-100 mg/g de péptido natriurético tipo C (PNC) o péptido natriurético tipo B (PNB).
10. La composición para preparado externo para la piel según el punto 1, en la que la composición para preparado externo para la piel es un agente terapéutico para la dermatitis.
- 20 11. La composición para preparado externo para la piel según el punto 10, donde la composición para preparado externo para la piel es un agente terapéutico para la dermatitis y la dermatitis es dermatitis atópica, dermatitis que condujo a una dermatitis por esteroides, dermatitis resistente a los esteroides, dermatitis a la que no es aplicable el tacrolimus, dermatitis crónica, eritrodermia, eccema, dermatitis de contacto, dermatitis seborreica, dermatitis por autosensibilización, dermatitis estásica, urticaria, exantema, vasculitis cutánea, prurigo, prurito cutáneo, eritema, psoriasis, rosácea, dermatitis tipo rosácea, liquen plano o queratosis folicular.
- 25 12. La composición para preparado externo para la piel según el punto 11, donde la dermatitis es dermatitis atópica.
13. La composición para preparado externo para la piel según el punto 11, donde la dermatitis es dermatitis que condujo a una dermatitis por esteroides.
- 30 14. La composición para preparado externo para la piel según el punto 11, donde la dermatitis es dermatitis resistente a los esteroides.
15. La composición para preparado externo para la piel según el punto 11, donde la dermatitis es una a la que no se puede aplicar tacrolimus.
16. La composición para preparado externo para la piel según el punto 11, donde la dermatitis es dermatitis crónica.
- 35 17. La composición para preparado externo para la piel según el punto 11, donde la dermatitis es eccema.
18. La composición para preparado externo para la piel según el punto 11, donde la dermatitis es eritrodermia.
19. La composición para preparado externo para la piel según el punto 11, donde la dermatitis es rosácea.
20. La composición para preparado externo para la piel según el punto 11, donde la dermatitis es dermatitis tipo rosácea.
- 40 21. La composición para preparado externo para la piel según el punto 11, donde la dermatitis es psoriasis.
- 45 22. La composición para preparado externo para la piel según el punto 10, donde la composición para preparado externo para la piel es un agente terapéutico para la dermatitis, y la dermatitis es una inflamación asociada a, por lo menos, un síntoma de erupción seleccionado de eritema, eritema infiltrante, lesión liquenificada, descamaciones, adhesión de costras, eccema, abrasión, excoiación, prurigo nodular, pápula, erosión, infiltración, vesícula y edema.

23. La composición para preparado externo para la piel según el punto 10, donde la composición para preparado externo para la piel es un agente terapéutico para la dermatitis, y la dermatitis muestra una reacción inmune a, por lo menos, un alérgeno seleccionado del polvo casero, ácaros, polen de cedro, polen de pasto ovillo, polen de ambrosía, clara de huevo y yema de huevo.

5 24. La composición para preparado externo para la piel según el punto 10, donde la composición para preparado externo para la piel es un agente terapéutico para la dermatitis, y la dermatitis y se produce en al menos una región seleccionada de la cara, el cuello, la espalda y los brazos.

25. La composición para preparado externo para la piel según el punto 1, donde la forma farmacéutica del preparado externo se selecciona de pomada, gel, crema, loción, solución, aerosol y parche.

10 26. La composición para preparado externo para la piel según el punto 25, donde la forma farmacéutica es una pomada, gel, crema, o solución.

27. La composición para preparado externo para la piel según el punto 1, donde la composición para preparado externo para la piel es un agente mejorador de la textura de la piel.

15 28. La composición para preparado externo para la piel según el punto 27, donde la composición para preparado externo para la piel es un agente mejorador de la textura de la piel para mejorar la piel seca, piel áspera, piel sensible y arrugas finas.

29. La composición para preparado externo para la piel según el punto 27, donde el agente mejorador de la textura de la piel es un producto para el cuidado de la piel o un producto parafarmacéutico.

20 30. La composición para preparado externo para la piel según el punto 27, donde la forma farmacéutica es crema, espuma, loción para la piel, máscara facial, agua de ablandamiento de la piel, emulsión para la piel, base, base de maquillaje, esencia, jabón, líquido limpiador, agente de baño, crema de protección solar, aceite bronceador o preparado líquido en forma de aerosol.

Efectos de la invención

25 [0050] Como se describe en los ejemplos dados a continuación, una composición para preparado externo para la piel que comprende PNC o PNB como su ingrediente activo puede mejorar en gran medida eritemas, pápulas y descamaciones asociadas a grave inflamación/edema/infiltración o liquenificación, consiguiendo de esta manera la remisión, estados leves caracterizados principalmente por piel seca con ligero eritema y descamación, o una erupción de menor importancia con ligeros síntomas inflamatorios con sequedad de la piel como su síntoma principal. Por lo tanto, se espera que el agente terapéutico para la dermatitis de la presente invención sea aplicable y extremadamente eficaz contra la dermatitis atópica, que desarrolla resistencia a los medicamentos esteroideos externos convencionales. En particular, es posible mejorar espectacularmente el eritema, la infiltración, la descamación o la liquenificación y la sensación de ardor en la cara de un adulto sin producir síntomas irritantes que interfieran en muchos aspectos de la vida social. Las mejoras notables también se producen en otras partes del cuerpo, incluidos los miembros superiores y la espalda. Los efectos no se limitan a los adultos, sino que son similares en los niños.

40 [0051] Los preparados externos de esteroides tan extendidos y utilizados convencionalmente tienen los inconvenientes de que, al suspender la aplicación externa, reaparece la gravedad de las condiciones anteriores al tratamiento, o peor aún, se producen fenómenos de rebote caracterizados principalmente por la recidiva de la condición empeorada. Por el contrario, la presente invención no sólo carece completamente de estos problemas, sino que también proporciona una piel hidratada con textura fina. Los efectos del agente terapéutico para la dermatitis duraron de 5 días a 2 semanas después de dar por terminada su aplicación, y las condiciones mejoradas de la piel se mantuvieron durante todo el periodo. Incluso en los casos que no produjeron el efecto principal, se alcanzaron los objetivos terapéuticos contra la dermatitis atópica, es decir, se mejoraron los principales síntomas hasta la sequedad, gravedad leve o moderada del eritema y descamaciones, etc. Por otra parte, los ligeros eritemas, edemas, pápulas y descamaciones, que se repiten después del tratamiento, en algunos casos, no empeoraron hasta llegar a los estados anteriores al tratamiento, sino que se mantuvieron estables. Esto no podía conseguirse con los preparados esteroideos externos, que era la opción terapéutica anterior, y por lo tanto es digno de mención especial. Además, cuando se volvieron a aplicar a las erupciones que habían reaparecido, se necesitó un menor número de aplicaciones de los preparados de PNC o PNB que las del momento inicial para reducir la gravedad de los síntomas de una erupción cutánea leve o menor. En cuanto a la manifestación de los efectos, los pacientes experimentaron la conciencia subjetiva de una sensación de quemazón que remitía aproximadamente 10 minutos después de la aplicación, a lo que siguieron las mejoras de los síntomas observables, incluidos el eritema, la infiltración, el edema, las pápulas, las exoriaciones y las descamaciones después de aproximadamente 30 min. Cuando se continuó la aplicación durante otros 2 a 4 días, el eritema y la infiltración mejoraron notablemente y la piel quedó casi en su estado normal, con una textura fina en muchos casos. Estos descubrimientos fueron

sorprendentes incluso para el inventor de la presente invención que es dermatólogo. Los preparados de PNC demostraron efectos especialmente notables.

[0052] Teniendo en cuenta que tanto el PNB como el PNA pertenecen a la misma familia y comparten los mismos receptores, antiguamente se creía que los preparados de PNB y PNA poseían efectos equivalentes. Sin embargo, cuando se probaron en la realidad en pacientes con enfermedad inflamatoria, en particular, dermatitis atópica, los preparados de PNB revelaron tener efectos farmacológicos mucho más intensos que los preparados de PNA. Es decir, que los preparados de PNB tienen una acción más rápida que los preparados de PNA, produjeron mayores mejorías de los síntomas clínicos y los efectos duraron más tiempo. Por otra parte, los preparados de PNA resultaron ser inesperadamente mucho más deficientes en las mejorías de los síntomas dérmicos locales del eritema, la infiltración, la descamación y la liquenificación en comparación con los preparados de PNB, y en muchos casos, los síntomas no mostraron mejoras o empeoraron. En los casos en los que se observó una pequeña mejoría con preparados de PNA, la manifestación de los efectos fue lenta y hasta 7 días consecutivos de aplicación externa no dio lugar a una remisión completa del eritema, mientras que tanto el eritema como la sequedad de la piel se mantuvieron en todos los casos. El descubrimiento de que el PNB como composición de preparado externo para la piel tenía efectos farmacológicos más intensos que el PNA, que pertenece a la misma familia de péptidos natriuréticos, fue sorprendente.

[0053] Los ingredientes activos, PNC y PNB, son hormonas que se producen naturalmente en el cuerpo. Se cree que los menores efectos secundarios esperados con la dosis adecuada tienen solamente un efecto mínimo sobre el estado hemodinámico y, por lo tanto, son seguros de aplicar a pacientes con presión arterial baja o inestable, lo que permite la administración a largo plazo a pacientes con dermatitis crónicas. Muestran una potencia frente a la dermatitis mayor que el de los preparados externos de esteroides convencionales y también tienen una acción esencialmente más rápida y producen efectos más duraderos, o más precisamente, se observaron periodos de remisión de 5 días a 2 semanas, incluso en los casos más graves. Además, la composición de preparado externo para la piel es aplicable de forma segura a pacientes con piel sensible, niños y mujeres, y para la región de la cara y el cuello, etc., sin síntomas de irritación, lo que hace que la presente invención sea un agente terapéutico importante sin precedentes para la dermatitis.

[0054] Además, cuando se aplicó un agente mejorador de la textura de la piel que comprendía PNC o PNB, se confirmaron efectos tales como la mejora de la textura, la sequedad y la aspereza de la piel al tiempo que mejoró la suavidad y retención de la humedad, así como la disimulación de arrugas finas. Por consiguiente, la presente invención puede servir como agente terapéutico para la dermatitis.

[Breve descripción de los dibujos]

[0055]

[Fig. 1] La figura 1 es una fotografía que muestra los efectos de un preparado en gel de PNC cuando se aplicó a un paciente que tenía hinchazón, infiltración y eritema graves en los miembros superiores. A y B muestran el estado antes de la aplicación. C muestra el estado después de la aplicación del preparado en gel de PNC con una concentración de 30 mg/g tres veces a intervalos de 20 min, mientras que D muestra el estado después de la aplicación de un preparado en gel sin la adición de PNC 3 veces a intervalos de 20 min. (Consulte el caso 10 del preparado en gel de PNC; sujeto 5; Tablas 3 y 4).

[Fig. 2] La figura 2 es una fotografía que muestra los efectos de un preparado en solución acuosa de PNC cuando se aplicó a un paciente que tenía un exantema caracterizado principalmente por inflamación, infiltración y eritema graves con liquenificación, pápulas, erosiones, y numerosas excoりaciones en la cara. A muestra el estado antes de la aplicación y B muestra el estado después de la aplicación del preparado en solución acuosa de PNC con una concentración de 100 mg/ml dos veces al día durante 4 días. (Consulte el caso 2 del preparado en solución acuosa de PNC; sujeto 6; Tablas 5 y 6).

[Fig. 3] La figura 3 es una fotografía que muestra los efectos de un preparado en solución acuosa de PNC cuando se aplicó a un paciente que tenía una erupción caracterizada principalmente por eritema con liquenificación, pápulas, erosiones, descamaciones y numerosas excoりaciones en la cara. A muestra el estado antes de la aplicación y B muestra el estado después de la aplicación del preparado en solución acuosa de PNC con una concentración de 100 mg/ml dos veces al día durante 4 días. (Consulte el caso 7 del preparado en solución acuosa de PNC; sujeto 7; Tablas 5 y 6).

[Fig. 4] La figura 4 es una fotografía que muestra los efectos de un preparado en gel base de PNC cuando se aplicó al brazo de un paciente que presentaba eritema asociado con liquenificación, eritema infiltrante, descamaciones graves, adhesión de costras, vesículas y erosiones en todo el cuerpo. A muestra el estado antes de la aplicación y B muestra el estado después de la aplicación del preparado en gel base de PNC con una concentración de 30 mg/ml dos veces al día durante 2 días. (Consulte el preparado en gel base; sujeto 17; Tablas 9 y 10).

[Fig. 5] La figura 5 es una fotografía que muestra los efectos de un preparado en gel base de PNC cuando se aplicó a un paciente que presentaba una erupción cutánea asociada con inflamación/edema/infiltración/eritema graves en los miembros superiores. A muestra el estado antes de la aplicación y B muestra el estado después de la aplicación del preparado en gel base de PNC con una concentración de 50 mg/ml dos veces al día durante 4 días. (Consulte el preparado en gel base de PNC; sujeto 20; Tablas 9 y 10).

[Fig. 6] La figura 6 es una fotografía que muestra los efectos de un preparado en pomada de PNC, cuando se aplicación a la cara y el cuello de un paciente que presentaba eritema infiltrante, eritema, descamaciones graves, adhesión de costras y numerosas excoiaciones por todo el cuerpo, y particularmente evidentes en la cara y el cuello. A muestra el estado antes de la aplicación y B muestra el estado después de la aplicación del preparado en pomada de PNC con una concentración de 30 mg/g dos veces al día durante 2 días. (Consulte el preparado de pomada de PNC; sujeto 21; Tablas 11 y 12).

[Fig. 7] La figura 7 es una fotografía que muestra los efectos de un preparado en pomada de PNC cuando se aplicó a la cara de un paciente que presentaba eritema infiltrante con fuerte picor asociado a trastornos del sueño, eritema, excoiaciones en la cara, el cuello, las cuatro extremidades y la espalda, y tenía un exantema caracterizado principalmente por eritema infiltrante grave, descamaciones y numerosas excoiaciones particularmente en la cara. A muestra el estado antes de la aplicación y B muestra el estado después de la aplicación del preparado en pomada de PNC con una concentración de 50 mg/ml dos veces al día durante 3 días. (Consulte el preparado en pomada de PNC; sujeto 23; Tablas 11 y 12).

[Fig. 8] La figura 8 es una fotografía que muestra los efectos de un preparado en pomada de PNC, cuando se aplicó al cuello y la espalda de un paciente que presentaba eritema infiltrante, lesiones liquenificadas, eritema, adhesión de costras y numerosas excoiaciones en el tronco, y tenía una erupción que formaba una placa asociada con eritema con infiltración/liquenificación graves, descamaciones graves y adhesión de costras en la espalda. A muestra el estado antes de la aplicación y B muestra el estado después de la aplicación del preparado en pomada de PNC con una concentración de 50 mg/ml, dos veces al día durante 3 días. (Consulte el preparado de pomada de PNC; sujeto 29; Tablas 13 y 14).

[Fig. 9] La figura 9 es una fotografía que muestra los efectos de un preparado en pomada de PNC, cuando se aplicó a la extremidad superior de un paciente que padecía un estado de eritrodermia posteczematososa que presentaba eritema infiltrante, lesiones liquenificadas, eritema, descamaciones graves, adhesión de costras, numerosas excoiaciones en todo el cuerpo, y que tenía una erupción caracterizada principalmente por eritema asociado a una inflamación e infiltración graves de los miembros superiores. A muestra el estado antes de la aplicación y B muestra el estado después de la aplicación del preparado en pomada de PNC con una concentración de 50 mg/ml dos veces al día durante 2 días. (Consulte en preparado en pomada de PNC; sujeto 30; Tablas 13 y 14).

[Fig. 10] La figura 10 es una fotografía que muestra los efectos de un preparado en pomada de PNC cuando se aplicó a la cara de un paciente que presentaba una erupción consistente en infiltración/descamaciones graves, adhesión de costras, erosiones y numerosas excoiaciones en la cara, y también eritema infiltrante, lesiones liquenificadas, eritema, descamaciones graves, adhesión de costras y numerosas excoiaciones por todo el cuerpo. A muestra el estado antes de la aplicación y B muestra el estado después de la aplicación del preparado en pomada de PNC con una concentración de 50 mg/ml, dos veces al día durante 3 días. (Consulte el preparado en pomada de PNC; sujeto 27; Tablas 13 y 14).

[Fig. 11] La figura 11 es una fotografía que muestra los efectos de un preparado en pomada de PNC cuando se aplicó a la cara de un paciente que padecía un estado de eritrodermia posteczematososa que presentaba un exantema caracterizado principalmente por eritema infiltrante con inflamación y erosiones en la cara y el cuello, así como eritema infiltrante, lesiones liquenificadas, eritema, descamaciones graves y adhesión de costras por todo el cuerpo. A muestra el estado antes de la aplicación y B muestra el estado después de la aplicación del preparado en pomada de PNC con una concentración de 50 mg/ml, dos veces al día durante 3 días. (Consulte el preparado en pomada de PNC; sujeto 28; Tablas 13 y 14).

[Fig. 12] La figura 12 es una fotografía que muestra los efectos de un preparado en gel base de PNB cuando se aplicó a un paciente que tenía una erupción caracterizada principalmente por edema, infiltración y eritema graves, erosiones, descamaciones y numerosas excoiaciones en el cuello. A muestra el estado antes de la aplicación y B muestra el estado después de la aplicación del preparado en gel base de PNB con una concentración de 50 mg/ml dos veces al día durante 5 días. (Consulte el caso 1 del preparado en gel base de PNB; sujeto 41; Tablas 19 y 20).

[Fig. 13] La figura 13 es una fotografía que muestra los efectos de un preparado en gel base de PNB, cuando se aplicó a un paciente que tenía una erupción en los antebrazos, caracterizada por infiltración, eritema y descamaciones graves y costras. A muestra el estado antes de la aplicación y B muestra el estado después de la aplicación del preparado en gel base de PNB con una concentración de 50 mg/ml dos veces al día durante 5 días. (Consulte el caso 4 del preparado en gel base de PNB; sujeto 42; Tablas 19 y 20).

[Fig. 14] La figura 14 es una fotografía que muestra los efectos de un preparado en gel base de PNB, cuando se aplicó a un paciente que tenía una erupción en la cara y el cuello, caracterizada principalmente por un eritema con edema, erosiones, descamaciones y numerosas excoりaciones. A muestra el estado antes de la aplicación y B muestra el estado después de la aplicación del preparado en gel base de PNB con una concentración de 50 mg/ml dos veces al día durante 2 días. (Consulte el caso 5 del preparado en gel base de PNB; sujeto 40; Tablas 17 y 18).

[Fig. 15] La figura 15 es una fotografía que muestra los efectos de un preparado en solución acuosa de PNB, cuando se aplicó a un paciente que tenía una erupción en la cara, caracterizada principalmente por eritema infiltrante, muchas pápulas, descamaciones y excoりaciones. A muestra el estado antes de la aplicación y B muestra el estado después de la aplicación del preparado en solución acuosa de PNB con una concentración de 50 mg/ml dos veces al día durante 5 días. (Consulte el caso 8 del preparado en solución acuosa de PNB; sujeto 43; Tablas 19 y 20).

[Fig. 16] La figura 16 es una fotografía que muestra los efectos en un caso comparativo, en el que se aplicó un preparado en gel base de PNA a un paciente que tenía una erupción en la cara, caracterizada principalmente por infiltración liquenificada grave, eritema y descamaciones. A muestra el estado antes de la aplicación y B muestra el estado después de la aplicación del preparado en gel base de PNA con una concentración de 50 mg/ml dos veces al día durante 7 días. (Consulte el caso 2 del preparado en gel base de PNA; sujeto 46; Tablas 21 y 22).

[Fig. 17] La figura 17 es una fotografía que muestra los efectos en un caso comparativo, en el que se aplicó un preparado en gel base de PNA a un paciente que tenía una erupción en la cara, el cuello y las cuatro extremidades, caracterizada principalmente por hinchazón, enrojecimiento cutáneo y edema graves. A muestra el estado antes de la aplicación y B muestra el estado después de la aplicación del preparado en gel base de PNA con una concentración de 50 mg/ml dos veces al día durante 7 días. (Consulte el caso 3 del preparado en gel base de PNA; sujeto 45; Tablas 21 y 22).

[Fig. 18] La figura 18 es una fotografía que muestra los efectos en un caso comparativo, en el que se aplicó un preparado en gel base de PNA a un paciente que tenía una erupción en la espalda, caracterizada por infiltración y eritema graves, numerosas excoりaciones, pápulas y liquenificación. A muestra el estado antes de la aplicación y B muestra el estado después de la aplicación del preparado en gel base de PNA con una concentración de 50 mg/ml dos veces al día durante 5 días. (Consulte el caso 5 del preparado en gel base de PNA; sujeto 48; Tablas 21 y 22).

[Fig. 19] La figura 19 es un gráfico que muestra los cambios en la gravedad de las erupciones evaluados usando el índice SCORAD antes y después de la aplicación de las composiciones para preparado externo para la piel comprendiendo PNC o PNB. Las barras blancas representan los niveles de gravedad antes de la aplicación, mientras que las barras negras representan los niveles de gravedad después de la aplicación. La longitud de las barras representa la media, y las líneas que se extienden desde el extremo de las barras representan la desviación estándar. El número de casos en cada grupo es el siguiente: 5 casos en el grupo del preparado en gel de PNC (30 mg/g), 5 casos en el grupo del preparado en solución acuosa de PNC (100 mg/ml), 7 casos en el grupo del preparado en gel base de PNC (30 mg/g), 3 casos en el grupo del preparado en gel base de PNC (50 mg/g), 1 caso en el grupo del preparado en pomada de PNC (30 mg/g), 9 casos en el grupo del preparado en pomada de PNC (50 mg/g), 5 casos en el grupo del preparado en pomada de PNC (100 mg/g), 2 casos en el grupo del preparado en gel base de PNB (30 mg/g), 5 casos en grupo del preparado en gel base de PNB (50 mg/g), 3 casos en el grupo del preparado en solución acuosa de PNB (50 mg/ml) y 5 casos en el grupo del preparado en gel base de PNA (50 mg/g).

[Fig. 20] La figura 20 es un gráfico que muestra los cambios en la sensación de picor evaluada subjetivamente por los participantes, utilizando el método de escala analógica visual, antes y después de la aplicación de las composiciones para preparado externo para la piel comprendiendo PNC o PNB. Las barras blancas representan los niveles antes de la aplicación, mientras que las barras negras representan los niveles después de la aplicación. La longitud de las barras representa la media, y las líneas que se extienden desde el extremo de las barras representan la desviación estándar. El número de casos en cada grupo es el siguiente: 5 casos en el grupo del preparado en gel de PNC (30 mg/g), 5 casos en el grupo del preparado en solución acuosa de PNC (100 mg/ml), 7 casos en el grupo del preparado en gel base de PNC (30 mg/g), 3 casos en el grupo del preparado en gel base de PNC (50 mg/g), 1 caso en el grupo del preparado en pomada de PNC (30 mg/g), 9 casos en el grupo del preparado en pomada de PNC (50 mg/g), 5 casos en el grupo del preparado en pomada de PNC (100 mg/g), 2 casos en el grupo del preparado en gel base de PNB (30 mg/g), 5 casos en el grupo del preparado en gel base de PNB (50 mg/g), 3 casos en el grupo del preparado en solución acuosa de PNB (50 mg/ml) y 5 casos en el grupo del preparado en gel base de PNA (50 mg/g).

Formas de realización para realizar la invención

[0056] El ingrediente activo de las composiciones para preparado externo para la piel es de 1-500 mg/g de péptido natriurético tipo C (PNC) o péptido natriurético tipo B (PNB).

[0057] En este caso, por PNC se entiende: PNC-22 compuesto por 22 aminoácidos y PNC-53 compuesto por 53 aminoácidos, en donde 31 residuos de aminoácidos están unidos al terminal N del PNC-22, o sus derivados, sin ninguna limitación particular siempre que posean actividad de PNC. Estos PNC-22, PNC-53, y sus derivados son actualmente conocidos y se pueden fabricar por síntesis química o manipulaciones genéticas.

5 [0058] No hay limitaciones particulares sobre el origen del PNC-22 y PNC-53, siempre que posean actividad de PNC, aunque se prefiere el PNC derivado de mamíferos, incluidos los seres humanos, o de aves, y más preferiblemente, el PNC derivado de seres humanos, monos, ratones, ratas o cerdos; particularmente se prefiere el PNC derivado de seres humanos.

10 [0059] Por derivados de PNC se entiende aquellos que tienen, en las secuencias de aminoácidos de PNC-22 o de PNC-53, delección(es), sustitución(es) o adición(es) de 1-5 aminoácidos, más preferiblemente 1-3 aminoácidos, y, aún más preferiblemente 1 o 2 aminoácidos, siempre que posea actividad de PNC, o alternativamente, los que tienen una secuencia con una homología del 85 % o más, preferiblemente 90 % o más, y más preferiblemente 95 % o más con la secuencia de aminoácidos del PNC-22 o PNC-53, mientras que posea actividad de PNC.

15 [0060] Los aminoácidos reemplazables son idóneamente sustituidos mediante una sustitución conservadora de aminoácidos, con aminoácidos que tengan polaridades y cargas similares. Por ejemplo, los aminoácidos no polares no cargados incluyen glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, prolina, etc; los aminoácidos aromáticos incluyen fenilalanina, tirosina, triptófano; los aminoácidos no cargados polares incluyen serina, treonina, cisteína, metionina, asparraguina, glutamina, etc; los aminoácidos cargados negativamente incluyen ácido aspártico, ácido glutámico; los aminoácidos cargados positivamente incluyen lisina, arginina, histidina. Por lo tanto, la sustitución de aminoácidos se lleva a cabo preferiblemente entre los aminoácidos conservadores que pertenecen al mismo grupo. Aquí, cuando hay que sustituir la prolina por otro aminoácido no polar no cargado, o cuando la prolina debe sustituir a otro aminoácido no cargado no polar, debe tenerse en cuenta que la prolina no es flexible en su orientación espacial. Del mismo modo, cuando hay que sustituir la cisteína por otro aminoácido polar no cargado, o cuando la cisteína debe sustituir a otro aminoácido polar no cargado, debe tenerse en cuenta que la cisteína puede formar un enlace disulfuro con otra cisteína.

20

25

[0061] Los derivados del PNC pueden incluir aquellos amidatados o metoxilados en un terminal C, el PNC modificado con la adición de polietilenoglicol o ácidos grasos, y el PNC glicosilado o alquilado, dado que tienen actividad de PNC.

30 [0062] Por lo tanto, cualquier PNC conocido hasta ahora con actividad de PNC se puede utilizar en la presente invención. Los ejemplos pueden incluir los derivados de PNC descritos en JP A 6-9688, derivados de PNC descritos en la patente US 5583108, y el PN-CD descrito en la patente US 6818619. Es posible probar fácilmente la presencia/ausencia de actividades del PNC utilizando procedimientos conocidos hasta ahora, como probar la acción inhibitoria del crecimiento sobre células del músculo liso vascular, o examinar la actividad de la producción de GMPc en células que expresen los receptores RPN-B.

35 [0063] Aunque se puede usar cualquiera de PNC-22, PNC-53 y sus derivados como el ingrediente activo de la presente invención, el PNC-22 con un peso molecular más pequeño es más preferible en términos de capacidad de absorción. El PNC-22 puede ser fabricado por síntesis química o manipulaciones genéticas utilizando genes de PNC humanos, y también pueden obtener de, por ejemplo, Peptide Institute Inc. como PNC-22 (humano).

40 [0064] El PNC que se puede utilizar en la presente invención incluye: PNC purificado de origen natural, PNC genéticamente modificado fabricado usando procedimientos de ingeniería genética conocidos, PNC fabricado usando procedimientos de síntesis química conocidos (tales como síntesis de péptidos en fase sólida por una máquina de síntesis de péptidos). Los métodos básicos que incluyen técnicas de ingeniería genética, mutagénesis dirigida y PCR, son comúnmente conocidos o conocidos hasta ahora, y se describen, por ejemplo, en Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons (1998), y JP A 5-207891.

45 [0065] En este caso, el PNB se refiere a: PNB-26 compuesto por 26 aminoácidos, PNB-32 compuesto por 32 aminoácidos, PNB-45 compuesto por 45 aminoácidos, o sus derivados sin ninguna limitación particular siempre que posean actividad de PNB. El PNB también puede ser PNB de alto peso molecular (peso molecular de aproximadamente 13.000) que se forma por la eliminación del péptido señal de un precursor de PNB. Se prefiere el PNB-32 y sus derivados. El PNB-26, PNB-32, PNB-45 y sus derivados son conocidos actualmente y se pueden fabricar por síntesis química o manipulaciones genéticas.

50

[0066] No hay limitaciones particulares sobre el origen del PNB-26, PNB-32 y PNB-45, siempre que posean actividad de PNB, aunque se prefiere el PNC derivado de mamíferos, incluidos los seres humanos, o de aves, y más preferiblemente, el PNC derivado de seres humanos, monos, ratones, ratas o cerdos; particularmente se prefiere el PNC derivado de seres humanos.

55 [0067] Por derivados de PNB se entiende aquellos que tienen, en las secuencias de aminoácidos de PNB-26, PNB-32 o PNB-45, delección(es), sustitución(es) o adición(es) de 1-5 aminoácidos, más preferiblemente 1-3 aminoácidos,

y, aún más preferiblemente 1 o 2 aminoácidos, siempre que posea actividad de PNB, o alternativamente, los que tienen una secuencia con una homología del 85 % o más, preferiblemente 90 % o más, y más preferiblemente 95 % o más con la secuencia de aminoácidos del PNB-26, PNB-32 o PNB-45, mientras que posea actividad de PNB.

[0068] Los aminoácidos reemplazables son idóneamente sustituidos mediante una sustitución conservadora de aminoácidos, con aminoácidos que tengan polaridades y cargas similares. Por ejemplo, los aminoácidos no polares no cargados incluyen glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, prolina, etc; los aminoácidos aromáticos incluyen fenilalanina, tirosina, triptófano; los aminoácidos no cargados polares incluyen serina, treonina, cisteína, metionina, asparraguina, glutamina, etc; los aminoácidos cargados negativamente incluyen ácido aspártico, ácido glutámico; los aminoácidos cargados positivamente incluyen lisina, arginina, histidina. Por lo tanto, la sustitución de aminoácidos se lleva a cabo preferiblemente entre los aminoácidos conservadores que pertenecen al mismo grupo. Aquí, cuando hay que sustituir la prolina por otro aminoácido no polar no cargado, o cuando la prolina debe sustituir a otro aminoácido no cargado no polar, debe tenerse en cuenta que la prolina no es flexible en su orientación espacial. Del mismo modo, cuando hay que sustituir la cisteína por otro aminoácido polar no cargado, o cuando la cisteína debe sustituir a otro aminoácido polar no cargado, debe tenerse en cuenta que la cisteína puede formar un enlace disulfuro con otra cisteína.

[0069] Los derivados del PNB pueden incluir aquellos amidatados o metoxilados en un terminal C del PNB, el PNB modificado con la adición de polietilenoglicol o ácidos grasos y el PNB glicosilado o alquilado, siempre que tengan actividad de PNB.

[0070] Por lo tanto, cualquier PNB conocido hasta ahora con actividad de PNB se puede utilizar en la presente invención. Los ejemplos pueden incluir los derivados de PNB descritos en JP A 2007-525213, los derivados de PNB descritos en la patente US 6028055, los derivados de PNB descritos en la patente US 5114923, y los PN-BD descritos en la patente US 6818619.

[0071] Es posible probar fácilmente la presencia/ausencia de actividad de PNB usando procedimientos conocidos hasta ahora, tales como un examen de la actividad de la producción de GMPc en las células que expresan los receptores RPN-A.

[0072] Aunque se puede utilizar cualquiera de PNB-26, PNB-32, PNB-45 y sus derivados como el ingrediente activo de la presente invención, el PNB-32 es preferible en términos de eficacia del fármaco y disponibilidad.

[0073] El PNB puede ser fabricado por síntesis química o manipulaciones genéticas utilizando genes de PNB humanos (consúltese, por ejemplo, las patentes JP A 5-207891, JP A 2007-525957, JP A 2007-525213), y el PNB también se puede comprar pues ya se ha introducido en el mercado. Alternativamente, se puede obtener en Peptide Institute Inc. como BNP-32 (humano).

[0074] El PNB que se puede utilizar en la presente invención incluye: PNB purificado de origen natural, PNB genéticamente modificado fabricado usando procedimientos de ingeniería genética conocidos, PNB fabricado usando procedimientos de síntesis química conocidos (tales como síntesis de péptidos en fase sólida por una máquina de síntesis de péptidos). Los métodos básicos que incluyen técnicas de ingeniería genética, mutagénesis dirigida y PCR, son comúnmente conocidos o conocidos hasta ahora y se describen, por ejemplo, en Current Protocols In Molecular Biology, John Wiley & Sons (1998), y JP A 5-207891.

[0075] Según se usa en la presente memoria, el término "PNC" o "PNB" se refiere a cualquier PNC o PNB, así como a los péptidos quiméricos de PNC y PNB. Es decir, según se usa en la presente memoria, el término "PNC" o "PNB" se refiere a "PNC" o "PNB" que pueden ser: un péptido quimérico de PNC y PNB, en el que el PNC es PNC-22, PNC-53, o un péptido que comprende cualquier secuencia de aminoácidos con 5 o más aminoácidos consecutivos en la secuencia de aminoácidos teniendo una delección, sustitución o adición de cualquier aminoácido en la secuencia de aminoácidos de PNC-22 o de PNC-53, y en el que el PNB es PNB-26, PNB-32, PNB-45, o un péptido que comprende cualquier secuencia de aminoácidos con 5 o más aminoácidos consecutivos de la secuencia de aminoácidos teniendo una delección, sustitución o adición de cualquier aminoácido en la secuencia de aminoácidos de PNB-26, PNB-32 o PNB-45, y en el que el péptido quimérico es el que forma una estructura de anillo mediante un enlace disulfuro intramolecular, y en el que el péptido quimérico es el que tiene la actividad de PNC o actividad de PNB, o un derivado del péptido quimérico.

[0076] Aquí no hay limitaciones particulares sobre el origen de PNC-22 y PNC-53, siempre que posean actividad de PNC, aunque se prefiere el PNC derivado de mamíferos, incluidos los seres humanos, o de aves, y más preferiblemente, el PNC derivado de seres humanos, monos, ratones, ratas o cerdos; particularmente se prefiere el PNC derivado de seres humanos. Del mismo modo, no hay limitaciones particulares sobre el origen de PNB-26, PNB-32 y PNB-45, siempre que posean actividad de PNB, aunque se prefiere el PNB derivado de mamíferos, incluidos los seres humanos, o de aves, y más preferiblemente, el PNB derivado de seres humanos, monos, ratones, ratas o cerdos; particularmente se prefiere el PNB derivado de seres humanos.

[0077] Por derivados del péptido quimérico de PNC y PNB se entienden los que tienen, en las secuencias de aminoácidos del péptido quimérico de PNC y PNB, una delección, adición o sustitución de preferiblemente 1-5 aminoácidos, más preferiblemente 1-3 aminoácidos, y con mayor preferencia 1 o 2 aminoácidos, mientras que posean actividad de PNC o PNB.

5 [0078] Los aminoácidos reemplazables son idóneamente sustituidos mediante una sustitución conservadora de aminoácidos, con aminoácidos que tengan polaridades y cargas similares. Por ejemplo, los aminoácidos no polares no cargados incluyen glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, prolina, etc; los aminoácidos aromáticos incluyen fenilalanina, tirosina, triptófano; los aminoácidos no cargados polares incluyen serina, treonina, cisteína, metionina, asparaguina, glutamina, etc; los aminoácidos cargados negativamente incluyen ácido aspártico, ácido glutámico; 10 los aminoácidos cargados positivamente incluyen lisina, arginina, histidina. Por lo tanto, la sustitución de aminoácidos se lleva a cabo preferiblemente entre los aminoácidos conservadores que pertenecen al mismo grupo. Aquí, cuando hay que sustituir la prolina por otro aminoácido no polar no cargado, o cuando la prolina debe sustituir a otro aminoácido no polar no cargado, debe tenerse en cuenta que la prolina no es flexible en su orientación espacial. Del mismo modo, cuando hay que sustituir la cisteína por otro aminoácido polar no cargado, o cuando la 15 cisteína debe sustituir a otro aminoácido polar no cargado, debe tenerse en cuenta que la cisteína puede formar un enlace disulfuro con otra cisteína.

[0079] Los derivados del péptido quimérico de PNC y PNB pueden incluir aquellos amidados o metoxilados en el terminal C del péptido quimérico de PNC y PNB, los modificados con adición de polietilenoglicol o de ácidos grasos en el péptido quimérico de PNC y PNB, y el péptido quimérico de PNC y PNB glicosilado o alquilado, siempre que 20 tengan actividad de PNC o de PNB.

[0080] Por lo tanto, es posible utilizar cualquier péptido quimérico conocido hasta ahora de PNC y PNB o sus derivados en la presente invención, siempre que posean actividad de PNC o de PNB.

[0081] Es posible probar fácilmente la presencia/ausencia de actividad de PNC o PNB usando procedimientos conocidos hasta ahora, tales como un examen de la actividad de la producción de GMPC en las células que expresan los receptores RPN-A o en las células que expresan los receptores RPN-B. 25

[0082] Los péptidos quiméricos de PNC y PNB y sus derivados también se pueden fabricar por síntesis química o por manipulaciones genéticas.

[0083] La dermatitis es una inflamación de la piel, caracterizada por síntomas comunes tales como eritema, eritema infiltrante, lesiones liquenificadas, descamaciones, adhesión de costras, eccema, abrasión, excoriaciones, prurigo 30 nodular, pápulas, erosiones, infiltración, vesículas, edema, etc, y, en particular, síntomas como picor, ampollas, enrojecimiento, hinchazón, sensación de supuración, costras, descamación, etc.

[0084] La composición para preparado externo para la piel se puede aplicar a pacientes con dermatitis con inflamación, que padezcan de dermatitis atópica, dermatitis que condujo a dermatitis por esteroides, dermatitis resistente a los esteroides, dermatitis que no puede ser tratada con tacrolimus, dermatitis crónica, eritrodermia, 35 eccema, dermatitis de contacto, dermatitis seborreica, dermatitis de autosensibilización, dermatitis estásica, urticaria, erupción producida por fármacos, vasculitis cutánea, prurigo, prurito cutáneo, eritema, psoriasis, rosácea, dermatitis de tipo rosácea, liquen plano, queratosis folicular, y más preferiblemente dermatitis atópica, dermatitis que condujo a dermatitis por esteroides, dermatitis resistente a los esteroides, dermatitis que no puede ser tratada con tacrolimus, dermatitis crónica, eccema, eritrodermia, rosácea, dermatitis tipo rosácea y psoriasis, y aún más 40 preferiblemente dermatitis atópica, dermatitis resistente a los esteroides, dermatitis crónica, eccema, eritrodermia, rosácea, dermatitis tipo rosácea y psoriasis, y con máxima preferencia dermatitis atópica.

[0085] Una composición para preparado externo para la piel significa una composición aplicable externa y directamente a la piel, y más específicamente se refiere a un agente terapéutico para la dermatitis. No hay limitaciones particulares en su forma farmacéutica, pero preferiblemente es una pomada, gel, crema, loción, 45 solución, aerosol, o un parche, y más preferiblemente, una pomada, gel, crema o solución. Estas formas farmacológicas son particularmente adecuadas para los agentes terapéuticos para la dermatitis. Cuando la composición para preparado externo para la piel está destinada a ser utilizada como agente mejorador de la textura de la piel, las formas farmacológicas preferidas son las siguientes: crema, espuma, loción para la piel, máscara facial, agua de ablandamiento de la piel, emulsión para la piel, base, base de maquillaje, esencia, jabón, limpiador 50 líquido, agente de baño, crema de protección solar, bronceador o preparado líquido en forma de aerosol. Cuando la composición para preparado externo para la piel se utiliza como agente mejorador de la textura de la piel, puede ser un cosmético para el cuidado de la piel o un producto parafarmacéutico.

[0086] En cuanto a su indicación, la composición para preparado externo para la piel como agente terapéutico para la dermatitis se puede aplicar para la dermatitis asociada con al menos uno de los síntomas de erupción 55 seleccionados de: eritema, eritema infiltrante, lesiones liquenificadas, descamaciones, adhesión de costras, eccema, abrasión, excoriaciones, prurigo nodular, pápulas, erosiones, infiltración, vesículas y edema. Estos síntomas son los síntomas observados en pacientes con dermatitis atópica.

[0087] La dermatitis atópica, mencionada anteriormente, es definida por la Asociación Dermatológica Japonesa como una dermatitis en la que "las exacerbaciones y remisiones se repiten, que se caracteriza principalmente por presentar eccema pruriginoso y en la que la mayoría de los pacientes presentan diátesis atópica".

5 [0088] Es decir, la dermatitis atópica es un eccema crónico asociado a prurito que se produce en quienes tienen una predisposición alérgica. Es una enfermedad inflamatoria de la piel típica que muestra las condiciones en las que los síntomas acompañan picor, las erupciones son lesiones eccematosas, se enrojecen como una lesión aguda (eritema), se forman erupciones supurantes (pápulas y pápulas serosas) y luego la piel se pela y se forman costras (descamaciones y costras). Las lesiones patológicas crónicas incluyen el engrosamiento y endurecimiento de la piel (liquenificación), y la formación de bultos duros (prurigo). Las erupciones tienden a desarrollarse en la
10 frente, alrededor de los ojos, alrededor de la boca, en el cuello, alrededor de las articulaciones, como los codos, las rodillas y las muñecas, en las regiones dorsal y abdominal, y a menudo se caracterizan por una distribución simétrica. En la dermatitis atópica infantil, las lesiones generalmente aparecen en la cabeza y la cara en primer lugar, y en ocasiones se extienden al tronco y las cuatro extremidades, mientras que en la pubertad y la edad adulta, tienden a producirse erupciones cutáneas graves en la parte superior del cuerpo (cara, cuello, pecho y espalda). La dermatitis atópica también tiende a ser crónica o con recidiva, durando más de 6 meses, o 2 meses en los lactantes.

[0089] El preparado externo para la piel, en particular, el agente terapéutico para la dermatitis, es a la vez seguro y eficaz como agente terapéutico para la dermatitis atópica, que convencionalmente ha sido considerada una enfermedad difícil de tratar.

20 [0090] Por dermatitis que condujo a dermatitis por esteroides se entiende la dermatitis en la que se desarrolla un grupo de efectos secundarios adversos debido al uso continuo a largo plazo de fármacos externos con esteroides. En particular, la dermatitis en la que se produce un fenómeno de rebote después de la retirada de los fármacos esteroideos externos se llama dermatitis por esteroides, y la rosácea esteroidea es un ejemplo típico de la dermatitis esteroidea.

25 [0091] Por dermatitis resistente a los esteroides se entiende la dermatitis con disminución de la capacidad de respuesta a los preparados externos con esteroides como consecuencia del uso a largo plazo de los preparados externos con esteroides. La dermatitis resistente a los esteroides tiende a ocurrir cuando se utilizan preparados externos con esteroides durante un largo tiempo para el tratamiento de la dermatitis atópica.

30 [0092] La dermatitis a la que no se puede aplicar tacrolimus es la dermatitis que sufren las mujeres embarazadas, los niños menores de 2, los pacientes con regiones ulceradas supurantes o arañazos y mujeres que estén dando el pecho. En los casos de dermatitis en pacientes inmunodeprimidos y pacientes con un trastorno renal, debe tomarse precauciones con el uso de tacrolimus. Por lo tanto, estas dermatitis también pueden considerarse como dermatitis a la que no es aplicable el tacrolimus.

35 [0093] La dermatitis crónica es una dermatitis que se ha convertido en crónica e intratable, e incluye dermatitis atópica y dermatitis de contacto causadas por una alergia o una irritación por una sustancia que entra en contacto con la piel.

[0094] La psoriasis es una enfermedad crónica de la piel y con repetidas recidivas, caracterizada por una o varias erupciones eritematosas (eritema) y descamaciones con escamas blancas nacaradas.

40 [0095] La eritrodermia, también llamada dermatitis exfoliativa, suele desarrollarse a partir de la dermatitis atópica o eccema en pacientes de edad avanzada, y es una dermatitis caracterizada por un enrojecimiento cutáneo en todo el cuerpo acompañado de descamación. Se observa eritema difuso en todo el cuerpo o en amplias áreas de la piel. La eritrodermia incluye eritrodermia posteccematosa y eritrodermia secundaria a dermatosis, eritrodermia tóxica, eritrodermia descamativa infantil y eritrodermia paraneoplásica. De éstas, la eritrodermia posteccematosa se refiere a un estado llamado eritrodermia que presenta enrojecimiento cutáneo y descamación en todo el cuerpo, causado por la generalización del eccema debido a la aplicación externa a largo plazo de esteroides inapropiados o debido a un aumento de la gravedad. La eritrodermia es una enfermedad significativamente intratable con síntomas sistémicos, que por lo general se asocia a picor, y con síntomas sistémicos, asociados al fallo en la termorregulación, como fiebre, escalofríos y temblores, hipoproteinemias y edema junto con descamación, anomalía electrolítica debido a la pérdida de agua de la piel exfoliada, hinchazón de los ganglios linfáticos, sensación de malestar general y pérdida de peso corporal. Se adopta la aplicación interna o externa de esteroides para el
45 tratamiento; sin embargo, debido a su naturaleza significativamente intratable, los síntomas pueden reaparecer inmediatamente o incluso empeorar como fenómenos de rebote tras la interrupción de la medicación.

50 [0096] La rosácea es una enfermedad de la piel persistente, que suele producir condiciones en las que se producen enrojecimiento y pequeñas pústulas en la zona central de la cara, y en la que los vasos sanguíneos son bastante visibles.

- 5 [0097] La dermatitis tipo rosácea se caracteriza por muchas pápulas rojas, enrojecimiento cutáneo difuso y descamación, y con frecuencia se observa en mujeres adultas. Su factor de desarrollo importante es una aplicación externa a largo plazo de esteroides, y es uno de los efectos secundarios representativos de los preparados externos con esteroides; para su tratamiento, el rebote de los síntomas es grave y se requiere una técnica terapéutica y la paciencia de los pacientes para combatirla.
- [0098] El prurigo suele inducir erupciones como síntoma, además de picor. Las principales causas de prurigo incluyen parásitos como *Sarcoptes scabiei*, ácaros y piojos, picaduras de insectos, urticaria, dermatitis atópica, dermatitis alérgica y dermatitis de contacto, etc.
- 10 [0099] El eritema multiforme es una dermatosis con repetida recidiva que se caracteriza por lesiones rojas y levantadas en la piel, con presentación de erupciones que parecen dianas. Los síntomas del eritema multiforme a menudo aparecen como consecuencia de una infección por el virus del herpes simple. En muchos casos, el eritema multiforme se desarrolla repentinamente, y se presenta con erupciones rojas (eritema) en los brazos, las piernas y la cara como síntomas. El eritema se presenta con síntomas de una forma concéntrica, como una diana, a veces asociada con ampollas.
- 15 [0100] El eritema nudoso es una enfermedad inflamatoria con bultos rojos blandos (nódulos) debajo de la piel. Con bastante frecuencia se presenta como un síntoma de otras enfermedades o como hipersensibilidad a los fármacos. Los adultos jóvenes, en particular las mujeres, son propensos al eritema nudoso. Esta reaparece en repetidas ocasiones durante varios meses a varios años. El eritema nudoso puede ocurrir a partir de una infección por bacterias, hongos o virus.
- 20 [0101] El liquen plano es una enfermedad de la piel con picor recurrente. Sus síntomas incluyen la aparición de pequeñas manchas rojas o moradas elevadas. Inicialmente, las erupciones están separadas pero después, en muchos casos, se fusionan varias erupciones para formar pápulas asociadas con piel áspera, escamosa y seca.
- [0102] Liquen pilaris también denominado queratosis folicular. Se trata de una enfermedad en la que el orificio del folículo piloso es obstruido por las células muertas (cutícula) que se han desprendido de la capa superior de la piel.
- 25 [0103] La dermatitis de contacto incluye la dermatitis de contacto irritante y dermatitis alérgica de contacto. La primera es una inflamación de la piel causada por el contacto directo de la piel con un irritante específico, como ácidos, álcalis y disolventes, etc. La erupción se asocia a fuerte picor, y las regiones afectadas son limitadas, a menudo con un límite claro con la piel normal.
- 30 [0104] Las composiciones de agente terapéutico para la dermatitis se pueden formular usando tecnologías ampliamente usadas. Los ejemplos de su formulación incluyen preparado externo, preparado inyectable, preparado oral y preparado nasal. En el caso del preparado oral, se prefieren los preparados con recubrimiento entérico para evitar la degradación del péptido en el estómago. Ejemplos de preparados con recubrimiento entérico incluyen preparados en los se recubren cápsulas, tabletas, o gránulos con una sustancia entérica. En general, como los fármacos de péptidos se metabolizan rápidamente y se excretan fácilmente del cuerpo, pueden ser modificados
- 35 con polietilenglicol (PEGilación) para prolongar su vida media sin afectar a las actividades biológicas y disminuir la antigenicidad.
- [0105] La forma farmacéutica preferida de las composiciones de agente terapéutico para la dermatitis es la de preparados externos (preparados de absorción transdérmica), tales como preparados en gel, preparados en pomada, preparados líquidos, etc.
- 40 [0106] Los preparados externos no están particularmente limitados siempre y cuando el presente agente se pueda aplicar, rociar o unir a la región deseada de la piel (área afectada) directamente. La forma farmacéutica de la composición de agente terapéutico para la dermatitis de la presente invención es preferiblemente un preparado externo tal como un preparado en pomada, preparado en gel, preparado en crema, preparado en loción, preparado líquido, preparado en aerosol o preparado en parche; particularmente, desde el punto de vista de la facilidad de
- 45 aplicación, se prefiere un preparado en pomada, preparado en gel, preparado en crema o preparado líquido, y más preferiblemente un preparado en gel, preparado en pomada o preparado líquido consistente en una solución acuosa.
- [0107] Estos preparados externos se pueden obtener fácilmente según los métodos conocidos hasta ahora o bien conocidos, mediante la mezcla de una base farmacéuticamente aceptable y, según sea necesario, diversos
- 50 aditivos, con el PNC o PNB como ingrediente activo o agente principal.
- [0108] Un preparado en gel (base en suspensión) puede ser un gel hídrico, un gel anhidrico o un gel con un bajo contenido en agua que comprenda un material formador de gel que pueda hincharse. También puede ser una base de hidrogel o una base de liogel, y preferiblemente un hidrogel transparente que tenga un polímero orgánico o inorgánico como base. De forma similar a los preparados que comprenden un aceite o contenido de grasa, el

propio gel no es absorbido por la piel. Las bases de hidrogel no tienen grasa, sino que tienen una consistencia similar a la de la pomada, y su objetivo es aumentar la capacidad de absorción transdérmica de los fármacos. Las bases de liogel se gelifican suspendiendo alcohol estearílico, etc., en propilenoglicol, y tienen una excelente capacidad de absorción transdérmica e higroscopicidad.

5 [0109] El preparado en gel puede ser un preparado en gel fabricado dispersando homogéneamente el PNC o PNB como ingrediente activo en un gel base hidrófilo que comprenda polímero carboxivinílico, poliacrilato de sodio, poliacrilato de sodio, copolímero de (vinilmetiléter/maleato de etilo), polimetacrilato, propilenoglicol, etc. Ejemplos de tales preparados en gel incluyen preparados en gel en los que los ingredientes se dispersan homogéneamente en un agente de retención de agua de larga duración disponible en el comercio, tales como Lubrajel NP, Lubrajel CG, Lubrajel DV, Lubrajel MS, Lubrajel OIL, Lubrajel TW, Lubrajel DS, que son productos comercializados por ISP Japan, Ltd., etc.

15 [0110] Según se usa en esta memoria, "preparado en gel" se refiere a preparados en gel elaborados según el Ejemplo 2, que comprenden glicirricinato dipotásico, alantoína, hidrocloreto de piridoxina, goma xantana y vitamina E. Según se usa en esta memoria, "preparado en gel base" se refiere a los preparados en gel elaborados según los Ejemplos 7, 13 o 14, que difieren del "preparado en gel" en que el preparado en gel base no comprende glicirricinato dipotásico, alantoína, hidrocloreto de piridoxina, goma xantana ni vitamina E. Los "preparados en gel" de la presente invención incluyen tanto los "preparados en gel" como los "preparados en gel base".

20 [0111] Un preparado líquido significa aquel en el que un ingrediente activo consistente en PNC o PNB se disuelve en una base tal como alcohol, propilenoglicol, polietilenoglicol o agua. Preferiblemente, significa un preparado líquido que consiste en una solución acuosa en la que el PNC o PNB se disuelve en solución salina. En las soluciones acuosas se puede mezclar una pequeña cantidad de una base orgánica tal como alcohol, propilenoglicol, polietilenoglicol, etc., además de la solución salina.

25 [0112] En este punto, con el fin de garantizar el grado de biodisponibilidad y proporcionar preparados líquidos más eficaces, en otras palabras, con el objetivo de mejorar el grado de biodisponibilidad después de la inyección subcutánea de un péptido bioactivo que comprenda PNC o PNB, es posible hacer que el pH de la solución sea de 3,0-7,0 haciendo una solución ácida, en la que uno o más de entre el grupo consistente en ácido butírico, ácido láctico, ácido fosfórico, glicina, ácido cítrico, ácido clorhídrico, ácido propiónico, ácido butírico, ácido benzoico, y sus sales se combina con el péptido bioactivo PNC o PNB como ingrediente activo, o haciendo una solución orgánica polar, en la que uno o más de entre el grupo que consiste en alcoholes y/o N-metil-2-pirrolidina, dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo y metilparabeno se combinan con el péptido bioactivo PNC o PNB como ingrediente activo.

35 [0113] Un preparado en pomada puede ser o bien una base de grasa o una base soluble en agua, y ambos pueden obtenerse fácilmente según los métodos conocidos hasta ahora. Una base de grasa como la vaselina produce poca irritación y es inodora y superior en cuanto a acción protectora de la piel, acción suavizante, acción de eliminación de costras, formación de tejido de granulación y acción estimulante de la epitelización. Una base soluble en agua es una pomada que tiene una base de macrogol como ingrediente principal, y tiene una acción fuerte para absorber y eliminar las secreciones acuosas.

40 [0114] Un preparado en crema (base de emulsión) puede ser una base de aceite en agua (oleoacuosa) (crema cosmética) o una base de agua en aceite (crema fría). Una base de aceite en agua tiene una menor cantidad de componente soluble en aceite que de componente soluble en agua. Tiene la ventaja de que el color blanco de una crema parece desaparecer después de la aplicación. Se extiende bien y se siente bien después de la aplicación a la piel sudorosa, por lo que es cosméticamente superior. Además, también tiene una buena capacidad de absorción en la piel, por lo tanto es aplicable a las lesiones hipertroóficas crónicas. Una base de agua en aceite tiene una menor cantidad de componente soluble en agua que de componente soluble en aceite, y también se le llama crema fría, ya que tiene una acción de enfriamiento después de la aplicación al extenderla sobre la piel.

[0115] Un preparado en loción significa un preparado externo líquido en el que el PNC o PNB se disuelven o se dispersan homogéneamente en un líquido. Como las pomadas y cremas tienden a adherirse al pelo, las lociones son adecuadas para usarlas en la región con pelo de la cabeza, etc. La forma de lociones puede ser cualquiera de una base de loción en suspensión, una loción en emulsión, y una base de loción en solución.

50 [0116] En un preparado en parche, un componente que comprenda PNC o PNB se adsorbe a un parche, estimulando de este modo la absorción del fármaco mediante la utilización de la característica de impermeabilización al aire del parche. Con la aplicación del parche se puede prevenir el rascado.

[0117] Un preparado en aerosol se refiere a aquel en el que el PNC o PNB se hace en una solución que luego se pulveriza por la presión de un gas. Los aerosoles son cómodos para aplicar en áreas amplias.

55 [0118] Por lo tanto, la composición de agente terapéutico para la dermatitis es un preparado externo transdérmico que comprende una cantidad apropiada de PNC o PNB y diversas bases, así como los aditivos necesarios. Para

ejercer los efectos farmacológicos como preparado externo, es importante que la concentración del ingrediente activo (PNC o PNB) aplicada a la superficie de la piel pueda alcanzar una concentración eficaz en las lesiones afectadas y que la concentración se pueda mantener. Por consiguiente, las formas farmacológicas y las bases se pueden seleccionar apropiadamente dependiendo de los síntomas y del paciente.

- 5 [0119] Se pueden usar aditivos apropiadamente dependiendo de los objetivos. Como aditivos se pueden utilizar los siguientes:

[0120] Vaselina: Se puede utilizar vaselina como base para los preparados en pomada. La viscosidad y consistencia varían con la temperatura y su dureza difiere entre el invierno y el verano. La vaselina es una de las bases más seguras. Hay vaselina amarilla y vaselina blanca con una pureza superior; se pueden usar las dos.
- 10 [0121] Propilenoglicol: Se puede utilizar propilenoglicol como solvente, agente de solubilización o base para fármacos.

[0122] Parafina: La parafina se puede utilizar para ajustar la viscosidad/consistencia de los preparados en pomada. Como su emulsificación es relativamente fácil, la parafina también se puede usar como base oleosa para la producción de cremas.
- 15 [0123] Cera de abejas (cera blanca de abejas): La cera de abejas es una cera procesada del panal que se puede utilizar como simple pomada en la "Farmacopea Japonesa" mezclándola con grasa y aceite vegetal. La cera blanca de abejas es un producto blanqueado de cera de abeja para mejorar el color y el olor.

[0124] Macrogol: El macrogol es una mezcla de polietilenglicoles con diferentes pesos moleculares. Tiene buena solubilidad y capacidad de mezclado en el fármaco y absorbe bien el agua; por lo tanto, es adecuado para la adsorción y eliminación de eluato de la mucosa y de la zona afectada.
- 20 [0125] Alcohol estearílico: El alcohol estearílico se puede utilizar para lociones en emulsión.

[0126] Isopropanol: El isopropanol se puede utilizar como solvente o agente solubilizante, etc.

[0127] Alcohol bencílico: El alcohol bencílico se puede utilizar como agente solubilizante y conservante, etc.
- 25 [0128] Ésteres de parahidroxibenzoato (parabenos): Los ésteres de parahidroxibenzoato se pueden utilizar como agente antiséptico, conservante y estabilizante.

[0129] Hidrocarburo gelificado: El hidrocarburo gelificado se denomina generalmente "Plastibase" y se hace haciendo parafina líquida en un estado gelificado (semisólido) usando polietileno.

[0130] Ácido cítrico, citrato de sodio: El ácido cítrico y el citrato de sodio se pueden utilizar como agentes tamponantes o ajustadores del pH.
- 30 [0131] Escualeno: El escualeno se utiliza como base, tiene un tacto menos aceitoso y es menos pegajoso que la parafina líquida. Al igual que las cremas, el escualeno también se puede utilizar ampliamente para lociones en emulsión.

[0132] Lanolinas: Las lanolinas son grasas y aceites obtenidos de la lana de oveja; aunque las lanolinas tienen inconvenientes en términos de color y olor, son eficaces para mejorar la suavidad de la piel.
- 35 [0133] Glicerina: La glicerina puede ser mezclada en cremas, etc., como agente hidratante.

[0134] Aceite de ricino endurecido con polioxietileno: Se puede utilizar como agente emulsionante, agente solubilizante, etc.

[0135] Éster de ácido graso de sorbitán, éster de ácido graso de glicerina: Pueden ser utilizados como agentes emulsionantes, etc.
- 40 [0136] El agente terapéutico para la dermatitis puede comprender además agentes hidratantes (agentes suavizantes de la piel) y agentes que alivien los síntomas, etc., como se describe a continuación.

[0137] Agente hidratante (agente suavizante de la piel): Los agentes hidratantes proporcionan humedad y contenido de aceite a la piel. Los agentes hidratantes se utilizan con mayor eficacia cuando la piel ya está hidratada, por ejemplo, justo después de tomar un baño o una ducha. Los componentes contenidos en los agentes hidratantes incluyen glicerina, aceite mineral y vaselina, etc. La forma y el tipo de agentes hidratantes incluyen
- 45

preparados en loción, preparados en crema, preparados en pomada y aceites de baño, etc. Aquellos que comprenden urea, ácido láctico y ácido glicólico tienen efectos hidratantes superiores.

[0138] Agente para aliviar los síntomas: Las enfermedades de la piel suelen ir acompañadas de picor. El picor y el dolor leve se pueden reducir mezclando un fármaco sedante, específicamente, manzanilla, eucalipto, alcanfor, mentol, óxido de zinc, talco, glicerina, y calamina, etc. Para suprimir el picor producido por una alergia se pueden incluir agentes antihistamínicos como difenhidramina.

[0139] Por lo tanto, cuando se fabrican los agentes terapéuticos para la dermatitis, se pueden mezclar los siguientes diversos agentes arbitrariamente combinándolos: base, agente hidratante, agente de absorción de ultravioletas, alcoholes, quelatos, ajustador del pH, agente antiséptico, agente espesante, agente colorante, sabor, agente de relleno, excipiente, agente desintegrante, material de carga, agente de unión, agente de recubrimiento, agente solubilizante, agente de suspensión, tampón, agente estabilizante, conservante, tensioactivo, agente antioxidante, agente dispersante, agente emulsionante, agente disolvente, solubilizante, etc. Además del PNC o PNB, que es el agente principal, se pueden mezclar adecuadamente diversos fármacos tales como analgésicos, antiinflamatorios, agentes esterilizantes, vitaminas, agentes suavizantes de la piel, etc., según proceda.

[0140] A continuación, como ejemplos representativos de preparados de la composición de agente terapéutico para la dermatitis, se describirá la producción de preparados en solución acuosa, como preparado líquido, y el preparado en gel.

[0141] Uno de los preparados externos preferidos es el preparado en solución acuosa.

[0142] Este preparado en solución acuosa se puede preparar, por ejemplo, como un preparado líquido con una concentración de PNC o PNB de 1-1000 µg/g, por disolución de 0,01-10 mg de PNC-22 humano (Peptide Institute, Inc.) o PNB-32 humano (Peptide Institute, Inc.) como agente principal en 10 ml de solución salina. Aquí, como la gravedad específica del agua es 1, la concentración de PNC o PNB en este caso es 1-1000 µg/g en relación en peso. Cuando la relación de mezcla es de 1 µg/g o menos, los efectos no son suficientes, y los efectos suficientes se pueden obtener con la mezcla en una relación de no más de 500 µg/g. Las concentraciones de PNC o PNB en un preparado en solución acuosa son preferiblemente 1-500 µg/g, más preferiblemente 10-500 µg/g, aún más preferiblemente 20-200 µg/g, y con mayor preferencia de 30-100 µg/g.

[0143] Los preparados en gel se pueden obtener, según métodos conocidos hasta ahora o bien conocidos, disolviendo una cantidad apropiada de PNC o PNB en agua destilada o solución salina para hacer una solución acuosa, y mezclando y agitando un agente gelificante, conocido hasta ahora o bien conocido, con la solución. La concentración final del PNC o PNB en el preparado en gel es de 1-500 µg/g, más preferiblemente 10-500 µg/g, aún más preferiblemente 20-200 µg/g, y con mayor preferencia 30-100 µg/g.

[0144] Los ejemplos del agente gelificante consistente en componentes inorgánicos macromoleculares incluyen silicatos hídricos o hidroabsorbentes, como silicato de aluminio, bentonita, silicato de aluminio y magnesio y sílice coloidal. Como agente gelificante constituido por sustancias macromoleculares orgánicas se pueden usar polímeros naturales, semisintéticos o sintéticos. Ejemplos de polímeros naturales y semisintéticos incluyen: polisacáridos, como celulosa, etc., almidón, tragacanto, goma arábiga, goma xantana, agar, gelatina, ácido alginico y sus sales, por ejemplo, alginato de sodio y sus derivados, celulosa con alquilo inferior, por ejemplo, metilcelulosa o etilcelulosa, carboxi- o hidroxicelulosa con alquilo inferior, por ejemplo, carboximetilcelulosa, o hidroxipropilcelulosa, etc. Ejemplos de agentes gelificantes sintéticos incluyen alcoholes polivinílicos, polivinilpirrolidonas, ácidos poliacrílicos o ácidos metacrílicos, etc. Sólo se puede utilizar un tipo de estos agentes gelificantes, o una mezcla de dos o más tipos de estos.

[0145] Según proceda, se puede añadir un coadyuvante para la absorción transdérmica. Ejemplos de coadyuvantes para la absorción transdérmica incluyen, por ejemplo, ácido acético, acetato de sodio, limoneno, mentol, ácido salicílico, ácido hialurónico, ácido oleico, N,N-dietil-m-toluamida, estearato de n-butilo, alcohol bencílico, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, polipropilenoglicol, crotamitón, sebacato de dietilo, N-metil-pirrolidona, N-etil-pirrolidona, alcohol laurílico, etc. Además, se puede añadir un agente antiséptico y un antioxidante, según sea necesario.

[0146] La concentración de PNC o PNB en la composición de agente terapéutico para uso en el tratamiento de la dermatitis de la presente invención se puede seleccionar apropiadamente dependiendo de los síntomas, la edad, y la forma farmacéutica, etc. La concentración de PNC o PNB es, para preparados externos tales como preparados líquidos, preparados en gel y preparados en loción, etc., 1-500 µg/g, más preferiblemente 10-500 µg/g, aún más preferiblemente 20-200 µg/g, y con mayor preferencia 30-100 µg/g. Para los pacientes más jóvenes o los pacientes con piel sensible, se prefiere el uso de 20-100 µg/g de concentración. La concentración del PNC o PNB en el preparado en gel y el preparado en pomada es de 1-500 µg/g, más preferiblemente 10-500 µg/g, aún más preferiblemente 20-200 µg/g, y con mayor preferencia 30-100 µg/g. La concentración del PNC o PNB en un preparado líquido es preferiblemente de 1-500 µg/ml, más preferiblemente 10-500 µg/ml, aún más preferentemente 20-200 µg/ml, y con mayor preferencia 30-100 µg/ml. Aquí, como la gravedad específica de la solución utilizada en

el preparado líquida es casi 1, cuando la concentración de PNC o PNB en el preparado líquida se indica en unidades de µg/g, esta es equivalente a la indicación en unidades de µg/ml para la concentración de PNC o PNB.

- 5 [0147] La administración de la composición de agente terapéutico para la dermatitis difiere dependiendo de los síntomas, la edad y la forma farmacéutica, etc.; sin embargo, la administración es normalmente una vez o dos veces al día, y la duración de la administración es de 1 a 10 días.

Ejemplo 1

Diagnóstico y evaluación de los sujetos

[0148] En primer lugar, antes de la administración del preparado de PNC o preparado de PNB, se diagnosticaron y evaluaron los sujetos. Los métodos para el diagnóstico y la evaluación de los sujetos son los siguientes.

- 10 1. Diagnóstico de los sujetos:

[0149] Todos los sujetos eran pacientes para los que la administración de fármacos externos existentes, como esteroides, etc., resultó ineficaz. El diagnóstico y el tratamiento de estos sujetos los realizó el presente inventor como médico.

2. Evaluación de los síntomas:

- 15 [0150] Se realizó la evaluación de los síntomas de la dermatitis atópica, en principio, según la "Guía de 2005 para el tratamiento de la dermatitis atópica por la División de Investigación Científica del Ministerio de Salud y Bienestar de Japón" (en adelante denominada simplemente "Guía 2005"), mediante la clasificación en cuatro niveles como se muestra en la Tabla 1.

[0151]

- 20 [Tabla 1]

Evaluación de los síntomas	
Leve	Sólo se observó una erupción leve independientemente de su tamaño.
Moderado	Se observó erupción con inflamación grave en menos del 10 % de la superficie del cuerpo.
Grave	Se observó erupción con inflamación graves en el 10 % o más y menos del 30 % de la superficie del cuerpo.
Muy grave	Se observó erupción con inflamación grave en el 30 % o más de la superficie del cuerpo.
"Erupción leve": significa lesiones caracterizadas principalmente por eritema leve, sequedad y descamación.	
"Erupción con inflamación grave": significa lesiones asociadas con eritema, pápulas, erosiones, infiltración y liquenificación, etc.	

[0152] Además, se determinó el nivel de gravedad de la erupción en cada región según la "Guía para la Gestión de la dermatitis atópica de la Asociación Dermatológica Japonesa" (en adelante denominada simplemente "Guía de la Asociación Dermatológica"), como se muestra en la Tabla 2.

- 25

[0153]

[Tabla 2]

	Nivel de gravedad de la erupción
Menor	Principalmente caracterizada por síntomas de sequedad con ligeros síntomas de inflamación.
Leve	Principalmente caracterizada por sequedad, eritema leve y descamaciones, etc.
Moderada	Principalmente caracterizada por eritema leve, descamaciones, un pequeño número de pápulas y abrasión, etc.
Grave	Principalmente caracterizada por eritema con hinchazón/edema/infiltración o liquenificación graves, muchas pápulas, descamaciones graves, adhesión de costras, vesículas, erosiones, numerosas excoりaciones y prurigo nodular, etc.

[0154] También se determinó el nivel de gravedad de la erupción de cada región usando el índice SCORAD (calificaciones de dermatitis atópica, por sus siglas en inglés), que fue propuesto por el Grupo de Trabajo Europeo sobre la dermatitis atópica y es ampliamente utilizado en todo el mundo. Con el índice SCORAD, el nivel de gravedad se calcula por la suma de las puntuaciones de cada calificación de (A) % de extensión, (B) intensidad de la erupción y (C) síntomas subjetivos. En la evaluación del presente estudio, se evaluó la intensidad de la erupción (B) con los siguientes 4 niveles: 0: ninguna, 1: leve, 2: moderada, 3: grave, con respecto a 6 conceptos: eritema, edema/pápulas, supuración/costras, excoりaciones, liquenificación y sequedad. Dado que las regiones de aplicación se limitan a partes del cuerpo en vez de a todo el cuerpo, no se calculó la puntuación total según una fórmula de cálculo específico de la clasificación de nivel de gravedad por SCORAD. En su lugar se utilizó una puntuación que es una simple suma de las puntuaciones de evaluación de los 6 conceptos de la intensidad de la erupción en la región de aplicación antes y después de la administración. Dado que la elección del método terapéutico externo, que es un tratamiento primario, se determina en base a la gravedad de cada erupción, el nivel de gravedad de cada erupción cutánea es el factor más importante en la selección del tratamiento externo, así como en la predicción de los resultados terapéuticos. Los detalles del índice SCORAD se describen, por ejemplo, en C. Gelmetti and C. Colonna, Allergy, Vol. 59, Supplement 78, p. 61, 2004.

3. Método de ensayo:

[0155] En general, con el fin de evaluar los efectos de los preparados externos sobre casos individuales, resulta adecuado emplear un método comparativo de derecha/izquierda. Es un método en el que los efectos terapéuticos de los ingredientes activos se identifican mediante, por ejemplo, la aplicación de un preparado externo que comprende el ingrediente activo que se quiere ensayar a la parte izquierda de la región afectada y un preparado externo sin el ingrediente activo a la parte derecha. Los preparados de la presente invención se ensayaron mediante el método comparativo de derecha/izquierda en las pruebas preliminares. Sin embargo, teniendo en cuenta la ética médica, las pruebas preliminares del método comparativo de derecha/izquierda se limitaron a un grado mínimo, y cuando no se realizaron pruebas preliminares, los efectos terapéuticos se evaluaron mediante la comparación entre el antes y después de la aplicación.

Ejemplo 2

1. Producción de un preparado en gel de PNC

[0156] Se añadieron 0,1 g de parahidroxibenzoato de metilo (nombre del producto: Mekkins M, Ueno Fine Chemicals Industry), 0,2 g de fenoxietanol, 3,0 g de 1,2-pentanodiol, 6,0 g de glicerina concentrada, 0,1 g de glicirricinato dipotásico, 0,1 g de alantoína y 0,05 g de clorhidrato de piridoxina y se disolvieron en 75,72 g de agua purificada. A continuación, se añadieron 6,0 g de Lubrajel de Showa Denko KK (una mezcla consistente en 4,674 g de agua purificada, 0,12 g de polímero carboxivinílico, 0,006 g de poliacrilato de sodio y 1,2 g de glicerina), 0,44 g de polímero carboxivinílico (nombre del producto: Carbopol 940, Lubrisol Advanced Materials, Inc.), y 8,00 g de solución de goma xantana al 1 % (nombre del producto: Keltrol T, CP Kelco) a esta solución y se agitó y se mezcló. A continuación, se añadió también 0,04 g de vitamina E natural para hacer una solución mixta homogénea. Por último, se añadió 0,25 g de hidróxido de potasio para la neutralización y se agitó la solución suficientemente para formar un estado gelificado para obtener un preparado en gel.

[0157] El preparado en gel de PNC se preparó como sigue: se disolvieron 3 mg de PNC-22 humano (Peptide Institute, Inc.) como agente principal en 3 ml de solución salina, y se diluyeron 100 µl de la solución resultante con 400 µl de solución salina para ajustar la concentración hasta obtener 200 µg/ml. A continuación, se mezcló y agitó 1,5 ml de la solución resultante en 8,5 g del preparado en gel indicado arriba. La concentración del PNC del preparado en gel así obtenido es de 30 µg/g.

Ejemplo 3

2. Producción de un preparado en solución acuosa de PNC

5 [0158] El preparado en solución acuosa de PNC se preparó como sigue: se disolvieron 3 mg de PNC-22 humano (Peptide Institute, Inc.) como agente principal en 3 ml de solución salina, y se diluyeron 100 µl de la solución resultante con 900 µl de solución salina para elaborar el preparado en solución acuosa con una concentración del PNC de 100 µg/ml. Se elaboraron preparados en solución acuosa de PNC con una concentración del PNC de 50 µg/ml y 200 µg/ml de manera similar.

Ejemplo 4

3. Diagnóstico de los sujetos:

10 [0159] Antes de la administración del preparado en gel de PNC y el preparado en solución acuosa de PNC, se realizó el preparado en la historia clínica de los sujetos, pruebas intraepidérmicas para los alérgenos, y un diagnóstico. La Tabla 3 (sujetos 1-5) y la Tabla 5 (sujetos 6-10) muestran los resultados de la toma del historial clínico de los sujetos y el diagnóstico, es decir, el sexo, la edad, la aparición y el curso de la enfermedad, los
15 antecedentes familiares, historiales anteriores, resultados de las pruebas intradérmicas, hallazgos diagnósticos y la evaluación de los síntomas del sujeto en cada caso, en base a la "Guía 2005".

Ejemplo 5

4. Efectos terapéuticos en los sujetos

20 [0160] Los efectos terapéuticos del preparado en gel de PNC y el preparado en solución acuosa de PNC se muestran en la Tabla 4 (sujetos 1-5) y la Tabla 6 (sujetos 6-10). En las Tablas 4 y 6, "sensación de picor" representa una comparación de la sensación de picor evaluada utilizando el método de la escala analógica visual antes y después del tratamiento. Del mismo modo, "período sin recidiva" se refiere al período después de la interrupción del tratamiento con el preparado en la presente invención después de la mejoría de los síntomas, en los que no se produjo una reaparición de los síntomas. Con el fin de evaluar, de manera objetiva, se tomaron fotografías antes y después de la aplicación de los preparados de PNC para todos los casos. De éstas se muestran
25 las fotografías de algunos casos en las figuras.

[0161]

[Tabla 3]

Diagnóstico antes de la aplicación del preparado en gel de PNC.					
Sujeto	Sujeto 1	Sujeto 2	Sujeto 3	Sujeto 4	Sujeto 5
Caso	Caso 1	Caso 6	Caso 5	Caso 9	Caso 10
Sexo	Femenino	Femenino	Masculino	Femenino	Masculino
Edad	21 años	39 años	24 años	9 meses	32 años
Inicio y curso de la enfermedad	Desarrollada en la infancia, con eccema recurrente con picor.	Desarrollada a los 19 años, con eccema recurrente con picor. Está en estado de eritrodermia posteccematosa presumiblemente por un largo periodo de tratamiento externo con esteroides, observándose enrojecimiento cutáneo y descamación en todo el cuerpo.	Recidiva de dermatitis crónica con picor desde la escuela primaria. Tipo generalizado, los síntomas en la cara tienden a empeorar con el uso de solventes orgánicos y la falta de sueño.	Desarrollada a los 10 días después del nacimiento; eccema recurrente de tipo generalizado con pico. La cara se llena en ocasiones de excoiaciones por un rascado constante de la piel. Se ha utilizado aceite de caballo para la hidratación.	Desarrollada en la infancia, con eccema recurrente con picor, tipo generalizado, está en un estado de eritrodermia posteccematosa; se observan escalofríos, enrojecimiento cutáneo y descamaciones.
Antecedentes familiares	Madre y hermano mayor: dermatitis atópica, rinitis alérgica	Madre: dermatitis atópica	Madre: asma bronquial	Padre: dermatitis atópica	Ninguno
Antecedentes	Rinitis alérgica	Asma infantil	Rinitis alérgica		Asma infantil, rinitis alérgica
Prueba intradérmica	Polvo casero: 5+ Ácaros: 5+	Polvo casero: 3+ Ácaros: 2+	Polvo casero: 2+ Ácaros: 2+ Cedro: 1+ Pasto ovillo: 2+ Ambrosia: 1+	Polvo casero: 1+ Ácaros: 2+ Clara de huevo: 2+ Yema de huevo: 2+	Polvo casero: 2+ Ácaros: 3+

(continuación)

Diagnóstico antes de la aplicación del preparado en gel de PNC.					
Sujeto	Sujeto 1	Sujeto 2	Sujeto 3	Sujeto 4	Sujeto 5
Resultados del diagnóstico	Se observa eritema infiltrante con picor asociado a alteración del sueño, lesiones liquenificadas y eritema por todo el cuerpo.	Se observa eritema infiltrante con picor asociado a alteración del sueño, lesiones liquenificadas y eritema por todo el cuerpo; se observa descamaciones y eritema infiltrante graves con una fuerte sensación de ardor en la cara.	Se observa eritema de nivel leve a grave, descamaciones y excoiación por todo el cuerpo.	Se observa eritema, pápulas, descamaciones y numerosas excoiaciones por todo el cuerpo.	Se observa eritema infiltrante con picor asociado a alteración del sueño, lesiones liquenificadas, y eritema por todo el cuerpo. En particular en los miembros superiores, se agrava repetidamente el eritema infiltrante con una fuerte sensación de ardor.
Síntomas en las regiones de aplicación	Erupción en la cara y el cuello caracterizada principalmente por infiltración grave y eritema con edema.	Erupción en la cara caracterizada principalmente por infiltración grave, eritema y numerosas excoiaciones.	Erupción en espalda caracterizada principalmente por inflamación grave, eritema con edema y descamaciones.	Erupción en los dos antebrazos caracterizada principalmente por eritema, pápulas, descamaciones y numerosas excoiaciones.	Erupción en los antebrazos caracterizada principalmente por inflamación grave, infiltración, eritema, descamaciones, pápulas, erosiones y excoiaciones múltiples.
Efectos del fármaco externo esteroideo	El fármaco externo esteroideo no tuvo efectos sobre el eritema, eritema infiltrante y descamaciones en la cara y el cuello.	Está en estado de eritrodermia posteccematososa presumiblemente debido a tratamiento externo con esteroides.	El tratamiento externo con esteroides alivia el eritema infiltrante en la espalda y la cara insuficientemente, y los síntomas reaparecen pronto.	(Los padres) desean un tratamiento sin esteroides.	Está en estado de eritrodermia posteccematososa presumiblemente debido a tratamiento externo a largo plazo con esteroides.
Evaluación de los síntomas	Muy grave	Muy grave	Grave	Muy grave	Muy grave

[0162]

[Tabla 4]

Efectos terapéuticos del preparado en gel de PNC.					
Sujeto	Sujeto 1	Sujeto 2	Sujeto 3	Sujeto 4	Sujeto 5 (Fig. 1)
Caso	Caso 1	Caso 6	Caso 5	Caso 9	Caso 10
Sexo	Femenino	Femenino	Masculino	Femenino	Masculino
Edad	21 años	39 años	24 años	9 meses	32 años
Forma farmacéutica	Preparado en gel de PNC	Preparado en gel de PNC	Preparado en gel de PNC	Preparado en gel de PNC	Preparado en gel de PNC
Dosis	30 mg/g	30 mg/g	30 mg/g	30 mg/g	30 mg/g
Pauta posológica	Dos veces al día	Dos veces al día	Dos veces a intervalos de 20 minutos	Dos veces a intervalos de 20 minutos	3 veces a intervalos de 20 minutos
Días de administración	4 días	3 días	Sólo 1 día al visitar la clínica.	Sólo 1 día al visitar la clínica.	Sólo 1 día al visitar la clínica.
Región de Aplicación	Cara y cuello	Cara y cuello	Espalda	Antebrazo	Extremidad superior
Nivel de gravedad de la erupción según la Guía de la Asociación Dermatológica	Antes: grave	Antes: grave	Antes: grave	Antes:	Antes: grave
	Después: leve	Después: leve	Después: leve	moderado Después: leve	Después: moderado
Evaluación del nivel de gravedad de la erupción	Eritema: 3	Eritema: 3	Eritema: 3	Eritema: 2	Eritema: 3
	Edema/pápulas: 3	Edema/pápulas: 3	Edema/pápulas: 3	Edema/pápulas: 2	Edema/pápulas: 3
región por SCORAD (antes de la aplicación)	Supuración/ costras: 1	Supuración/ costras: 2	Supuración/ costras: 2	Supuración/ costras: 2	Supuración/ costras: 3
	Excoriación: 1	Excoriación: 2	Excoriación: 2	Excoriación: 2	Excoriación: 3
	Liquenificación: 2	Liquenificación: 3	Liquenificación: 1	Liquenificación: 1	Liquenificación: 3
	Sequedad: 3	Sequedad: 3	Sequedad: 2	Sequedad: 2	Sequedad: 3
	Total: 13/18	Total: 16/18	Total: 13/18	Total: 11/18	Total: 18/18
Evaluación del nivel de gravedad de la región con erupción por SCORAD (después de la aplicación)	Eritema: 1	Eritema: 1	Eritema: 1	Eritema: 1	Eritema: 1
	Edema/pápulas: 1	Edema/pápulas: 0	Edema/pápulas: 1	Edema/pápulas: 1	Edema/pápulas: 1
	Supuración/ costras: 1	Supuración/ costras: 0	Supuración/ costras: 1	Supuración/ costras: 1	Supuración/ costras: 0
	Excoriación: 1	Excoriación: 0	Excoriación: 1	Excoriación: 0	Excoriación: 1
	Liquenificación: 0	Liquenificación: 0	Liquenificación: 0	Liquenificación: 0	Liquenificación: 2
	Sequedad: 1	Sequedad: 1	Sequedad: 1	Sequedad: 1	Sequedad: 2
	Total: 5/18	Total: 2/18	Total: 5/18	Total: 4/18	Total: 7/18

(continuación)

Efectos terapéuticos del preparado en gel de PNC.					
Sujeto	Sujeto 1	Sujeto 2	Sujeto 3	Sujeto 4	Sujeto 5 (Fig. 1)
Descripción detallada del estado de mejora de los síntomas	Después de 4 días de aplicación de 30 µg/g del preparado en gel de PNC a ambos lados de la cara y el cuello dos veces al día, el eritema se redujo notablemente, las descamaciones desaparecieron y la textura de la piel se hizo fina y suave.	Después de 3 días de aplicación de 30 µg/g de preparado en gel de PNC a ambos lados de la cara y el cuello dos veces al día, se presentaron efectos notables y el eritema casi había desaparecido; además, las descamaciones desaparecieron y la textura de la piel se hizo fina.	Después de la aplicación de 30 µg/g de preparado en gel de PNC en el lado izquierdo de la espalda dos veces a intervalos de 20 minutos, el eritema con hinchazón en el lado izquierdo de la espalda mejoró notablemente 45 min, hasta un síntoma leve caracterizado por eritema leve.	Después de la aplicación de 30 µg/g de preparado en gel de PNC en el antebrazo derecho dos veces a intervalos de 20 minutos, el eritema, la descamación y la infiltración en la fosa cubital derecha se redujeron y el eritema, las pápulas y las descamaciones en los antebrazos mejoraron.	Después de la aplicación de 30 µg/g de preparado en gel de PNC en la extremidad superior derecha con un intervalo de 20 min, la sensación subjetiva de ardor en el lado derecho (donde se aplicó el preparado en gel de PNC) disminuyó, y la infiltración, descamaciones y eritema en el lado derecho mejoraron notablemente en comparación con los del lado izquierdo.
Sensación de picor	Antes: 10 Después: 0	Antes: 10 Después: 1	Antes: 10 Después: 2	(lactante)	Antes: 10 Después: 3
Sin periodo de recidiva	2 semanas	7 días	7 días	2 semanas o más	7 días

[0163]

[Tabla 5]

Diagnóstico antes de la aplicación del preparado en solución acuosa de PNC.					
Sujeto	Sujeto 6 (Fig. 2)	Sujeto 7 (Fig. 3)	Sujeto 8	Sujeto 9	Sujeto 10
Caso	Caso 2	Caso 7	Caso 8	Caso 3	Caso 4
Sexo	Femenino	Femenino	Femenino	Femenino	Masculino
Edad	41 años	29 años	36 años	38 años	32 años

(continuación)

Diagnóstico antes de la aplicación del preparado en solución acuosa de PNC.					
Sujeto	Sujeto 6 (Fig. 2)	Sujeto 7 (Fig. 3)	Sujeto 8	Sujeto 9	Sujeto 10
Inicio y curso de la enfermedad	Desarrollada a los 7 años de edad, con eczema recurrente con picor; especialmente eritema infiltrante en la cara tiende a empeorar de forma aguda; reaparición de infección por virus del herpes en la cara como complicación.	Desarrollada en la infancia, los síntomas empeoraron desde hace un año y medio, mostrando eritema infiltrante grave en las cuatro extremidades y la cara.	Desarrollada en la infancia, con eccema recurrente con picor; presenta grave infiltración y eritema en todo el cuerpo; sin aplicación de fármacos externos esteroideos "superpotentes"; pérdidas de exudado.	Desarrollada a los 2 meses de vida, se presenta con eccema recurrente de tipo generalizado con picor.	Presenta dermatitis crónica recurrente con picor, que se extendió a todo el cuerpo desde hace 2 años.
Antecedentes familiares	Ninguno		Hermano mayor: dermatitis atópica	Ninguno	Madre: dermatitis atópica
Antecedentes	Asma infantil	Rinitis alérgica	Asma infantil	Asma bronquial	Rinitis alérgica
Prueba intradérmica	Polvo casero: 3+ Ácaros: 3+	Polvo casero: 2+ Ácaros: 2+ Pasto ovillo: 2+ Ambrosia: 1+	Polvo casero: 3+ Ácaros: 3+ Cedro: 3+ Pasto ovillo: 3+ Ambrosia: 2+	Polvo casero: 2+ Ácaros: 3+	Polvo casero: 2+ Ácaros: 2+ Cedro: 2+ Pasto ovillo: 2+ Ambrosia: 1+
Resultados del diagnóstico	Se observa eritema infiltrante con picor asociado a alteración del sueño. lesiones liquenificadas y eritema por todo el cuerpo. En la cara presenta exacerbación repetida de eritema infiltrante con una fuerte sensación de ardor asociada a dilatación capilar.	Se observa eritema infiltrante y lesiones liquenificadas, eritema, descamaciones graves, adhesión de costras, y numerosas excoriaciones en las cuatro extremidades y la cara.	Se observa eritema infiltrante con picor asociado a alteración del sueño, lesiones liquenificadas y eritema por todo el cuerpo.	Se observa eritema infiltrante, lesiones liquenificadas, eritema, descamaciones graves, adhesión de costras, y numerosas excoriaciones por todo el cuerpo; está en estado de eritrodermia posteccematosa.	Se observa eritema, descamaciones y numerosas excoriaciones por todo el cuerpo.

(continuación)

Diagnóstico antes de la aplicación del preparado en solución acuosa de PNC.					
Sujeto	Sujeto 6 (Fig. 2)	Sujeto 7 (Fig. 3)	Sujeto 8	Sujeto 9	Sujeto 10
Síntomas en las regiones de aplicación	Erupciones en la cara caracterizadas principalmente por grave eritema con inflamación, infiltración o liquenificación, así como pápulas, erosiones y numerosas excoiaciones.	Erupciones en la cara caracterizadas principalmente por eritema con grave liquenificación, así como pápulas, erosiones, descamaciones y numerosas excoiaciones.	Erupciones en la cara y el cuello caracterizadas principalmente por grave infiltración y eritema con edema.	Erupciones en la cara caracterizadas principalmente por grave eritema con liquenificación, así como pápulas, erosiones, descamaciones y numerosas excoiaciones.	Erupciones en los antebrazos caracterizadas principalmente por eritema con grave inflamación, así como descamaciones y excoiaciones.
Efectos del fármaco externo esteroideo	No reducidos por el tratamiento externo con esteroides.	Aunque el eritema infiltrante en la cara se reduce con el tratamiento externo con esteroides, reaparece fácilmente y tiende a empeorar.	Los fármacos externos esteroideos no son eficaces para el eritema, eritema infiltrante y descamaciones en la cara y el cuello.	No se reduce ni siquiera con tratamiento externo con esteroides "muy potentes".	Con la interrupción del tratamiento externo con esteroides, está en un estado de eritrodermia con aparición de enrojecimiento cutáneo y descamación por todo el cuerpo.
Evaluación de los síntomas	Muy grave	Grave	Muy grave	Muy grave	Grave

[0164]

[Tabla 6]

Efectos terapéuticos del preparado en solución acuosa de PNC.					
Sujeto	Sujeto 6 (Fig. 2)	Sujeto 7 (Fig. 3)	Sujeto 8	Sujeto 9	Sujeto 10
Caso	Caso 2	Caso 7	Caso 8	Caso 3	Caso 4
Sexo	Femenino	Femenino	Femenino	Femenino	Masculino
Edad	41 años	29 años	36 años	38 años	32 años
Forma farmacéutica	Preparado en solución acuosa de PNC	Preparado en solución acuosa de PNC	Preparado en solución acuosa de PNC	Preparado en solución acuosa de PNC	Preparado en solución acuosa de PNC
Dosis	100 µg/ml	100 µg/ml	100 µg/ml	100 µg/ml	100 µg/ml
Pauta posológica	Dos veces al día	Dos veces al día	Dos veces al día	Dos veces al día	3 veces a intervalos de 20 minutos
Días de administración	4 días	4 días	10 días	4 días	Sólo 1 día al visitar la clínica.
Regiones de aplicación	Cara y cuello	Cara	Cara y cuello	Cara	Ninguno

(continuación)

Efectos terapéuticos del preparado en solución acuosa de PNC.					
Sujeto	Sujeto 6 (Fig. 2)	Sujeto 7 (Fig. 3)	Sujeto 8	Sujeto 9	Sujeto 10
Nivel de gravedad de la erupción según la Guía de la Asociación Dermatológica	Antes: grave	Antes: grave	Antes: grave	Antes: grave	Antes: grave
	Después: leve	Después: leve	Después: moderado	Después: menor	Después: menor
Evaluación del nivel de gravedad de la región con erupción por SCORAD (antes de la aplicación)	Eritema: 3	Eritema: 3	Eritema: 3	Eritema: 3	Eritema: 3
	Edema/pápulas: 2	Edema/pápulas: 3	Edema/pápulas: 3	Edema/pápulas: 2	Edema/pápulas: 2
	Supuración/costras: 2	Supuración/costras: 2	Supuración/costras: 1	Supuración/costras: 2	Supuración/costras: 2
	Excoriación: 1	Excoriación: 2	Excoriación: 2	Excoriación: 2	Excoriación: 2
	Liquenificación: 3	Liquenificación: 2	Liquenificación: 3	Liquenificación: 2	Liquenificación: 2
	Sequedad: 3	Sequedad: 2	Sequedad: 3	Sequedad: 3	Sequedad: 2
	Total: 14/18	Total: 14/18	Total: 15/18	Total: 14/18	Total: 13/18
Evaluación del nivel de gravedad de la región con erupción por SCORAD (después de la aplicación)	Eritema: 0	Eritema: 1	Eritema: 1	Eritema: 1	Eritema: 0
	Edema/pápulas: 0	Edema/pápulas: 0	Edema/pápulas: 1	Edema/pápulas: 0	Edema/pápulas: 1
	Supuración/costras: 0	Supuración/costras: 1	Supuración/costras: 1	Supuración/costras: 0	Supuración/costras: 0
	Excoriación: 0	Excoriación: 1	Excoriación: 0	Excoriación: 1	Excoriación: 0
	Liquenificación: 1	Liquenificación: 0	Liquenificación: 2	Liquenificación: 0	Liquenificación: 0
	Sequedad: 1	Sequedad: 1	Sequedad: 1	Sequedad: 1	Sequedad: 1
	Total: 2/18	Total: 4/18	Total: 6/18	Total: 3/18	Total: 2/18
Descripción detallada del estado de mejora de los síntomas	Después de 4 días de aplicación de 100 µg/ml del preparado en solución acuosa de PNC a ambos lados de la cara y el cuello dos veces al día, el eritema se redujo notablemente, las descamaciones desaparecieron y la textura de la piel se hizo fina.	El cuarto día de la aplicación de 100 µg/ml de preparado en solución acuosa de PNC, todo el eritema infiltrante, las lesiones liquenificadas, el eritema, las descamaciones graves, la adhesión de costras y las numerosas excoriaciones en la cara mejoraron notablemente.	Después de 3 días de aplicación de 100 µg/ml de preparado en solución acuosa de PNC a ambos lados de la cara y el cuello dos veces al día, el eritema y la infiltración se redujeron y las erosiones se aliviaron.	Después de 4 días de aplicación de 100 µg/ml de preparado en solución acuosa de PNC, todo el eritema infiltrante, las lesiones liquenificadas, el eritema, las descamaciones graves, la adhesión de costras y las numerosas excoriaciones mejoraron notablemente.	Sesenta (60) minutos después de la aplicación de 100 µg/ml del preparado en solución acuosa de PNC 3 veces a intervalos de 20 minutos, la sensación subjetiva de picor en el antebrazo derecho se redujo, el eritema mejoró notablemente y los síntomas de inflamación y sequedad casi desaparecieron.

(continuación)

Efectos terapéuticos del preparado en solución acuosa de PNC.					
Sujeto	Sujeto 6 (Fig. 2)	Sujeto 7 (Fig. 3)	Sujeto 8	Sujeto 9	Sujeto 10
Sensación de picor	Antes: 10 Después: 1	Antes: 10 Después: 0	Antes: 10 Después: 4	Antes: 10 Después: 0	Antes: 10 Después: 1
Sin periodo de recidiva	5 días	2 semanas o más	5 días	2 semanas	2 semanas

Ejemplo 6

[0165] Los detalles de los ejemplos de ensayo del preparado en gel de PNC y el preparado en solución acuosa de PNC resumidos en las Tablas 3 a 6 son los siguientes.

- 5 Preparado en gel de PNC, ejemplo de ensayo 1 (caso 1; sujeto 1, véanse las Tablas 3 y 4):

Ensayo preliminar:

[0166] En el sujeto del caso 1, se observó eritema, eritema infiltrante y descamaciones en la cara y el cuello. Los fármacos esteroideos externos no mostraron ningún efecto sobre estos eritema, eritema infiltrante y descamaciones.

- 10 [0167] Por lo tanto, el preparado en gel de PNC se aplicó sólo a la parte derecha de la cara y el cuello del sujeto, y se aplicó un gel sin PNC como ingrediente activo a la parte izquierda, dos veces al día, y se observaron los síntomas. El preparado en gel de PNC utilizado fue el preparado en gel de PNC (30 µg/g) obtenido en el Ejemplo 2.

Resultados de los ensayos preliminares:

- 15 [0168] Diez minutos después de la aplicación, disminuyó la sensación de ardor, como síntoma subjetivo, en el lado derecho en el que se aplicó el preparado en gel de PNC, y 30 minutos más tarde, el eritema también comenzó a ser menos graves hasta un cierto grado. Además, no hubo síntomas de irritación por la aplicación del preparado en gel de PNC.

Tratamiento y su resultado:

- 20 [0169] A partir de los resultados anteriores del ensayo preliminar, se juzgó que el preparado en gel de PNC era eficaz en este caso sin efectos secundarios, por lo que se inició su aplicación a ambos lados de la cara y el cuello dos veces al día. Como resultado, el eritema mejoró claramente 4 días después del inicio del tratamiento, mientras que las descamaciones desaparecieron, la piel se suavizó y su textura se hizo más fina. Además, dado que el nivel de sensación de picor antes de la aplicación del preparado en gel de PNC está clasificado como 10, el nivel de sensación de picor después de la aplicación fue de 0, es decir, que desapareció completamente. Aquí, la evaluación del nivel de sensación de picor se realizó por el método de la escala analógica visual.

- 30 [0170] El seguimiento clínico reveló que, cuando la aplicación del preparado en gel de PNC se interrumpió durante 4 o 5 días, se observó recidiva de eritema y descamaciones sin importancia, pero los síntomas no empeoran de forma aguda y mejoraron sin prolongar la aplicación del preparado en gel de PNC durante varios días. También resultó eficaz para la exacerbación antes del comienzo de un período menstrual, y los síntomas mejoraron a las condiciones casi normales con pocos síntomas inflamatorios a la mañana siguiente, mediante la aplicación dos veces al día por la mañana y por la noche.

Preparado en gel de PNC, ejemplo de ensayo 2 (caso 6; sujeto 2, véanse las Tablas 3 y 4):

Tratamiento y su resultado:

- 35 [0171] El sujeto del caso 6 presentaba eritema infiltrante con picor asociado a alteración del sueño, lesiones liquenificadas y eritema por todo el cuerpo, así como eritema infiltrante con descamaciones graves y una fuerte sensación de ardor en la cara. Además, el sujeto estaba en un estado de eritrodermia posteczematososa presumiblemente debido al tratamiento externo a largo plazo con esteroides, presentando enrojecimiento cutáneo y descamación en todo el cuerpo. El nivel de gravedad de la erupción en la cara se caracterizaba principalmente por grave infiltración, eritema y numerosas excoiaciones.

5 [0172] En estas condiciones, usando el método comparativo de derecha/izquierda, en un principio, el preparado en gel de PNC con una concentración de 30 µg/g obtenido en el Ejemplo 2 se aplicó sólo al lado derecho de la cara, mientras que se aplicó un gel solo para el lado izquierdo de la cara. Como resultado, inmediatamente después de la aplicación del preparado en gel de PNC, la sensación subjetiva de ardor en el lado derecho se calmó y el eritema comenzó a mejorar. Además, no se observaron síntomas de irritación por la aplicación del preparado en gel de PNC.

[0173] Posteriormente, se aplicó el preparado en gel de PNC con una concentración de 30 µg/g a ambos lados de la cara y el cuello dos veces al día. Como resultado, se observaron efectos significativos; el eritema casi desapareció después de 3 días, las descamaciones desaparecieron y la textura de la piel se hizo más fina.

10 [0174] El nivel de gravedad de la erupción en la cara mejoró mediante la aplicación del preparado en gel de PNC de grave a leve, según la clasificación basada en la Guía de la Asociación Dermatológica. Además, con la aplicación del preparado en gel de PNC de la presente invención, el nivel de sensación de picor mejoró de 10 a 1, según el método de escala visual analógica.

15 [0175] El seguimiento clínico reveló que, alrededor de 3 días después de la interrupción del presente preparado en gel de PNC, el eritema leve reapareció pero no empeoró más. En este caso, cuando se volvió a aplicar el presente preparado en gel de PNC, estos síntomas desaparecieron después de 3 o 4 días

Preparado en gel de PNC, ejemplo de ensayo 3 (caso 5; sujeto 3, véanse las Tablas 3 y 4):

Tratamiento y su resultado:

20 [0176] Este ensayo tenía por objeto principal la evaluación de la capacidad de absorción del preparado en gel de PNC en la región dorsal.

[0177] El sujeto del caso 5 tenía eritema de moderado a grave, descamaciones y excoりaciones por todo el cuerpo, y el nivel de gravedad de la erupción en la espalda se caracterizaba principalmente por grave hinchazón, eritema con edema y descamaciones.

25 [0178] En estas condiciones, usando el método comparativo de derecha/izquierda, se aplicó el preparado en gel de PNC con una concentración de 30 µg/g obtenido en el Ejemplo 2 sólo a la parte izquierda de la espalda del sujeto dos veces en un intervalo de 20 min, y se aplicó un gel solo a la parte derecha de la espalda. Como resultado, el eritema con hinchazón mejoró notablemente en el lado izquierdo, después de 45 min, a un síntoma leve caracterizado principalmente por eritema leve. La descripción en la Tabla 4 muestra los resultados de la evaluación de los efectos terapéuticos del preparado en gel de PNC en este punto.

30 [0179] El preparado en gel indicado arriba (concentración de 30 µg/g) se aplicó en la cara y el cuello del mismo sujeto sin comparaciones de derecha/izquierda, dos veces al día durante 3 días. Como resultado, el eritema y las descamaciones en la cara y el cuello mejoraron notablemente, hasta el punto de diagnosticarse un grado leve. Es decir, el nivel de gravedad en la cara y el cuello mejoró de grave a leve, según la clasificación basada en la Guía de la Asociación Dermatológica.

35 [0180] Estos resultados del ensayo demostraron que el preparado en gel de PNC tiene excelente capacidad de absorción transdérmica no sólo en la cara, el cuello y los antebrazos, sino también en la región dorsal.

Preparado en gel de PNC, ejemplo de ensayo 4 (caso 9; sujeto 4, véanse las Tablas 3 y 4):

Tratamiento y su resultado:

40 [0181] El sujeto del caso 9 era una lactante que padecía eczema recurrente con picor en todo el cuerpo, observándose eritema, pápulas, descamaciones y numerosas excoりaciones por todo el cuerpo. Además, se observaron eritema, pápulas, descamaciones y numerosas excoりaciones en ambos antebrazos.

45 [0182] En estas condiciones, el preparado en gel de PNC con una concentración de 30 µg/g obtenido en el Ejemplo 2 se aplicó sólo en el antebrazo derecho del sujeto. La aplicación se realizó dos veces en un intervalo de 20 min. Como resultado, el eritema descamativo y la infiltración en la fosa cubital derecha se redujeron, y también mejoraron el eritema, las pápulas y las descamaciones en el antebrazo.

[0183] Hay que destacar, en este caso, que la mejora de la condición se mantuvo durante 2 semanas o más después de la aplicación sólo dos veces durante la visita a la clínica. El resultado de este ensayo mostró que las descamaciones desaparecieron, y la textura de la piel se hizo más fina y se suavizó, por tanto, la eficacia en lactantes también resultó evidente.

Preparado en gel de PNC, ejemplo de ensayo 5 (caso 10; sujeto 5, véanse las Tablas 3 y 4):

Tratamiento y su resultado:

- 5 [0184] El sujeto del caso 10 desarrolló dermatitis atópica en la infancia; padeciendo de eczema recurrente con picor; presentaba eritema infiltrante con picor asociado a alteración del sueño, lesiones liquenificadas y descamaciones por todo el cuerpo, asociados a sensación de frío, y al sujeto se le diagnosticó eritrodermia posteccematosa. En particular, en los miembros superiores, se observó eritema infiltrante con una fuerte sensación de ardor, lo que indicaba su naturaleza intratable. La erupción en ambas extremidades superiores se caracterizaba principalmente por grave hinchazón, infiltración, eritema y erosiones, con numerosas excoriaciones.
- 10 [0185] A este sujeto, utilizando el método comparativo de derecha/izquierda, se le aplicó el preparado en gel de PNC con una concentración de 30 µg/g obtenido en el Ejemplo 2 sólo al miembro superior derecho en un intervalo de 20 min, y se aplicó un gel solo a la extremidad superior izquierda. Como resultado, la sensación de ardor en la parte derecha, donde se aplicó el preparado en gel de PNC, se calmó después de 60 min como síntoma subjetivo, y la infiltración, descamaciones y eritema en el lado derecho mejoraron notablemente en comparación con el brazo derecho antes de la aplicación, y en comparación con el brazo izquierdo donde se aplicó el preparado en gel sin PNC tres veces con un intervalo de 20 min. La Figura 1 es una fotografía que muestra el resultado de la aplicación del preparado en gel de PNC al sujeto.
- 15

Preparado en solución acuosa de PNC, ejemplo de ensayo 1 (caso 2; sujeto 6, véanse las Tablas 5 y 6):

Ensayo preliminar:

- 20 [0186] En el sujeto del caso 2, la erupción en la cara se caracterizaba principalmente por un eritema con grave hinchazón, infiltración y liquenificación, pápulas, erosiones y numerosas excoriaciones. El sujeto tenía sensación de ardor como síntoma subjetivo. Además, el sujeto tenía una historia de infecciones recurrentes por virus del herpes, por lo tanto este es un caso en el que no se puede emplear terapia externa con tacrolimus.
- 25 [0187] Como en el caso del ejemplo de ensayo 1, el preparado en solución acuosa de PNC con una concentración de 100 µg/ml obtenida en el Ejemplo 3 se aplicó sólo a la parte derecha de la cara del sujeto, y se aplicó solución salina sola al lado izquierdo.

Resultados de los ensayos preliminares:

- 30 [0188] Diez minutos después de la aplicación, la sensación de ardor disminuyó en el lado derecho de la cara en la que se había aplicado el preparado en solución acuosa de PNC, y el eritema en el lado derecho de la cara también comenzó a mejorar ligeramente 30 minutos más tarde. Además, no se dieron síntomas de irritación atribuidos a la aplicación del preparado en solución acuosa de PNC. Como el sujeto sintió que la sensación de ardor y pesadez en la piel se redujeron y que el preparado impregnaba la piel, el preparado se consideró eficaz para reducir los síntomas subjetivos. Además, se observó mejora aparente en la infiltración y eritema.

Tratamiento y su resultado:

- 35 [0189] A partir de los resultados del ensayo preliminar, se juzgó que el preparado en solución acuosa de PNC era eficaz en este caso sin efectos secundarios, por lo que se inició su aplicación a ambos lados de la cara y el cuello dos veces al día. Como resultado, el eritema mejoró claramente después de 4 días, mientras que las descamaciones desaparecieron y la textura de la piel se hizo más fina. Además, aunque el nivel de sensación de picor antes de la aplicación del preparado en solución acuosa de PNC fue puntuado como 10 en base al método de escala visual analógica, mejoró notablemente a 1 después de la aplicación.
- 40 [0190] El seguimiento clínico reveló que, cuando la aplicación del preparado en solución acuosa de PNC se suspendió durante 4 o 5 días, el eritema leve reapareció, pero los síntomas no empeoraron más. Además, esta recidiva de eritema leve volvió a mejorar volviendo a aplicar el preparado en solución acuosa de PNC durante un periodo de 3-4 días. La Figura 2 es una fotografía que muestra los resultados de la aplicación del preparado en solución acuosa de la presente invención al sujeto.
- 45 [0191] Además, los síntomas de este sujeto mejoraron notablemente mediante la aplicación continua del preparado en solución acuosa de PNC; en consecuencia, el sujeto pudo llevar maquillaje. Además, con este ensayo se ha demostrado la seguridad y la eficacia del presente preparado como preparado aplicable externamente a pacientes con complicaciones de infección por virus del herpes a los que no se puede aplicar el tratamiento externo con tacrolimus.

50

Estudio sobre la posología:

- 5 [0192] Se realizó un estudio sobre la posología con el mismo sujeto. Con el preparado en solución de PNC con una concentración de 50 µg/ml, el proceso de curación de la piel fue ligeramente más lento en comparación con aquel con la concentración de 100 µg/ml, y la piel tratada fue ligeramente áspera al tacto. Aunque el preparado en solución acuosa de PNC con una concentración de PNC de 200 µg/ml siguió sin causar ninguna irritación, ello no duplicó su eficacia.

Preparado en solución acuosa de PNC, ejemplo de ensayo 2 (caso 7; sujeto 7, véanse las Tablas 5 y 6):

Tratamiento y su resultado:

- 10 [0193] El sujeto del caso 7 presentaba eritema infiltrante, lesiones liquenificadas, eritema, descamaciones graves, adhesión de costras y numerosas excoriaciones en las cuatro extremidades y la cara, y la erupción en la cara se caracterizaba principalmente por un eritema con liquenificación, pápulas, erosiones, descamaciones y numerosas excoriaciones.

- 15 [0194] En estas condiciones, usando el método comparativo de derecha/izquierda, en un principio, el preparado en solución acuosa de PNC con una concentración de 100 µg/g obtenido en el Ejemplo 3 se aplicó sólo al lado derecho de la cara, mientras que se aplicó una solución salina sola al lado izquierdo de la cara.

- 20 [0195] Como resultado, 20 minutos después de la aplicación, el síntoma subjetivo de sensación de ardor en el lado derecho de la cara se calmó y el eritema comenzó a mejorar ligeramente. No se observó absolutamente ningún síntoma de irritación atribuible a la aplicación del preparado en solución acuosa de PNC. Al cuarto día desde el inicio de la aplicación del preparado en solución acuosa de PNC, todo el eritema infiltrante, las lesiones liquenificadas, el eritema, las descamaciones graves, la adhesión de costras y las numerosas excoriaciones en la cara mejoraron notablemente. Con la aplicación del preparado en solución acuosa de PNC, el nivel de sensación de picor mejoró de 10 a 0, ausencia de picor subjetivo, en base al método con una escala visual analógica. Además, el nivel de gravedad de la erupción en la cara mejoró de grave a leve con la aplicación del preparado en solución acuosa de PNC, según la clasificación de la Guía de la Asociación Dermatológica. Posteriormente, el seguimiento no mostró recidiva del eritema, incluso después de la interrupción de la administración del preparado en solución acuosa de PNC. La Figura 3 es una fotografía que muestra el resultado de la aplicación del preparado en solución acuosa de PNC al sujeto.
- 25

Preparado en solución acuosa de PNC, ejemplo de ensayo 3 (caso 8; sujeto 8, véanse las Tablas 5 y 6):

Tratamiento y su resultado:

- 30 [0196] El sujeto del caso 8 presentaba eritema infiltrante con picor asociado a alteración del sueño, lesiones liquenificadas y eritema por todo el cuerpo; tenía grave infiltración y eritema debido a la recidiva del eccema con picor en todo el cuerpo, y estaba en un estado en el que el exudado saldría si no se tratara con la aplicación de fármacos externos con esteroides "superpotentes".

- 35 [0197] En estas condiciones, se intentó aplicar el preparado en solución acuosa de PNC con una concentración de 100 µg/ml obtenido en el Ejemplo 3 al eritema, eritema infiltrante y descamaciones en la cara y el cuello, las áreas en las que no se observó ningún efecto terapéutico de los fármacos externos esteroideos. El número de aplicaciones fue de dos veces al día.

- 40 [0198] Usando el método comparativo de derecha/izquierda, el preparado en solución acuosa de PNC se aplicó primero a lado derecho de la cara y el cuello dos veces a intervalos de 20 min, y se aplicó solución salina sola a la parte izquierda. Como resultado, la infiltración y el eritema comenzaron a mejorar ligeramente en el lado derecho. No se observó ningún síntoma de irritación atribuible al preparado en solución acuosa de PNC en absoluto.

- 45 [0199] Posteriormente, el preparado en solución acuosa de PNC se aplicó a ambos lados de la cara y el cuello dos veces al día. Como resultado, el eritema y la infiltración mejoraron y las erosiones también se redujeron después de 3 días. La aplicación del preparado en solución acuosa de PNC redujo el picor, y el nivel de sensación de picor mejoró de 10 a 4 en base al método con una escala visual analógica. El nivel de gravedad de la erupción 3 días después del inicio de la aplicación mejoró de más grave a moderado según los estándares de la Guía 2005. Una mayor aplicación continua posterior del preparado en solución acuosa de PNC dos veces al día durante 7 días mejoró aún más la erupción y el eritema infiltrante moderado mejoró a un eritema leve.

Preparado en solución acuosa de PNC, ejemplo de ensayo 4 (caso 3; sujeto 9, véanse las Tablas 5 y 6):

Tratamiento y su resultado:

5 [0200] El sujeto del caso 3 presentaba eritema infiltrante, lesiones liquenificadas, eritema, descamaciones graves, adhesión de costras y numerosas excoiraciones por todo el cuerpo, y la erupción en la cara se caracterizaba principalmente por un eritema con liquenificación, pápulas, erosiones, descamaciones y numerosas excoiraciones.

10 [0201] El preparado en solución acuosa de PNC con una concentración de 100 µg/ml se aplicó a ambos lados de la cara del sujeto. Como resultado, el síntoma subjetivo de sensación de piel tirante mejoró después de 10 min. Después, el eritema mejoró y la piel se volvió suave al tacto con una textura más fina después de 30 min. No se observaron síntomas de irritación con la aplicación externa y la eficacia de la epitelización de la erosión y excoiración también se hicieron evidentes. Además, se obtuvieron conclusiones sobre algunos cambios positivos, como la reducción de las descamaciones y el afinamiento de la textura de la piel. Después de 4 días de aplicación del preparado en solución acuosa de PNC con una concentración de 100 µg/ml, todo el eritema infiltrante, las lesiones liquenificadas, el eritema, las descamaciones graves, la adhesión de costras y las numerosas excoiraciones mejoraron notablemente. Aunque el nivel de sensación de picor antes de la aplicación fue calificado como 10, el picor subjetivo desapareció completamente después de la aplicación hasta llegar a un nivel de 0.

15 [0202] En cuanto a la gravedad del eritema en la cara, después de la aplicación del preparado en solución acuosa de PNC, había algunos síntomas inflamatorios casi sin sequedad, y el nivel de gravedad de la erupción, según la Guía de la Asociación Dermatológica, mejoró notablemente de grave a menor.

20 [0203] A partir de los resultados anteriores, se concluyó que el preparado en solución acuosa de PNC resultó ser muy eficaz en este caso. El seguimiento posterior no mostró recidiva del eritema tras la suspensión de la aplicación del presente preparado.

Preparado en solución acuosa de PNC, ejemplo de ensayo 5 (caso 4; sujeto 10, véanse las Tablas 5 y 6):

Tratamiento y su resultado:

25 [0204] Este ensayo se dirigió principalmente a la evaluación de la capacidad de absorción de los preparados de PNC en los antebrazos, en los que se presume una capacidad de absorción inferior que en la cara.

[0205] El sujeto del caso 4 presentaba eritema moderado, descamaciones y excoiración por todo el cuerpo, y la erupción en los antebrazos se caracterizaba principalmente por un eritema con grave hinchazón, descamaciones y excoiraciones.

30 [0206] En estas condiciones, se aplicaron 100 µl del preparado en solución acuosa de PNC con una concentración de 100 µg/ml al antebrazo derecho 3 veces a intervalos de 20 min, y se aplicó solución salina sola en el antebrazo izquierdo. Como resultado, 60 minutos más tarde, el picor subjetivo se redujo en el antebrazo derecho al que se aplicó el preparado en solución acuosa de PNC, el eritema también mejoró notablemente y la inflamación y los síntomas de sequedad también desaparecieron en su mayoría. No se observó absolutamente ningún síntoma de irritación asociado a la aplicación del preparado en solución acuosa. Por lo tanto, el preparado en solución acuosa de PNC también exhibe efectos notables en los antebrazos del sujeto de este caso. Estos hallazgos indicaron que el preparado también es eficaz para las regiones distintas de la cara en la que se presume una capacidad de absorción del fármaco relativamente alta, es decir, los trastornos en los antebrazos. La erupción en los antebrazos mejoró con la administración del preparado en solución acuosa de PNC de nivel grave a menor según la clasificación basada en la Guía de la Asociación Dermatológica. Además, la aplicación del preparado en solución acuosa de PNC mejoró el nivel de sensación de picor de 10 a 1, basado en el método de escala visual analógica.

45 [0207] A continuación, se ensayaron los preparados en gel base de PNC. El "preparado en gel base" difiere del "preparado en gel" en que el primero no comprende glicirricinato dipotásico, alantoina, hidrocioruro de piridoxina, goma xantana ni vitamina E. Se demostraría más claramente que los efectos de los preparados de PNC se deben a los efectos del PNC en sí, confirmando los efectos del PNC en un preparado sin estos componentes, lo que podría tener alguna eficacia potencial.

Ejemplo 7

1. Producción de un preparado en gel base de PNC:

La elaboración del gel se realizó como sigue.

50 [0208] Se midieron 0,1 g de parahidroxibenzoato de metilo (nombre del producto: Mekkins M, Ueno Fine Chemicals Industry), 0,2 g de fenoxietanol y 3,0 g de 1,2-pentanodiol en el mismo recipiente, se disolvieron a 60-70 °C y se

introdujeron en una caldera de mezclado. Se introdujeron 6,0 g de glicerina concentrada y se añadieron 0,44 g de polímero carboxivinílico (nombre del producto: Carbopol 940, Lubrisol Advanced Materials, Inc.) y 0,08 g de goma xantana (nombre del producto: Keltrol T, CP Kelco), y se agitó con una paleta a 15 rpm para dispersarlo suficientemente. A continuación, mientras se agitaba con una paleta a 15 rpm, se introdujo poco a poco 83,95 g de agua purificada y la mezcla se disolvió por agitación a una temperatura de la caldera de 70-80 °C, con una paleta a 20 rpm y un dispersor a 1500-2000 rpm. Después de detener el dispersor, se confirmó la disolución y se inició el enfriamiento de inmediato, y cuando la temperatura de la caldera se aproximó a unos 40 °C, se añadieron 6,0 g de Lubrajel NP de ISP Japan, Ltd. (2,7 g de glicerina, 0,06 g de polímero carboxivinílico, 0,018 g de poliacrilato de sodio, 3,222 g de agua) y se mezclaron homogéneamente con una paleta a 20 rpm., después, se añadió 0,230 g de hidróxido de potasio para la neutralización, y cuando la temperatura de la caldera alcanzó 25 °C, se detuvo la rotación de la paleta para obtener un gel base.

[0209] A continuación, se disolvieron 3 mg de PNC-22 humano (Peptide Institute, Inc.) como agente principal en 3 ml de solución salina para obtener la solución de PNC con una concentración de 1000 µg/ml, y se agitó 1 ml de este PNC homogéneamente y se mezcló en 19 g del gel base obtenido como se ha indicado anteriormente para producir el preparado en gel base con una concentración de 50 µg/g.

[0210] De manera similar, se diluyeron 600 µl de la solución anterior de PNC con una concentración de 1000 µg/ml con 400 µl de solución salina para preparar la concentración de 600 µg/ml, entonces, se agitó el 1 ml de la disolución resultante y se mezcló homogéneamente en 19 g del gel base obtenido como se ha indicado anteriormente para producir el preparado en gel base con una concentración de 30 µg/g.

Ejemplo 8

2. Diagnóstico de los sujetos:

[0211] Antes de administrar el preparado en gel base de PNC, se realizó la historia clínica de los sujetos, pruebas intraepidérmicas para los alérgenos y un diagnóstico. La Tabla 7 (sujetos 11-15) y la Tabla 9 (sujetos 16-20) muestran los resultados de la toma del historial clínico de los sujetos y el diagnóstico, es decir, el sexo, la edad, la aparición y el curso de la enfermedad, los antecedentes familiares, historiales anteriores, resultados de las pruebas intradérmicas, resultados del diagnóstico y la evaluación de los síntomas del sujeto en cada caso, en base a la "Guía 2005".

Ejemplo 9

3. Efectos terapéuticos en los sujetos:

[0212] Los efectos terapéuticos del preparado en gel base de PNC se muestran en la Tabla 8 (sujetos 11-15) y la Tabla 10 (sujetos 16-20). En las Tablas 8 y 10, "sensación de picor" representa una comparación de la sensación de picor evaluada utilizando el método de la escala analógica visual antes y después del tratamiento. Del mismo modo, "período sin recidiva" se refiere al período después de la interrupción del tratamiento con el preparado después de la mejoría de los síntomas, en los que no se produjo una reaparición de los síntomas. Con el fin de evaluar de manera objetiva, se tomaron fotografías antes y después de la aplicación de los preparados de PNC para todos los casos. De éstas, se muestran las fotografías de algunos casos en las figuras.

[0213] Como se muestra en las Tablas 7 a 10, la simple aplicación de los preparados en gel base de PNC a las zonas afectadas por la dermatitis atópica dos veces al día durante 2-4 días, dio lugar a que la sensación de picor desapareció en su mayoría, y los niveles de gravedad de la erupción en términos de apariencia externa mejoró notablemente según la Guía de la Asociación Dermatológica y el método SCORAD.

[0214] Los preparados en gel base de PNC son casi idénticamente efectivos con las dos concentraciones de 30 µg/g y 50 µg/g, y los preparados mostraron su eficacia independientemente del sexo en un amplio rango de edades de 21 a 39 años. Además, los preparados fueron efectivos para cualquier región, incluidos la cara, el cuello y las extremidades superiores. Además, la dermatitis atópica mejoró en los pacientes con inmunorreactividad a una amplia variedad de alérgenos, desde pacientes con inmunorreactividad al polvo casero y los ácaros, hasta pacientes con inmunorreactividad a todos: el polvo casero, ácaros, cedro, pasto ovillo y ambrosía.

[0215] Los preparados en gel base de PNC mejoraron notablemente la dermatitis atópica de los pacientes con diátesis alérgica familiar. Además, los preparados en gel base de PNC mejoraron notablemente los síntomas de la dermatitis atópica en los sujetos 11-18, que habían desarrollado la enfermedad en su infancia y tenían recidiva repetida. Además, los preparados en gel base de PNC mejoraron notablemente los síntomas de la dermatitis atópica intratable con recidiva frecuente. Por otra parte, resulta sorprendente que los preparados en gel base de PNC mejoraran notablemente los síntomas de la dermatitis atópica que el tratamiento externo con esteroides no había conseguido aliviar. Asimismo, merece destacar que no se observó recidiva de la dermatitis atópica durante al

menos 5 días, y en los casos más largos, 2 semanas o más después de la suspensión de la aplicación de los preparados en gel base de PNC.

- 5 [0216] En este caso, los efectos terapéuticos anteriores sobre la dermatitis atópica se demostraron más claramente que eran atribuibles a la eficacia del propio PNC, ya que el preparado en gel base de PNC de la presente invención difiere del "preparado en gel", en que el primero no comprende glicirricinato dipotásico, alantoína, hidrocloreuro de piridoxina, goma xantana ni vitamina E.

[0217]

[Tabla 7]

Diagnóstico antes de la aplicación del preparado en gel base de PNC.					
Sujeto	Sujeto 11	Sujeto 12	Sujeto 13	Sujeto 14	Sujeto 15
Caso	-	-	-	-	-
Sexo	Masculino	Femenino	Femenino	Femenino	Masculino
Edad	31 años	23 años	39 años	39 años	21 años
Inicio y curso de la enfermedad	Desarrollada en la infancia, con eccema recurrente con picor; el eritema infiltrante en la cara apareció desde que comenzó a trabajar y ha reaparecido con frecuencia.	Desarrollada en la infancia, eccema recurrente con picor; también desarrolló eczema que reapareció con frecuencia en la cara y comenzó hace varios años.	Desarrollada en la cara en la infancia; desde alrededor de los 20 años, el eccema seco se extendió a casi todo el cuerpo, incluida la cara. La cara, en particular, ha enrojecido en varias ocasiones con fiebre, como si estuviera quemada, y también se ha secado gravemente durante muchos años.	Desarrollada en la infancia, con eccema recurrente con picor; especialmente eritema infiltrante en el cuello que induce picor fuerte, y la región está siempre vendada, con complicación de alopecia atópica intratable.	Desarrollada a los 4 años, con eczema recurrente con picor; recientemente, el eritema en la cara y el cuello ha comenzado a mostrar naturaleza intratable.
Antecedentes familiares	Hijo: dermatitis atópica	Madre: dermatitis atópica	Madre: dermatitis atópica	Padre: dermatitis atópica	Madre y abuela: dermatitis atópica

(continuación)

Diagnóstico antes de la aplicación del preparado en gel base de PNC.					
Sujeto	Sujeto 11	Sujeto 12	Sujeto 13	Sujeto 14	Sujeto 15
Antecedentes		Rinitis alérgica	Rinitis alérgica, asma bronquial	Asma bronquial	Rinitis alérgica
Pruebas intradérmicas	Polvo casero: 2+ Ácaros: 3+ Cedro: 2+ Pasto ovillo: 2+ Ambrosia: 1+	Polvo casero: 2+ Ácaros: 3+ Cedro: 1+ Pasto ovillo: 3+ Ambrosia: 1+	Polvo casero: 2+ Ácaros: 2+ Cedro: 1+	Polvo casero: 2+ Ácaros: 3+ Cedro: 2+ Pasto ovillo: 2+ Ambrosia: 1+	Polvo casero: 2+ Ácaros: 3+ Cedro: 2+ Pasto ovillo: 1+
Resultados del diagnóstico	Se observa eritema con grave hinchazón/edema/infiltración/likenificación, así como muchas pápulas, descamaciones graves, adhesión de costras, vesículas, y erosiones en la cara.	Se observa eritema moderado, descamaciones, un pequeño número de pápulas y excoriaciones.	Se observa eritema infiltrante, lesiones likenificadas, eritema en la cara, el cuello y la espalda, acompañado de un fuerte picor con alteración del sueño.	Se observa eritema con likenificación, descamaciones graves, adhesión de costras y erosiones en cara, cuello, cuatro extremidades y tronco.	Se observa eritema infiltrante, eritema, descamaciones y likenificación en cara y cuello.
Síntomas en las regiones de aplicación	Erupción en la cara asociada a eritema con grave hinchazón/edema/infiltración o likenificación, adhesión de costras y vesículas.	Erupción en la cara caracterizada principalmente por eritema, edema, pápulas, erosiones y excoriaciones.	Erupción en la cara caracterizada principalmente por eritema con likenificación y descamaciones.	Erupción en la cara y el cuello asociada a eritema con infiltración o likenificación, así como descamaciones graves y adhesión de costras.	Erupción en la cara y el cuello que es eritema con likenificación/infiltración.
Efectos del fármaco esteroideo externo	Recaída con la suspensión del tratamiento externo con esteroides.	No mejora ni con terapia externa con esteroides "muy potentes".	Recaída con la suspensión del tratamiento externo con esteroides, en particular se muestra naturaleza intratable en la cara.	Recaída con la suspensión del tratamiento externo con esteroides.	Recaída con la suspensión del tratamiento externo con esteroides.
Evaluación de los síntomas	Grave	Moderado	Grave	Grave	Grave

[0218]

[Tabla 8]

Efectos terapéuticos del preparado en gel base de PNC.					
Sujeto	Sujeto 11	Sujeto 12	Sujeto 13	Sujeto 14	Sujeto 15
Caso	-	-	-	-	-
Sexo	Masculino	Femenino	Femenino	Femenino	Masculino
Edad	31 años	23 años	39 años	39 años	21 años
Forma farmacéutica	Preparado en gel base de PNC	Preparado en gel base de PNC	Preparado en gel base de PNC	Preparado en gel base de PNC	Preparado en gel base de PNC
Dosis	30 µg/g	30 µg/g	30 µg/g	30 µg/g	30 µg/g
Pauta posológica	Dos veces al día	Dos veces al día	Dos veces al día	Dos veces al día	Dos veces al día
Días de administración	3 días	3 días	3 días	3 días	3 días
Región de aplicación	Cara	Cara	Cara	Cara y cuello	Cara y cuello
Nivel de gravedad de la erupción según la Guía de la Asociación Dermatológica	Antes: grave	Antes: grave	Antes: grave	Antes: grave	Antes: grave
	Después: leve	Después: menor	Después: leve	Después: leve	Después: leve
Evaluación del nivel de gravedad de la región con erupción por SCORAD (antes de la aplicación)	Eritema: 3	Eritema: 3	Eritema: 3	Eritema: 2	Eritema: 2
	Edema/pápulas: 3	Edema/pápulas: 2	Edema/pápulas: 2	Edema/pápulas: 2	Edema/pápulas: 2
	Supuración/costras: 2	Supuración/costras: 2	Supuración/costras: 1	Supuración/costras: 2	Supuración/costras: 1
	Excoriación: 1	Excoriación: 2	Excoriación: 1	Excoriación: 2	Excoriación: 1
	Liquenificación: 2	Liquenificación: 1	Liquenificación: 3	Liquenificación: 2	Liquenificación: 2
	Sequedad: 2	Sequedad: 2	Sequedad: 3	Sequedad: 3	Sequedad: 2
	Total: 13/18	Total: 12/18	Total: 13/18	Total: 13/18	Total: 10/18
Evaluación del nivel de gravedad de la región con erupción por SCORAD (después de la aplicación)	Eritema: 1	Eritema: 0	Eritema: 1	Eritema: 1	Eritema: 1
	Edema/pápulas: 0	Edema/pápulas: 0	Edema/pápulas: 0	Edema/pápulas: 0	Edema/pápulas: 0
	Supuración/costras: 1	Supuración/costras: 0	Supuración/costras: 0	Supuración/costras: 1	Supuración/costras: 0
	Excoriación: 0	Excoriación: 1	Excoriación: 0	Excoriación: 1	Excoriación: 0
	Liquenificación: 0	Liquenificación: 0	Liquenificación: 0	Liquenificación: 0	Liquenificación: 0
	Sequedad: 1	Sequedad: 1	Sequedad: 1	Sequedad: 1	Sequedad: 1
	Total: 3/18	Total: 2/18	Total: 2/18	Total: 4/18	Total: 2/18

(continuación)

Efectos terapéuticos del preparado en gel base de PNC.					
Sujeto	Sujeto 11	Sujeto 12	Sujeto 13	Sujeto 14	Sujeto 15
Descripción detallada del estado de mejora de los síntomas	Después de 3 días de aplicación del preparado en gel base de PNC con una concentración de 30 µg/g a la cara dos veces al día, el eritema, la infiltración y el picor mejoraron notablemente y las texturas de la piel se hicieron finas.	Después de 3 días de aplicación del preparado en gel base de PNC con una concentración de 30 µg/g a la cara dos veces al día, el eritema, la infiltración, las descamaciones y el picor mejoraron notablemente.	Con la aplicación del preparado en gel base de PNC con una concentración de 30 µg/g a la cara dos veces al día, después de 2 días el eritema se redujo, la infiltración y el picor mejoraron notablemente y sensación de ardor desapareció en el día 3.	Después de 3 días de aplicación del preparado en gel base de PNC con una concentración de 30 µg/g a la cara dos veces al día, el eritema, la infiltración, las descamaciones y el picor mejoraron notablemente.	Después de 3 días de aplicación del preparado en gel base de PNC con una concentración de 30 µg/g a la cara y el cuello dos veces al día, el eritema, la infiltración y el picor mejoraron notablemente.
Sensación de picor	Antes: 10 Después: 0	Antes: 10 Después: 0	Antes: 10 Después: 1	Antes: 10 Después: 0	Antes: 10 Después: 0
Periodo sin recidiva	2 semanas	2 semanas	2 semanas o más	5 días	2 semanas

[0219]

[Tabla 9]

Diagnóstico antes de la aplicación del preparado en gel base de PNC.					
Sujeto	Sujeto 16	Sujeto 17 (Fig. 4)	Sujeto 18	Sujeto 19	Sujeto 20 (Fig. 5)
Caso	-	-	-	-	-
Sexo	Masculino	Femenino	Masculino	Femenino	Femenino
Edad	25 años	36 años	22 años	31 años	35 años

(continuación)

Diagnóstico antes de la aplicación del preparado en gel base de PNC.					
Sujeto	Sujeto 16	Sujeto 17 (Fig. 4)	Sujeto 18	Sujeto 19	Sujeto 20 (Fig. 5)
Inicio y curso de la enfermedad	Presentaba eccema recurrente con picor desde la infancia, y los síntomas se agravaron debido a la tensión psicológica durante estos últimos años; con la aplicación de fármacos esteroideos externos cada día, se observó enrojecimiento cutáneo, descamaciones y eritema infiltrante por todo el cuerpo.	Desarrollada en la infancia, los síntomas empeoran debido al cambio de estaciones y la sudoración. La aplicación de diversos preparados externos no detuvo la inflamación en absoluto y las alteraciones del sueño provocadas por el picor continuaron; la hinchazón grave evita la flexión de los brazos.	Desarrollada en la infancia; los síntomas se dieron inicialmente sólo en el tronco, pero rápidamente empeoraron y se extendieron a casi todo el cuerpo, incluida la cara. En particular, los síntomas empeoran cuando se encuentra en condiciones de mucho polvo.	Presentaba eccema en fosas cubitales y fosas poplíteas que se agravó por el sudor, y que se redujo temporalmente mediante la aplicación externa de esteroideos, aunque con repetidas recidivas. Desde alrededor de 2002, cuando empezó a trabajar, apareció eritema en la cara debido a una vida sin tiempo libre y el estrés causado por las relaciones interpersonales.	El eritema recurrente apareció desde los 21 años, cuando comenzó a trabajar en turno de noche, y se extendió a todo el cuerpo.
Antecedentes familiares	Padre: dermatitis atópica	Padre: rinitis alérgica, conjuntivitis.	Madre: dermatitis atópica	Madre: asma bronquial	Hermano mayor: asma bronquial
Antecedentes	Rinitis alérgica	Rinitis alérgica	Rinitis alérgica, asma bronquial	Rinitis alérgica, conjuntivitis	Rinitis alérgica, conjuntivitis
Prueba intradérmica	Polvo casero: 3+ Ácaros: 3+ Cedro: 2+ Pasto ovillo: 3+ Ambrosia: 1+	Polvo casero: 2+ Ácaros: 3+ Cedro: 2+	Polvo casero: 2+ Ácaros: 3+	Polvo casero: 3+ Ácaros: 3+ Cedro: 3+ Pasto ovillo: 1+ Ambrosia: 2+	Polvo casero: 3+ Ácaros: 3+ Cedro: 2+
Resultados del diagnóstico	Se observa eritema infiltrante, lesiones liquenificadas, eritema, descamaciones graves, adhesión de costras y numerosas excoriaciones por todo el cuerpo. Se encuentra en un estado de eritrodermia posteccematosa.	Se observa eritema con liquenificación, eritema infiltrante, descamaciones graves, adhesión de costras, vesículas y erosiones por todo el cuerpo.	Se observa eritema infiltrante con picor intenso asociado a alteración del sueño, eritema y excoriaciones por casi todo el cuerpo, incluidos la cara y el cuello.	Se observa eritema infiltrante, lesiones liquenificadas, eritema y numerosas excoriaciones por todo el cuerpo. Tiene picor fuerte asociado a alteración del sueño.	Se observa eritema infiltrante, lesiones liquenificadas, eritema, descamaciones graves, adhesión de costras y numerosas excoriaciones por todo el cuerpo.

(continuación)

Diagnóstico antes de la aplicación del preparado en gel base de PNC.					
Sujeto	Sujeto 16	Sujeto 17 (Fig. 4)	Sujeto 18	Sujeto 19	Sujeto 20 (Fig. 5)
Síntomas en las regiones de aplicación	Erupción en la cara y el cuello, incluye eritema con grave hinchazón/ infiltración o liquenificación.	Erupción en la cara, el cuello y los cuatro miembros asociada a eritema con infiltración o liquenificación, descamaciones graves y numerosas excoriaciones.	Erupción en la cara caracterizada principalmente por un eritema con liquenificación, erosiones, descamaciones y numerosas excoriaciones.	Erupción en la cara y el cuello consistente en grave hinchazón/edema/ infiltración/eritema, vesículas y erosiones.	Erupción en las extremidades superiores asociada a grave hinchazón/ edema/infiltración/ eritema.
Efectos del fármaco esteroideo externo	Apareció enrojecimiento cutáneo y descamación por todo el cuerpo después de la interrupción de la aplicación externa de esteroides, lo que produjo un estado de eritrodermia.	Los síntomas no se alivian en absoluto con el tratamiento externo con esteroides.	Se produjo recidiva poco después de la suspensión del tratamiento externo con esteroides.	Apareció enrojecimiento cutáneo y descamación tras la interrupción de la aplicación de esteroides externos.	Apareció enrojecimiento cutáneo y descamación tras la interrupción de la aplicación de esteroides externos.
Evaluación de los síntomas	Muy grave	Muy grave	Muy grave	Grave	Muy grave

[0220]

[Tabla 10]

Efectos terapéuticos del preparado en gel base de PNC.					
Sujeto	Sujeto 16	Sujeto 17 (Fig. 4)	Sujeto 18	Sujeto 19	Sujeto 20 (Fig. 5)
Caso	-	-	-	-	-
Sexo	Masculino	Femenino	Masculino	Femenino	Femenino
Edad	25 años	36 años	22 años	31 años	35 años
Forma farmacéutica	Preparado en gel base de PNC	Preparado en gel base de PNC	Preparado en gel base de PNC	Preparado en gel base de PNC	Preparado en gel base de PNC
Dosis	30 µg/g	30 µg/g	50 µg/g	50 µg/g	50 µg/g
Pauta posológica	Dos veces al día	Dos veces al día	Dos veces al día	Dos veces al día	Dos veces al día

(continuación)

Efectos terapéuticos del preparado en gel base de PNC.					
Sujeto	Sujeto 16	Sujeto 17 (Fig. 4)	Sujeto 18	Sujeto 19	Sujeto 20 (Fig. 5)
Días de administración	3 días	2 días	3 días	2 días	4 días
Región de aplicación	Cara y cuello	Cara, cuello y miembros superiores	Cara	Cara y cuello	Antebrazos
Nivel de gravedad de la erupción según la Guía de la Asociación Dermatológica	Antes: grave	Antes: grave	Antes: grave	Antes: grave	Antes: grave
	Después: leve	Después: leve-moderado	Después: leve	Después: leve	Después: menor
Evaluación del nivel de gravedad de la región con erupción por SCORAD (antes de la aplicación)	Eritema: 3	Eritema: 3	Eritema: 3	Eritema: 3	Eritema: 3
	Edema/pápulas: 3	Edema/pápulas: 2	Edema/pápulas: 2	Edema/pápulas: 3	Edema/pápulas: 3
	Supuración/costras: 3	Supuración/costras: 3	Supuración/costras: 2	Supuración/costras: 3	Supuración/costras: 1
	Excoriación: 2	Excoriación: 3	Excoriación: 1	Excoriación: 2	Excoriación: 1
	Liquenificación: 3	Liquenificación: 3	Liquenificación: 3	Liquenificación: 2	Liquenificación: 1
	Sequedad: 3	Sequedad: 3	Sequedad: 3	Sequedad: 3	Sequedad: 3
	Total: 17/18	Total: 17/18	Total: 14/18	Total: 16/18	Total: 12/18
Evaluación del nivel de gravedad de la región con erupción por SCORAD (después de la aplicación)	Eritema: 1	Eritema: 1	Eritema: 1	Eritema: 1	Eritema: 0
	Edema/pápulas: 1	Edema/pápulas: 1	Edema/pápulas: 1	Edema/pápulas: 1	Edema/pápulas: 0
	Supuración/costras: 0	Supuración/costras: 1	Supuración/costras: 1	Supuración/costras: 1	Supuración/costras: 0
	Excoriación: 1	Excoriación: 2	Excoriación: 1	Excoriación: 0	Excoriación: 0
	Liquenificación: 1	Liquenificación: 1	Liquenificación: 1	Liquenificación: 0	Liquenificación: 0
	Sequedad: 1	Sequedad: 1	Sequedad: 2	Sequedad: 1	Sequedad: 1
	Total: 5/18	Total: 7/18	Total: 7/18	Total: 4/18	Total: 1/18
Descripción detallada del estado de mejora de los síntomas	Después de 2 o 3 días de aplicación del preparado en gel base de PNC con una concentración de 30 µg/g a la cara y el cuello dos veces al día desapareció la sensación de hormigueo y el eritema, la infiltración y el picor mejoraron notablemente.	Después de 2 días de aplicación del preparado en gel base de PNC con una concentración de 30 µg/g a la cara, el cuello y las extremidades superiores dos veces al día, el eritema, la infiltración, las descamaciones y el picor mejoraron notablemente y pudo dormir.	Después del preparado en gel base de PNC con una concentración de 50 µg/g dos veces al día, la sequedad y el picor mejoraron notablemente al día siguiente. 2 días después, el eritema se redujo y solamente quedaron pequeñas descamaciones en el día 3.	Después de 2 días del preparado en gel base de PNC con una concentración de 50 µg/g a la cara y el cuello dos veces al día, el eritema se redujo y el picor desapareció. Quedó una ligera sequedad leve y eritema.	Después de 3 días de aplicación del preparado en gel base de PNC con una concentración de 50 µg/g dos veces al día, el eritema se redujo notablemente y la textura de la piel se hizo fina al 4º día.

(continuación)

Efectos terapéuticos del preparado en gel base de PNC.					
Sujeto	Sujeto 16	Sujeto 17 (Fig. 4)	Sujeto 18	Sujeto 19	Sujeto 20 (Fig. 5)
Sensación de picor	Antes: 10 Después: 2	Antes: 10 Después: 2	Antes: 10 Después: 3	Antes: 10 Después: 0	Antes: 10 Después: 0
Periodo sin recidiva	7 días	5 días	5 días	5 días	7 días

Ejemplo 10

1. Producción del preparado en pomada de PNC:

- 5 [0221] Las pomadas se prepararon como sigue: se disolvieron 3 mg de PNC-22 humano (Peptide Institute, Inc.) como agente principal en 3 ml de solución salina para obtener la solución de PNC con una concentración de 1000 µg/ml, se mezcló 1 ml de esta solución de PNC homogéneamente en 9 g de vaselina blanca de la Farmacopea Japonesa agitándolo a gran velocidad para ajustar su concentración a 100 µg/g.
- 10 [0222] De manera similar, se diluyeron 500 µl de la solución anterior de PNC con una concentración de 1000 µg/ml con 500 µl de solución salina para ajustar su concentración a 500 µg/ml y se mezcló 1 ml de esta solución homogéneamente en 9 g de vaselina blanca de la Farmacopea Japonesa agitándolo a gran velocidad para ajustar su concentración a 50 µg/g.
- 15 [0223] Además, se diluyeron 300 µl de la solución anterior de PNC con una concentración de 1000 µg/ml con 700 µl de solución salina para ajustar su concentración a 300 µg/ml y se mezcló 1 ml de esta solución homogéneamente en 9 g de vaselina blanca de la Farmacopea Japonesa agitándolo a gran velocidad para ajustar su concentración a 30 µg/g.

Ejemplo 11

2. Diagnóstico de los sujetos:

- 20 [0224] Antes de administrar el preparado en pomada de PNC, se realizó la historia clínica de los sujetos, pruebas intraepidérmicas para los alérgenos y el diagnóstico. La Tabla 11 (sujetos 21-25), la Tabla 13 (sujetos 26-30) y la Tabla 15 (sujetos 31-35) muestran los resultados del historial clínico de los sujetos y el diagnóstico, es decir, el sexo, la edad, la aparición y el curso de la enfermedad, los antecedentes familiares, historiales anteriores, resultados de las pruebas intradérmicas, resultados del diagnóstico y la evaluación de los síntomas del sujeto en cada caso, en base a la "Guía 2005".

25 Ejemplo 12

3. Efecto terapéutico en los sujetos:

- 30 [0225] Los efectos terapéuticos del preparado en pomada de PNC se muestran en la Tabla 12 (sujetos 21-25), Tabla 14 (sujetos 26-30) y Tabla 16 (sujetos 31-35). En las Tablas 12, 14 y 16, la "sensación de picor" representa una comparación de la sensación de picor evaluada utilizando el método de la escala analógica visual antes y después del tratamiento. Del mismo modo, "período sin recidiva" se refiere al período después de la interrupción del tratamiento con el preparado después de la mejoría de los síntomas en el que no se produjo su reaparición.
- 35 [0226] Como se muestra en las Tablas 11 a 16, la simple aplicación del preparado en pomada de PNC a las zonas afectadas por la dermatitis atópica dos veces al día durante 2-3 días, dio lugar a que la sensación de picor desapareciera en su mayoría, y los niveles de gravedad de la erupción en términos de apariencia externa mejoraran notablemente según la Guía de la Asociación Dermatológica y el método SCORAD. Con el fin de evaluar, de manera objetiva, se tomaron fotografías antes y después de la aplicación de los preparados de PNC para todos los casos. De éstas se muestran las fotografías de los casos en las figuras.
- 40 [0227] Los preparados en pomada de PNC son casi idénticamente efectivos con las concentraciones de 30 µg/g, 50 µg/g y 100 µg/g, y los preparados mostraron su eficacia independientemente del sexo en un amplio rango de edades de 3 a 56 años. Además, los preparados fueron efectivos para cualquier región, incluidos la cara, el cuello, la espalda y las extremidades superiores. Por otro lado, la dermatitis atópica mejoró en los pacientes con

inmunorreactividad a una amplia variedad de alérgenos, desde pacientes con inmunorreactividad al polvo casero, ácaros y pasto ovillo, hasta pacientes con inmunorreactividad a todos: el polvo casero, ácaros, cedro, pasto ovillo y ambrosía.

- 5 [0228] Los preparados en pomada de PNC mejoraron notablemente la dermatitis atópica de los pacientes con diátesis alérgica familiar. Además, los preparados en pomada de PNC mejoraron notablemente los síntomas de la dermatitis atópica en los sujetos que habían desarrollado la enfermedad en su infancia y tenían recidiva repetida. Asimismo, los preparados en pomada de PNC mejoraron notablemente los síntomas de la dermatitis atópica intratable con frecuente recidiva. Por otra parte, resulta sorprendente que los preparados en pomada de PNC mejoraran notablemente los síntomas de la dermatitis atópica que el tratamiento externo con esteroides no había conseguido aliviar. Asimismo, merece destacar que no se observó recidiva de la dermatitis atópica durante al menos 5 días, y en los casos más largos 2 semanas o más, después de la interrupción de la aplicación de los preparados en pomada de PNC.

- 15 [0229] Aquí, dado que los preparados en pomada de PNC no comprenden ningún componente que no sea PNC que pudiera tener potencialmente alguna eficacia, se ha demostrado claramente que los efectos terapéuticos anteriores sobre la dermatitis atópica se obtuvieron gracias a la eficacia del propio PNC.

[0230]

[Tabla 11]

Diagnóstico antes de la aplicación del preparado en pomada de PNC.					
Sujeto	Sujeto 21 (Fig. 6)	Sujeto 22	Sujeto 23 (Fig. 7)	Sujeto 24	Sujeto 25
Caso	-	-	-	-	-
Sexo	Femenino	Masculino	Femenino	Femenino	Masculino
Edad	21 años	21 años	28 años	33 años	39 años
Inicio y curso de la enfermedad	Desarrollada en la infancia; los síntomas empeoran en las estaciones secas, aparece eritema con picor principalmente en cara, cuello, extremidades superiores y tronco, y los síntomas reaparecieron repetidamente a pesar de la aplicación de fármacos esteroideos externos.	Desarrollada a los 3 meses de edad con eccema principalmente en las cuatro extremidades; el asma empeoró hace 4 años, y la dermatitis se expandió rápidamente debido al estrés producido por los exámenes y las relaciones familiares que comenzó hace 3 años.	Desarrollada cuando era estudiante de secundaria con síntomas en la cara; eccema con picor que empeora con el sudor; aparecido repetidamente en la fosa cubital y la espalda, etc.; desde hace 3 años, siempre ha aparecido eritema a pesar de la aplicación externa de esteroides.	Desarrollada en la infancia, presenta eccema recurrente con picor; más o menos cuando comenzó a trabajar, apareció eritema infiltrante sobre todo en la cara y el cuello, que se extendió a todo el cuerpo y dice que apenas puede dormir a causa del picor.	Apareció eccema en la cara, desde alrededor de los 17 años y sufre repetidamente de dermatitis seca que empeora en invierno. A partir de entonces ha visitado continuamente a un dermatólogo para recibir tratamiento, pero los síntomas indican la naturaleza intratable, incluso con tratamiento externo con esteroides a largo plazo.

(continuación)

Diagnóstico antes de la aplicación del preparado en pomada de PNC.					
Sujeto	Sujeto 21 (Fig. 6)	Sujeto 22	Sujeto 23 (Fig. 7)	Sujeto 24	Sujeto 25
Antecedentes familiares	Madre: dermatitis atópica	Hermana menor, Padre: dermatitis atópica Madre: rinitis alérgica	Hermano mayor: dermatitis atópica, rinitis alérgica	Madre y hermano menor: dermatitis atópica	Hijo: dermatitis atópica
Antecedentes	Rinitis alérgica, conjuntivitis atópica.	Asma bronquial	Rinitis alérgica, asma bronquial	Rinitis alérgica, conjuntivitis	Asma bronquial, rinitis alérgica
Prueba intradérmica	Polvo casero: 1+ Ácaros: 1+ Cedro: 2+ Pasto ovillo: 2+	Polvo casero: 2+ Ácaros: 3+ Cedro: 2+ Pasto ovillo: 2+ Ambrosia: 2+	Polvo casero: 2+ Ácaros: 2+ Cedro: 2+ Pasto ovillo: 3+ Ambrosia: 2+	Polvo casero: 2+ Ácaros: 2+ Cedro: 1+ Pasto ovillo: 1+ Ambrosia: 1+	Polvo casero: 3+ Ácaros: 3+ Cedro: 2+ Pasto ovillo: 2+
Resultados del diagnóstico	Se observa eritema infiltrante, eritema, descamaciones graves, adhesión de costras y numerosas excoriaciones en todo el cuerpo, y particularmente graves en la cara y el cuello.	Se observa eritema infiltrante, eritema, descamaciones graves, adhesión de costras y edema en casi todo el cuerpo, acompañado por pérdida de cabello.	Se observa eritema infiltrante con picor intenso asociado a alteración del sueño, eritema y excoriaciones en la cara, el cuello, las cuatro extremidades y la espalda.	Se observa eritema infiltrante con fuerte picor y eritema en la cara, el cuello y el tronco.	Se observa eritema infiltrante con picor intenso asociado a alteración del sueño, lesiones liquenificadas y eritema por todo el cuerpo.
Síntomas en las regiones de aplicación	Erupción en la cara y el cuello caracterizada principalmente por eritema con infiltración, descamaciones y costras.	Erupción en la cara y el cuello caracterizada principalmente por eritema con infiltración y liquenificación.	Erupción en la cara y el cuello caracterizada principalmente por eritema infiltrante grave, descamaciones y numerosas excoriaciones.	Erupción en la cara y el cuello caracterizada principalmente por eritema con infiltración grave.	Erupción en la cara y el cuello caracterizada principalmente por eritema con infiltración y liquenificación.
Efectos del fármaco esteroideo externo	Dado que en seguida se observó recidiva por la interrupción del tratamiento externo con esteroides, se aplicaron preparados no esteroideos externos, lo que produjo una mayor exacerbación.	Fuera de control con el tratamiento externo con esteroides.	No se obtienen suficientes efectos con los fármacos esteroideos externos en el eritema y eritema infiltrante en la cara.	Se produjo recidiva poco después de la interrupción del tratamiento externo con esteroides.	No se obtienen suficientes efectos con fármacos esteroideos externos en las lesiones externas liquenificadas y el eritema infiltrante.
Evaluación de los síntomas	Grave	Muy grave	Grave	Grave	Grave

[0231]

[Tabla 12]

Efectos terapéuticos del preparado en pomada de PNC.					
Sujeto	Sujeto 21 (Fig. 6)	Sujeto 22	Sujeto 23 (Fig. 7)	Sujeto 24	Sujeto 25
Caso	-	-	-	-	-
Sexo	Femenino	Masculino	Femenino	Femenino	Masculino
Edad	21 años	21 años	28 años	33 años	39 años
Forma farmacéutica	Preparado en pomada de PNC	Preparado en pomada de PNC	Preparado en pomada de PNC	Preparado en pomada de PNC	Preparado en pomada de PNC
Dosis	30 µg/g	50 µg/g	50 µg/g	50 µg/g	50 µg/g
Pauta posológica	Dos veces al día	Dos veces al día	Dos veces al día	Dos veces al día	Dos veces al día
Días de administración	2 días	2 días	3 días	2 días	3 días
Región de aplicación	Cara y cuello	Cara y cuello	Cara y cuello	Cara y cuello	Cara y cuello
Nivel de gravedad de la erupción según la Guía de la Asociación Dermatológica.	Antes: grave	Antes: grave	Antes: grave	Antes: grave	Antes: grave
	Después: leve	Después: leve	Después: leve	Después: leve	Después: leve
Evaluación del nivel de gravedad de la región con erupción por SCORAD (antes de la aplicación)	Eritema: 3	Eritema: 3	Eritema: 3	Eritema: 3	Eritema: 2
	Edema/pápulas: 2	Edema/pápulas: 1	Edema/pápulas: 2	Edema/pápulas: 2	Edema/pápulas: 1
	Supuración/costras: 3	Supuración/costras: 2	Supuración/costras: 3	Supuración/costras: 2	Supuración/costras: 1
	Excoriación: 2	Excoriación: 1	Excoriación: 2	Excoriación: 1	Excoriación: 1
	Liquenificación: 2	Liquenificación: 2	Liquenificación: 2	Liquenificación: 2	Liquenificación: 2
	Sequedad: 3	Sequedad: 3	Sequedad: 3	Sequedad: 2	Sequedad: 3
	Total: 15/18	Total: 12/18	Total: 15/18	Total: 12/18	Total: 10/18
Evaluación del nivel de gravedad de la región con erupción por SCORAD (después de la aplicación)	Eritema: 1	Eritema: 1	Eritema: 1	Eritema: 1	Eritema: 1
	Edema/pápulas: 1	Edema/pápulas: 0	Edema/pápulas: 1	Edema/pápulas: 1	Edema/pápulas: 0
	Supuración/costras: 1	Supuración/costras: 1	Supuración/costras: 1	Supuración/costras: 0	Supuración/costras: 0
	Excoriación: 1	Excoriación: 1	Excoriación: 0	Excoriación: 0	Excoriación: 0
	Liquenificación: 1	Liquenificación: 1	Liquenificación: 1	Liquenificación: 1	Liquenificación: 1
	Sequedad: 1	Sequedad: 1	Sequedad: 1	Sequedad: 1	Sequedad: 1
	Total: 6/18	Total: 5/18	Total: 5/18	Total: 4/18	Total: 3/18

(continuación)

Efectos terapéuticos del preparado en pomada de PNC.					
Sujeto	Sujeto 21 (Fig. 6)	Sujeto 22	Sujeto 23 (Fig. 7)	Sujeto 24	Sujeto 25
Descripción detallada del estado de mejora de los síntomas	Después de 2 días de aplicación del preparado en pomada de PNC con una concentración de 30 µg/g a la cara dos veces al día, el eritema, la infiltración, las descamaciones y el picor mejoraron notablemente.	Después de 2 días de aplicación a la cara y el cuello dos veces al día, el eritema, la infiltración y el picor mejoraron notablemente.	Después de 3 días de aplicación a la cara y el cuello dos veces al día, el eritema, las excoriaciones, la infiltración y el picor mejoraron notablemente.	Después de 2 días de aplicación a la cara y el cuello dos veces al día, el eritema, la infiltración y el picor mejoraron notablemente.	Después de 3 días de aplicación a la cara y el cuello dos veces al día, el eritema, la infiltración y el picor mejoraron notablemente.
Sensación de picor	Antes: 10 Después: 0	Antes: 10 Después: 1	Antes: 10 Después: 0	Antes: 10 Después: 0	Antes: 10 Después: 0
Periodo sin recidiva	5 días	7 días	7 días	10 días	2 semanas

[0232]

[Tabla 13]

Diagnóstico antes de la aplicación del preparado en pomada de PNC.					
Sujeto	Sujeto 26	Sujeto 27 (Fig. 10)	Sujeto 28 (Fig. 11)	Sujeto 29 (Fig. 8)	Sujeto 30 (Fig. 9)
Caso	-	-	-	-	-
Sexo	Femenino	Femenino	Femenino	Masculino	Masculino
Edad	32 años	3 años	22 años	44 años	36 años
Inicio y curso de la enfermedad	El eritema comenzó a aparecer en la cara a los 20 años; apareció eritema y pápulas en la espalda y cuatro extremidades, que se agravaron por el sudor con frecuente recidiva.	Desarrollada a los 2 meses de edad, presenta eritema en todo el cuerpo. En particular, la cara está a veces llena de excoriaciones porque se rasca continuamente.	Desarrollada en la infancia, presenta eccema recurrente con picor; se observa enrojecimiento cutáneo, descamaciones y eritema infiltrante en todo el cuerpo producidos por la aplicación diaria externa de esteroides. Se ha complicado con alopecia intratable.	La dermatitis crónica recurrente con picor comenzó hace 10 años y reapareció en repetidas ocasiones debido a la tensión causada por la responsabilidad profesional.	Desarrollada en la infancia, presenta eccema recurrente con picor; apareció enrojecimiento cutáneo, descamaciones y eritema infiltrante en todo el cuerpo debido a la aplicación diaria externa de esteroides desde hace 10 años.

(continuación)

Diagnóstico antes de la aplicación del preparado en pomada de PNC.					
Sujeto	Sujeto 26	Sujeto 27 (Fig. 10)	Sujeto 28 (Fig. 11)	Sujeto 29 (Fig. 8)	Sujeto 30 (Fig. 9)
Antecedentes familiares	Hermano mayor: dermatitis atópica	Padre: dermatitis atópica Hermano mayor: dermatitis atópica	Madre: rinitis alérgica	Hijo: dermatitis atópica	
Antecedentes	Rinitis alérgica, conjuntivitis		Rinitis alérgica,	Rinitis alérgica	Rinitis alérgica
Prueba intradérmica	Polvo casero: 2+ Ácaros: 2+ Cedro: 2+ Pasto ovillo: 3+ Ambrosía: 2+	Polvo casero: 1+ Ácaros: 2+ Clara de huevo: 2+	Polvo casero: 2+ Ácaros: 3+ Cedro: 3+	Polvo casero: 1+ Ácaros: 3+ Cedro: 1+ Ambrosía: 1+	Polvo casero: 2+ Ácaros: 1+ Cedro: 2+ Pasto ovillo: 1+
Resultados del diagnóstico	Se observa eritema infiltrante e hinchazón de la cara y el cuello y eritema, descamaciones, adhesión de costras y numerosas excoriaciones en las cuatro extremidades y el tronco.	Se observa eritema infiltrante, lesiones liquenificadas, eritema, descamaciones graves, adhesión de costras y numerosas excoriaciones por todo el cuerpo. Se encuentra en un estado de eritrodermia	Se observa eritema infiltrante, lesiones liquenificadas, eritema, descamaciones graves y adhesión de costras por todo el cuerpo. Se encuentra en un estado de eritrodermia posteczematosas.	Se observa eritema infiltrante, lesiones liquenificadas, eritema, adhesión de costras y numerosas excoriaciones en el tronco.	Se observa eritema infiltrante, lesiones liquenificadas, eritema, descamaciones graves, adhesión de costras y numerosas excoriaciones por todo el cuerpo. Se encuentra en un estado de eritrodermia
Síntomas en las regiones de aplicación	Erupción en la cara y el cuello caracterizada principalmente por eritema con hinchazón.	Erupción en la cara consistente en grave infiltración/ descamaciones, adhesión de costras, erosiones y numerosas excoriaciones.	Erupción en la cara y el cuello caracterizada principalmente por eritema infiltrante con hinchazón.	Erupción en la espalda que forma una placa acompañada de eritema con infiltración/ liquenificación, descamaciones y adhesión de costras.	Erupción en la cara y miembros superiores caracterizada principalmente por eritema con grave hinchazón e infiltración.
Efectos del fármaco esteroideo externo	Los síntomas reaparecen poco después de la interrupción del tratamiento externo con esteroides.	Después de interrumpir la aplicación externa de esteroides, el enrojecimiento cutáneo y la descamación aparecen en todo el cuerpo y pasa a un estado de eritrodermia.	No mejoró ni siquiera con tratamiento externo con esteroides "muy potentes".	La recidiva aparece pronto con el tratamiento externo con esteroides "muy fuertes".	No mejoró ni siquiera con el tratamiento externo con esteroides.
Evaluación de los síntomas	Grave	Muy grave	Muy grave	Grave	Muy grave

[0233]

[Tabla 14]

Efectos terapéuticos del preparado en pomada de PNC.					
Sujeto	Sujeto 26	Sujeto 27 (Fig. 10)	Sujeto 28 (Fig. 11)	Sujeto 29 (Fig. 8)	Sujeto 30 (Fig. 9)
Caso	-	-	-	-	-
Sexo	Femenino	Femenino	Femenino	Masculino	Masculino
Edad	32 años	3 años	22 años	44 años	36 años
Sujeto	Sujeto 26	Sujeto 27 (Fig. 10)	Sujeto 28 (Fig. 11)	Sujeto 29 (Fig. 8)	Sujeto 30 (Fig. 9)
Forma farmacéutica	Preparado en pomada de PNC	Preparado en pomada de PNC	Preparado en pomada de PNC	Preparado en pomada de PNC	Preparado en pomada de PNC
Dosis	50 µg/g	50 µg/g	50 µg/g	50 µg/g	50 µg/g
Pauta posológica	Dos veces al día	Dos veces al día	Dos veces al día	Dos veces al día	Dos veces al día
Días de administración	2 días	3 días	3 días	3 días	2 días
Región de aplicación	Cara y cuello	Cara	Cara, cuello, cabeza	Cuello y espalda	Cara y miembros superiores
Nivel de gravedad de la erupción según la Guía de la Asociación Dermatológica	Antes: grave	Antes: grave	Antes: grave	Antes: grave	Antes: grave
	Después: leve	Después: leve	Después: menor	Después: leve	Después: leve
Evaluación del nivel de gravedad de la región con erupción por SCORAD (antes de la aplicación)	Eritema: 3	Eritema: 3	Eritema: 3	Eritema: 3	Eritema: 3
	Edema/ pápulas: 2	Edema/pápulas: 2	Edema/pápulas: 3	Edema/pápulas: 2	Edema/pápulas: 3
	Supuración/ costras: 1	Supuración/ costras: 3	Supuración/ costras: 3	Supuración/ costras: 3	Supuración/ costras: 3
	Excoriación: 1	Excoriación: 3	Excoriación: 2	Excoriación: 2	Excoriación: 3
	Liquenificación: 1	Liquenificación: 2	Liquenificación: 2	Liquenificación: 3	Liquenificación: 3
	Sequedad: 2	Sequedad: 3	Sequedad: 3	Sequedad: 3	Sequedad: 3
	Total: 10/18	Total: 16/18	Total: 16/18	Total: 16/18	Total: 18/18
Evaluación del nivel de gravedad de la región con erupción por SCORAD (después de la aplicación)	Eritema: 1	Eritema: 1	Eritema: 0	Eritema: 1	Eritema: 1
	Edema/pápulas: 1	Edema/pápulas: 1	Edema/pápulas: 0	Edema/pápulas: 1	Edema/pápulas: 0
	Supuración/ costras: 1	Supuración/ costras: 1	Supuración/ costras: 1	Supuración/ costras: 1	Supuración/ costras: 1
	Excoriación: 0	Excoriación: 1	Excoriación: 0	Excoriación: 1	Excoriación: 1
	Liquenificación: 0	Liquenificación: 1	Liquenificación: 0	Liquenificación: 1	Liquenificación: 1
	Sequedad: 1	Sequedad: 1	Sequedad: 1	Sequedad: 1	Sequedad: 1
	Total: 4/18	Total: 6/18	Total: 2/18	Total: 6/18	Total: 5/18

(continuación)

Efectos terapéuticos del preparado en pomada de PNC.					
Sujeto	Sujeto 26	Sujeto 27 (Fig. 10)	Sujeto 28 (Fig. 11)	Sujeto 29 (Fig. 8)	Sujeto 30 (Fig. 9)
Descripción detallada del estado de mejora de los síntomas	Después de 2 días de aplicación a la cara y el cuello dos veces al día, el eritema, la hinchazón y el picor mejoraron notablemente.	Después de 3 días de aplicación a la cara dos veces al día, el eritema, la infiltración, las descamaciones y el picor mejoraron notablemente.	Después de 7 días de aplicación a la cara, el cuello y la cabeza dos veces al día, el eritema, la infiltración y el picor mejoraron y se observó un notable crecimiento del pelo en las regiones con pérdida del cabello.	Después de 3 días de aplicación al cuello dos veces al día, la liquenificación, el eritema, la infiltración, las descamaciones y el picor mejoraron notablemente.	Después de 2 días de aplicación a la cara y extremidades superiores dos veces al día, el eritema, las excoriaciones, la infiltración y el picor mejoraron notablemente.
Sensación de picor	Antes: 10 Después: 2	Antes: 10 Después: 1	Antes: 10 Después: 1	Antes: 10 Después: 1	Antes: 10 Después: 1
Periodo sin recidiva	5 días	2 semanas	2 semanas	2 semanas o más	5 días

[0234]

[Tabla 15]

Diagnóstico antes de la aplicación del preparado en pomada de PNC.					
Sujeto	Sujeto 31	Sujeto 32	Sujeto 33	Sujeto 34	Sujeto 35
Caso	-	-	-	-	-
Sexo	Femenino	Femenino	Femenino	Masculino	Masculino
Edad	38 años	24 años	56 años	36 años	25 años
Inicio y curso de la enfermedad	Desarrollada en la infancia; empeoramiento de los síntomas provocado por el parto hace 7 años, apareciendo eritema con picor principalmente en cara, extremidades superiores y tronco, a pesar de la aplicación de fármacos esteroideos externos esteroideos, la recidiva persistió.	Padeció dermatitis crónica recurrente con picor en repetidas ocasiones desde la guardería, debido a la aplicación externa de pomadas con esteroideos potentes; presenta eritrodermia posteccematosa; se ha sometido a cirugía de cataratas, ha sufrido desprendimiento de retina 6 veces y usa colirios para disminuir la presión del ojo.	Aparecieron enrojecimiento cutáneo con sensación de ardor, eritema y descamaciones en la cara desde hace varios años, que reaparecieron en repetidas ocasiones.	Desarrollada en la infancia, presenta eccema recurrente con picor, y desde hace 4 años, se ha aplicado fármacos esteroideos externos todos los días, dando lugar a enrojecimiento cutáneo, descamaciones y eritema infiltrante en todo el cuerpo.	Diagnosticado de dermatitis atópica a los 2 meses de edad, y desde entonces no ha dejado de visitar la unidad de dermatología para el tratamiento, pero los síntomas empeoraron a partir de hace 2 años; presenta eritrodermia posteccematosa presumiblemente debido al tratamiento externo con esteroideos a largo plazo.

(continuación)

Diagnóstico antes de la aplicación del preparado en pomada de PNC.					
Sujeto	Sujeto 31	Sujeto 32	Sujeto 33	Sujeto 34	Sujeto 35
Antecedentes familiares	Hijo: dermatitis atópica	Padre, madre: rinitis alérgica Hermana menor: dermatitis atópica		Hermano mayor; dermatitis atópica, asma bronquial	Madre: dermatitis atópica
Historia	Rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica	Rinitis alérgica	Rinitis alérgica	Rinitis alérgica	Niño: asma rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica
Prueba intradérmica	Polvo casero: 2+ Ácaros: 2+ Cedro: 1+ Pasto ovillo: 2+ Ambrosia: 2+	Polvo casero: 3+ Ácaros: 3+ Cedro: 3+ Pasto ovillo: 1+ Ambrosia: 2+	Polvo casero: 1+ Ácaros: 2+ Pasto ovillo: 1+	Polvo casero: 2+ Ácaros: 3+ Cedro: 1+ Pasto ovillo: 3+ Ambrosia: 1+	Polvo casero: 2+ Ácaros: 3+ Pasto ovillo: 2+
Resultados del diagnóstico	Se observa eritema infiltrante con picor asociado a alteración del sueño y eritema en casi todo el cuerpo.	Se observa eritema infiltrante, lesiones liquenificadas, eritema, descamaciones graves, adhesión de costras y numerosas excoriaciones por todo el cuerpo. Padece de eritrodermia posteczematosas.	Se observa eritema infiltrante y lesiones liquenificadas, eritema, descamaciones graves, adhesión de costras y numerosas excoriaciones en las cuatro extremidades y la cara.	Se observa eritema infiltrante, lesiones liquenificadas, eritema, descamaciones graves, adhesión de costras y numerosas excoriaciones por todo el cuerpo. Padece de eritrodermia posteczematosas.	Se observa fuerte picor con alteración del sueño, eritema infiltrante, lesiones liquenificadas y eritema en todo el cuerpo, y grave descamaciones, eritema infiltrante, adhesión de costras y numerosas excoriaciones en la cara.
Síntomas en las regiones de aplicación	Erupción en la cara caracterizada principalmente por eritema con grave infiltración y edema.	Erupción en la cara que incluye eritema con grave hinchazón/edema/ infiltración o liquenificación, así como descamaciones graves, adhesión de costras, vesículas, erosiones y numerosas excoriaciones.	Erupción en la cara caracterizada principalmente por eritema, erosiones, costras y excoriaciones.	Erupción en la cara caracterizada principalmente por eritema con liquenificación, erosiones, descamaciones y numerosas excoriaciones.	Erupción en la cara caracterizada principalmente por infiltración grave, eritema, exudado, costras y numerosas excoriaciones.

(continuación)

Diagnóstico antes de la aplicación del preparado en pomada de PNC.					
Sujeto	Sujeto 31	Sujeto 32	Sujeto 33	Sujeto 34	Sujeto 35
Efectos del fármaco esteroideo externo	El fármaco esteroideo externo no es suficientemente efectivo contra el eritema, eritema infiltrante y descamaciones en la cara, extremidades superiores y tronco, los cuales muestran un carácter intratable.	Apareció enrojecimiento cutáneo y descamación por todo el cuerpo después de la interrupción de la aplicación externa de esteroides, lo que produjo un estado de eritrodermia.	El eritema infiltrante en la cara se redujo temporalmente con el tratamiento externo con esteroides, pero los síntomas reaparecen pronto con tendencia a empeorar.	No mejoró ni siquiera con tratamiento externo con esteroides "muy potentes".	Presenta eritrodermia posteczematososa presumiblemente debido al tratamiento externo con esteroides.
Evaluación de los síntomas	Grave	Muy grave	Moderado	Muy grave	Muy grave

[0235]

[Tabla 16]

Efectos terapéuticos del preparado en pomada de PNC.					
Sujeto	Sujeto 31	Sujeto 32	Sujeto 33	Sujeto 34	Sujeto 35
Caso	-	-	-	-	-
Sexo	Femenino	Femenino	Femenino	Masculino	Masculino
Edad	38 años	24 años	56 años	36 años	25 años
Forma farmacéutica	Preparado en pomada de PNC	Preparado en pomada de PNC	Preparado en pomada de PNC	Preparado en pomada de PNC	Preparado en pomada de PNC
Dosis	100 µg/g	100 µg/g	100 µg/g	100 µg/g	100 µg/g
Pauta posológica	Dos veces al día	Dos veces al día	Dos veces al día	Dos veces al día	Dos veces al día
Días de administración	3 días	3 días	3 días	3 días	3 días
Región de aplicación	Cara	Cara	Cara	Cara y espalda	Cara
Nivel de gravedad de la erupción según la Guía de la Asociación Dermatológica	Antes: moderada Después: menor	Antes: grave Después: moderada	Antes: grave Después: menor	Antes: grave Después: leve	Antes: grave Después: leve

(continuación)

Efectos terapéuticos del preparado en pomada de PNC.					
Sujeto	Sujeto 31	Sujeto 32	Sujeto 33	Sujeto 34	Sujeto 35
Evaluación del nivel de gravedad de la región con erupción por SCORAD (antes de la aplicación)	Eritema: 2	Eritema: 3	Eritema: 3	Eritema: 2	Eritema: 2
	Edema/pápulas: 2	Edema/pápulas: 2	Edema/pápulas: 2	Edema/pápulas: 1	Edema/pápulas: 2
	Supuración/costras: 1	Supuración/costras: 3	Supuración/costras: 3	Supuración/costras: 2	Supuración/costras: 3
	Excoriación: 1	Excoriación: 3	Excoriación: 1	Excoriación: 2	Excoriación: 3
	Liquenificación: 1	Liquenificación: 3	Liquenificación: 1	Liquenificación: 3	Liquenificación: 2
	Sequedad: 1	Sequedad: 3	Sequedad: 1	Sequedad: 3	Sequedad: 2
	Total: 8/18	Total: 17/18	Total: 11/18	Total: 13/18	Total: 14/18
Evaluación del nivel de gravedad de la región con erupción por SCORAD (después de la aplicación)	Eritema: 0	Eritema: 1	Eritema: 0	Eritema: 1	Eritema: 1
	Edema/pápulas: 0	Edema/pápulas: 1	Edema/pápulas: 0	Edema/pápulas: 0	Edema/pápulas: 1
	Supuración/costras: 0	Supuración/costras: 1	Supuración/costras: 0	Supuración/costras: 1	Supuración/costras: 1
	Excoriación: 1	Excoriación: 1	Excoriación: 0	Excoriación: 0	Excoriación: 1
	Liquenificación: 0	Liquenificación: 2	Liquenificación: 0	Liquenificación: 1	Liquenificación: 1
	Sequedad: 0	Sequedad: 2	Sequedad: 1	Sequedad: 1	Sequedad: 1
	Total: 1/18	Total: 8/18	Total: 1/18	Total: 4/18	Total: 6/18
Descripción detallada del estado de mejora de los síntomas	Después de 3 días de aplicación a la cara dos veces al día, el eritema y la infiltración mejoraron notablemente a unas condiciones mejores que hace 20 años.	Después de 3 días de aplicación a la cara dos veces al día, el eritema, la infiltración, las descamaciones y el picor mejoraron notablemente.	Después de 3 días de aplicación a la cara dos veces al día, el eritema, la infiltración, las costras, el picor y la sensación de ardor mejoraron notablemente.	Después de 3 días de aplicación a la cara y el cuello dos veces al día, el eritema, la infiltración, las descamaciones y el picor mejoraron notablemente.	Después de 3 días de aplicación a la cara dos veces al día, el eritema, la infiltración, las descamaciones y el picor mejoraron notablemente.
Sensación de picor	Antes: 10 Después: 2	Antes: 10 Después: 1	Antes: 10 Después: 0	Antes: 10 Después: 1	Antes: 10 Después: 1
Periodo sin recidiva	10 días	7 días	2 semanas	2 semanas o más	5 días

Resumen de los efectos terapéuticos del preparado en gel de PNC, el preparado en solución acuosa de PNC y el preparado en pomada de PNC:

[0236] Los casos de estudio anteriores aclararon lo siguiente.

- 5 [0237] Mediante la administración de preparados externos a la piel comprendiendo PNC, el eritema con grave inflamación/edema/infiltración y el eritema con liquenificación, pápulas y descamaciones mejoraron notablemente, o mejoraron hasta los síntomas leves caracterizados principalmente por sequedad, eritema leve, descamaciones, etc., o hasta una erupción menor caracterizada principalmente por sequedad con menos inflamación. En particular,
- 10 mediante la administración de preparados externos a la piel comprendiendo PNC, el enrojecimiento cutáneo, la infiltración, las descamaciones y la sensación de ardor en la cara de los pacientes adultos, que son difíciles de curar y pueden perturbar la vida social de los pacientes, se podría mejorar drásticamente a una condición sin ningún tipo de síntomas de irritación. Además, se observó una mejora notable en otras regiones, como las extremidades superiores y la espalda, y se observaron efectos similares también en niños sin que se limitara a los adultos. Cualquiera de estos preparados externos para la piel que comprenden PNC, como el preparado en gel de

PNC, el preparado en solución acuosa de PNC, el preparado en gel base de PNC y el preparado en pomada de PNC demostraron efectos terapéuticos casi idénticos.

[0238] La manifestación de estos efectos de los preparados externos para la piel que comprenden el PNC es la siguiente: aproximadamente 10 min después de la aplicación disminuye la sensación de ardor subjetiva, y en aproximadamente 30 min y después de la aplicación, se observaron objetivamente mejoras en el eritema y la infiltración. Por otra parte, la continuación de la aplicación durante 3 o 4 días redujo aparentemente el eritema y la infiltración, dando como resultado una piel casi normal con textura fina. Esto podría ser un gran alivio para los pacientes con dermatitis atópica grave.

[0239] Además, mediante la administración de preparados externos para la piel comprendiendo PNC, se observaron cambios beneficiosos en la vasodilatación y el eritema inflamatorio a tenor de los resultados en la dermis superior de la piel mediante dermatoscopia. Asimismo, mediante la administración de preparados externos para la piel comprendiendo PNC, se demostró que la textura de la superficie de la piel se vuelve más fina, las descamaciones disminuyen y la piel se vuelve suave al tacto. Estos hallazgos fueron confirmados también por los resultados observados en la dermis superior de la piel mediante dermatoscopia. El hecho de que "la textura de la superficie de la piel se vuelva más fina, las descamaciones disminuyan y la piel se haga suave al tacto" es importante en la compensación de la sequedad de la piel y el deterioro de las funciones de barrera, así como en la prevención de la recidiva de la inflamación. Estos efectos se observaron también en la psoriasis; se observó desaparición de las descamaciones y reducción de la infiltración. No se ha detectado absolutamente ningún síntoma de irritación local ni efectos secundarios sistémicos por la aplicación del PNC. Del mismo modo, en la rosácea se logró mejorar la dilatación capilar y el eritema mediante la aplicación de PNC.

[0240] Estos efectos terapéuticos de buenas condiciones de la piel se mantuvieron entre 5 días hasta aproximadamente 2 semanas después de interrumpir la aplicación. A partir de entonces, aun cuando el eritema sufrió una recaída, no empeoró, como se observó antes de la aplicación, y los síntomas eran más leves, lo que demuestra que las condiciones podrían mantenerse estables. Esto merece una mención especial, ya que estos efectos no se habrían podido obtener con la terapia convencional, es decir, la aplicación externa de esteroides. Además, aun cuando los síntomas sufrieron una recaída, fue evidente que la reanudación de la aplicación a la erupción daba lugar a erupciones cutáneas leves o de menor importancia con un número menor de aplicaciones que la aplicación inicial.

[0241] El objetivo principal del tratamiento de la dermatitis atópica es lograr las siguientes condiciones en los pacientes.

- (1) Ningún síntoma, y si los hubiera serían síntomas menores sin ningún tipo de problemas causados en la vida cotidiana, con la necesidad de poco tratamiento farmacológico.
- (2) Si persisten los síntomas menores o leves, hay una escasa posibilidad de empeoramiento agudo; incluso cuando los síntomas empeoren, estos no durarán mucho tiempo.

[0242] Los casos de estudio anteriores demostraron claramente que los preparados externos para la piel que comprenden el PNC de la presente invención pueden lograr estas condiciones en los pacientes.

[0243] A continuación, se examinaron los preparados externos de la piel comprendiendo PNB.

Ejemplo 13

1. Producción de un preparado en gel base de PNB:

[0244] La elaboración de los preparados en gel base de PNB se realizó como sigue.

[0245] En el mismo recipiente se midieron 0,1 g de parahidroxibenzoato de metilo (nombre del producto: Mekkins M, Ueno Fine Chemicals Industry), 0,2 g de fenoxietanol y 3,0 g de 1,2-pentanodiol, se disolvieron a 60-70 °C y se introdujeron en una caldera de mezclado. Se introdujeron 6,0 g de glicerina concentrada y una mezcla de 0,44 g de polímero de carboxivinílico (nombre del producto: Carbopol 940, Lubrisol Advanced Materials, Inc.), tras lo cual se añadió 0,08 g de goma xantana (nombre del producto: Keltrol T, CP Kelco) a esta solución y se agitó a fondo con una paleta a 15 rpm para su dispersión. A continuación, mientras se agitaba con una paleta a 15 rpm, se introdujeron 83,95 g de agua purificada poco a poco y la mezcla se disolvió por agitación a una temperatura de la caldera de 70-80 °C, usando una paleta a 20 rpm y un dispersor a 1500-2000 rpm. Después de detener el dispersor, se confirmó la disolución y se inició el enfriamiento de inmediato; cuando la temperatura de la caldera se acercó a unos 40 °C, se añadieron 6,0 g de Lubrajel NP de ISP Japón, Ltd. (2,7 g de glicerina, 0,06 g de polímero carboxivinílico, 0,018 g de poliacrilato de sodio, 3,222 g de agua) y se mezclaron homogéneamente con una paleta a 20 rpm., después, se añadió 0,230 g de hidróxido de potasio para la neutralización, y cuando la temperatura de la caldera alcanzó 25 °C, se detuvo la rotación de la paleta para obtener un gel base.

[0246] A continuación, se disolvieron 3 mg de PNB-22 humano (Peptide Institute, Inc.) como agente principal en 3 ml de solución salina para obtener la solución de PNB con una concentración de 1000 µg/ml, y se agitó 1 ml de este PNB homogéneamente y se mezcló en 19 g del gel base obtenido como se ha indicado anteriormente, para producir el preparado en gel base con una concentración de 50 µg/g.

- 5 [0247] De manera similar, se diluyeron 600 µl de la solución anterior de PNB con una concentración de 1000 µg/ml con 400 µl de solución salina para preparar la concentración de 600 µg/ml, entonces, se agitó el 1 ml de la solución resultante y se mezcló homogéneamente en 19 g del gel base obtenido como se ha indicado anteriormente y se agitó para producir el preparado en gel base con una concentración de 30 µg/g.

Ejemplo 14

- 10 2. Producción de un preparado en solución acuosa de PNB:

[0248] Se disolvieron 3 mg de PNB-32 humano (Peptide Institute, Inc.) como agente principal en 3 ml de solución salina para obtener una solución de PNB, y se diluyó 1 ml de esta solución con 19 ml de solución salina para producir el preparado en solución acuosa con una concentración de PNB de 50 µg/ml.

Ejemplo 15

- 15 3. Diagnóstico de los sujetos:

[0249] Se realizó el diagnóstico de los pacientes, la evaluación de los síntomas, la selección de la terapia externa, los métodos de ensayo y la observación de la piel de manera similar a los métodos del Ejemplo 1.

- 20 [0250] Además, de manera similar a los métodos del Ejemplo 1, antes de la administración del preparado en gel base de PNB o preparado en solución acuosa de PNB de la presente invención, se registró el historial de los sujetos y se realizaron las pruebas intradérmicas de alérgenos y el diagnóstico. La Tabla 17 (sujetos 36-40) y la Tabla 19 (sujetos 41-45) muestran los resultados del historial clínico de los sujetos y el diagnóstico, es decir, el sexo, la edad, la aparición y el curso de la enfermedad, los antecedentes familiares, historiales anteriores, resultados de las pruebas intradérmicas, resultados del diagnóstico y la evaluación de los síntomas del sujeto en cada caso, en base a la "Guía 2005".

- 25 Ejemplo 16

4. Efectos terapéuticos en los sujetos:

- 30 [0251] Los efectos terapéuticos del preparado en gel base de PNB o preparado en solución acuosa de PNB se muestran en la Tabla 18 (sujetos 36-40) y Tabla 20 (sujetos 41-45). En las Tablas 18 y 20, "sensación de picor" representa una comparación de la sensación de picor evaluada utilizando el método de la escala analógica visual antes y después del tratamiento. Del mismo modo, "periodo sin recidiva" se refiere al periodo después de la interrupción del tratamiento con el preparado después de la mejoría de los síntomas, en los que no se produjo su reaparición. Con el fin de evaluar, de manera objetiva, se tomaron fotografías antes y después de la aplicación de los preparados de PNB para todos los casos. De éstas se muestran las fotografías de algunos casos en las figuras.

[0252]

[Tabla 17]

Diagnóstico antes de la aplicación del preparado en gel base de PNB o preparado en solución acuosa de PNB.					
Sujeto	Sujeto 36	Sujeto 37	Sujeto 38	Sujeto 39	Sujeto 40 (Fig. 14)
Caso	Caso 7	Caso 6	Caso 2	Caso 3	Caso 5
Sexo	Femenino	Femenino	Masculino	Masculino	Femenino
Edad	32 años	22 años	31 años	21 años	36 años
Inicio y curso de la enfermedad	Presentaba asma bronquial grave hasta cerca de los 20 años de edad y, desde entonces, ha estado padeciendo principalmente de eritema en la cara.	Desarrollada poco después del nacimiento, recibiendo continuo tratamiento externo con esteroides; los síntomas empeoraron en la escuela secundaria. Los síntomas reaparecieron poco después de la interrupción debido al efecto rebote de los esteroides, y empeoraron aún más.	Desarrolló dermatitis atópica en la infancia; hace poco apareció eritema infiltrante, particularmente en la cara, mostrando una naturaleza intratable.	Desarrollada en la infancia; los síntomas empeoraron después de entrar en la universidad hace 3 años y el eccema está apareciendo incluso en la cara.	Desarrollada en la infancia, uso continuo de pomadas con esteroides comerciales, pero los síntomas no desaparecen del todo y apenas puede dormir a causa de el picor.
Antecedentes familiares	Hermano mayor: dermatitis atópica	Tío: rinitis alérgica	Madre: rinitis alérgica	Padre: asma bronquial	Padre: dermatitis atópica, rinitis alérgica
Antecedentes	Rinitis alérgica, conjuntivitis	Rinitis alérgica	Rinitis alérgica	Asma bronquial	Rinitis alérgica
Prueba intradérmica	Polvo casero: 3+ Ácaros: 3+ Cedro: 2+ Pasto ovillo: 2+ Ambrosía: 1+	Polvo casero: 2+ Ácaros: 2+ Cedro: 1+ Pasto ovillo: 2+ Ambrosía: 1+	Polvo casero: 1+ Ácaros: 3+ Cedro: 3+	Polvo casero: 2+ Ácaros: 3+ Cedro: 2+ Pasto ovillo: 3+ Ambrosía: 2+	Polvo casero: 2+ Ácaros: 3+ Cedro: 2+
Resultados del diagnóstico	Eritema infiltrante, edema y eritema diseminados en la cara y el cuello; pápulas y eritema diseminados en las cuatro extremidades.	Se observa eritema, eritema infiltrante, descamaciones y numerosas excoriaciones por todo el cuerpo. Padece de eritrodermia posteccematosa.	Eritema infiltrante, eritema y descamaciones en cara, cuello y tronco.	Se observa eritema infiltrante, eritema, muchas adhesiones de costras y excoriaciones en la cara, cuatro extremidades y espalda.	Se observa eritema infiltrante, eritema, edema, descamaciones, adhesión de costras y numerosas excoriaciones en cara, cuello, cuatro extremidades y tronco.

(continuación)

Diagnóstico antes de la aplicación del preparado en gel base de PNB o preparado en solución acuosa de PNB.					
Sujeto	Sujeto 36	Sujeto 37	Sujeto 38	Sujeto 39	Sujeto 40 (Fig. 14)
Síntomas en las regiones de aplicación	Erupción en la cara y el cuello caracterizada principalmente por grave infiltración, eritema e hinchazón.	Erupción en la cara y el cuello caracterizada principalmente por grave edema, infiltración, eritema, erosiones, descamaciones y numerosas excoriaciones.	Erupción en la cara y el cuello caracterizada principalmente por grave infiltración, eritema e hinchazón.	Erupción en la cara caracterizada principalmente por eritema infiltrante, muchas pápulas y excoriaciones.	Erupción en la cara y el cuello caracterizada principalmente por eritema con edema, erosiones, descamaciones y numerosas excoriaciones.
Efectos del fármaco esteroideo externo	Los síntomas reaparecieron poco después de la interrupción del tratamiento externo con esteroides.	Los síntomas no pueden mejorar con el tratamiento externo con esteroides.	Los síntomas reaparecieron poco después de la interrupción del tratamiento externo con esteroides.	Los síntomas reaparecieron poco después de la interrupción del tratamiento externo con esteroides.	Los síntomas no disminuyeron con el tratamiento externo con esteroides.
Evaluación de los síntomas	Grave	Muy grave	Grave	Grave	Muy grave

[0253]

[Tabla 18]

Efectos terapéuticos del preparado en gel base de PNB o preparado en solución acuosa de PNB.					
Sujeto	Sujeto 36	Sujeto 37	Sujeto 38	Sujeto 39	Sujeto 40 (Fig. 14)
Caso	Caso 7	Caso 6	Caso 2	Caso 3	Caso 5
Sexo	Femenino	Femenino	Masculino	Masculino	Femenino
Edad	32 años	22 años	31 años	21 años	36 años
Forma farmacéutica	Preparado en gel base de PNB	Preparado en gel base de PNB	Preparado en gel base de PNB	Preparado en gel base de PNB	Preparado en gel base de PNB
Dosis	30 mg/g	30 mg/g	50 mg/g	50 mg/g	50 mg/g
Pauta posológica	Dos veces al día	Dos veces al día	Dos veces al día	Dos veces al día	Dos veces al día
Días de administración	3 días	5 días	3 días	3 días	2 días
Región de aplicación	Cara	Cara y cuello	Cara	Cara	Cara y cuello
Nivel de gravedad de la erupción según la Guía de la Asociación Dermatológica	Antes: grave	Antes: grave	Antes: grave	Antes: grave	Antes: grave
	Después: menor	Después: leve	Después: menor	Después: leve	Después: leve

(continuación)

Efectos terapéuticos del preparado en gel base de PNB o preparado en solución acuosa de PNB.					
Sujeto	Sujeto 36	Sujeto 37	Sujeto 38	Sujeto 39	Sujeto 40 (Fig. 14)
Evaluación del nivel de gravedad de la región con erupción por SCORAD (antes de la aplicación)	Eritema: 3	Eritema: 3	Eritema: 3	Eritema: 3	Eritema: 3
	Edema/pápulas: 3	Edema/pápulas: 3	Edema/pápulas: 2	Edema/pápulas: 2	Edema/pápulas: 3
	Supuración/costras: 1	Supuración/costras: 2	Supuración/costras: 2	Supuración/costras: 2	Supuración/costras: 1
	Excoriación: 1	Excoriación: 2	Excoriación: 2	Excoriación: 2	Excoriación: 2
	Liquenificación: 1	Liquenificación: 2	Liquenificación: 1	Liquenificación: 1	Liquenificación: 2
	Sequedad: 2	Sequedad: 3	Sequedad: 2	Sequedad: 2	Sequedad: 3
	Total: 11/18	Total: 15/18	Total: 12/18	Total: 12/18	Total: 14/18
Evaluación del nivel de gravedad de la región con erupción por SCORAD (después de la aplicación)	Eritema: 1	Eritema: 1	Eritema: 1	Eritema: 1	Eritema: 1
	Edema/pápulas: 0	Edema/pápulas: 1	Edema/pápulas: 0	Edema/pápulas: 1	Edema/pápulas: 1
	Supuración/costras: 0	Supuración/costras: 1	Supuración/costras: 0	Supuración/costras: 1	Supuración/costras: 0
	Excoriación: 0	Excoriación: 0	Excoriación: 0	Excoriación: 0	Excoriación: 0
	Liquenificación: 0	Liquenificación: 0	Liquenificación: 0	Liquenificación: 0	Liquenificación: 0
	Sequedad: 0	Sequedad: 1	Sequedad: 1	Sequedad: 1	Sequedad: 1
	Total: 1/18	Total: 4/18	Total: 2/18	Total: 4/18	Total: 3/18
Descripción detallada del estado de mejora de los síntomas	Después de 2 a 3 días de aplicación del preparado en gel base de PNB con una concentración de 30 µg/g el eritema, el edema, la sequedad y el picor mejoraron notablemente.	Después de 5 días de aplicación del preparado en gel base de PNB con una concentración de 30 µg/g a la cara y el cuello dos veces al día, el edema, el eritema, las excoriaciones, la infiltración, las descamaciones, la sensación de ardor y el picor mejoraron notablemente.	Después de 3 días de aplicación del preparado en gel base de PNB con una concentración de 50 µg/g a la cara y el cuello dos veces al día, el eritema, la infiltración, la sensación de ardor y el picor mejoraron notablemente. Los síntomas se caracterizan principalmente por sequedad con menos síntomas inflamatorios	Después de 3 días de aplicación del preparado en gel base de PNB con una concentración de 50 µg/g a la cara dos veces al día, el eritema, la infiltración y el picor mejoraron notablemente.	Con la aplicación del preparado en gel base de PNB con una concentración de 50 µg/g dos veces al día, las erosiones mejoraron en 1 día y 2 días más tarde, el eritema, la infiltración, las excoriaciones y el picor mejoraron notablemente.
Picor	Antes: 10 Después: 0	Antes: 10 Después: 2	Antes: 10 Después: 0	Antes: 10 Después: 3	Antes: 10 Después: 1
Periodo sin recidiva	10 días	5 días	2 semanas	2 semanas	7 días

[0254]

[Tabla 19]

Diagnóstico antes de la aplicación del preparado en gel base de PNB o preparado en solución acuosa de PNB.					
Sujeto	Sujeto 41 (Fig. 12)	Sujeto 42 (Fig. 13)	Sujeto 43 (Fig. 15)	Sujeto 44	Sujeto 45
Caso	Caso 1	Caso 4	Caso 8	Caso 9	Caso 10
Sexo	Femenino	Masculino	Masculino	Masculino	Femenino
Edad	11 años	23 años	21 años	28 años	48 años
Inicio y curso de la enfermedad	Desarrollada en la infancia con eccema recurrente que empeora conforme cambian las estaciones; recientemente se convirtió en eritrodermia.	Desarrollada en torno a los 3 años de edad; los síntomas empeoraron después de cambiar de trabajo el año pasado. Concretamente, el eritema en la cara muestra una naturaleza intratable.	Los síntomas empeoraron desde el pasado otoño, y tiene eccema en todo el cuerpo incluida la cara; afirma que apenas puede dormir a causa del picor.	Desarrollada cuando estaba en la escuela primaria. En los últimos años el eritema recurrente intratable se hizo evidente principalmente en la cara.	Desarrollada a los 3 meses de edad, los síntomas empeoran con el cambio de estaciones. Recientemente, la erupción empeoró debido a una vida sin tiempo libre, encontrándose en un estado de eritrodermia.
Antecedentes familiares	Madre: dermatitis atópica		Madre: rinitis alérgica	Madre: Asma bronquial	Hermano mayor: dermatitis atópica
Antecedentes	Rinitis alérgica	Asma bronquial		Rinitis alérgica	Rinitis alérgica
Prueba intradérmica	Polvo casero: 2+ Ácaros: 3+ Cedro: 2+ Pasto ovillo: 2+ Ambrosia: 1+	Polvo casero: 2+ Ácaros: 3+ Cedro: 2+ Pasto ovillo: 2+ Ambrosia: 1+	Polvo casero: 3+ Ácaros: 3+ Cedro: 2+ Pasto ovillo: 2+ Ambrosia: 3+	Polvo casero: 1+ Ácaros: 1+ Cedro: 1+ Pasto ovillo: 2+	Polvo casero: 3+ Ácaros: 3+ Cedro: 2+ Pasto ovillo: 3+
Resultados del diagnóstico	Se observa edema, eritema infiltrante, eritema, descamaciones graves y numerosas excoriaciones por todo el cuerpo. Padece de eritrodermia posteccematosa.	Se observa eritema infiltrante, eritema, edema, descamaciones y adhesión de costras en las cuatro extremidades, el tronco, el cuello y la cara.	Se observa eritema infiltrante con liquenificación, eritema, muchas pápulas y excoriaciones por el cuerpo, y eritema infiltrante, eritema y muchas pápulas en la cara.	Se observa eritema infiltrante, eritema, edema, descamaciones y numerosas excoriaciones en las cuatro extremidades, el tronco, el cuello y la cara.	Se observa enrojecimiento cutáneo con escalofríos, edema y eritema infiltrante en casi todo el cuerpo.
Síntomas en las regiones de aplicación	Erupción en el cuello caracterizada principalmente por grave edema, infiltración, eritema, erosiones, descamaciones y numerosas excoriaciones.	Erupción en los miembros superiores consistente en eritema infiltrante, eritema, pápulas, descamaciones y costras.	Erupción en la cara caracterizada principalmente por eritema infiltrante, muchas pápulas, descamaciones y excoriaciones.	Erupción en la cara consistente en infiltración, eritema, descamaciones graves y costras.	Erupción en la cara, el cuello y los cuatro miembros consistente en grave hinchazón, enrojecimiento cutáneo y edema.

(continuación)

Diagnóstico antes de la aplicación del preparado en gel base de PNB o preparado en solución acuosa de PNB.					
Sujeto	Sujeto 41 (Fig. 12)	Sujeto 42 (Fig. 13)	Sujeto 43 (Fig. 15)	Sujeto 44	Sujeto 45
Efectos del fármaco esteroideo externo	Los síntomas no pueden mejorar con el tratamiento externo con esteroides.	Los síntomas no pueden controlarse mediante la aplicación externa de esteroides.	Los síntomas reaparecen poco después de la interrupción del tratamiento externo con esteroides.	Los síntomas reaparecen pronto con el tratamiento externo con esteroides.	Se encuentra en un estado de eritrodermia debido a los efectos secundarios producidos por una aplicación externa de esteroides a largo plazo y excesiva.
Evaluación de los síntomas	Muy grave	Muy grave	Muy grave	Grave	Muy grave

[0255]

[Tabla 20]

Efectos terapéuticos del preparado en gel base de PNB o preparado en solución acuosa de PNB.					
Sujeto	Sujeto 41 (Fig. 12)	Sujeto 42 (Fig. 13)	Sujeto 43 (Fig. 15)	Sujeto 44	Sujeto 45
Caso	Caso 1	Caso 4	Caso 8	Caso 9	Caso 10
Sexo	Femenino	Masculino	Masculino	Masculino	Femenino
Edad	11 años	23 años	21 años	28 años	48 años
Forma farmacéutica	Preparado en gel base de PNB	Preparado en gel base de PNB	Preparado en solución acuosa de PNB	Preparado en solución acuosa de PNB	Preparado en solución acuosa de PNB
Dosis	50 µg/g	50 µg/g	50 µg/ml	50 µg/ml	50 µg/ml
Pauta posológica	Dos veces al día	Dos veces al día	Dos veces al día	Dos veces al día	Dos veces al día
Días de administración	5 días	5 días	5 días	1 día	3 días
Región de aplicación	Cuello	Miembros superiores	Cara	Cara y cuello	Cara y cuello
Nivel de gravedad de la erupción según la Guía de la Asociación Dermatológica	Antes: grave	Antes: grave	Antes: grave	Antes: grave	Antes: grave
	Después: leve	Después: leve	Después: leve	Después: menor	Después: moderado
Evaluación del nivel de gravedad de la región con erupción por SCORAD (antes de la aplicación)	Eritema: 3	Eritema: 2	Eritema: 3	Eritema: 3	Eritema: 3
	Edema/pápulas: 3	Edema/pápulas: 2	Edema/pápulas: 2	Edema/pápulas: 2	Edema/pápulas: 3
	Supuración/costras: 3	Supuración/costras: 2	Supuración/costras: 2	Supuración/costras: 3	Supuración/costras: 3
	Excoriación: 3	Excoriación: 2	Excoriación: 1	Excoriación: 2	Excoriación: 2
	Liquenificación: 3	Liquenificación: 2	Liquenificación: 2	Liquenificación: 2	Liquenificación: 3
	Sequedad: 2	Sequedad: 3	Sequedad: 2	Sequedad: 2	Sequedad: 3
	Total: 17/18	Total: 13/18	Total: 12/18	Total: 14/18	Total: 17/18

(continuación)

Efectos terapéuticos del preparado en gel base de PNB o preparado en solución acuosa de PNB.					
Sujeto	Sujeto 41 (Fig. 12)	Sujeto 42 (Fig. 13)	Sujeto 43 (Fig. 15)	Sujeto 44	Sujeto 45
Evaluación del nivel de gravedad de la región con erupción por SCORAD (después de la aplicación)	Eritema: 1	Eritema: 1	Eritema: 1	Eritema: 1	Eritema: 2
	Edema/pápulas: 1	Edema/pápulas: 0	Edema/pápulas: 0	Edema/pápulas: 0	Edema/pápulas: 1
	Supuración/costras: 1	Supuración/costras: 1	Supuración/costras: 1	Supuración/costras: 0	Supuración/costras: 2
	Excoriación: 1	Excoriación: 0	Excoriación: 0	Excoriación: 0	Excoriación: 1
	Liquenificación: 1	Liquenificación: 0	Liquenificación: 0	Liquenificación: 0	Liquenificación: 1
	Sequedad: 1	Sequedad: 1	Sequedad: 1	Sequedad: 1	Sequedad: 2
	Total: 6/18	Total: 3/18	Total: 3/18	Total: 2/18	Total: 9/18
Descripción detallada del estado de mejora de los síntomas	Después de 5 días de aplicación de 50 µg/g de preparado en gel base de PNB al cuello dos veces al día, el edema, el eritema, las excoriaciones, la infiltración, las descamaciones, la sensación de ardor y el picor mejoraron notablemente. Los síntomas se caracterizan principalmente por sequedad, eritema leve y descamaciones	Después de 3 días de aplicación de 50 µg/g de preparado en gel base de PNB dos veces al día, el eritema, la infiltración y el picor mejoraron notablemente, aunque la piel estaba ligeramente seca.	Después de 2 días de aplicación de 50 µg/ml de preparado en solución salina de PNB dos veces al día, el eritema, la infiltración, las descamaciones y el picor mejoraron notablemente.	Con la aplicación de 50 µg/ml de preparado en solución salina de PNB dos veces al día, al día siguiente, el eritema, el picor y la sequedad mejoraron notablemente.	Con la aplicación de 50 µg/ml de preparado en solución salina de PNB dos veces al día, la hinchazón, el eritema, la sensación de picor y la sensación de tirantez mejoraron bastante en 1 día, y el eritema infiltrante, la hinchazón, el picor y las excoriaciones mejoraron notablemente 3 días más tarde, sin embargo, aún quedaban descamaciones y sequedad.
Sensación de picor	Antes: 10 Después: 2	Antes: 10 Después: 1	Antes: 10 Después: 3	Antes: 10 Después: 0	Antes: 10 Después: 1
Periodo sin recidiva	5 días	2 semanas	10 días	7 días	5 días

Ejemplo 17

5 [0256] A continuación se describen los detalles de los ejemplos de ensayo de los preparados en gel base de PNB y los preparados en solución acuosa de PNB, los cuales se muestran en las Tablas 17-20. Como referencia, se muestran las fotografías del caso 1 (sujeto 41), caso 4 (sujeto 42), y caso 5 (sujeto 40) como ejemplos de pacientes más graves antes y después de la aplicación en las Figs. 12, 13 y 14, respectivamente.

Ejemplo 1 de ensayo de PNB (caso 1; sujeto 41):

10 [0257] El sujeto del caso 1 presentaba edema, eritema infiltrante, eritema, descamaciones graves y numerosas excoriaciones en todo el cuerpo, y se le diagnosticó que se encontraba en un estado de eritrodermia posteczematososa. Además, el sarpullido en el cuello se caracterizó principalmente por grave edema, infiltración, eritema, erosiones, descamaciones y numerosas excoriaciones, y el nivel de gravedad, basado en la "Guía de la Asociación Dermatológica" era grave. No obstante, la evaluación de los síntomas según la "Guía 2005" era la más grave. Los síntomas de este sujeto no mejoraron con el uso de los preparados externos con esteroides.

Tratamiento y su resultado:

- 5 [0258] Para el sujeto del caso 1, se aplicó el preparado en gel base de PNB con una concentración de 50 µg/g obtenido en el Ejemplo 13 al cuello dos veces al día; 5 días más tarde, el edema, el eritema, las excoriaciones, la infiltración, las descamaciones, la sensación de ardor y el picor mejoraron notablemente. El nivel de sensación de picor mejoró de 10, antes de la aplicación, a 2, después de la aplicación. La Figura 12 muestra fotografías antes y después de 5 días de aplicación; A muestra el estado antes de la aplicación y B muestra el estado después de la aplicación.

Ejemplo 2 de ensayo de PNB (caso 2; sujeto 38)

- 10 [0259] El sujeto del caso 2 presentaba eritema infiltrante, eritema y descamaciones en la cara, el cuello y el tronco; la erupción en la cara y el cuello se caracterizaban principalmente por grave infiltración, eritema y descamaciones. La erupción en la cara y el cuello se caracterizaba principalmente por grave infiltración, eritema y descamaciones, y el nivel de gravedad basado en la "Guía de la Asociación Dermatológica" era grave. No obstante, la evaluación de los síntomas según la "Guía 2005" era grave. A este sujeto se le aplicó un tratamiento externo con esteroides, pero el sujeto padecía una recidiva poco después de la interrupción de la aplicación externa.

15 Tratamiento y su resultado:

[0260] Se aplicó al sujeto del caso 2 el preparado en gel base de PNB con una concentración de 50 µg/g obtenido en el Ejemplo 13 a la cara dos veces al día; 3 días más tarde, el eritema, la infiltración, la sensación de ardor y el picor mejoraron notablemente. El nivel de sensación de picor mejoró de 10, antes de la aplicación, a 0, después de la aplicación.

20 Ejemplo 3 de ensayo de PNB (caso 3; sujeto 39):

- 25 [0261] El sujeto del caso 3 presentaba eritema infiltrante, eritema, muchas pápulas, adhesión de costras y excoriaciones en la cara, cuatro extremidades y espalda, y la erupción en la cara se caracterizaba principalmente por eritema infiltrante, muchas pápulas y excoriaciones. Además, la erupción en la cara y el cuello se caracterizaba principalmente por grave infiltración, eritema y descamaciones, y el nivel de gravedad basado en la "Guía de la Asociación Dermatológica" era grave. No obstante, la evaluación de los síntomas según la "Guía 2005" era grave. A este sujeto se le aplicó un tratamiento externo con esteroides, pero el sujeto padeció recidiva poco después de la interrupción de la aplicación externa.

Tratamiento y su resultado:

- 30 [0262] Se aplicó al sujeto del caso 3 el preparado en gel base de PNB con una concentración de 50 µg/g obtenido en el Ejemplo 13 a la cara dos veces al día; 3 días más tarde, el eritema, la infiltración y el picor mejoraron notablemente. El nivel de sensación de picor mejoró de 10, antes de la aplicación, a 2 después de la aplicación.

Ejemplo 4 de ensayo de PNB (caso 4; sujeto 42):

- 35 [0263] El sujeto del caso 4 presentaba eritema infiltrante, eritema, edema, descamaciones y adhesión de costras en las cuatro extremidades, el tronco, el cuello y la cara, y la erupción de los miembros superiores consiste en eritema infiltrante, eritema, pápulas, graves descamaciones y costras. Además, la erupción de los miembros superiores consiste en infiltración, eritema, edema, graves descamaciones y costras, y el nivel de gravedad según la "Guía de la Asociación Dermatológica" era grave. No obstante, la evaluación de los síntomas según la "Guía 2005" era la más grave y los síntomas no mejoraron con preparados externos con esteroides.

Tratamiento y su resultado:

- 40 [0264] Se aplicó el preparado en gel base de PNB con una concentración de 50 µg/g obtenido en el Ejemplo 13 a los miembros superiores del sujeto del caso 4 dos veces al día, 3 días más tarde, aunque se mantuvo un eritema leve, la infiltración, las pápulas, las descamaciones, las costras y el picor mejoraron notablemente. El nivel de sensación de picor mejoró de 10, antes de la aplicación, a 1, después de la aplicación. La Figura 13 muestra fotografías antes y después de 5 días de aplicación. A muestra el estado antes de la aplicación y B se muestra el estado después de la aplicación.

Ejemplo 5 de ensayo de PNB (caso 5; sujeto 40):

- 50 [0265] El sujeto del caso 5 presentaba eritema infiltrante, eritema, edema, descamaciones, adhesión de costras y numerosas excoriaciones en la cara, el cuello, cuatro extremidades y el tronco, y la erupción en la cara y el cuello se caracterizaba principalmente por eritema con edema, erosiones, descamaciones y numerosas excoriaciones. Además, la erupción en la cara y el cuello se caracterizaban principalmente por un eritema con edema, erosiones,

descamaciones y numerosas excoriaciones, y el nivel de gravedad según la "Guía de la Asociación Dermatológica" era grave. No obstante, la evaluación de los síntomas según la "Guía 2005" era la más grave y los síntomas no mejoraron con preparados externos con esteroides.

Tratamiento y su resultado:

- 5 [0266] Se aplicó el preparado en gel base de PNB con una concentración de 50 µg/g obtenido en el Ejemplo 13 a la cara y el cuello del sujeto del caso 5 dos veces al día; las erosiones mejoraron 1 día más tarde, y el eritema, la infiltración, las excoriaciones y el picor mejoraron notablemente 2 días después. El nivel de sensación de picor mejoró de 10, antes de la aplicación, a 1, después de la aplicación. La Figura 14 muestra fotografías antes y después de 1 día de aplicación. A muestra el estado antes de la aplicación y B se muestra el estado después de la aplicación.

Ejemplo 6 de ensayo de PNB (caso 6; sujeto 37):

- 15 [0267] El sujeto del caso 1 presentaba edema, eritema infiltrante, eritema, descamaciones graves y numerosas excoriaciones en todo el cuerpo, y se encontraba en un estado de eritrodermia posteczematososa. Además, la erupción en el cuello se caracterizaba principalmente por grave edema, infiltración, eritema, erosiones, descamaciones y numerosas excoriaciones, y el nivel de gravedad, según la "Guía de la Asociación Dermatológica" era grave. No obstante, la evaluación de los síntomas según la "Guía 2005" era la más grave y los síntomas de este sujeto no mejoraron con el tratamiento externo con esteroides.

Tratamiento y su resultado:

- 20 [0268] Se aplicó el preparado en gel base de PNB con una concentración de 30 µg/g obtenido en el Ejemplo 13 a la cara y el cuello del sujeto del caso 6 dos veces al día, 5 días más tarde, el edema, el eritema, las excoriaciones, la infiltración, las descamaciones, la sensación de ardor y el picor mejoraron notablemente. El nivel de sensación de picor mejoró de 10, antes de la aplicación, a 2.

Ejemplo 7 de ensayo de PNB (caso 7; sujeto 36):

- 25 [0269] El sujeto del caso 7 presentaba eritema infiltrante, edema y eritema en la cara y el cuello, y pápulas y eritema diseminados en las cuatro extremidades. La erupción en la cara y el cuello se caracterizaba principalmente por grave infiltración, eritema e hinchazón. El nivel de gravedad según la "Guía de la Asociación Dermatológica" era grave, y la evaluación de los síntomas según la "Guía 2005" era grave. A este sujeto se le aplicó un tratamiento externo con esteroides, pero el sujeto padeció una recidiva poco después de su interrupción.

Tratamiento y su resultado:

- 30 [0270] Se aplicó el preparado en gel base de PNA con una concentración de 50 µg/g obtenido en el Ejemplo 18 al sujeto del caso 7, pero tanto el eritema como el picor empeoraron con el secado. Por lo tanto, el preparado en gel base de PNB con una concentración de 30 µg/g obtenido en el Ejemplo 13 se aplicó a la cara dos veces al día; después de 2 a 3 días, el eritema, el edema, la sequedad y el picor mejoraron notablemente. El nivel de sensación de picor mejoró de 10, antes de la aplicación, a 0.

35 Ejemplo 8 de ensayo de PNB (caso 8; sujeto 43):

- 40 [0271] El sujeto del caso 8 presentaba eritema infiltrante con liquenificación, eritema, muchas pápulas y excoriaciones en el cuerpo, y eritema infiltrante, eritema y muchas pápulas en la cara; la erupción en la cara se caracterizaba principalmente por eritema infiltrante, muchas pápulas, descamaciones y excoriaciones. El nivel de gravedad según la "Guía de la Asociación Dermatológica" era grave, y la evaluación de los síntomas según la "Guía 2005" era la más grave. A este sujeto se le aplicó un tratamiento externo con esteroides, pero el sujeto padeció una recidiva poco después de su interrupción.

Tratamiento y su resultado:

- 45 [0272] Se aplicó el preparado en solución acuosa de PNB con una concentración de 50 µg/ml obtenido en el Ejemplo 14 al sujeto del caso 8 dos veces al día; después de 2 días, el eritema, la infiltración, las descamaciones y el picor mejoraron notablemente. El nivel de sensación de picor mejoró de 10, antes de la aplicación, a 3. La Figura 15 muestra fotografías antes y después de 5 días de aplicación. A muestra el estado antes de la aplicación y B se muestra el estado después de la aplicación.

Ejemplo 9 de ensayo de PNB (caso 9; sujeto 44):

- 5 [0273] El sujeto del caso 9 presentaba eritema infiltrante, eritema, edema, descamaciones y adhesión de costras en las cuatro extremidades, el tronco, el cuello y la cara, y la erupción de los miembros superiores consistía en infiltración, eritema, graves descamaciones y costras. El nivel de gravedad según la "Guía de la Asociación Dermatológica" era grave, y la evaluación de los síntomas según la "Guía 2005" era grave. A este sujeto se le aplicó un tratamiento externo con esteroides, pero el sujeto padeció una recidiva poco después de su interrupción.

Tratamiento y su resultado:

- 10 [0274] Se aplicó el preparado en gel base de PNA con una concentración de 50 µg/g obtenido en el Ejemplo 18 al sujeto del caso 9; mientras que el enrojecimiento de la piel desapareció ligeramente después de aproximadamente 3 días, el eritema no se desvaneció más incluso después de 7 días y las descamaciones también se mantuvieron. Por lo tanto, el preparado en solución acuosa de PNB con una concentración de 50 µg/ml obtenida en el Ejemplo 14 se aplicó a la cara y el cuello dos veces al día, tras lo cual, el eritema, el picor y la sequedad mejoraron notablemente al día siguiente. El nivel de sensación de picor mejoró de 10, antes de la aplicación, a 0.

Ejemplo 10 de ensayo de PNB (caso 10; sujeto 45):

- 15 [0275] El sujeto del caso 10 presentaba enrojecimiento cutáneo con escalofríos, edema y eritema infiltrante en casi todo el cuerpo, y la erupción en la cara, el cuello y los cuatro miembros consistía en una hinchazón severa, enrojecimiento cutáneo y edema. El nivel de gravedad según la "Guía de la Asociación Dermatológica" era grave, y la evaluación de los síntomas según la "Guía 2005" era la más grave. Debido a los efectos secundarios causados por un largo período de tratamiento externo con esteroides y su aplicación excesiva, el sujeto se encontraba en un estado de eritrodermia.

Tratamiento y su resultado:

- 25 [0276] El sujeto del caso 10 es el sujeto del caso comparativo 3 en el ejemplo de ensayo comparativo en el que se ha aplicado el último preparado en gel base de PNA descrito. Se aplicó el preparado en solución acuosa de PNB con una concentración de 50 µg/ml obtenido en el Ejemplo 14 a la cara y el cuello de este sujeto dos veces al día; la hinchazón, el eritema, el picor y la sensación de piel muy tirante mejoraron bastante al día siguiente, y 3 días más tarde, el eritema infiltrante, la hinchazón, las excoりaciones y el picor mejoraron notablemente, pero las descamaciones y la sequedad aún permanecían. El nivel de sensación de picor mejoró de 10, antes de la aplicación, a 1.

- 30 [0277] Posteriormente, se aplicó la solución acuosa de PNA con una concentración de 50 µg/g dos veces al día, a continuación, las zonas de eritema se extendieron en un día y el picor empeoró a un nivel que podía percibirse subjetivamente con claridad.

Resumen de los efectos terapéuticos del preparado en gel base de PNB y el preparado en solución acuosa de PNB:

[0278] Los casos de estudio anteriores aclararon lo siguiente.

- 35 [0279] Mediante la administración de preparados externos para la piel comprendiendo PNB, el eritema con grave inflamación/edema/infiltración y el eritema con liquenificación, pápulas y descamaciones mejoraron notablemente, o mejoraron hasta los síntomas leves caracterizados principalmente por sequedad, eritema leve, descamaciones, etc., o hasta una erupción menor caracterizada principalmente por sequedad con menos inflamación. En particular, mediante la administración de preparados externos a la piel comprendiendo PNB, el enrojecimiento cutáneo, la infiltración, las descamaciones, la liquenificación y la sensación de ardor en la cara de los pacientes adultos, que son difíciles de curar y pueden perturbar la vida social de los pacientes, se podría mejorar drásticamente a una condición sin ningún tipo de síntomas de irritación. Cualquiera de estos preparados externos para la piel que comprenden PNB, como el preparado en solución acuosa de PNB y el preparado en gel base de PNB, demostraron efectos terapéuticos casi idénticos.

- 45 [0280] Debido a estos efectos de los preparados externos para la piel comprendiendo PNB, la continuación de la aplicación durante 3 a 4 días redujo aparentemente el eritema y la infiltración, lo que dio como resultado una piel casi normal con textura fina en algunos casos. Esto podría suponer un gran alivio para los pacientes con dermatitis atópica grave.

- 50 [0281] Además, mediante la administración de los preparados externos para la piel que comprenden PNB, se confirmó la mejora de la vasodilatación y el eritema a tenor de los resultados en la dermis superior de la piel por dermoscopia. Asimismo, mediante la administración de preparados externos para la piel que comprenden PNB, se demostró que la textura de la superficie de la piel se vuelve más fina, las descamaciones disminuyen y la piel se

vuelve suave al tacto. Estos descubrimientos fueron confirmados también por los resultados observados en la dermis superior de la piel mediante dermatoscopia. El hecho de que "la textura de la superficie de la piel se vuelva más fina, las descamaciones disminuyan y la piel se haga suave al tacto" es importante en la compensación de la sequedad de la piel y el deterioro de las funciones de barrera, así como en la prevención de la recidiva de la inflamación. Estos efectos también se observaron en la psoriasis; se confirmó la desaparición de las descamaciones y la mejora de la infiltración. Tampoco se observó absolutamente ningún síntoma de irritación local ni efecto secundario sistémico por la aplicación de PNB. Del mismo modo, en la rosácea se observó una mejora en la dilatación capilar y el eritema mediante la aplicación de PNB.

[0282] Estos efectos de los preparados terapéuticos de PNB para la dermatitis fueron casi similares a los del PNC indicados en la anterior aplicación y que incluyen lo siguiente: la sensación de ardor subjetiva y la sensación de pesadez mejoraron aproximadamente 20 min después de la aplicación, y aproximadamente 40 min después de la aplicación se observó objetivamente una mejora del eritema, la infiltración y la hinchazón. Por otra parte, después de 2 a 3 días de aplicación, el eritema con grave infiltración/edema/hinchazón, el eritema con liquenificación, las pápulas y las descamaciones mejoraron notablemente hasta mostrar síntomas caracterizados principalmente por sequedad, eritema y descamaciones de leves a menores, etc. También se observó la continuación de los efectos y las buenas condiciones de la piel se mantuvieron durante 5 días y hasta alrededor de 2 semanas después de la interrupción de la aplicación.

[0283] A partir de entonces, aun cuando el eritema sufrió una recaída, no empeoró al estado observado antes de la aplicación, y los síntomas eran más leves, lo que demuestra que las condiciones podrían mantenerse estables. Esto merece una mención especial, ya que estos efectos no se habrían podido obtener con el tratamiento convencional, es decir, la aplicación externa de esteroides. Además, aun cuando los síntomas sufrieron una recaída, fue evidente que la reanudación de la aplicación a la erupción daba lugar a erupciones cutáneas leves o menores con un número menor de aplicaciones que la aplicación inicial.

[0284] En cuanto al grado de mejora de la erupción, el nivel de gravedad de la erupción según la "Guía de la Asociación Dermatológica" mejoró de grave a leve o menor. Según el nivel de gravedad de los síntomas locales basado en el "índice SCORAD: Evaluación Clínica", utilizado a nivel mundial, los niveles de gravedad para la mayoría de los conceptos de "Eritema", "Edema/pápulas", "Supuración/costras", "Excoriación" y "Liquenificación" mejoraron del grado 3 al grado 1, es decir, el estado más leve.

[0285] En primer lugar, el objetivo del tratamiento de la dermatitis atópica es lograr las siguientes condiciones en los pacientes.

- (1) Ningún síntoma, y si los hubiera serían síntomas menores sin ningún tipo de problemas causados en la vida cotidiana, con la necesidad de poco tratamiento farmacológico.
- (2) Si persisten los síntomas menores o leves, hay una escasa posibilidad de empeoramiento agudo; incluso cuando los síntomas empeoren, estos no durarán mucho tiempo.

[0286] Los casos de estudio anteriores confirmaron claramente que los preparados externos para la piel que comprenden PNB son capaces de lograr estas condiciones en los pacientes.

Ejemplo 18

Ensayo comparativo:

1. Producción de preparado en gel base de PNA:

[0287] Para el ensayo comparativo se elaboraron los preparados en gel base de PNA como sigue.

[0288] En el mismo recipiente se midieron 0,1 g de parahidroxibenzoato de metilo (nombre del producto: Mekkins M, Ueno Fine Chemicals Industry), 0,2 g de fenoxietanol y 3,0 g de 1,2-pentanodiol, se disolvieron a 60-70 °C y se introdujeron en una caldera de mezclado. Se introdujeron 6,0 g de glicerina concentrada, y se añadió una mezcla de 0,44 g de polímero carboxivinílico (nombre del producto: Carbopol 940, Lubrisol Advanced Materials, Inc.) y 0,08 g de goma xantana (nombre del producto: Keltrol T, CP Kelco) a esta solución y se agitó a fondo con una paleta a 15 rpm para su dispersión. A continuación, mientras se agitaba con una paleta a 15 rpm, se introdujo poco a poco 83,95 g de agua purificada y la mezcla se disolvió por agitación a una temperatura de la caldera de 70-80 °C, usando una paleta a 20 rpm y un dispersor a 1500-2000 rpm. Después de detener el dispersor, se confirmó la disolución y se inició el enfriamiento de inmediato, y cuando la temperatura de la caldera se acercó a unos 40 °C, se añadieron 6,0 g de Lubrajel NP de ISP Japón, Ltd. (2,7 g de glicerina, 0,06 g de polímero carboxivinílico, 0,018 g de poliacrilato de sodio, 3,222 g de agua) y se mezclaron homogéneamente con una paleta a 20 rpm., después, se añadió 0,230 g de hidróxido de potasio para la neutralización, y cuando la temperatura de la caldera alcanzó 25 °C, se detuvo la rotación de la paleta para obtener un gel base.

[0289] A continuación, se disolvieron 1.000 µg de un preparado para inyección 1000 con PNAH (carperitida para inyección; preparado de un péptido natriurético auricular alfa) como agente principal en 10 ml de un solvente para inyección para obtener la solución de PNA con una concentración de 100 µg/ml, y 10 ml de esta solución de PNA se diluyó con 10 g del gel base obtenido como se ha indicado anteriormente, para producir un preparado en gel base con una concentración de PNA de 50 µg/g.

[0290] Además, para realizar la comparación en las mismas condiciones que con el PNB, también se utilizó PNA-28 humano (Peptide Institute, Inc.) para el examen. En este caso, se disolvió 0,5 mg de PNA-28 humano en 1 ml de agua purificada para obtener una solución de PNA con una concentración de 500 µg/ml, a continuación, se mezcló 1,0 ml de esta solución homogéneamente y se agitó en 9 g del gel base anterior para obtener el preparado en gel base de PNA. La concentración de PNA de este preparado en gel base es de 50 µg/g.

Ejemplo 19

2. Producción de un preparado en solución acuosa de PNA:

[0291] Se disolvió 0,5 mg de PNA-328 humano (Peptide Institute, Inc.) como agente principal en 1 ml de agua purificada para obtener una solución de PNA, y se diluyó 1 ml de esta solución con 9 ml de agua purificada para producir el preparado en solución acuosa con una concentración de PNA de 50 µg/ml.

Ejemplo 20

3. Diagnóstico de los sujetos:

[0292] Se realizó el diagnóstico de los pacientes, la evaluación de los síntomas, la selección del tratamiento externo, los métodos de ensayo y la observación de la piel de manera similar a los métodos del Ejemplo 1.

[0293] Además, de manera similar a los métodos del Ejemplo 1, antes de la administración del preparado en gel base de PNA de la presente invención, se registró el historial de los sujetos y se realizaron la pruebas intradérmicas de alérgenos y el diagnóstico. La Tabla 21 (sujetos 45-49) muestra los resultados del historial clínico de los sujetos y el diagnóstico, es decir, el sexo, la edad, la aparición y el curso de la enfermedad, los antecedentes familiares, historiales anteriores, resultados de las pruebas intradérmicas, resultados del diagnóstico y evaluación de los síntomas del sujeto en cada caso, en base a la "Guía 2005".

Ejemplo 21

4. Efectos terapéuticos en los sujetos:

[0294] Los efectos terapéuticos del preparado en gel base de PNA se muestran en la Tabla 22 (sujetos 45-49). En la Tabla 22, "sensación de picor" representa una comparación de la sensación de picor evaluada utilizando el método de la escala analógica visual antes y después del tratamiento. Del mismo modo, "período sin recidiva" se refiere al período después de la interrupción del tratamiento con el preparado de la presente invención después de la mejoría de los síntomas, en los que no se produjo una reaparición de los síntomas. Con el fin de evaluar los resultados, de manera objetiva, se tomaron fotografías antes y después de la aplicación de los preparados de PNA para todos los casos. De éstas se muestran las fotografías de algunos casos en las figuras.

[0295]

[Tabla 21]

Diagnóstico antes de la aplicación del preparado en gel base de PNA.					
Sujeto	Sujeto 45 (Fig. 17)	Sujeto 46 (Fig. 16)	Sujeto 47	Sujeto 48 (Fig. 18)	Sujeto 49
Caso	Caso 3	Caso 2	Caso 4	Caso 5	Caso 1
Sexo	Femenino	Femenino	Femenino	Masculino	Masculino
Edad	48 años	27 años	21 años	28 años	14 años

(continuación)

Diagnóstico antes de la aplicación del preparado en gel base de PNA.					
Sujeto	Sujeto 45 (Fig. 17)	Sujeto 46 (Fig. 16)	Sujeto 47	Sujeto 48 (Fig. 18)	Sujeto 49
Inicio y curso de la enfermedad	Desarrollada a los 3 meses de edad, los síntomas empeoran con el cambio de estaciones. Recientemente, la erupción empeoró debido a una vida sin tiempo libre y se encuentra en un estado de eritrodermia.	Desarrollada en la infancia; los síntomas empeoraron desde el inicio de la menstruación en la escuela secundaria y se aliviaron durante el embarazo, pero reaparecieron tras el parto extendiéndose a todo el cuerpo.	Desarrollada en la infancia, los síntomas empeoran en las estaciones secas, apareciendo eritema con picor principalmente en la cara, cuello, extremidades superiores y tronco que reaparecen y empeoran debido a los esteroides.	Desarrollada en la infancia; los síntomas se manifestaron principalmente en el tronco y las cuatro extremidades; se extendieron a la cara y el cuello después de llegar a la edad adulta. En particular, la erupción en la espalda muestra una naturaleza intratable.	Desarrollada en la infancia, los síntomas empeoraron desde alrededor del segundo grado de primaria y, aunque visitó muchas clínicas, no mejoraron; la sequedad, que comenzó hace 5 años, se ha hecho particularmente grave.
Antecedentes familiares	Hermano mayor: Dermatitis atópica	Hermano menor: asma bronquial, Madre: rinitis alérgica	Madre: dermatitis atópica		Madre: rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica
Antecedentes	Rinitis alérgica	Rinitis alérgica	Rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica	Rinitis alérgica	Asma bronquial, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica
Prueba intradérmica	Polvo casero: 3+ Ácaros: 3+ Cedro: 2+ Pasto ovillo: 3+	Polvo casero: 2+ Ácaros: 3+	Polvo casero: 1+ Ácaros: 1+ Cedro: 2+ Pasto ovillo: 2+	Polvo casero: 1+ Ácaros: 2+ Cedro: 1+ Pasto ovillo: 3+ Ambrosia: 1+	Polvo casero: 3+ Ácaros: 3+ Cedro: 3+ Pasto ovillo: 2+
Resultados del diagnóstico	Se observan enrojecimiento cutáneo con escalofríos, edema y eritema infiltrante en casi todo el cuerpo.	Se observa eritema infiltrante con liquenificación, eritema y descamaciones graves en la cara y el cuello; se observa eritema infiltrante en las cuatro extremidades y el tronco.	Se observa eritema infiltrante, eritema, descamaciones graves, adhesión de costras y numerosas excoriaciones en todo el cuerpo, y particularmente graves en la cara y el cuello.	Se observa eritema infiltrante, eritema, numerosas excoriaciones y pápulas, particularmente graves en la espalda.	Se observa eritema con fuerte picor asociado a alteración del sueño, descamaciones graves y numerosas excoriaciones por todo el cuerpo.

(continuación)

Diagnóstico antes de la aplicación del preparado en gel base de PNA.					
Sujeto	Sujeto 45 (Fig. 17)	Sujeto 46 (Fig. 16)	Sujeto 47	Sujeto 48 (Fig. 18)	Sujeto 49
Síntomas en las regiones de aplicación	Erupción en la cara, el cuello y los cuatro miembros consistente en grave hinchazón, enrojecimiento cutáneo y edema.	Erupción en la cara caracterizada principalmente por grave infiltración liquenificada, eritema y descamaciones.	Erupción en la cara caracterizada principalmente por grave infiltración, edema, eritema, descamaciones, costras y excoriaciones.	Erupción en la espalda consistente en grave infiltración, eritema, numerosas excoriaciones, pápulas y liquenificación.	Erupción en la espalda caracterizada principalmente por descamaciones graves, eritema y numerosas excoriaciones.
Efectos del fármaco esteroideo externo	Se encuentra en un estado de eritrodermia debido a los efectos secundarios producidos por una aplicación excesiva y tratamiento externo con esteroides a largo plazo.	El tratamiento externo con esteroides no es suficientemente eficaz para el eritema infiltrante en la cara.	Los síntomas en la cara reaparecen poco después con el uso de esteroides, y empeoran en comparación con la condición antes de la utilización.	No se pueden obtener suficientes efectos con la aplicación externa de esteroides, los síntomas reaparecen pronto y el fuerte picor no remite.	Los síntomas se reducen temporalmente con el tratamiento externo con esteroides, pero reaparecen pronto y se produce sequedad.
Evaluación de los síntomas	Muy grave	Muy grave	Grave	Grave	Muy grave

[Tabla 22]

Efectos terapéuticos del preparado en gel base de PNA.					
Sujeto	Sujeto 45 (Fig. 17)	Sujeto 46 (Fig. 16)	Sujeto 47	Sujeto 48 (Fig. 18)	Sujeto 49
Caso	Caso 3	Caso 2	Caso 4	Caso 5	Caso 1
Sexo	Femenino	Femenino	Femenino	Masculino	Masculino
Edad	48 años	27 años	21 años	28 años	14 años
Forma farmacéutica	Preparado en gel base de PNA	Preparado en gel base de PNA	Preparado en gel base de PNA	Preparado en gel base de PNA	Preparado en gel base de PNA
Dosis	50 µg/g	50 µg/g	50 µg/g	50 µg/g	50 µg/g
Pauta posológica	Dos veces al día	Dos veces al día	Dos veces al día	Dos veces al día	Dos veces al día
Días de administración	7 días	7 días	5 días	5 días	7 días
Región de aplicación	Cara y miembros superiores	Cara y cuello	Cara	Espalda	Espalda
Nivel de gravedad de la erupción según la Guía de la Asociación Dermatológica	Antes: grave	Antes: grave	Antes: grave	Antes: grave	Antes: grave
	Después: grave	Después: grave	Después: grave	Después: grave	Después: grave

(continuación)

Efectos terapéuticos del preparado en gel base de PNA.					
Sujeto	Sujeto 45 (Fig. 17)	Sujeto 46 (Fig. 16)	Sujeto 47	Sujeto 48 (Fig. 18)	Sujeto 49
Evaluación del nivel de gravedad de la región con erupción por SCORAD (antes de la aplicación)	Eritema: 3	Eritema: 2	Eritema: 3	Eritema: 3	Eritema: 2
	Edema/pápulas: 3	Edema/pápulas: 2	Edema/pápulas: 2	Edema/pápulas: 2	Edema/pápulas: 1
	Supuración/costras: 3	Supuración/costras: 1	Supuración/costras: 3	Supuración/costras: 3	Supuración/costras: 2
	Excoriación: 1	Excoriación: 1	Excoriación: 2	Excoriación: 3	Excoriación: 2
	Liquenificación: 2	Liquenificación: 2	Liquenificación: 2	Liquenificación: 3	Liquenificación: 2
	Sequedad: 3	Sequedad: 3	Sequedad: 2	Sequedad: 2	Sequedad: 3
	Total: 15/18	Total: 11/18	Total: 14/18	Total: 16/18	Total: 12/18
Evaluación del nivel de gravedad de la región con erupción por SCORAD (después de la aplicación)	Eritema: 3	Eritema: 3	Eritema: 3	Eritema: 3	Eritema: 2
	Edema/pápulas: 2	Edema/pápulas: 2	Edema/pápulas: 2	Edema/pápulas: 3	Edema/pápulas: 1
	Supuración/costras: 3	Supuración/costras: 2	Supuración/costras: 2	Supuración/costras: 3	Supuración/costras: 2
	Excoriación: 2	Excoriación: 1	Excoriación: 2	Excoriación: 3	Excoriación: 2
	Liquenificación: 2	Liquenificación: 2	Liquenificación: 2	Liquenificación: 3	Liquenificación: 2
	Sequedad: 3	Sequedad: 3	Sequedad: 2	Sequedad: 2	Sequedad: 3
	Total: 15/18	Total: 13/18	Total: 13/18	Total: 17/18	Total: 12/18
Descripción detallada del estado de mejora de los síntomas	Con la aplicación de 50 µg/g de preparado en gel base de PNA dos veces al día, el edema se reduce ligeramente, pero el enrojecimiento cutáneo y el eritema no mejoraron, incluso después de 7 días.	A pesar de la aplicación de del preparado en gel base de PNA de 50 µg/g dos veces al día durante 7 días, el enrojecimiento no desapareció y el eritema y las descamaciones empeoraron.	A pesar de la aplicación de del preparado en gel base de PNA de 50 µg/g dos veces al día, el eritema y la infiltración no se redujeron en absoluto, incluso después de 5 días.	A pesar de la aplicación del preparado en gel base de PNA de 50 µg/g dos veces al día durante 3 días, el eritema y el picor no mejoraron y el edema incluso empeoró.	A pesar de la aplicación de del preparado en gel base de PNA de 50 µg/g dos veces al día durante 7 días, las descamaciones graves, el eritema y las numerosas excoriaciones todavía permanecían en el mismo estado que antes de la aplicación.
Sensación de picor	Antes: 10 Después: 10	Antes: 10 Después: 10	Antes: 10 Después: 10	Antes: 10 Después: 10	Antes: 10 Después: 10
Periodo sin recidiva	-	-	-	-	-

Ejemplo 22

[0296] Para la comparación, se realizó una ensayo utilizando el preparado en gel base de PNA con una concentración de 50 µg/g obtenido en el Ejemplo 18. Como referencia, se tomaron las fotografías antes y después de la aplicación. La Fig. 16 muestra fotografías del ejemplo de ensayo comparativo 2 (caso 2; sujeto 46), la Fig. 17 muestra fotografías del ejemplo de ensayo comparativo 3 (caso 3; sujeto 45), y la Fig. 18 muestra fotografías del ejemplo de ensayo comparativo 5 (caso 5; sujeto 48).

Ejemplo de ensayo comparativo 1 (caso 1; sujeto 49):

- 5 [0297] El sujeto del caso comparativo 1 presentaba eritema con fuerte picor asociado con alteración del sueño, descamaciones graves y numerosas excoriaciones en todo el cuerpo. Además, la erupción en la espalda se caracterizaba principalmente por descamaciones graves, eritema y numerosas excoriaciones, y el nivel de gravedad según la "Guía de la Asociación Dermatológica" era grave. La evaluación de los síntomas de este sujeto según la "Guía 2005" era la más grave, y los síntomas se redujeron temporalmente con tratamiento externo con esteroides, pero reaparecieron inmediatamente y la piel se secó.

Tratamiento y su resultado:

- 10 [0298] Se aplicó el preparado en gel base de PNA con una concentración de 50 µg/g obtenido en el Ejemplo 18 a la espalda del caso comparativo 1 dos veces al día durante 7 días, pero las descamaciones graves, el eritema y las numerosas excoriaciones permanecieron sin cambios en comparación con la condición antes de la aplicación. El nivel de sensación de picor antes de la aplicación fue de 10, y seguía siendo de 10 después de la aplicación, el nivel de gravedad se mantuvo grave después de la aplicación.

Ejemplo de ensayo comparativo 2 (caso 2; sujeto 46):

- 15 [0299] El sujeto del caso comparativo 2 presentaba eritema infiltrante con liquenificación, eritema y descamaciones graves en la cara y el cuello, y eritema infiltrante en las cuatro extremidades y el tronco. La erupción en la cara y el cuello se caracterizaba principalmente por infiltración liquenificada, eritema y descamaciones, y el nivel de gravedad según la "Guía de la Asociación Dermatológica" era grave. La evaluación de los síntomas de este sujeto según la "Guía 2005" era el más grave, y no se observaron suficientes efectos del tratamiento externo con esteroides en el eritema infiltrante en la cara.
- 20

Tratamiento y su resultado:

- 25 [0300] Se aplicó el preparado en gel base de PNA con una concentración de 50 µg/g obtenido en el Ejemplo 18 a la cara y el cuello del caso comparativo 2 dos veces al día durante 7 días, pero el enrojecimiento no desapareció, y tanto el eritema como las descamaciones empeoraron. La Figura 16 muestra fotografías antes y después de 5 días de aplicación. A muestra el estado antes de la aplicación y B muestra el estado después de la aplicación. El nivel de sensación de picor antes de la aplicación fue de 10, y seguía siendo de 10 después de la aplicación, el nivel de gravedad se mantuvo grave después de la aplicación.

Ejemplo de ensayo comparativo 3 (caso 3; sujeto 45):

- 30 [0301] El sujeto del caso comparativo 3 presentaba enrojecimiento cutáneo con escalofríos, edema y eritema infiltrante en casi todo el cuerpo. La erupción en la cara, el cuello, y cuatro extremidades consiste en hinchazón grave, enrojecimiento cutáneo y edema, y el nivel de gravedad según la "Guía de la Asociación Dermatológica" era grave. La evaluación de los síntomas de este sujeto según la "Guía 2005" era el más grave, y el sujeto se encontraba en un estado de eritrodermia debido a los efectos secundarios causados por un largo período de tratamiento externo con esteroides y su aplicación excesiva.

- 35 Tratamiento y su resultado:

- 40 [0302] Se aplicó el preparado en gel base de PNA con una concentración de 50 µg/g obtenido en el Ejemplo 18 a la cara y las extremidades superiores del caso comparativo 3 dos veces al día, a continuación, el edema se redujo ligeramente, pero ni el enrojecimiento cutáneo ni el eritema mejoraron incluso después de 7 días de aplicación. La Figura 17 muestra fotografías antes y después de 7 días de aplicación. A muestra el estado antes de la aplicación y B muestra el estado después de la aplicación. El nivel de sensación de picor antes de la aplicación fue de 10, y seguía siendo de 10 después de la aplicación, el nivel de gravedad se mantuvo grave después de la aplicación.

Ejemplo de ensayo comparativo 4 (caso 4; sujeto 47):

- 45 [0303] El sujeto del caso comparativo 4 presentaba eritema infiltrante, eritema, descamaciones graves, adhesión de costras y numerosas excoriaciones en todo el cuerpo que son particularmente graves en la cara y el cuello. La erupción en la cara y el cuello se caracterizaba principalmente por grave infiltración, edema, eritema, pápulas, descamaciones y excoriaciones, y el nivel de gravedad según la "Guía de la Asociación Dermatológica" era grave. La evaluación de los síntomas de este sujeto según la "Guía 2005" era grave; y a pesar del uso de esteroides, los síntomas en la cara pronto reaparecieron y tendieron a empeorar en comparación con los de antes de la aplicación.

Tratamiento y su resultado:

- 5 [0304] Se aplicó el preparado en gel base de PNA con una concentración de 50 µg/g obtenido en el Ejemplo 18 a la cara del sujeto del caso comparativo 4 dos veces al día, pero ni el eritema ni la infiltración se redujeron incluso después de 5 días de aplicación. El nivel de sensación de picor antes de la aplicación fue de 10, y seguía siendo de aproximadamente 10 después de la aplicación, el nivel de gravedad se mantuvo grave después de la aplicación.

Ejemplo de ensayo comparativo 5 (caso 5; sujeto 48):

- 10 [0305] El sujeto del caso comparativo 5 presentaba eritema infiltrante, eritema, numerosas excoriaciones y pápulas, sobre todo en la espalda. La erupción en la espalda consiste en grave infiltración, eritema, numerosas excoriaciones, pápulas y liquenificación, y el nivel de gravedad según la "Guía de la Asociación Dermatológica" era grave. La evaluación de los síntomas de este sujeto según la "Guía 2005" era grave, y no se observaron suficientes efectos con la aplicación externa de esteroides, los síntomas reaparecieron pronto y no se redujo el fuerte picor.

Tratamiento y su resultado:

- 15 [0306] Se aplicó el preparado en gel base de PNA con una concentración de 50 µg/g obtenido en el Ejemplo 18 a la espalda del sujeto del caso comparativo 5 dos veces al día, pero no se observó ningún efecto ni en el eritema ni en la infiltración después de 3 días de aplicación. La Figura 18 muestra fotografías antes y después de 5 días de aplicación. A muestra el estado antes de la aplicación y B muestra el estado después de la aplicación. El nivel de sensación de picor antes de la aplicación fue de 10, y seguía siendo de 10 después de la aplicación, el nivel de gravedad se mantuvo grave después de la aplicación.

Resumen de los ejemplos de ensayos comparativos:

- 20 [0307] Los casos de estudio anteriores aclararon lo siguiente.

- 25 [0308] Según los ensayos comparativos utilizando preparados externos que contienen PNA, los preparados externos de PNA con la misma concentración que PNC o PNB mostraron efectos marginales en determinados casos; sin embargo, la aparición de los efectos requirieron de aproximadamente 3 días de aplicación y el eritema no desapareció por completo; incluso cuando se continuó la aplicación durante 7 días o más, el eritema no desapareció, como en los casos de los agentes terapéuticos para la dermatitis que comprenden PNC o PNB y el eritema incluso empeoró en algunos casos. Además, cuando se suspendió la aplicación externa, los síntomas pronto reaparecieron y la sequedad aumentó, con una mejora del picor. Aparentemente, estos efectos fueron inferiores a los de los agentes terapéuticos para la dermatitis que comprenden PNC o PNB. En muchos casos, los preparados externos de PNA no mejoraron las condiciones o incluso las empeoraron, y la mejora de la erupción fue, en términos del nivel de gravedad de la erupción según la "Guía de la Asociación Dermatológica", de grave a grave, permaneciendo en el mismo nivel. Según el nivel de gravedad de los síntomas locales basado en el "índice SCORAD": evaluación clínica, utilizado a nivel mundial y que incluye los conceptos "Eritema", "Edema/pápulas", "Supuración/costras", "Excoriación" y "Liquenificación", los niveles de gravedad para "Edema/pápulas" y "Supuración/costras" mejoraron del grado 3 al grado 2 en algunos de los casos; sin embargo, los de "Excoriación", 35 "Liquenificación" y "Eritema" se mantuvieron en el mismo nivel de grado 3.

[0309] En primer lugar, el objetivo del tratamiento de la dermatitis atópica es lograr las siguientes condiciones en los pacientes.

- 40 (1) Ningún síntoma, y si los hubiera serían síntomas menores sin ningún tipo de problemas causados en la vida cotidiana, con la necesidad de poco tratamiento farmacológico.
(2) Si persisten los síntomas menores o leves, hay una escasa posibilidad de empeoramiento agudo; incluso cuando los síntomas empeoren, estos no durarán mucho tiempo.

[0310] Los estudios de casos comparativos anteriores confirmaron que el preparado externo para la piel que comprende PNA no pudo lograr estas condiciones en los pacientes.

Resumen detallado de los efectos de la invención:

- 45 [0311] Con el fin de confirmar los efectos de la composición para preparado externo para la piel en general, se compararon los índices compuestos obtenidos por la evaluación de la gravedad de las regiones con erupción basados en SCORAD para cada preparado entre antes y después de la aplicación, y el resultado de la comparación se expresó con un gráfico de barras como se muestra en la Fig. 19.

- 50 [0312] Los niveles de gravedad de las regiones con erupciones según SCORAD, comparados entre antes y después de la aplicación de los preparados en gel base de PNA como ejemplos de ensayos comparativos, no mostraron casi ninguna diferencia. Por el contrario, cuando se utilizaron las composiciones para preparado externo

para la piel comprendiendo PNC o PNB, el nivel de gravedad de las regiones con erupción según SCORAD mejoró espectacularmente después de la aplicación.

5 [0313] De manera similar, para confirmar los efectos de las composiciones para preparado externo para la piel de una manera panorámica, se comparó la sensación de picor evaluada utilizando el método de escala analógica visual para cada preparado entre antes y después de la aplicación, y el resultado de la comparación se expresó con un gráfico de barras, como se muestra en la Fig. 20.

10 [0314] No hubo ningún cambio en la sensación de picor antes y después de la aplicación de los preparados en gel base de PNA como ejemplos de ensayos comparativos. Por el contrario, cuando se utilizaron las composiciones para preparado externo para la piel comprendiendo PNC o PNB, el nivel de sensación de picor mejoró espectacularmente después de la aplicación.

[0315] Por lo tanto, los resultados que se muestran en las Figs. 19 y 20 demostraron que las composiciones para preparado externo para la piel que comprenden PNC o PNB mejoraron espectacularmente los síntomas de la dermatitis atópica.

Aplicabilidad industrial

15 [0316] Las composiciones para preparado externo para la piel que comprenden PNC o PNB, en particular, los preparados terapéuticos para la dermatitis, son extremadamente eficaces en el tratamiento de la dermatitis atópica, de la cual se ha reconocido que tiene una naturaleza particularmente intratable. Además, los preparados tienen un amplio rango de aplicación. Por otra parte, como el PNC y el PNB son hormonas originalmente intrínsecas, sus efectos secundarios sistémicos no son una cuestión preocupante, ya que el número de días de aplicación externa es de sólo unos 3 días, la cantidad que pasa al cuerpo absorbida por la piel, al ser utilizado como medicación tópica, es extremadamente pequeña y la concentración utilizada en la presente invención es de solo unos 30 µg/g. Los preparados reducen drásticamente la sensación de picor subjetiva sin causar síntomas de irritación local. Por lo tanto, los preparados se pueden aplicar a pacientes en los que los esteroides convencionales y el tacrolimus fueron ineficaces, así como a pacientes y sujetos jóvenes en los que no se pueden utilizar esteroides ni tacrolimus por el problema de los efectos secundarios. Además, se puede mejorar la calidad de vida de los pacientes con psoriasis que padecían de muchas descamaciones.

20

25

[0317] Por lo tanto, se confía plenamente en la investigación y el desarrollo, así como la aplicación práctica como preparados terapéuticos para usar en el tratamiento de la dermatitis.

30 [0318] Además, los preparados mejoran la textura de la piel, ya que los efectos con los preparados de la presente invención de que "la textura de la superficie de la piel se vuelve más fina, las descamaciones disminuyen y la piel se vuelve suave al tacto" es importante para compensar la sequedad de la piel y el deterioro de las funciones de barrera, así como prevenir la recidiva de la inflamación, y los preparados de la presente invención ejercen los efectos independientemente de la forma farmacéutica.

35 [0319] Es decir, se observan efectos antiinflamatorios, de cuidado de la capa celular córnea, cuidado de la epidermis y cuidado de la membrana basal, y en términos de efectos clínicos, se observó una mejora de la elasticidad, las arrugas y la hidratación de la piel.

REIVINDICACIONES

1. Preparado terapéutico que comprende 1-500 µg/g de péptido natriurético tipo C (PNC) o péptido natriurético tipo B (PNB) para usar en el tratamiento de la dermatitis que muestra una reacción inmune a, por lo menos, un alérgeno seleccionado del grupo que consiste en polvo casero, ácaros, cedro, pasto ovillo, ambrosía, clara de huevo, yema de huevo, y la dermatitis atópica, el eccema, la dermatitis que condujo a una dermatitis por esteroides, dermatitis tipo rosácea, dermatitis resistente a los esteroides, eritrodermia, eritrodermia posteczematososa, rosácea o cualquiera de las dermatitis anteriores, a las que no se puede aplicar tacrolimus.
2. Preparado terapéutico para el uso según la reivindicación 1, en el que el péptido natriurético tipo C (PNC) o el péptido natriurético tipo B (PNB) es un péptido quimérico de PNC y PNB, que forma una estructura de anillo mediante un enlace de disulfuro intramolecular, en el que el PNC es PNC-22, PNC-53, o un péptido que comprende cualquier secuencia de aminoácidos con 5 o más aminoácidos consecutivos en la secuencia de aminoácidos de PNC-22 o PNC-53 con delección(es), sustitución(es) o adición(es) de cualquier aminoácido, y en el que el PNB es PNB-26, PNB-32, PNB-45, o un péptido que comprende cualquier secuencia de aminoácidos con 5 o más aminoácidos consecutivos de la secuencia de aminoácidos de PNB-26, PNB-32 o PNB-45, con delección(es), sustitución(es) o adición(es) de cualquier aminoácido, y en el que el péptido quimérico tiene una actividad de PNC o actividad de PNB; o un derivado del péptido quimérico.
3. Preparado terapéutico para el uso según la reivindicación 1 o 2, en el que el péptido natriurético tipo C (PNC) es PNC-22, PNC-53, o un derivado de PNC en el que se elimina, sustituye o añade cualquier aminoácido en la secuencia de aminoácidos de PNC-22 o PNC-53, y que tiene actividad de PNC.
4. Preparado terapéutico para el uso según la reivindicación 1, en el que el péptido natriurético tipo C (PNC) es PNC-22.
5. Preparado terapéutico para el uso según la reivindicación 1, en el que el péptido natriurético tipo B (PNB) es PNB-26, PNB-32, PNB-45, o un derivado de PNB en el que se elimina, sustituye o añade cualquier aminoácido en la secuencia de aminoácidos de PNB-26, PNB-32, o PNB-45, y que tiene actividad de PNB.
6. Preparado terapéutico para el uso según la reivindicación 1, en el que el péptido natriurético tipo B (PNB) es PNB-32.
7. Preparado terapéutico para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, que comprende 20-200 µg/g de péptido natriurético tipo C (PNC) o péptido natriurético tipo B (PNB).
8. Preparado terapéutico para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, que comprende 30-100 µg/g de péptido natriurético tipo C (PNC) o péptido natriurético tipo B (PNB).
9. Preparado terapéutico para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, que mejora la textura de la piel.
10. Preparado terapéutico para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que la dermatitis es una inflamación asociada a, por lo menos, un síntoma de erupción seleccionado del grupo consistente en eritema, eritema infiltrante, lesión liquenificada, descamaciones, adhesión de costras, eccema, abrasión, excoriación, prurigo nodular, pápulas, erosiones, infiltración, vesículas y edema.
11. Preparado terapéutico para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, es el que la dermatitis se produce en al menos una región seleccionada del grupo consistente en la cara, el cuello, la espalda y los brazos.
12. Preparado terapéutico para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en el que la forma farmacéutica del preparado externo es seleccionada del grupo consistente en preparado en pomada, preparado en gel, preparado en crema, preparado en loción, preparado en solución, preparado en aerosol y preparado en parche.

Fig. 1

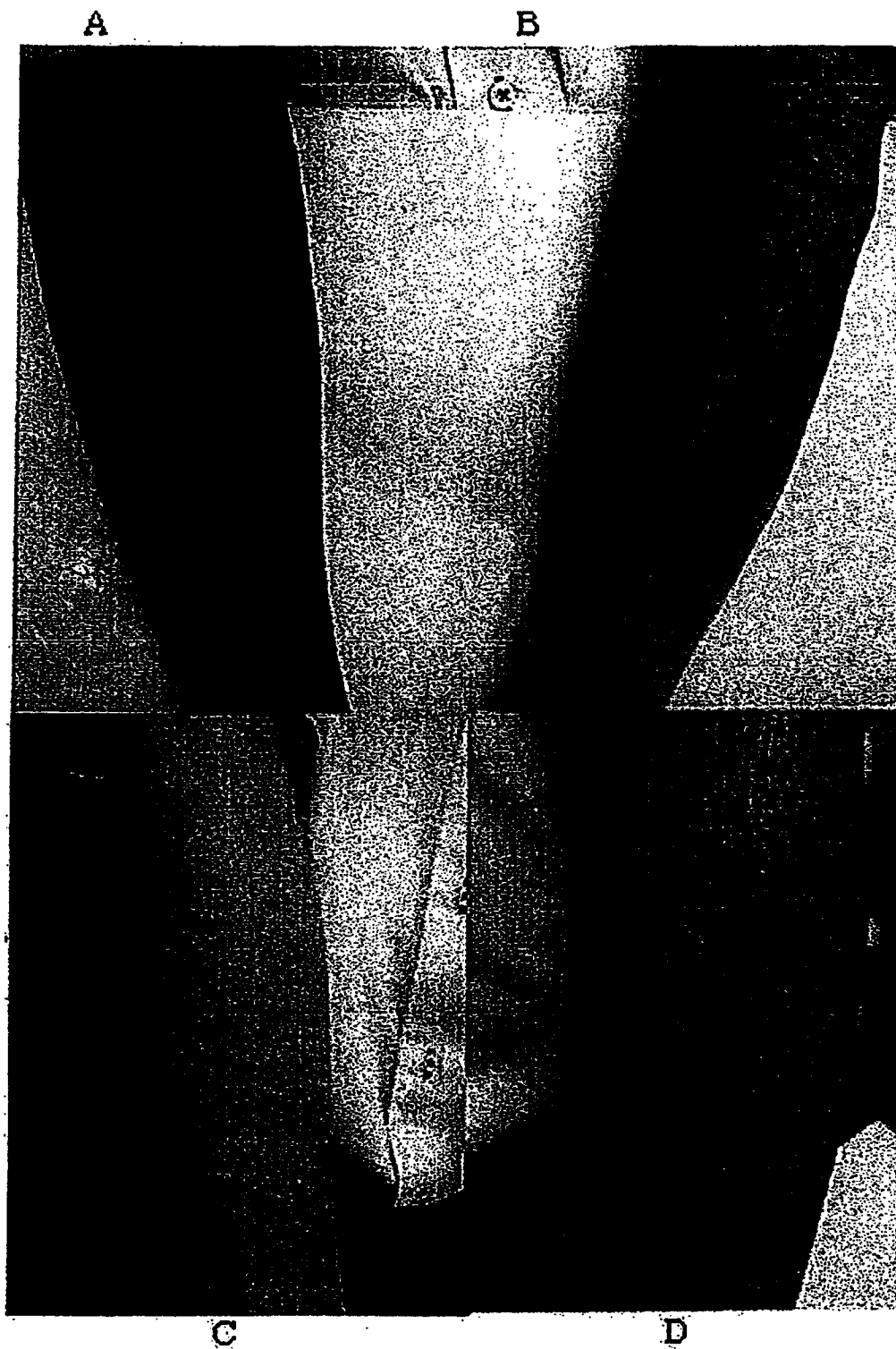


Fig. 2

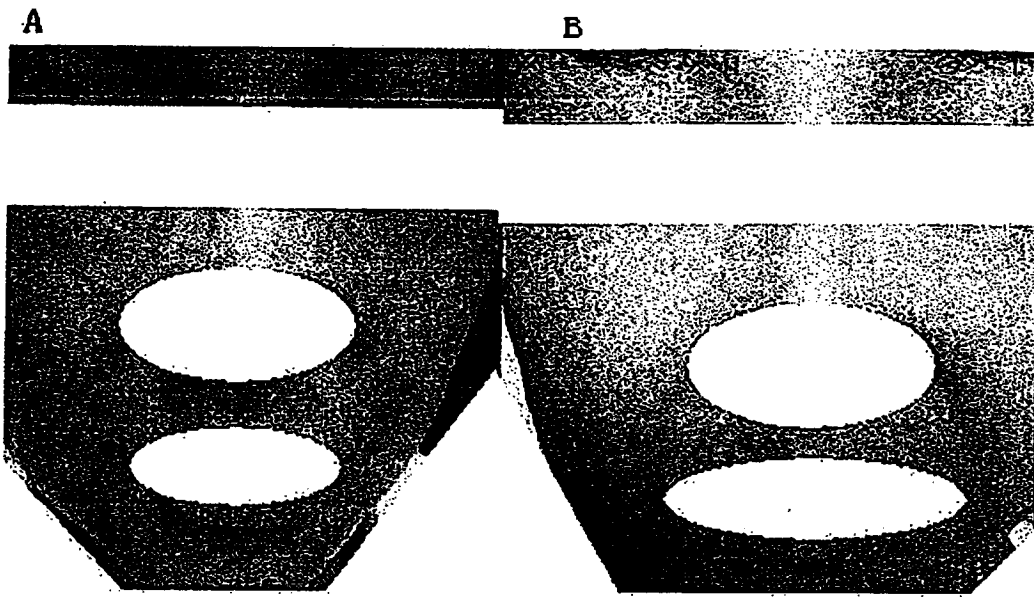


Fig. 3

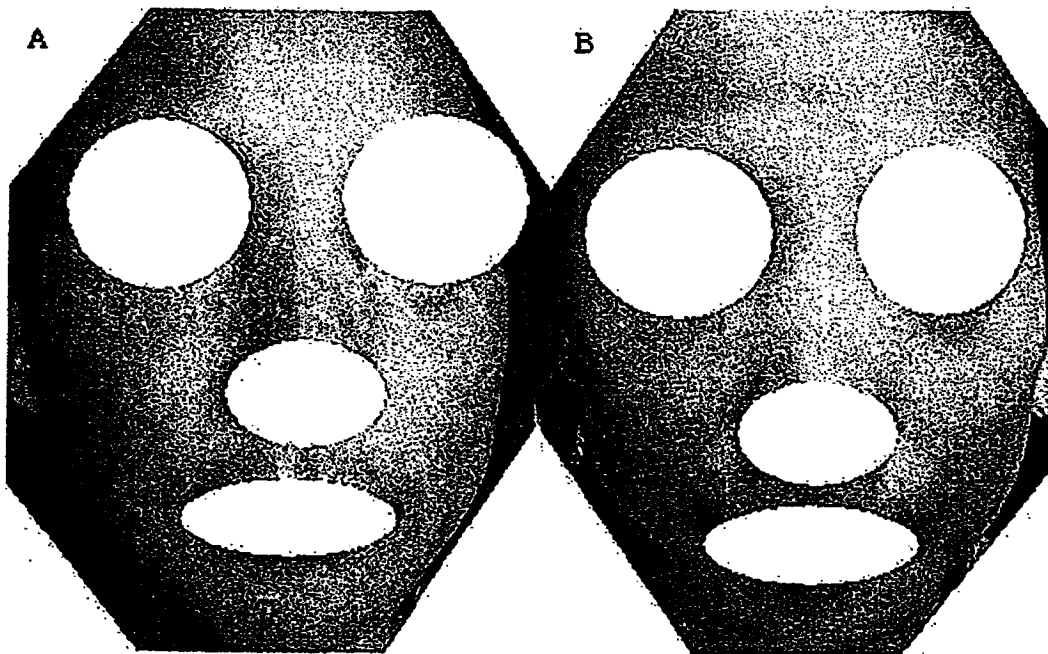
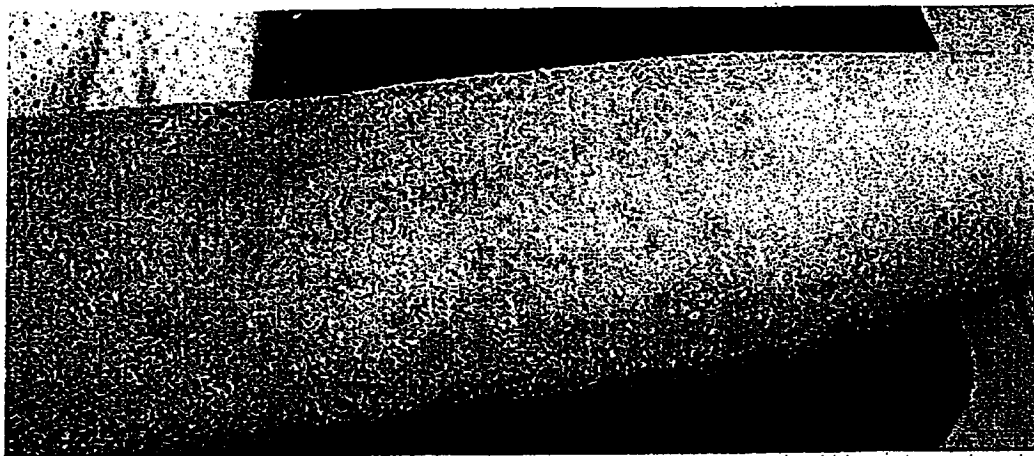


Fig. 4

A



B

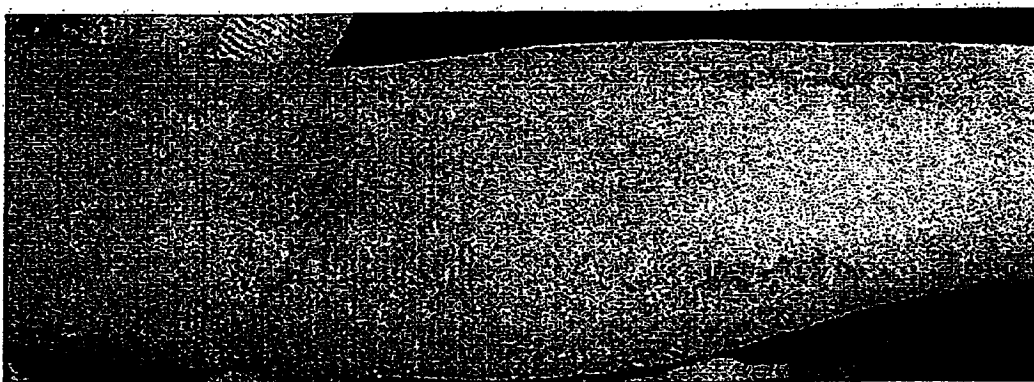


Fig. 5

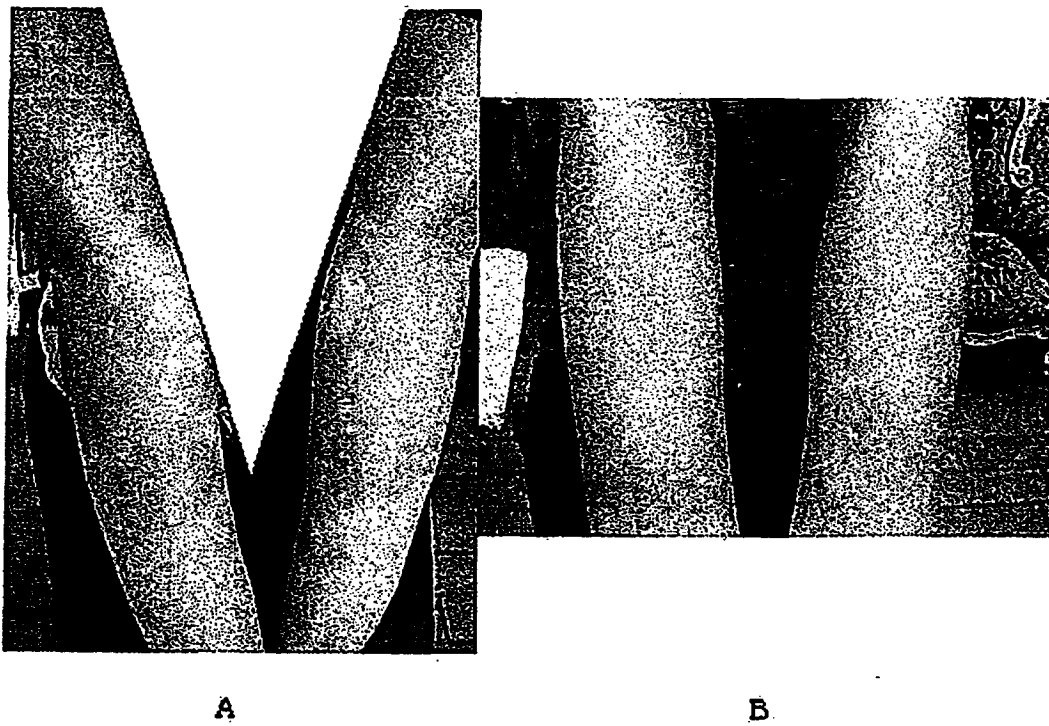
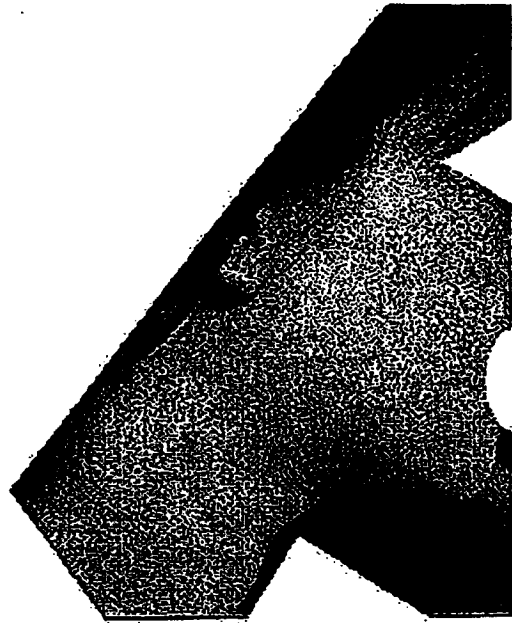


Fig. 6

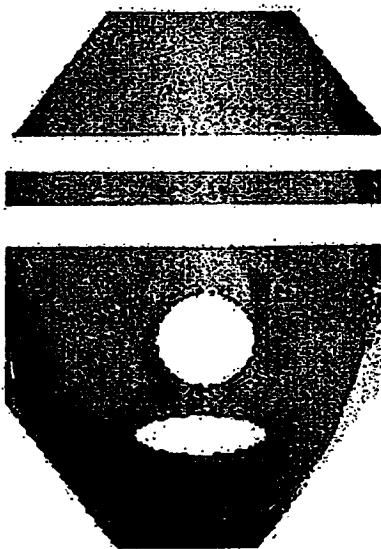


A

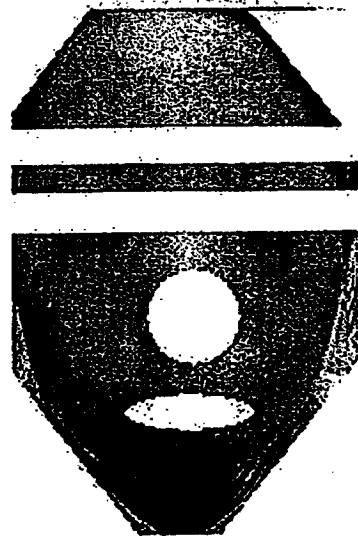


B

Fig. 7

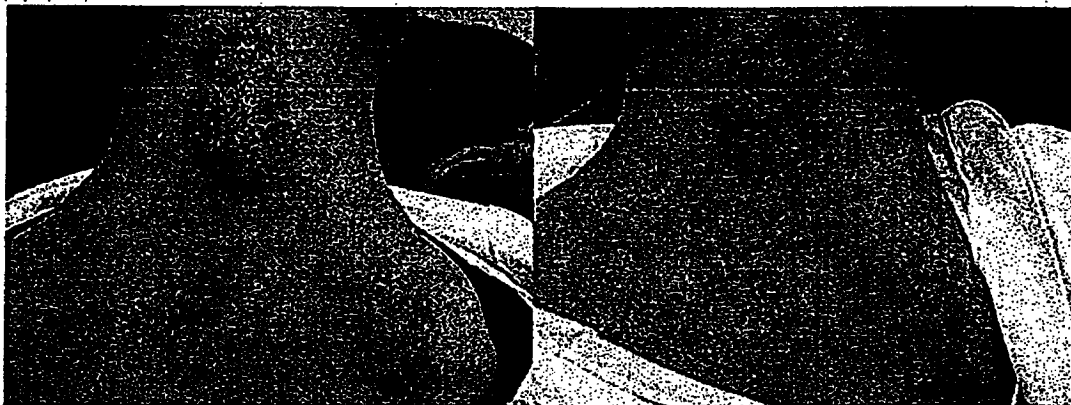


A



B

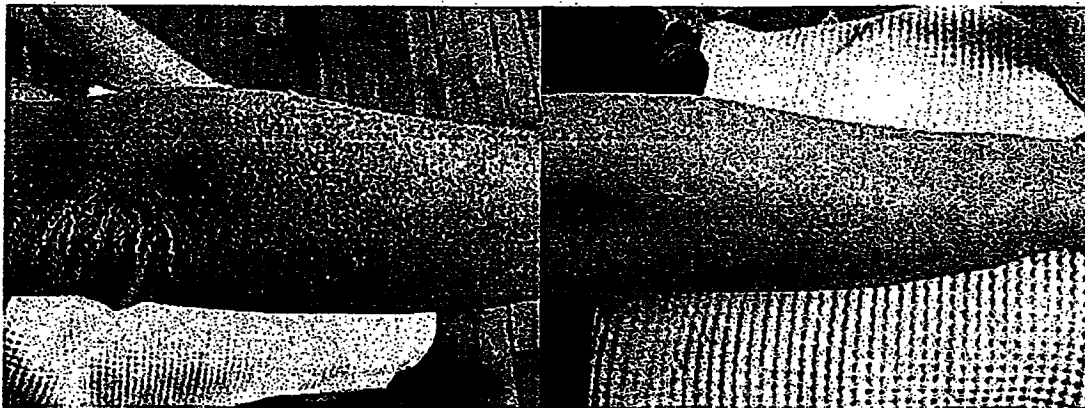
Fig. 8



A

B

Fig. 9



A

B

Fig. 10

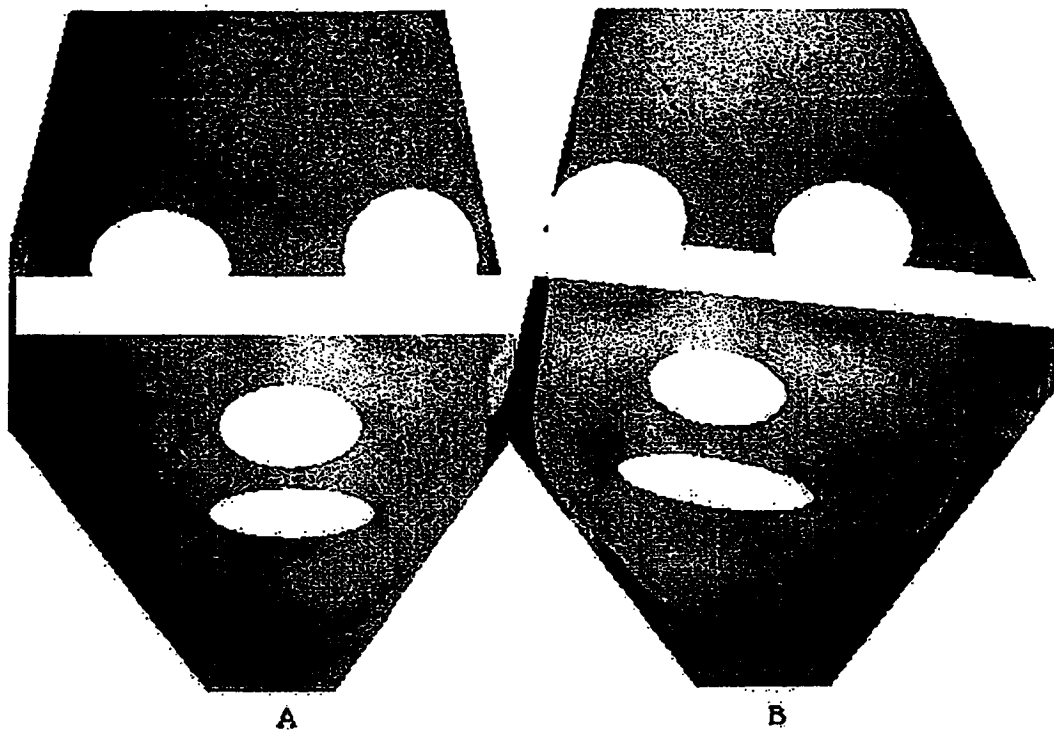
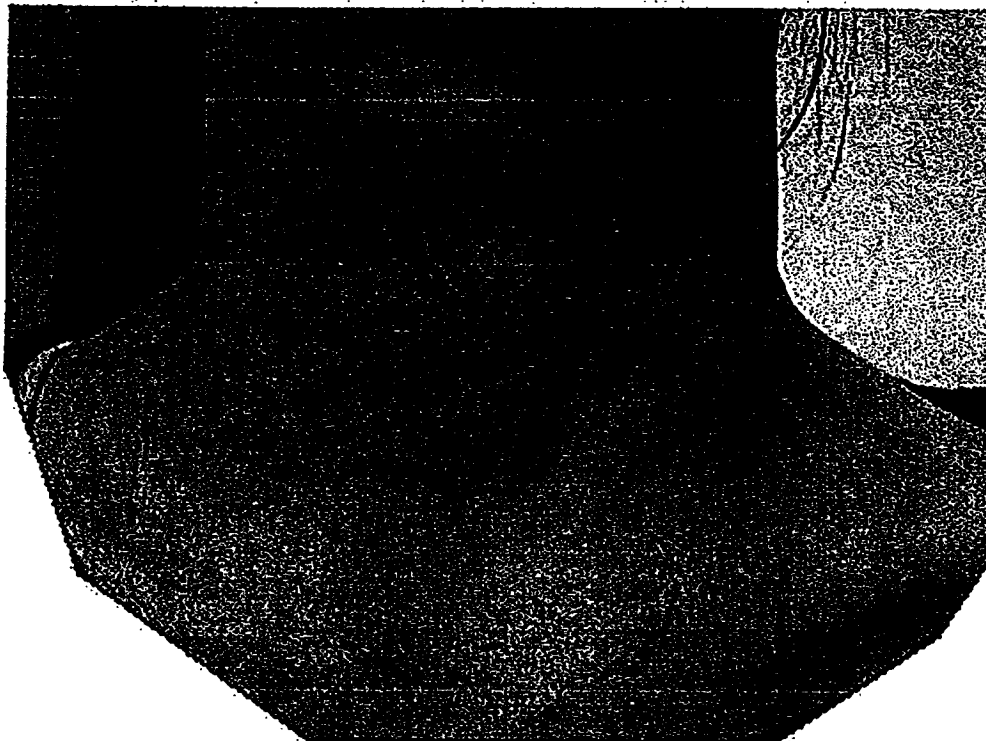


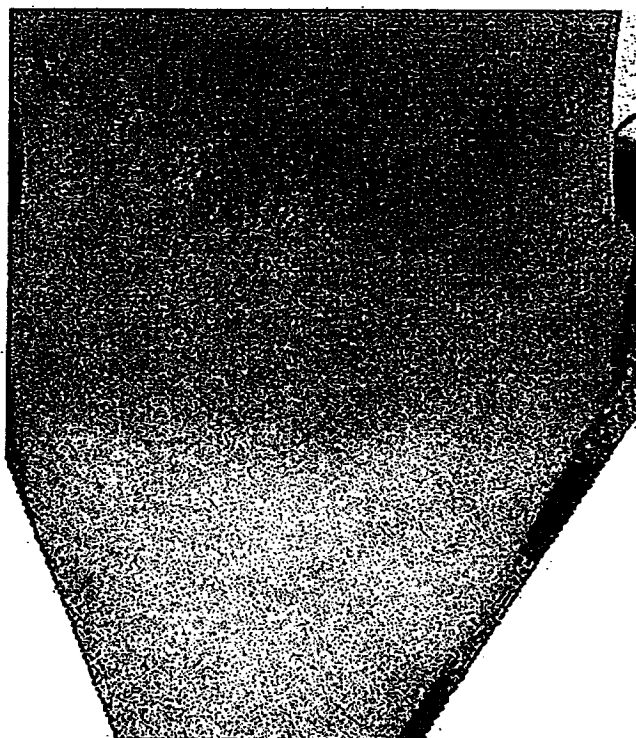
Fig. 11



Fig. 12



A



B

Fig. 13

A



B

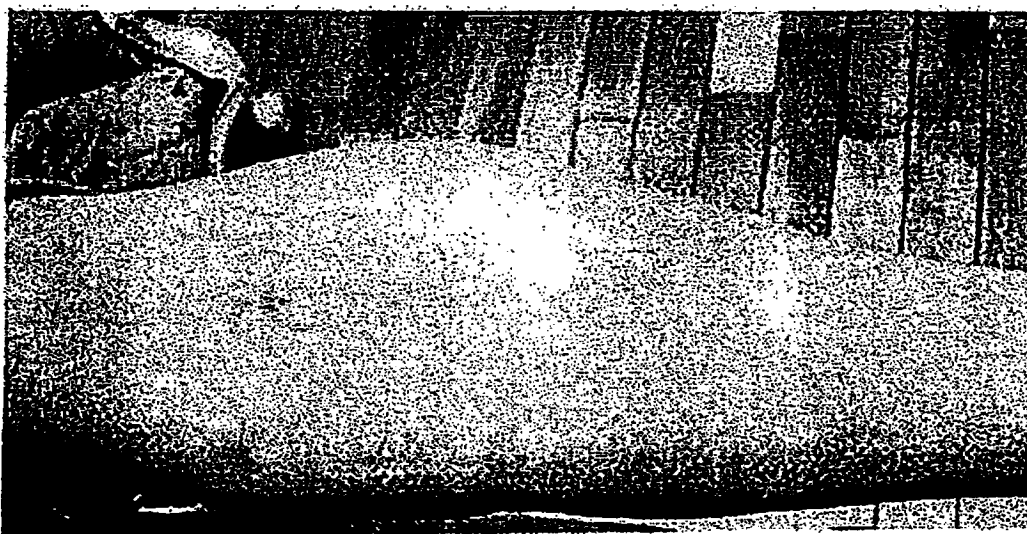
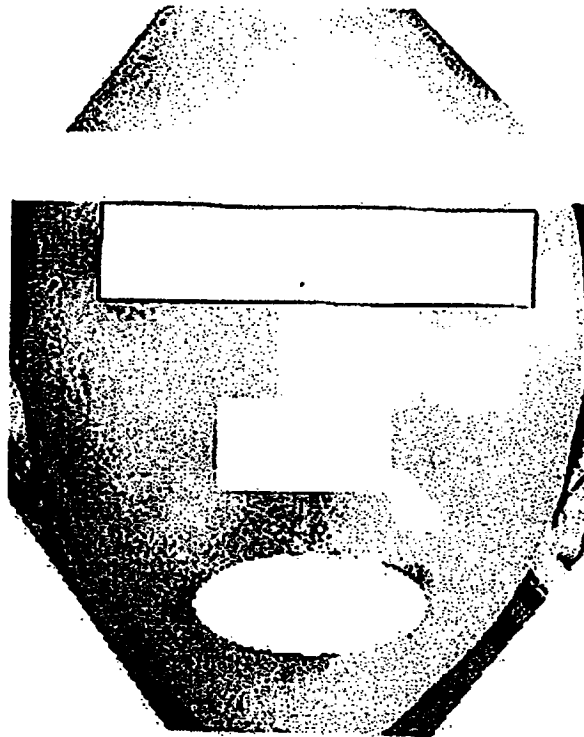


Fig. 14

A



B

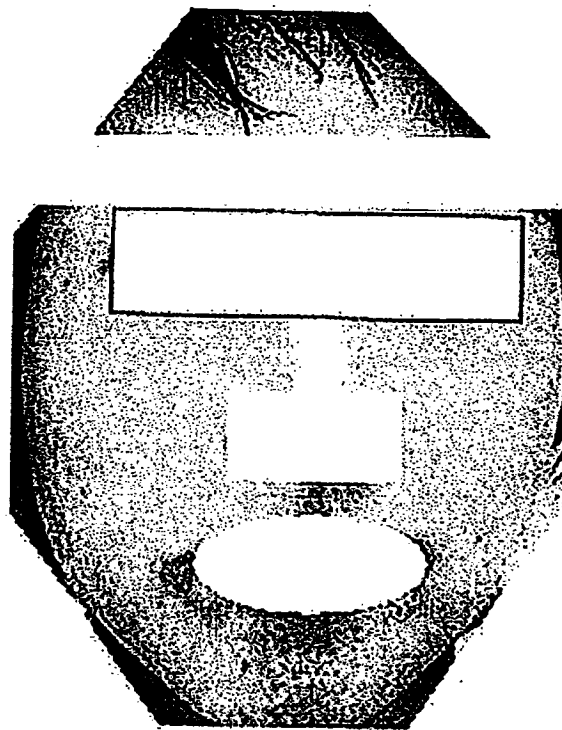
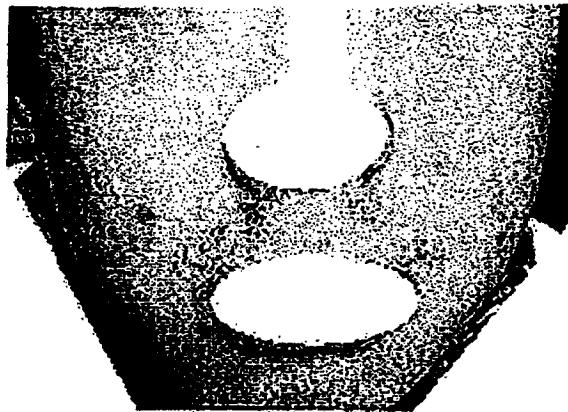


Fig. 15

A



8

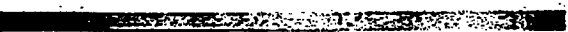
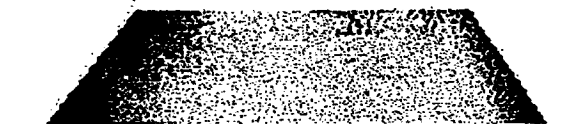
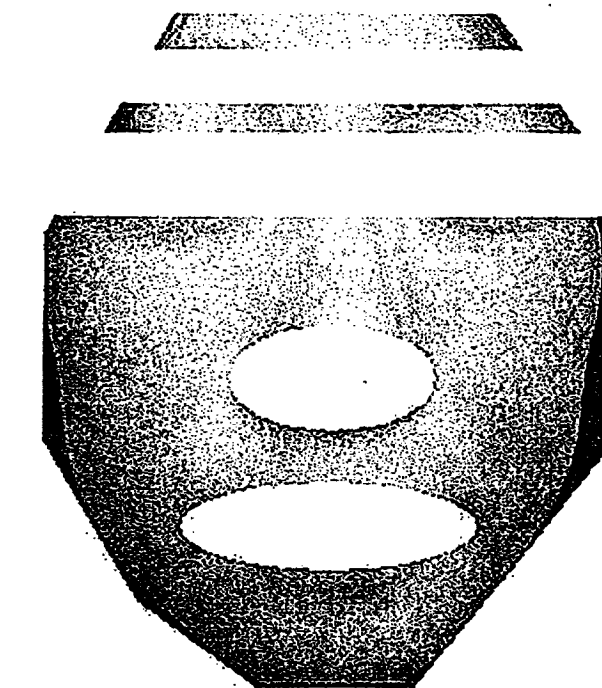
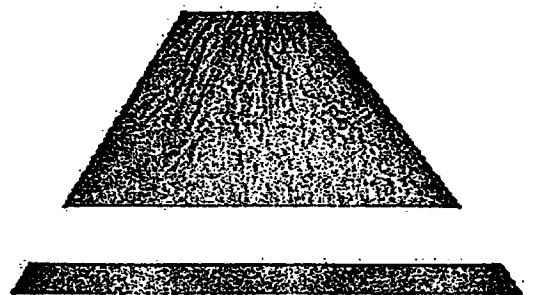


Fig. 16



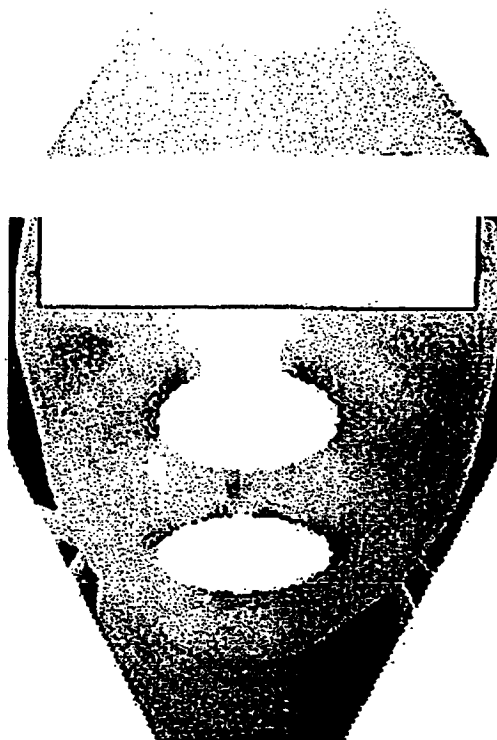
A



B

Fig. 17

A



B

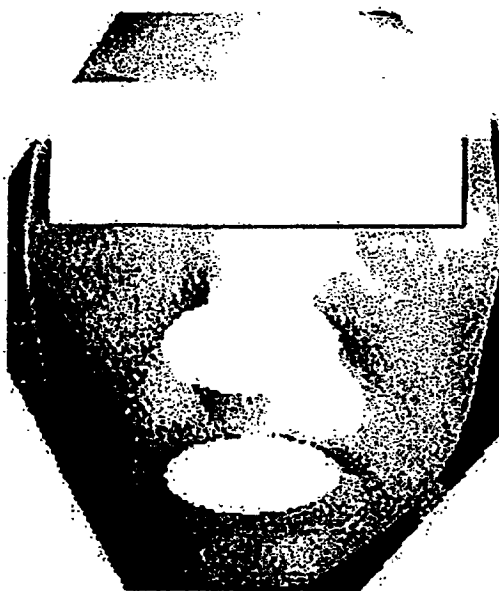
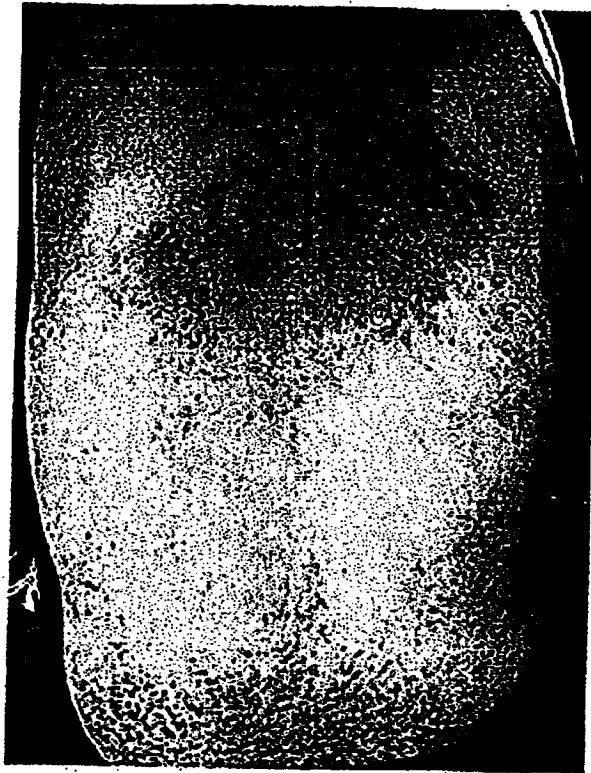


Fig. 18

A



B



Fig. 19

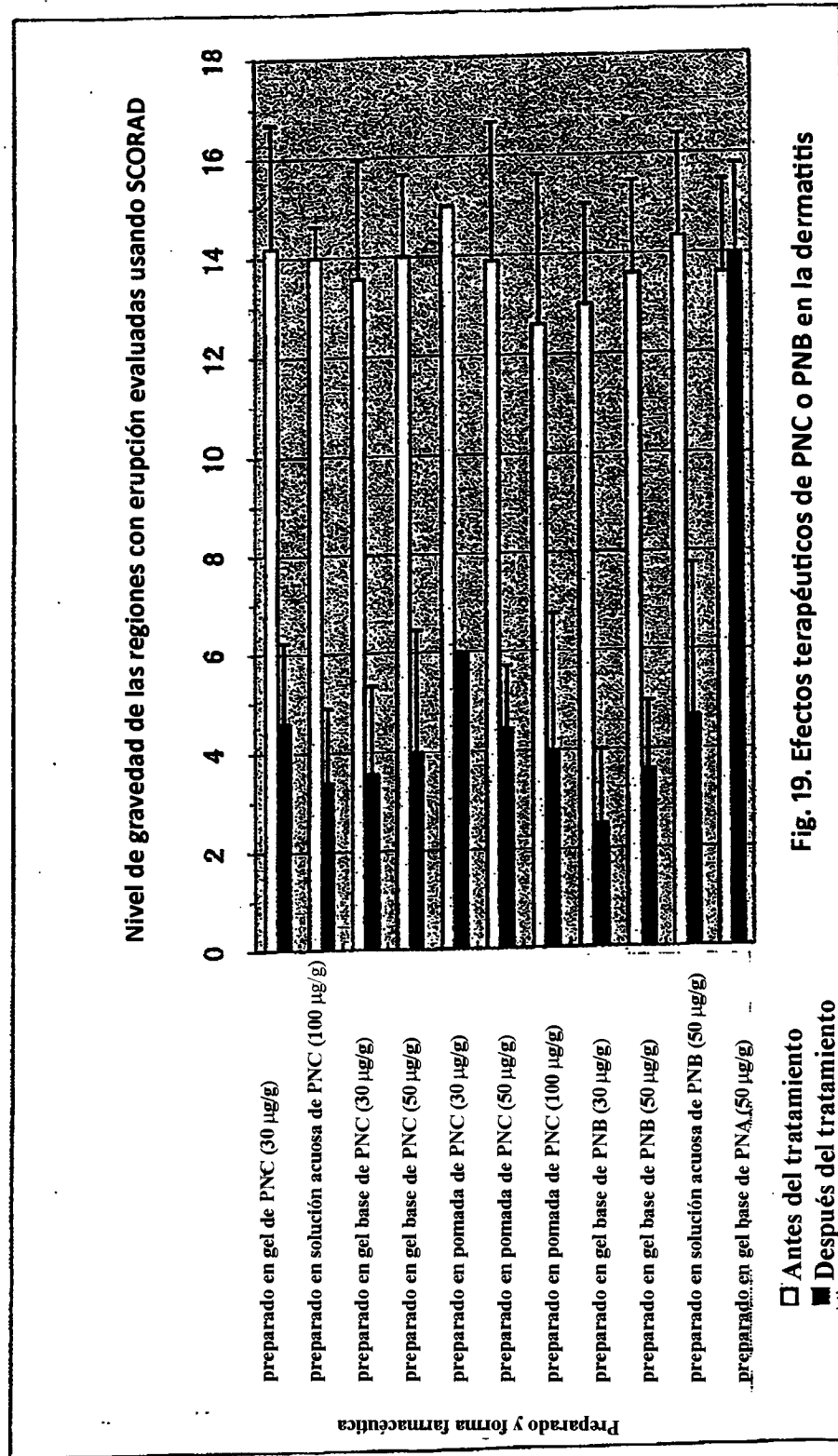


Fig. 20

