

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 547 682**

51 Int. Cl.:

A61K 31/137	(2006.01)	A61P 11/02	(2006.01)
A61K 31/164	(2006.01)	A61P 27/02	(2006.01)
A61K 31/4174	(2006.01)		
A61K 31/4178	(2006.01)		
A61K 31/505	(2006.01)		
A61K 31/573	(2006.01)		
A61K 31/592	(2006.01)		
A61K 31/593	(2006.01)		
A61K 31/728	(2006.01)		
A61K 45/06	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.08.2012 E 12750533 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.07.2015 EP 2723330**

54 Título: **Agente terapéutico de combinación de contiene vasoconstrictor**

30 Prioridad:

19.08.2011 DE 102011111111

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

08.10.2015

73 Titular/es:

**MARIA CLEMENTINE MARTIN KLOSTERFRAU
VERTRIEBSGESELLSCHAFT MBH (100.0%)
Gereonsmühlengasse 1-11
50670 Köln, DE**

72 Inventor/es:

GREVE, HARALD

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 547 682 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

Agente terapéutico de combinación de contiene vasoconstrictor

5 La presente invención se refiere al campo médico del tratamiento profiláctico o terapéutico de enfermedades, especialmente inflamatorias de las vías respiratorias superiores.

10 La presente invención se refiere especialmente a un agente terapéutico de combinación que es adecuado para uso en el tratamiento tópico profiláctico o terapéutico de enfermedades inflamatorias de la nariz y/o de los senos paranasales.

Además, la presente invención se refiere a un dispositivo de aplicación que contiene el agente terapéutico de combinación según la invención.

15 Por rinitis (ocasionalmente también se denomina sinónimamente resfriado común, constipado o coriza) se entiende en el contexto de la presente invención especialmente una inflamación aguda o crónica de las mucosas nasales, pudiendo ser la rinitis especialmente de origen infeccioso, alérgico o pseudoalérgico. Lo más frecuentemente, una rinitis se produce en el contexto de un llamado resfriado.

20 Además de una diferencia de la rinitis aguda, por una parte, y la rinitis crónica, por otra parte, también se diferencian distintas formas de la rinitis, por ejemplo, *Rhinitis acuta*, *Rhinitis atrophicans*, *Rhinitis allergica*, *Rhinitis hypertrophica*, *Rhinitis medicamentosa*, *Rhinitis pseudo-membranacea*, *Rhinitis sicca* y *Rhinitis vasomotorica*.

25 En el caso de la llamada rinitis aguda (*Rhinitis acuta*), es decir, el constipado común, se trata generalmente de una infección en general inocua de las mucosas nasales y, por tanto, de una rinitis infecciosa que puede ser producida por múltiples virus (especialmente rinovirus y/o adenovirus); la característica principal de una rinitis aguda es una llamada "nariz moqueante" y una obstrucción de la nariz debida a la tumefacción de las mucosas.

30 En total, se conocen más de 200 "virus del constipado" como posibles desencadenantes de una rinitis viral, como normalmente puede aparecer en el contexto de un resfriado común. En el contexto de un resfriado, que frecuentemente empieza con una rinitis, la *Rhinitis acuta* desaparece, pero en general después de un determinado periodo de tiempo. Sin embargo, ocasionalmente también puede producirse de vez en cuando una cronificación, que frecuentemente va acompañada de un aumento del volumen de las mucosas, entre otros en la zona de los cornetes nasales con obstrucción de la respiración nasal.

35 La *Rhinitis allergica* (constipado alérgico) representa una enfermedad del espectro atópico. Estas enfermedades se refieren especialmente a inflamaciones causadas por moléculas de defensa, como la inmunoglobulina E, del cuerpo. La *Rhinitis allergica* se refiere a las vías aéreas y respiratorias superiores y va acompañada de un alto número de enfermedades concomitantes. Así, puede conducir a otras enfermedades de las vías respiratorias, como asma y sinusitis. La enfermedad empieza por lo general en la infancia temprana y frecuentemente conduce a una reducción duradera de la calidad de vida. Las repercusiones para la salud afectan la vida social, la productividad escolar y la productividad laboral. En la edad adulta, las alergias cruzadas desempeñan además una gran función.

45 Para más información sobre el término rinitis puede remitirse especialmente a Pschyrembel, Medizinisches Wörterbuch, 257ª edición, páginas 1331/1332, especialmente las palabras clave: "*Rhinitis*", "*Rhinitis allergica*", "*Rhinitis atrophicans*", "*Rhinitis hyperplastica*", "*Rhinitis pseudomembranacea*", "*Rhinitis sicca*" y "*Rhinitis vasomotorica*".

50 Como también hay múltiples tipos distintos de virus que pueden producir una rinitis, y como existen múltiples causas para la aparición de una rinitis, las rinitis, especialmente las rinitis agudas, pueden tratarse en general no causalmente, sino solo sintomáticamente, preferiblemente tópicamente, la mayoría de las veces con administración de simpaticomiméticos (sinónimamente también se denominan los llamados "descongestionantes" o "descongestivos"), preferiblemente alfa-simpaticomiméticos, como xilometazolina y oximetazolina, o sus sales fisiológicamente tolerables.

55 Aunque estos simpaticomiméticos conducen, debido a sus propiedades vasoconstrictoras, después de la administración local o tópica en la nariz, a una descongestión de las mucosas nasales, en administraciones repetidas producen frecuentemente un secado de las mucosas nasales, que va acompañado de irritaciones inflamatorias de las mucosas nasales, lo que conduce raramente a un elevado riesgo de infección, ya que las mucosas nasales en estado seco e inflamado ya no pueden mantener totalmente sus funciones protectoras y de filtración y en consecuencia gérmenes patógenos pueden llegar libremente a las vías respiratorias.

65 Los simpaticomiméticos, especialmente en forma de alfa-simpaticomiméticos, también se utilizan frecuentemente para el tratamiento de enfermedades inflamatorias del ojo, especialmente también conjuntivitis o una inflamación de la conjuntiva. En este contexto, la utilización de simpaticomiméticos o vasoconstrictores puede aliviar la irritación de los ojos, especialmente mediante un estrechamiento de los vasos sanguíneos inducido por el vasoconstrictor, por lo

que se reduce un enrojecimiento del ojo asociado a la conjuntivitis. Sin embargo, la terapia de una conjuntivitis basada en vasoconstrictores o simpaticomiméticos, especialmente en el caso de duración de la terapia prolongada o alta dosificación del vasoconstrictor, puede conducir a una elevada presión intraocular o a un llamado "ojo seco".

5 Para elevar la acción de los vasoconstrictores, especialmente en cuanto a la terapia de enfermedades inflamatorias del ojo, especialmente conjuntivitis, en el estado de la técnica se utilizan, por ejemplo, sulfatos de cinc en combinación con vasoconstrictores, lo que, sin embargo, de vez en cuando no conduce a un aumento duradero de la eficiencia de la acción y además está asociado a otros efectos secundarios, especialmente en lo que se refiere a la tolerabilidad de los agentes terapéuticos correspondientes.

10 En principio, la utilización de vasoconstrictores o simpaticomiméticos también se considera en cuanto a la terapia de una uveítis y, por tanto, a una inflamación de la úvea.

15 Para más información sobre los términos "conjuntivitis" y "uveítis" puede remitirse especialmente a Pschyrembel, Medizinisches Wörterbuch, edición 275, página 810, palabra clave: "*conjuntivitis*", así como la página 1605, palabra clave: "*uveítis*".

20 A este respecto, el uso de vasoconstrictores o simpaticomiméticos también es especialmente desventajoso, ya que especialmente en ciclos de administración prolongados o mayores dosificaciones también pueden aparecer de vez en cuando efectos secundarios sistémicos. Además, la utilización terapéutica de vasoconstrictores se centra prioritariamente en un tratamiento sintomático, no siendo siempre óptima la eficacia de la acción con respecto a la enfermedad subyacente o conduciendo el propio vasoconstrictor a efectos desventajosos, de lo que pueden resultar ciclos de terapia prolongados a mayor dosificación.

25 El documento WO 2009/032887 A1 se refiere a un procedimiento para el tratamiento o prevención de una infección de las vías respiratorias, debiendo administrarse para esto colecalciferol.

30 Además, el documento EP 1 532 986 A2 se refiere a una composición farmacéutica adecuada para el tratamiento de rinitis, que contiene una combinación especial de un simpaticomimético con acción vasoconstrictora o descongestionante de la mucosa y un glicosaminoglicano preferiblemente ácido.

35 Además, el documento DE 195 41 919 A1 se refiere a una preparación farmacéutica para el tratamiento de rinitis agudas que, en combinación y en concentración fisiológica, comprende, por una parte, un simpaticomimético adecuado para administración tópica con estructura de 2-imidazolina, así como, por otra parte, pantotenol o ácido pantoténico.

40 El documento EP 0 992 242 A1 se refiere a una composición oftálmica para la profilaxis o tratamiento de queratoconjuntivitis seca y, por tanto, del llamado ojo seco, debiendo presentar la composición allí descrita como sustancia activa vitamina D o vitamina D activa o análogos de la vitamina D.

Además, el documento WO 2007/039322 A1 se refiere a una composición de vitamina D para el tratamiento de uveítis y, por tanto, de una inflamación de la úvea.

45 Además, la publicación científica según McNally y col., "Vitamin D receptor agonists inhibit pro-inflammatory cytokine production from the respiratory epithelium in cystic fibrosis", Journal of Cystic Fibrosis, Nr. 10, 2011, páginas 428 a 434, se refiere a investigaciones científicas sobre la eficacia de agonistas de los receptores de la vitamina D en cuanto al tratamiento de fibrosis quística y, por tanto, de mucoviscidosis.

50 Finalmente, el documento DE 10 2008 036 725 A1 se refiere a una preparación farmacéutica para el tratamiento profiláctico o curativo de mucosa nasal seca o rinitis, debiendo comprender la composición en combinación, por una parte, ectoína o un derivado de ectoína y, por otra parte, pantotenol o ácido pantoténico.

55 El objetivo en el que se basa la presente invención consiste, por tanto, en proporcionar un agente terapéutico de combinación o composición adecuada para la administración tópica, especialmente nasal, preferiblemente intranasal, especialmente para el tratamiento de rinitis, que evita al menos en gran medida las desventajas previamente expuestas del estado de la técnica o bien por lo menos las debilita.

60 Un objetivo de la presente invención consiste especialmente en proporcionar un agente terapéutico de combinación correspondiente que, en cuanto a las indicaciones subyacentes, especialmente con respecto al tratamiento de enfermedades especialmente inflamatorias de las vías respiratorias superiores, preferiblemente de la nariz o de los senos paranasales, como rinitis, dispone de una eficacia de la acción mejorada y, por consiguiente, hace posible un ciclo de terapia mejorado con minimización o reducción de la dosis y mejor tolerancia de las sustancias terapéuticamente activas utilizadas.

65 En el contexto de la presente invención deberá proporcionarse especialmente una terapia mejorada y/o más eficaz para el tratamiento de enfermedades inflamatorias de las vías respiratorias superiores.

En el contexto de la presente invención deberá hacerse posible o alcanzarse especialmente una eficacia de la acción mejorada o un espectro de aplicación más amplio de agentes terapéuticos que pueden aplicarse especialmente local o tópicamente, especialmente nasalmente (como, por ejemplo, de corticosteroides, antihistamínicos, antialérgicos, etc.).

5 Para la solución del objetivo previamente planteado, la presente invención, según un primer aspecto de la presente invención, propone un agente terapéutico de combinación, especialmente un agente terapéutico de combinación farmacéutico, según la reivindicación 1; otras configuraciones especialmente ventajosas del agente terapéutico de combinación según la invención son objeto de las reivindicaciones dependientes correspondientes.

10 Finalmente, la presente invención, según de nuevo otro aspecto de la presente invención, se refiere al dispositivo de aplicación según la invención según la reivindicación 13, en el que el dispositivo de aplicación contiene el agente terapéutico de combinación según la invención. Otras configuraciones especialmente ventajosas del dispositivo de aplicación según la invención son objeto de las reivindicaciones dependientes correspondientes.

15 Ni que decir tiene que en las siguientes configuraciones especiales, formas de realización, ventajas y similares que se describen a continuación solo en relación con un aspecto inventivo con el fin de evitar repeticiones, también son correspondientemente válidas con respecto a los restantes aspectos inventivos, sin que esto necesite una mención explícita.

20 En el caso de todos los datos referidos al peso relativos o en porcentaje mencionados a continuación, especialmente datos de cantidades, debe además tenerse en cuenta que éstos deben ser elegidos por el experto en el contexto de la presente invención de manera que en la suma de las sustancias contenidas respectivas, principios activos, aditivos o excipientes o similares siempre resulte el 100 % o el 100 % en peso. Sin embargo, esto es inherentemente entendido por el experto.

25 Por lo demás rige que el experto puede desviarse, basándose en la aplicación o dependiendo del caso individual, de los datos de números, intervalos o cantidades citados a continuación, sin que abandone el contexto de la presente invención.

30 Además, rige que todos los datos de valores o parámetros mencionados a continuación o similares pueden calcularse o determinarse en principio con procedimientos de determinación estándar o normalizados o explícitamente especificados o si no con procedimientos de determinación o medición familiares para el experto en este campo.

35 Dicho esto, la presente invención se explica en detalle a continuación.

40 La solicitante ha descubierto ahora completamente sorprendentemente que las desventajas del estado de la técnica pueden vencerse proporcionando según la invención un agente terapéutico de combinación, especialmente un agente terapéutico de combinación farmacéutico, para uso en el tratamiento tópico profiláctico y/o terapéutico de enfermedades inflamatorias de la nariz y/o de los senos paranasales en forma de rinitis, rinosinusitis o sinusitis. El agente terapéutico de combinación según la invención también destaca porque el agente terapéutico de combinación comprende, por una parte, al menos un agonista de los receptores de la vitamina D (AVD) y, por otra parte, al menos un vasoconstrictor en forma de un alfa-simpaticomimético, preferiblemente alfa-1-simpaticomimético, o sus sales fisiológicamente inocuas.

50 La solicitante ha encontrado, pues, completamente sorprendentemente que, basándose en la combinación según la invención, existe un refuerzo de la acción sinérgica por los agonistas de los receptores de la vitamina D (AVD) también con respecto al vasoconstrictor o el alfa-simpaticomimético y basándose en esto se proporciona un agente terapéutico de combinación de acción eficaz para las indicaciones citadas, que conduce a un éxito de la terapia mejorado, así como a una reducción más rápida de la enfermedad, o hace posible una reducción de la dosis del vasoconstrictor. Además, en el contexto de la aplicación del agente terapéutico de combinación según la invención también resulta un refuerzo de la acción sinérgica inducido por los agonistas de los receptores de la vitamina D de otros posibles principios activos, como especialmente corticosteroides. En este contexto también se considera una combinación secundaria del agente terapéutico de combinación según la invención especialmente con los llamados agentes terapéuticos de referencia para la enfermedad o indicación respectivamente subyacente, consiguiéndose en el contexto de la presente invención completamente inesperadamente mejorar duraderamente la eficacia de la acción de los agentes terapéuticos respectivamente utilizados, acompañado similarmente de la posibilidad de una reducción de la dosis o acortamiento del periodo de tratamiento. En este contexto, al agente terapéutico de combinación según la invención también le corresponde especialmente una acción antiinflamatoria mejorada.

65 El efecto sinérgico que se encontró completamente sorprendentemente en el contexto de la presente invención y probado por los siguientes ejemplos de realización referentes al refuerzo de la acción encontrado o aumento de la eficacia de la acción, que va acompañado del agente terapéutico de combinación según la invención, puede atribuirse especialmente, sin desear quedar ligado a esta teoría, a que la expresión del receptor de la vitamina D también relevante para procesos inhibidores de la inflamación o antiinflamatorios se auto-regula por la vitamina D o

por los agonistas de los receptores de la vitamina D (AVD). En consecuencia, el receptor de la vitamina D se regula por disminución en estados carenciales de vitamina D, que frecuentemente se producen en las enfermedades subyacentes, o puede regularse por incremento por la vitamina D. Por tanto, la administración terapéutica de la vitamina D o del agonista de los receptores de la vitamina D (AVD) en cuestión provoca, en el contexto de la presente invención, sin desear quedar ligado a esta teoría, especialmente en las cantidades terapéuticamente mencionadas, una regulación por incremento o expresión reforzada del receptor de la vitamina D, que, similarmente sin desear quedar ligado a este respecto a esta teoría, compensa en exceso una posible activación o estimulación provocada por el alfa-simpaticomimético de receptores alfa-2-adrenérgicos con dado el caso la posterior estimulación de la síntesis prostaglandinas, especialmente de PGE2. Sin embargo, la solicitante ha encontrado ahora especialmente completamente sorprendentemente que los vasoconstrictores utilizados según la invención, especialmente xilometazolina, disponen ellos mismos de una acción antiinflamatoria que, además completamente sorprendentemente, se refuerza sinérgicamente por los agonistas de los receptores de la vitamina D o viceversa. Además, se previene, similarmente sin desear quedar ligado a este respecto a esta teoría, contrarrestar eficazmente en el cuerpo una acción de la vitamina D que reduce el receptor de vitamina D o nivel de vitamina D decreciente debido a la acción inhibitoria de metabolitos de COX II, como prostaglandina, y ésta incluso se compensa en exceso. Además, la vitamina D o el agonista de los receptores de la vitamina D, similarmente sin desear quedar ligado a esta teoría, inhibe tanto la proteína MKP-1 como también p-38-MAPK. La vitamina D también puede conducir en este sentido a una influencia, especialmente de la ruta de traducción de señales de cinasas MAP, que puede inducirse en el cuerpo, entre otros procesos inflamatorios.

Mediante la combinación secundaria dado el caso prevista o co-medicación con esteroides, especialmente corticosteroides, por ejemplo en *Rhinitis allergica*, se consigue, similarmente sin desear quedar ligado a esta teoría, debido a la administración de esteroides, una reducción de la síntesis de prostaglandinas, además de una regulación por incremento de los receptores de esteroides y de la fosfatasa MKP-1, que en general desempeña una función en procesos inmunomoduladores, lo que tiene una influencia positiva adicional sobre la reducción de procesos inflamatorios.

Por tanto, basándose en la combinación de principios activos específica, se proporciona de manera completamente inesperada un efecto sinérgico referente a la eficacia de la acción del agente terapéutico de combinación según la invención.

Normalmente, las personas sanas con suficiente exposición al sol son en principio independientes de una ingestión adicional de vitamina D mediante la alimentación, ya que la previtamina D₃ se produce en la piel bajo la influencia del sol o irradiación UV a partir de la sustancia precursora de la vitamina D, concretamente el 7-dehidroxicolesterol. A partir de la previtamina D₃ inestable se forma, después de aproximadamente 48 horas, calcitriol, que representa una forma fisiológicamente activa de la vitamina D₃. Además, a partir del 7-dehidroxicolesterol pueden formarse lumisterol y taquisterol para proteger de una sobreproducción de vitamina D₃. Sin embargo, una deficiencia o el rehuir del sol, pero también determinadas enfermedades, requieren de vez en cuando una ingesta dependiente de la alimentación de vitamina D₂ vegetal o ergocalciferol o de vitamina D₃ animal o colecalciferol.

Como en el cuerpo la forma activa de la vitamina D se proporciona solo mediante procesos enzimáticos, el metabolismo endógeno de la vitamina D representa una red compleja basada en numerosas etapas metabólicas sucesivas. En el contexto del metabolismo de la vitamina D, los distintos metabolitos de la vitamina D, especialmente unidos a la proteína de unión a la vitamina D (UVD), llegan al hígado o se almacenan en tejido adiposo debido a su lipofilia. En el hígado, los metabolitos de la vitamina D son metabolizados por la 25-hidroxilasa (CYP2R1) en calcidiol (25-hidroxivitamina D o 25-OH D) con mayor afinidad de unión por el receptor de la vitamina D (también denominado sinónimamente el receptor de la vitamina D₃) y con una semivida de aproximadamente 2,5 semanas. A este respecto, la tasa de conversión puede ascender al 0,1 al 0,2 %/10⁶ células/hora. El nivel de calcidiol se corresponde con la cantidad de vitamina D₃ relacionada con el sol y/o la dieta (100 a 200 UI/día) y aumenta en verano de media 12 ng/ml.

En el contexto del metabolismo de la vitamina D, el metabolito activo calcitriol (1,25-dihidroxivitamina D o 1,25-DOH D) se produce finalmente en el riñón y otras células por la 1-alfa-hidroxilasa. El calcitriol posee de vez en cuando, en comparación con el calcidiol, un potencial más fuerte para la hipercalcemia. La actividad de la 1-alfa-hidroxilasa y, por tanto, la formación renal de calcitriol, se estimula por distintas hormonas, especialmente la hormona paratiroidea, estrógenos, calcitonina, hormonas de crecimiento y prolactina, así como por una reducción del nivel de fosfatos, especialmente hipofosfatemia. Por el contrario, debido al propio calcio y calcitriol se inhibe la 1-alfa-hidroxilasa. Además de las células del riñón, la 1-alfa-hidroxilasa también se expresa en otras células, como macrófagos o granulomas. Sin embargo, a diferencia de las células de los riñones, en las células restantes la hormona paratiroidea, calcio y metabolitos de la vitamina D no tienen ninguna influencia sobre su actividad. Por el contrario, los efectos secundarios de los glucocorticoides, cloroquina o ketoconazol están en general asociados a una reducción de calcitriol. En el caso de obesidad, frecuentemente existe una deficiencia de calcidiol debido a su lipofilia; no obstante, no pudiendo diferenciarse con seguridad entre la causa y el efecto de la deficiencia de vitamina D incluso en el caso de obesidad.

Los receptores de la vitamina D (RVD) son expresados por distintas células, por ejemplo, por monocitos, macrófagos, trombocitos, linfocitos, así como también células epiteliales. En consecuencia, los receptores de la vitamina D (RVD) se producen, entre otros, en las vías respiratorias, así como en el intestino. A este respecto, la expresión del receptor de la vitamina D (RVD) para calcitriol es controlada por el propio calcitriol. Especialmente, un aumento excesivo de la concentración de calcitriol está de vez en cuando asociado a una inhibición o reducción de la expresión de los receptores de la vitamina D (RVD). Si el calcitriol está presente en una concentración de 10^{-7} mol/l, se realiza una expresión de 9 veces, mientras que la presencia de una mayor concentración de calcitriol de 10^{-6} mol/l solamente conduce a una expresión de 1,6 veces de RVD.

5 A diferencia de esto, los receptores de la vitamina D (RVD) para calcidiol no son regulados por disminución ni por el propio calcidiol ni por calcitriol, lo que debe considerarse especialmente en cuanto a la utilización terapéutica del calcitriol o calcidiol.

15 En general, la función de estos receptores está ampliamente sin investigar. Entre otros, se sospecha de una implicación en el aumento de la concentración de calcio intracelular, la actividad de fosfolipasa C, la regulación de la transcripción de ADN y la síntesis de ARN con una mayor afinidad de unión por calcitriol en comparación con calcidiol. En los distintos modelos celulares se describió además una diferenciación celular progresiva y una inhibición de la proliferación celular debido al calcitriol y existen indicios de que también el calcidiol desempeña una función a este respecto.

20 Como requisito diario aproximado de vitamina D o vitamina D₃ se recomiendan 600 UI y en el caso de pacientes ancianos o con elevado riesgo de osteoporosis 800 UI o 4.000 UI como ingesta diaria máxima para alcanzar un nivel de calcidiol de al menos 20 ng/ml. Otras recomendaciones para el tratamiento de osteoporosis se basan en una ingesta diaria de 2.000 UI, para garantizar un nivel en plasma de > 30 ng/ml. A este respecto, sin embargo, hay una falta de experiencias demostradas para evitar el desarrollo de distintas enfermedades en caso de sobredosis hasta el punto de arteriosclerosis y cáncer pancreático. A este respecto, el *US-Institute of Medicine* recomienda una ingesta de calcitriol oral de 50.000 UI/semana durante un periodo de tiempo de ocho semanas. A continuación se realiza una reducción del suministro de calcitriol a 50.000 UI cada dos a cuatro semanas. Alternativamente, se menciona la administración de 100.000 UI durante un periodo de tiempo de tres meses.

30 En general, existen múltiples enfermedades que están asociadas a una deficiencia de vitamina D. A éstas pertenecen principalmente enfermedades crónicas, como distintas enfermedades tumorales, enfermedades autoinmunitarias, así como enfermedades infecciosas, por ejemplo, tuberculosis, enfermedades cardiovasculares, como la enfermedad cardíaca coronaria e hipertensión, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, artritis, psoriasis y enfermedades renales. Tratamientos con determinados agentes terapéuticos, especialmente corticosteroides y antiepilépticos, también conducen a una deficiencia de vitamina D o vitamina D₃ como efecto secundario. Además, enfermedades psíquicas, como depresiones o esquizofrenia, también pueden estar asociadas a una deficiencia de vitamina D o vitamina D₃. En el caso de todas las enfermedades previamente mencionadas, en general puede detectarse una deficiencia de calcitriol, no habiéndose aclarado hasta la fecha si la deficiencia de vitamina D o vitamina D₃ es la causa o el efecto de la enfermedad.

Un estado carencial de calcitriol normalmente se determina por determinación simultánea del precursor o metabolito calcidiol.

45 Se supone que, sin desear quedar ligado a esta teoría, el mecanismo de acción de la vitamina D se basa en una unión del calcidiol o calcitriol al receptor de la vitamina D (RVD). Este complejo se une al elemento de respuesta de la vitamina D en la región promotora del gen de respuesta de la vitamina D, de manera que se produce un aumento de la transcripción mediada por la ARN polimerasa del gen de respuesta de la vitamina D. Debido a la transcripción reforzada del gen de respuesta de la vitamina D, distintos procesos y procesos inmunorrelevantes están mediados o son inducidos, entre otros la activación de receptores CD4 de los linfocitos T colaboradores, la inhibición de las citocinas producidas por linfocitos T colaboradores (interferón-gamma, interleucina-2, interleucina-5), que conducen especialmente a reacciones inflamatorias, y una estimulación de interleucina-4. Además, también puede producirse una inhibición de interferón-gamma con estimulación simultánea de interleucina-4, interleucina-5 e interleucina-10. También puede tener lugar una inhibición de la producción estimulada por interleucina-12 de interferón-gamma, así como una inhibición de interleucina-4 e interleucina-13 por calcitriol. A partir de las realizaciones anteriores es evidente que la vitamina D, especialmente el calcitriol, participa en distintas respuestas inmunitarias.

60 Además, también se supone que el calcidiol podría tener una función para procesos del sistema inmunitario. En el contexto de la presente invención se encontró que el calcidiol y el calcitriol inhiben la producción del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) formado junto con reacciones inflamatorias, inhibiendo el calcidiol la formación de TNF-alfa hasta tres veces más fuertemente que el calcitriol y, por tanto, provocando sorprendentemente una inhibición de la inflamación de nuevo más fuerte. Además, se encontró sorprendentemente que el calcidiol también interaccionaba sinérgicamente con distintos agentes terapéuticos de referencia y reforzaba a éstos en su acción. En este contexto, para el calcitriol es importante que el calcitriol en concentraciones mayores induzca de vez en cuando una regulación por disminución de los receptores de la vitamina D (RVD), de manera que la acción del calcitriol pueda atenuarse especialmente a mayores concentraciones de calcitriol. No obstante, en el contexto de la presente

invención, el calcitriol también tiene una gran importancia para el tratamiento de enfermedades subyacentes.

Basándose en esto, en el contexto de la presente invención también se propone una co-medición de vitamina D o metabolitos de la vitamina D, especialmente calcidiol y/o calcitriol, preferiblemente calcidiol, en combinación con distintos agentes terapéuticos de referencia inhibidores de la inflamación y/o antialérgicos, como se definen a continuación.

En el contexto de la presente invención, la acción inhibidora de la inflamación de la vitamina D es prioritaria. Según la invención, a este respecto es importante, por una parte, la acción inhibidora de la inflamación de la vitamina D en sí misma, que puede aumentarse de forma completamente sorprendente en el contexto de un efecto antiinflamatorio sinérgico, por una combinación con otros principios activos. En el contexto de la presente invención, en este contexto se proporciona especialmente un tipo de terapia adyuvante o co-medición para mejorar los efectos clínicos o una reducción de la necesidad de medicamento incluso en el contexto de terapias de referencia.

Por lo que se refiere en especial a la conexión entre enfermedades autoinmunitarias y deficiencia de vitamina D, se sospecha que en el caso de distintas enfermedades autoinmunitarias un bajo nivel de vitamina D es causado por una infección intracelular crónica, que conduce a una disfunción del receptor de la vitamina D y de esta manera a su vez aumenta la sensibilidad a infecciones que se producen secundariamente. Esto se sospecha especialmente para las enfermedades psoriasis vulgar, lupus eritematosos, artritis reumatoide, sarcoidosis, uveítis y otras. Además, los pacientes con rinosinusitis polipoidea crónica y una rinosinusitis alérgica micótica están parcialmente afectados por estados carenciales de vitamina D, que también están asociados a pólipos nasales, una elevada erosión ósea y una reducción de las células dendríticas. Frecuentemente también se produce una deficiencia de vitamina D en el caso de distintas formas de enfermedades inflamatorias del intestino (EII) crónicas, especialmente en el caso de enfermedad de Crohn (EC) y colitis ulcerosa (CU). Según la invención, se encontró de forma completamente sorprendente que, basándose en el agente terapéutico de combinación según la invención, no solo puede alcanzarse un aumento eficaz de la acción o reducción de la dosis de otros principios activos, como, por ejemplo, en el contexto de terapias de referencia, sino que también pueden compensarse eficazmente los estados carenciales de vitamina D encontrados previamente con las enfermedades subyacentes, lo que representa otra ventaja central de la presente invención.

Sin embargo, en el estado de la técnica, junto con las enfermedades por deficiencia de vitamina D, que proceden predominantemente de estudios observacionales y parcialmente de estudios de intervención en el caso de enfermedades malignas, como cánceres de colon, las recomendaciones de asociaciones nacionales e internacionales disponen cada vez más que el nivel de vitamina D no debe determinarse rutinariamente. Se desaconsejan especialmente suplementaciones innecesarias de vitamina D. Así, el *U.S. Institute of Medicine (IOM)* recomendó en enero de 2011 que para la salud ósea es completamente suficiente una concentración de vitamina D de 20 ng/ml para el 97,5 % de la población. Hasta la fecha se recomendaba una concentración de vitamina D de 30 ng/ml. Además, todavía se argumenta que los "suplementos dietéticos y los aditivos de vitamina D para los alimentos solo son útiles desde el punto de vista médico cuando existen otros factores de riesgo para una osteoporosis, por ejemplo, en ancianos o en el caso de densidad ósea reducida". Similarmente, la Sociedad Alemana de Endocrinología avisa que "un suministro en exceso alberga riesgos para la salud y la ingesta de preparados de vitamina D solo es necesaria en casos médicamente justificados", especialmente en vista de que el organismo produce él mismo aproximadamente el 80 % de la vitamina D necesaria. A partir de las realizaciones anteriores, la terapia específica propuesta según la invención para las enfermedades mencionadas basadas en vitamina D no es exactamente recomendada por el experto.

Pues, según la invención, ahora se encontraron de forma completamente sorprendente efectos activos específicos de la vitamina D, especialmente calcidiol y/o calcitriol, que hacen posible los usos especiales según la invención en el contexto del aumento de la eficacia de la acción y reducción de la dosis de agentes terapéuticos concomitantes o sustancias activas farmacológicas.

En este contexto también se encontró sorprendentemente que el calcidiol, el precursor y metabolito del calcitriol, posee, en comparación con el calcitriol o la vitamina D en su propia forma fisiológicamente activa, una acción primaria y más fuertemente desarrollada, así como esteroidea independiente e inhibidora de la inflamación, de manera que el calcidiol representa un componente activo especialmente preferido según la invención en forma del agonista de los receptores de la vitamina D (AVD).

Especialmente, la acción inhibidora de la inflamación del calcidiol supera la acción del calcitriol en aproximadamente tres veces, de manera que el calcidiol, como se ha mencionado anteriormente, en el contexto de la utilización terapéutica según la invención, especialmente como agente terapéutico de combinación para el aumento de la acción de agentes terapéuticos de referencia, tiene que mencionarse como una de las sustancias preferidas. Sin embargo, en cuanto a la presente invención, el calcitriol también tiene una gran importancia como agonista de los receptores de la vitamina D (AVD).

Para la utilización terapéutica del calcitriol y/o calcidiol o una mezcla de ambas sustancias previamente mencionadas para elevar especialmente concentraciones de vitamina D antiinflamatorias locales, y, por tanto, la eficacia, según la

invención también se proporciona, para garantizar la disponibilidad óptima, un concepto de terapia novedoso para la terapia (local) primaria, especialmente en forma de un espray nasal; para la terapia intranasal, especialmente en forma de un polvo y/o aerosol de dosis medida; para el tratamiento, especialmente de enfermedades inflamatorias de las vías respiratorias superiores, como rinitis.

5 Según la invención, el agente terapéutico de combinación para la terapia con vitamina D puede proporcionarse en forma de una solución o suspensión para administración intranasal en forma de un polvo o espray, especialmente asociado a la ventaja, independientemente del peso corporal y de la lipofilia del principio activo, de tratar basándose en vitamina D una inflamación local de la mucosa, por ejemplo, de las vías respiratorias o de la mucosa nasal, directamente y no secundariamente mediante un efecto sistémico de vez en cuando no garantizado. Mediante este enfoque también se evitan efectos secundarios de la vitamina D dado el caso existentes de la terapia oral, especialmente la hipercalcemia. A este respecto, según la invención, tanto el agonista de los receptores de la vitamina D (AVD) (= primer componente para administración local, especialmente nasal) como también el vasoconstrictor (= segundo componente para administración local, especialmente nasal) representan componentes para administración tópica o local, preferiblemente en una composición común.

En el contexto de una co-medicación, por ejemplo con corticosteroides, según la invención puede preverse además de forma no limitante que, por una parte, se administre el agonista de los receptores de la vitamina D (AVD), especialmente conjuntamente con el vasoconstrictor nasal (= primer y segundo componente para administración local), por ejemplo en forma de un espray nasal, y, por otra parte, se administre conjuntamente o en combinación con éste o bien aplazado en el tiempo - al menos un corticosteroide para administración sistémica, especialmente para administración peroral (= componente para administración sistémica), especialmente con el fin de tratamiento profiláctico y/o terapéutico de especialmente enfermedades inflamatorias de las vías respiratorias superiores. En general, el corticosteroide puede administrarse especialmente en forma de un corticosteroide local, pero preferiblemente localmente, especialmente nasalmente (= segundo componente para administración local, especialmente nasal):

Por tanto, es objeto de la presente invención, según un primer aspecto de la presente invención, un agente terapéutico de combinación, especialmente un agente terapéutico de combinación farmacéutico, para su uso en el tratamiento tópico profiláctico y/o terapéutico de enfermedades inflamatorias de la nariz y/o de los senos paranasales, seleccionadas de rinitis, rinosinusitis y sinusitis, en el que el agente terapéutico de combinación intranasal puede administrarse y/o se administra y en el que el agente terapéutico de combinación, en cantidades farmacéuticamente activas respectivamente, comprende: (a) al menos un agonista de los receptores de la vitamina D (AVD) en una cantidad en el intervalo del 0,0005 % en peso al 1,5 % en peso, referido al agente terapéutico de combinación, y (b) al menos un vasoconstrictor en forma de un alfa-simpaticomimético, preferiblemente alfa-1-simpaticomimético, o sus sales fisiológicamente inocuas, en una cantidad en el intervalo del 0,001 % en peso al 2 % en peso, referido al agente terapéutico de combinación.

Debe entenderse que los términos "agente terapéutico de combinación" o "agente terapéutico de combinación farmacéutico" o similares, como se usan en el contexto de la presente invención, son muy amplios y no solo designan preparaciones farmacéuticas o productos farmacéuticos, sino también los llamados dispositivos médicos, agentes homeopáticos, suplementos dietéticos o similares.

Además, bajo los términos "agonista de los receptores de la vitamina D" o "agonista de los receptores de la vitamina D (AVD)", como se usan en el contexto de la presente invención, se entienden especialmente aquellas sustancias que son capaces de formar una interacción con los receptores de la vitamina D subyacentes, especialmente en forma de un ligando, o de interactuar con los receptores de la vitamina D subyacente, de manera que a causa de la interacción subyacente se realiza una activación de los receptores de la vitamina D en cuestión. Especialmente, la interacción del agonista de los receptores de la vitamina D utilizado según la invención puede realizarse con los receptores de la vitamina D basándose en un enlace, especialmente basándose en el llamado "principio de llave-cerradura", por lo tanto puede realizarse una activación de los receptores de la vitamina D subyacente con inducción posterior de procesos específicos del metabolismo. A este respecto, puede preverse especialmente que la sustancia utilizada según la invención como tal, es decir, sin modificación o metabolización secundaria, sea capaz de interactuar con los receptores de la vitamina D. Similarmente, los términos "agonista de los receptores de la vitamina D" o "agonista de los receptores de la vitamina D (AVD)" también comprenden aquellas sustancias que ellas mismas no son capaces de interactuar inmediatamente, especialmente unirse, con o sobre el receptor de la vitamina D, pero que actúan hasta cierto punto de sustancias precursoras o precursoras para proporcionar un ligando para el receptor de la vitamina D. A este respecto, la modificación o conversión de los precursores utilizados puede realizarse especialmente basándose en procesos específicos del metabolismo en el cuerpo.

En el contexto de la presente invención, como agonistas de los receptores de la vitamina D pueden utilizarse especialmente sustancias basadas en compuestos sintéticos que se corresponden con los metabolitos naturales o endógenos del metabolismo endógeno de la vitamina D o al menos sustancialmente químicamente idénticas para esto o de acción idéntica, tratándose al respecto, como todavía se define a continuación, especialmente de 25-hidroxi-vitamina D₃ o 25-hidroxi-vitamina D (calcidiol) y/o 1,25-dihidroxi-vitamina D₃ o 1,25-dihidroxi-vitamina D (calcitriol). En este contexto, en el contexto de la presente invención es similarmente posible de una manera no

limitante utilizar las sustancias precursoras correspondientes o precursores o formas de almacenamiento de las sustancias en cuestión como, por ejemplo, 7-dehidrocolesterol, vitamina D₃ (colecalfiferol) o productos de almacenamiento inactivos correspondientes, como lumisterol o taquisterol, también cuando esto es menos preferido según la invención. Especialmente, el agonista de los receptores de la vitamina D también puede utilizarse en forma de vitamina D₃ o colecalfiferol como tal, que después de la administración o aplicación correspondiente, sin desear quedar ligado a esta teoría, se metaboliza en el cuerpo dando los ligandos correspondientemente activos, especialmente calcidiol y/o calcitriol.

En el contexto de la presente invención es similarmente posible, como se ha explicado previamente, utilizar análogos sintéticos de la vitamina D₃, así como sus precursores, como agonistas de los receptores de la vitamina D. Especialmente, en el contexto de la presente invención también se considera el uso de análogos de la vitamina D₃, como doxercalfiferol, alfalciferol, calcipotriol o dihidrotaquisterol, como agonistas de los receptores de la vitamina D.

Similarmente, en el contexto de la presente invención también se considera el uso de vitamina D₂ o ergocalciferol, así como sus análogos.

En el caso de los agonistas de los receptores de la vitamina D utilizados según la invención se trata especialmente de sustancias que pueden presentarse en forma de los llamados secosteroides.

Además, los términos "receptor de la vitamina D" o "receptor de la vitamina D (RVD)", usados en el contexto de la presente invención, se refieren especialmente a factores de transcripción o receptores activados por ligandos que pertenecen a la familia de los receptores de esteroides de tipo II, que presentan especialmente una afinidad por ligandos del grupo de la vitamina D, presentando los receptores en cuestión especialmente una alta afinidad (de unión) por la 25-hidroxi-vitamina D (calcidiol) y/o 1,25-dihidroxi-vitamina D (calcitriol). Los receptores en cuestión, que según la invención actúan por así decir de estructura diana o diana para los ligandos utilizados, representan, por tanto, en general especialmente receptores que pertenecen a la familia de los receptores de esteroides en forma de factores de transcripción activados por ligandos, que a causa de su activación son capaces de activar o inhibir determinados genes diana, y así pueden influir en el metabolismo, especialmente también en cuanto al control de procesos inflamatorios.

De la alta afinidad de unión del receptor de la vitamina D por calcidiol o calcitriol también resulta su función, concretamente la mediación de las funciones fisiológicas de la vitamina D en las estructuras biológicas subyacentes, especialmente células diana. Sin desear quedar ligado a esta teoría, los receptores de la vitamina D, después de la activación por la unión del ligando, forman un heterodímero con el llamado receptor de retinoide X, sirviendo el heterodímero resultante de elemento regulador para la expresión de genes diana del receptor de la vitamina D. Especialmente, los receptores de la vitamina D desempeñan una función importante en la regulación de genes o productos génicos, que son importantes para respuestas inmunitarias, especialmente procesos inflamatorios con liberación de prostaglandinas, así como para procesos proliferativos.

En el contexto de la presente invención puede preverse que (a) el agonista de los receptores de la vitamina D (AVD) se seleccione del grupo de compuestos del grupo de la vitamina D, especialmente vitamina D₃ (colecalfiferol) y/o vitamina D₂ (ergocalciferol), preferiblemente vitamina D₃ (colecalfiferol).

Similarmente puede preverse en el contexto de la presente invención que (a) el agonista de los receptores de la vitamina D (AVD) se seleccione del grupo de especialmente metabolitos de la vitamina D₃ fisiológicos y/o especialmente precursores de la vitamina D₃ fisiológicos, preferiblemente del grupo de especialmente metabolitos de la vitamina D₃ fisiológicos. Especialmente, (a) el agonista de los receptores de la vitamina D (AVD) puede seleccionarse del grupo de especialmente análogos de la vitamina D₃ sintéticos, especialmente tacalcitol (1,24-dihidroxi-vitamina D₃).

Según la invención, en cuanto al tratamiento de especialmente enfermedades inflamatorias de las vías respiratorias superiores, especialmente se obtienen buenos resultados cuando el agonista de los receptores de la vitamina D (AVD) se selecciona del grupo de 25-hidroxi-vitamina D₃ (calcidiol) y/o 1,25-dihidroxi-vitamina D₃ (calcitriol), preferiblemente 25-hidroxi-vitamina D₃ (calcidiol). Según una forma de realización especialmente preferida según la invención, (a) el agonista de los receptores de la vitamina D (AVD) es la sustancia 25-hidroxi-vitamina D₃ (calcidiol).

En el caso de la 25-hidroxi-vitamina D o calcidiol, que sinónimamente también se denomina 25-OH-vitamina D₃ o 25-OH D₃ o 25-hidroxicolecalfiferol, se trata especialmente de una sustancia del metabolismo de la vitamina D con función de ligando con respecto a los receptores de la vitamina D. En el cuerpo humano, el calcidiol puede formarse a partir de la vitamina D₃ mediante hidroxilación de la vitamina D₃, especialmente en el hígado.

Además, en el caso de la 1,25-dihidroxi-vitamina D₃ o 1,25-dihidroxivitamina D o calcitriol, también denominadas sinónimamente 1,25-(OH)₂-vitamina D₃, 1,25-DOH D₃ o 1- α -25 (OH)₂-colecalfiferol, se trata de otra sustancia del metabolismo de la vitamina D₃, pudiendo resultar el calcitriol de la hidroxilación secundaria del calcidiol.

Según la invención puede preverse que (a) el agonista de los receptores de la vitamina D (AVD) sea una combinación de 25-hidroxi-vitamina D₃ (calcidiol) y 1,25-dihidroxi-vitamina D₃ (calcitriol).

5 En este contexto ha demostrado ser especialmente ventajoso cuando el agente terapéutico de combinación presenta (i) 25-hidroxi-vitamina D₃ y (ii) 1,25-dihidroxi-vitamina D₃ en una relación cuantitativa basada en el peso de [(i) : (ii)] en el intervalo de 1.000 : 1 a 1 : 100, especialmente en el intervalo de 500 : 1 a 1 : 10, preferiblemente en el intervalo de 100 : 1 a 1 : 5, preferiblemente en el intervalo de 50 : 1 a 1 : 1, con especial preferencia en el intervalo de 10 : 1 a 1 : 1.

10 Según una forma de realización más preferida según la invención, el agonista de los receptores de la vitamina D (AVD) puede ser 25-hidroxi-vitamina D₃ (calcidiol).

15 En general, la cantidad de agonista de los receptores de la vitamina D (AVD) en el agente terapéutico de combinación según la invención puede variar en amplios intervalos. En el contexto de la presente invención se prevé, especialmente para garantizar una eficacia suficiente, que el agente terapéutico de combinación contenga (a) el agonista de los receptores de la vitamina D (AVD), especialmente 25-hidroxi-vitamina D₃ (calcidiol) y/o 1,25-dihidroxi-vitamina D₃ (calcitriol), en una cantidad en el intervalo del 0,0005 % en peso al 1,5 % en peso, especialmente en el intervalo del 0,001 % en peso al 1,25 % en peso, preferiblemente en el intervalo del 0,005 % en peso al 1 % en peso, preferiblemente en el intervalo del 0,01 % en peso al 0,5 % en peso, con especial preferencia en el intervalo del 0,02 % en peso al 0,3 % en peso, de manera muy especialmente preferida en el intervalo del 0,03 % en peso al 0,15 % en peso, referido al agente terapéutico de combinación.

25 Por lo que se refiere además al agente terapéutico de combinación según la invención, según la invención se prefiere cuando (b) el vasoconstrictor es un alfa-simpaticomimético basado en imidazolina.

25 En este contexto puede preverse según la invención que (b) el vasoconstrictor se seleccione del grupo de xilometazolina, oximetazolina, nafazolina, tetrizolina, tramazolina, fenilefrina y sus sales inocuas fisiológicas, especialmente en forma de sus sales de clorhidrato, así como mezclas y combinaciones de los compuestos previamente mencionados; preferiblemente xilometazolina, oximetazolina y sus sales inocuas fisiológicas, especialmente en forma de sus sales de clorhidrato.

35 Según la invención, en este contexto se prefiere cuando (b) el vasoconstrictor se selecciona del grupo de xilometazolina y oximetazolina, especialmente en forma de sus sales inocuas fisiológicas, con especial preferencia en forma de sus sales clorhidrato.

35 Según una forma de realización especialmente preferida, (b) el vasoconstrictor deberá ser xilometazolina, especialmente en forma de sus sales inocuas fisiológicas, con especial preferencia en forma de su sal de clorhidrato (clorhidrato de xilometazolina).

40 La cantidad de componente (b) en el agente terapéutico de combinación según la invención puede variarse similarmente en amplios intervalos.

45 Para garantizar una acción suficiente del componente (b) en el agente terapéutico de combinación según la invención, según la invención se prevé que el agente terapéutico de combinación contenga (b) el vasoconstrictor en una cantidad en el intervalo del 0,001 % en peso al 2 % en peso, especialmente en el intervalo del 0,005 % en peso al 1,5 % en peso, preferiblemente en el intervalo del 0,01 % en peso al 1,2 % en peso, preferiblemente en el intervalo del 0,02 % en peso al 1,0 % en peso, con especial preferencia en el intervalo del 0,03 % en peso al 0,5 % en peso, de manera muy especialmente preferida en el intervalo del 0,04 % en peso al 0,2% en peso, referido al agente terapéutico de combinación.

50 Debido a la existencia de un vasoconstrictor, en el caso de administración o aplicación intranasal del agente terapéutico de combinación según la invención, especialmente en el caso de tratamiento de rinitis, debido a las propiedades vasoconstrictoras del componente activo (b), se consigue una descongestión eficaz de las mucosas nasales, acompañado de una mejor ventilación también de los senos paranasales, reforzándose de forma sinérgica la acción correspondiente mediante la combinación específica con el agonista de los receptores de la vitamina D (AVD), lo que conduce como resultado a una alta eficacia de la acción del agente terapéutico de combinación según la invención con respecto a las enfermedad mencionadas con las indicaciones correspondientes.

60 En este contexto también tiene una gran importancia la relación específica de la cantidad de (a) agonista de los receptores de la vitamina D (AVD), por una parte, y (b) el vasoconstrictor, por otra parte, en el agente terapéutico de combinación según la invención. En este contexto, en lo referente a la eficacia de la acción del agente terapéutico de combinación según la invención, se obtienen resultados especialmente buenos cuando el agente terapéutico de combinación contiene (a) el agonista de los receptores de la vitamina D (AVD) y (b) el vasoconstrictor en una relación cuantitativa basada en el peso de [(a) : (b)] en el intervalo de 1 : 100 a 10 : 1, especialmente en el intervalo de 1 : 50 a 5 : 1, preferiblemente en el intervalo de 1 : 10 a 2 : 1, preferiblemente en el intervalo de 1 : 5 a 1 : 1, con especial preferencia en el intervalo de 1 : 3 a 1 : 1,5.

Según la invención puede preverse además que el agente terapéutico de combinación contenga (c) pantotenol (dexpantenol) o sus ésteres inocuos fisiológicos y/o ácido pantoténico o sus sales fisiológicamente inocuas, preferiblemente pantotenol (dexpantenol) o sus ésteres inocuos fisiológicos, preferiblemente pantotenol (dexpantenol).

5 En este contexto, para obtener una acción suficiente por el componente activo (c), el agente terapéutico de combinación deberá contener (c) pantotenol (dexpantenol) o sus ésteres inocuos fisiológicos y/o ácido pantoténico o sus sales fisiológicamente inocuas en una cantidad en el intervalo del 0,01% en peso al 20 % en peso, especialmente en el intervalo del 0,1 % en peso al 15 % en peso, preferiblemente en el intervalo del 0,5% en peso al 10 % en peso, preferiblemente en el intervalo del 1 % en peso al 7 % en peso, con especial preferencia en el intervalo del 2 % en peso al 6 % en peso, de manera muy especialmente preferida en el intervalo del 3 % en peso al 6% en peso, referido al agente terapéutico de combinación.

15 Mediante la utilización específica del componente activo (c) basado en dexpantenol o sus ésteres inocuos fisiológicos o ácido pantoténico o sus sales inocuas fisiológicas se contrarresta aún más un secado, especialmente de las mucosas nasales, e irritaciones inflamatorias, especialmente a causa de la administración del alfa-simpaticomimético.

20 Según la invención puede preverse que el agente terapéutico de combinación contenga (d) al menos un glicosaminoglicano preferiblemente ácido o sus sales fisiológicamente inocuas, especialmente ácido hialurónico o sus sales, preferiblemente la sal de sodio del ácido hialurónico.

25 Para garantizar una acción suficiente por el componente activo (d), en este contexto el agente terapéutico de combinación deberá contener (d) el al menos un glicosaminoglicano preferiblemente ácido o sus sales fisiológicamente inocuas en una cantidad en el intervalo del 0,05 % en peso al 3 % en peso, preferiblemente en el intervalo del 0,2 % en peso al 2 % en peso, preferiblemente en el intervalo del 0,1 % en peso al 1 % en peso, con especial preferencia en el intervalo del 0,05 % en peso al 0,5 % en peso, de manera muy especialmente preferida en el intervalo del 0,05 % en peso al 0,25% en peso, referido al agente terapéutico de combinación.

30 Además, según la invención puede preverse además que el agente terapéutico de combinación contenga (e) ectoína o al menos un derivado de ectoína, especialmente una hidroxiectoína. En este contexto, el componente (e) está presente especialmente en una cantidad en el intervalo del 0,0001% en peso al 10 % en peso, especialmente en el intervalo del 0,001 % en peso al 5 % en peso, preferiblemente en el intervalo del 0,01 % en peso al 2% en peso, referido al agente terapéutico de combinación.

35 Además, puede preverse según la invención que el agente terapéutico de combinación contenga al menos otro componente o principio activo farmacológicamente activos. De esta manera puede optimizarse la eficacia del agente terapéutico de combinación según la invención (f), especialmente en cuanto a la indicación respectiva, o hacerse a medida.

40 En este contexto, el otro componente y/o principio activo farmacológicamente activos para (f) puede ser un antialérgico, especialmente un antihistamínico y/o estabilizante de mastocitos. A este respecto, el antialérgico puede seleccionarse del grupo de azelastina, levocabastina, ácido cromoglicólico y nedocromilo, así como mezclas y combinaciones de los compuestos previamente mencionados.

45 Un componente o principio activo farmacológicamente activos de este tipo se considera especialmente en el caso de tratamiento de rinitis alérgica o fiebre del heno.

50 De manera similar, el otro componente y/o principio activo farmacológicamente activos para (f) puede ser de forma no limitante especialmente un corticosteroide para administración tópica, preferiblemente para administración nasal, especialmente glucocorticosteroide. En este contexto, el glucocorticosteroide puede seleccionarse del grupo de dexametasona, budesonida, prednisona, prednisolona, betametasona, rimexolona y fluorometolona, así como mezclas y combinaciones de los compuestos previamente mencionados.

55 También se consideran los corticosteroides previamente mencionados, por ejemplo, en el caso de tratamiento de rinitis alérgica o similares.

60 Para garantizar una eficacia correspondiente del componente activo (f), el agente terapéutico de combinación (f) deberá contener otro componente y/o principio activo farmacológicamente activos en una cantidad en el intervalo del 0,001 % en peso al 5 % en peso, especialmente en el intervalo del 0,01 % en peso al 2 % en peso, preferiblemente en el intervalo del 0,1 % en peso al 1% en peso, referido al agente terapéutico de combinación.

65 En general, el agente terapéutico de combinación puede estar presente especialmente como composición acuosa o el agente terapéutico de combinación puede estar basado en agua y/o estar presente formulado en agua, especialmente en forma de una solución acuosa o solubilización y/o emulsión acuosa. Similarmente, pero según la invención también es posible que el agente terapéutico de combinación según la invención pueda estar presente

como formulación seca, especialmente como polvo, preferiblemente polvo para pulverizar.

Además, puede preverse según la invención que el agente terapéutico de combinación, especialmente en el caso de formulación acuosa, presente un valor de pH en el intervalo de 5,0 a 7,0, especialmente en el intervalo de 5,1 a 6,5, preferiblemente en el intervalo de 5,2 a 6,0. Por una parte, mediante esto puede elevarse la estabilidad de la composición, especialmente en cuanto al vasoconstrictor, y además mejorarse la solubilidad de la vitamina D o del agonista de los receptores de la vitamina D (AVD).

En el contexto de la presente invención se considera además que el agente terapéutico de combinación presente al menos otro componente. En este contexto, el otro componente deberá seleccionarse del grupo de adyuvantes de procesamiento, estabilizadores, especialmente disolventes orgánicos, emulsionantes, antioxidantes, humectantes, espesantes, antisépticos, colorantes, aromatizantes, odorizantes, sustancias olorosas, diluyentes, aglutinantes, reticulantes, vitaminas, elementos traza, sustancias minerales, micronutrientes y/o aceites esenciales, así como sus combinaciones.

Además, en el contexto de la presente invención puede preverse que el agente terapéutico de combinación contenga el agonista de los receptores de la vitamina D (AVD) junto con al menos un vehículo (excipiente) fisiológicamente inocuo líquido miscible con el agonista de los receptores de la vitamina D (AVD) y/o soluble en él, especialmente a 20 °C y presión atmosférica. A este respecto, el vehículo puede seleccionarse del grupo de aceites grasos, preferiblemente triglicéridos, con especial preferencia triglicéridos de cadena media (*Medium Chain Triglycerides*, MCT), de manera muy especialmente preferida triglicéridos con restos de ácidos grasos C₆-C₁₂. Similarmente, el vehículo puede utilizarse en una relación cuantitativa de agonista de los receptores de la vitamina D (AVD)/vehículo en el intervalo de 5 : 1 a 1 : 100, especialmente 1 : 1 a 1 : 10. El agente terapéutico de combinación según la invención puede contener además al menos un emulsionante, especialmente en el que el emulsionante se selecciona del grupo de poli(alcoholes vinílicos), polietilenglicoles, propilenglicoles y ésteres etílicos de polietilenglicol, así como mezclas y combinaciones de los compuestos previamente mencionados.

El término aceites, como se usa según la invención para los anteriores vehículos o excipientes, es una denominación común para líquidos que no pueden mezclarse con agua. El término aceites grasos, como se usa en este contexto según la invención, designa especialmente grasas, es decir, mezclas de triglicéridos de ácidos grasos que son líquidas a temperatura ambiente (especialmente 20 °C) y presión atmosférica; este término designa especialmente ésteres del alcohol trivalente glicerina (propano-1,2,3-triol) con tres ácidos monocarboxílicos alifáticos, generalmente distintos, principalmente pares y sin ramificar, los llamados ácidos grasos. Los compuestos de este tipo también se llaman triglicéridos (según la recomendación de la IUPAC: triacilglicerinas). Los triglicéridos, también denominados sinónimamente triésteres de glicerol, son, por tanto ésteres triples del alcohol trivalente glicerina con tres moléculas de ácido, remitiendo el prefijo "tri" a tres restos ácidos de acilo que están esterificados con glicerina.

Especialmente, los triglicéridos de cadena media, como pueden utilizarse según la invención como vehículo o excipiente, son especialmente ésteres de glicerina neutros semisintéticos, en general ácidos monocarboxílicos sin ramificar de longitud de cadena media (es decir, C₆-C₁₂). El término triglicéridos de cadena media designa especialmente mezclas de triglicéridos de ácidos grasos saturados, principalmente ácido caprílico (ácido octanoico) y ácido cáprico (ácido decanoico). Los triglicéridos de cadena media pueden en general prepararse a partir de aceite que se extrae de la parte sólida y seca del endospermo de *Cocos nucifera* L. y/o del endospermo seco de *Elaeis guineenses* Jacq. Para más información sobre el término triglicéridos de cadena media puede remitirse, por ejemplo, a la monografía Ph. Eur. 6., Ausgabe, Grundwerk 2008, páginas 4224 a 4226, así como a Zeitschrift für Ernährungswissenschaft, tomo 13, Heft 1/2, 1973, páginas 6 y siguientes, D. Sailer y col. "Mittelkettige Triglyceride - Klinische Physiologie und Anwendung").

Basándose en esto, el agente terapéutico de combinación según la invención puede presentarse en forma de una emulsión acuosa, especialmente en forma de una emulsión de aceite en agua.

Sin embargo, en el contexto de la presente invención es similarmente posible realizar una derivatización del agonista de los receptores de la vitamina D (AVD) para poder elevar de esta manera el comportamiento de solubilidad, especialmente la hidrofiliía, del agonista de los receptores de la vitamina D (AVD), especialmente en comparación con el disolvente subyacente al agente terapéutico de combinación, especialmente agua.

En la forma según la invención se prevé que el agente terapéutico de combinación según la invención pueda administrarse y/o se administre intranasalmente.

En este contexto, el agente terapéutico de combinación puede administrarse en dosis diarias de 1 µg a 1.000 µg, especialmente 10 µg a 800 µg, preferiblemente 20 µg a 500 µg, de agonista de los receptores de la vitamina D (AVD). Especialmente, el agente terapéutico de combinación puede prepararse para administración en una dosis diaria de 1 µg a 1.000 µg, especialmente 10 µg a 800 µg, preferiblemente 20 µg a 500 µg, de agonista de los receptores de la vitamina D (AVD).

Además, la presente invención se refiere, según otro aspecto de la presente invención, a un agente terapéutico de combinación, especialmente como se ha definido previamente, en forma de un kit para su uso en el tratamiento tópico profiláctico y/o terapéutico de enfermedades inflamatorias de la nariz y/o de los senos paranasales, seleccionadas de rinitis, rinosinusitis y sinusitis, que comprende, en respectivamente cantidades farmacéuticamente activas, por una parte, al menos un agonista de los receptores de la vitamina D (AVD) en una cantidad en el intervalo del 0,0005 % en peso al 1,5% en peso, referido al agente terapéutico de combinación, y, por otra parte, al menos un vasoconstrictor en forma de un alfa-simpaticomimético, preferiblemente alfa-1-simpaticomimético, o sus sales fisiológicamente inocuas, en una cantidad en el intervalo del 0,001 % en peso al 2 % en peso, referido al agente terapéutico de combinación, en el que el agente terapéutico de combinación puede administrarse y/o se administra intranasalmente.

Similarmente, el agente terapéutico de combinación, como se ha definido previamente, es adecuado para su uso para el tratamiento tópico profiláctico y/o terapéutico de enfermedades inflamatorias de la nariz y/o de los senos paranasales, seleccionadas de rinitis, rinosinusitis y sinusitis, o para su uso para la preparación de un fármaco para tratamiento tópico profiláctico y/o terapéutico de enfermedades inflamatorias de la nariz y/o de los senos paranasales, seleccionadas de rinitis, rinosinusitis y sinusitis, en el que el agente terapéutico de combinación puede administrarse y/o se administra intranasalmente y en el que el agente terapéutico de combinación, en respectivamente cantidades farmacéuticamente activas, comprende, por una parte, al menos un agonista de los receptores de la vitamina D (AVD) en una cantidad en el intervalo del 0,0005 % en peso al 1,5 % en peso, referido al agente terapéutico de combinación, y, por otra parte, al menos un vasoconstrictor en forma de un alfa-simpaticomimético, preferiblemente alfa-1-simpaticomimético, o sus sales fisiológicamente inocuas, en una cantidad en el intervalo del 0,001 % en peso al 2 % en peso, referido al agente terapéutico de combinación.

El agonista de los receptores de la vitamina D (AVD) también es adecuado para su uso para el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de especialmente enfermedades inflamatorias de las vías respiratorias superiores, preferiblemente de la nariz y/o de los senos paranasales, preferiblemente rinitis, especialmente en el que el agonista de los receptores de la vitamina D (AVD) se administra y/o utiliza junto con al menos un vasoconstrictor, especialmente alfa-simpaticomimético, preferiblemente alfa-1-simpaticomimético, o sus sales inocuas fisiológicas.

Por lo que se refiere además al agente terapéutico de combinación según la invención, éste es adecuado para su uso en el tratamiento tópico profiláctico y/o terapéutico de *Rhinitis acuta*, o para el tratamiento tópico profiláctico y/o terapéutico de *Rhinitis acuta*, *Rhinitis allergica*, *Rhinitis atrophicans*, *Rhinitis hyperplastica* o *hypertrophicans*, *Rhinitis mutilans*, *Rhinitis nervosa* o *vasomotorica* o *Rhinitis pseudomembranacea*, preferiblemente *Rhinitis acuta* o *Rhinitis allergica*.

El agente terapéutico de combinación según la invención es especialmente adecuado para su uso en el tratamiento tópico profiláctico y/o terapéutico de rinitis polipoidea, especialmente rinitis crónica y/o recurrente crónica, y/o para el tratamiento tópico profiláctico y/o terapéutico de sinusitis y/o rinosinusitis.

Además, el agente terapéutico de combinación según la invención es similarmente adecuado para la intensificación de la eficacia y/o aumento de la eficacia y/o reducción de la dosis de esteroides en el caso de enfermedades de las vías respiratorias superiores, especialmente de rinitis aguda, alérgica, crónica y/o recurrente crónica, polipoidea y/o rinosinusitis, especialmente en el que el esteroide es un corticosteroide, especialmente para aplicación tópica, preferiblemente para aplicación nasal, especialmente glucocorticosteroide, preferiblemente seleccionado del grupo de dexametasona, budesonida, prednisona, prednisolona, betametasona, rimexolona y fluorometolona, así como mezclas y combinaciones de los compuestos previamente mencionados. En relación a esto, el agente terapéutico de combinación también puede presentarse como formulación líquida, especialmente formulación para pulverización, preferiblemente spray nasal. En este contexto, se considera especialmente una co-medicación del agente terapéutico de combinación según la invención con los esteroides previamente mencionados.

Además, el agente terapéutico de combinación según la invención es similarmente adecuado para su uso en el tratamiento local profiláctico y/o terapéutico de especialmente enfermedades inflamatorias de la nariz, senos paranasales y/o para la mediación de la acción y/o intensificación de la eficacia y/o aumento de la eficacia de principios activos descongestionantes, antivirales, antibacterianos, antiinflamatorios, antipolipoideos y/o antialérgicos, especialmente en el que el agente terapéutico de combinación está presente como formulación líquida, especialmente formulación para pulverización o en gotas, preferiblemente spray nasal. También en relación a esto, se considera una co-medicación, por ejemplo con antihistamínicos, ácido cromoglicólico, nedocromilo, así como vagolíticos.

Especialmente, el agente terapéutico de combinación según la invención también es adecuado para proporcionar una acción inhibitoria de la inflamación para utilización en el caso de rinitis, rinitis alérgica o rinosinusitis crónica, dado el caso en combinación con poliposis nasal. Para ello, el agente terapéutico de combinación puede contener además dexpanenol o presentarse como formulación líquida, especialmente formulación para pulverización, preferiblemente spray nasal.

5 Especialmente, el agente terapéutico de combinación según la invención también es adecuado para la prevención o reducción de las pérdidas de acción debidas a efectos de adaptación y/o habituación, especialmente con congestión nasal persistente y/o con reducción del flujo, en el que el agente terapéutico de combinación puede contener al menos un esteroide, preferiblemente corticosteroide para administración tópica, preferiblemente para administración nasal, especialmente glucocorticosteroide. El agente terapéutico de combinación también puede presentarse para esto de una manera no limitante como formulación líquida, especialmente formulación para pulverización, preferiblemente espray nasal.

10 El agente terapéutico de combinación según la invención es similarmente adecuado para su uso en el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de enfermedades alérgicas, especialmente de rinitis alérgica, especialmente con el objetivo de intensificación o mejora de la acción o aumento de la eficacia de terapias previas para las indicaciones previamente mencionadas. Para esto, el agente terapéutico de combinación puede presentarse como kit y/o administrarse o aplicarse junto con o co-medicación con antagonistas de los receptores de leucotrieno, especialmente montelukast, pranlukast, zafirlukast, inhibidores de 5-dipoxidinasa, antialérgicos y/o antihistamínicos.

15 En el contexto de la presente invención se encontró especialmente y de forma completamente sorprendente una acción sinérgica de los agonistas de los receptores de la vitamina D (AVD) y vasoconstrictores, especialmente alfa-simpaticomiméticos.

20 Según la invención, el agente terapéutico de combinación según la invención es especialmente adecuado para la reducción de la dosis del vasoconstrictor en forma de alfa-simpaticomimético y/o para la reducción de la dosis de al menos otra sustancia activa y/o contenida farmacológica, especialmente como se ha definido previamente, preferiblemente de un corticosteroide. Especialmente, las cantidades y/o dosis que van a administrarse del vasoconstrictor y/o de la otra sustancia activa y/o contenida farmacológica, independientemente entre sí, y especialmente después de un periodo de administración definido del agente terapéutico de combinación según la invención, por ejemplo, después tres días, pueden reducirse al menos el 5 %, especialmente al menos el 10 %, preferiblemente al menos el 20 %, preferiblemente al menos el 40 %, referido al agente terapéutico correspondiente en un enfoque de terapia sin agonista de los receptores de la vitamina D (AVD).

30 Otro objeto de la presente invención es además el dispositivo de aplicación según la invención para la administración intranasal, preferiblemente en forma de un recipiente con unidad de goteo o pulverización, que contiene un agente terapéutico de combinación, como se describió previamente.

35 En este contexto, el dispositivo de aplicación según la invención puede presentar una unidad de pulverización para especialmente aplicar uniformemente la composición en una cantidad por descarga en el intervalo de 20 µl a 300 µl, especialmente en el intervalo de 30 µl a 200 µl, preferiblemente en el intervalo de 40 µl a 100 µl.

40 Además, el dispositivo de aplicación según la invención puede presentar una unidad de goteo para aplicar uniformemente la composición en una cantidad por gota en el intervalo de 10 µl a 200 µl, especialmente en el intervalo de 20 µl a 150 µl, preferiblemente en el intervalo de 15 µl a 100 µl.

45 Finalmente, el dispositivo de aplicación según la invención puede presentar un depósito con un volumen en el intervalo de 0,1 ml a 100 ml, especialmente en el intervalo de 1 ml a 50 ml, preferiblemente en el intervalo de 0,1 ml a 100 ml.

50 En el contexto de la concepción según la invención, la vitamina D, especialmente calcidiol y/o calcitriol, preferiblemente calcidiol, puede utilizarse como una nueva medicación en forma de un agente terapéutico de combinación previamente definido, especialmente también en forma de una co-medicación junto con una terapia de referencia en distintas combinaciones, especialmente con el objetivo de utilizar la acción antiinflamatoria independiente de la vitamina D en combinación con distintos agentes terapéuticos de referencia también independientes de una deficiencia de vitamina D, por ejemplo, para el refuerzo de la acción de esteroides de agentes terapéuticos de referencia, por ejemplo, en el caso de constipado alérgico. Especialmente, basándose en esto también puede reducirse la necesidad de esteroides o puede proporcionarse una alternativa a la terapia con esteroides.

55 Según la invención, especialmente todavía pueden proporcionarse otros conceptos de tratamiento basados en el logro de una acción antibiótica y/o inhibidora de la inflamación, además de mediante una combinación de vitamina D o agonista de los receptores de la vitamina D y vasoconstrictor con antibióticos y dado el caso corticosteroide.

60 Otras configuraciones, modificaciones y variaciones, así como ventajas de la presente invención, son apreciables y realizables sin más por el experto al leer la descripción, sin que abandone a este respecto el ámbito de la presente invención.

65 Los siguientes ejemplos de realización sirven únicamente para ilustrar la presente invención, pero sin embargo sin limitarla a éstos.

Ejemplos de realización y otras realizaciones de la presente invención:Metodología

5 En el contexto de la presente invención se investigó *in vitro* la influencia de la acción inhibidora de la inflamación de calcidiol y calcitriol, así como dado el caso de distintas otras sustancias de prueba, en cultivos de monocitos humanos normales. Como medida para determinar la acción inhibidora de la inflamación se determinó la intensidad de inhibición de la producción de factor de necrosis tumoral-alfa (TNF-alfa), representativo de la producción de citocinas asociada a procesos inflamatorios, en monocitos humanos. La producción de TNF-alfa puede estimularse

10 en monocitos humanos específicamente mediante la adición de lipopolisacáridos (LPS). Cuanto más fuerte sea la acción inhibidora de la inflamación de una sustancia de prueba, menos TNF-alfa se producirá por los monocitos estimulados con LPS. En el contexto de los experimentos según la invención se utilizó, además de calcidiol y calcitriol, un vasoconstrictor como otra sustancia de prueba.

15 En el contexto de las investigaciones, inicialmente se aislaron monocitos humanos mediante procedimientos normalizados y en principio conocidos para el experto (centrifugación por gradiente de densidad o separación magnética de células con utilización de *MicroBeads*[®]) de sangre venosa de donantes. A continuación, los monocitos purificados y altamente viables (95 %) se incubaron en placas de cultivo de 48 pocillos (10⁵/ml) en presencia de las sustancias de prueba. Como controles o experimentos comparativos se realizaron incubaciones de los monocitos en

20 presencia de calcidiol o calcitriol, así como las otras sustancias de prueba en cada caso solas. La incubación de los monocitos con calcidiol o calcitriol sirvió además para la detección general de su acción inhibidora de la inflamación. Además, se realizaron co-incubaciones de calcitriol o calcidiol en combinación con otras sustancias de prueba.

25 Durante la incubación con las sustancias de prueba se realizó la estimulación de la producción de TNF-alfa (factor de necrosis tumoral-alfa) durante un periodo de tiempo de 20 horas con lipopolisacáridos (10 µg/ml de LPS). A continuación, se obtuvieron los sobrenadantes y se almacenaron a -80°C hasta el posterior análisis. Para los fines del análisis, los sobrenadantes de cultivo respectivos se sometieron a un ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*), su realización es en sí conocida para el experto, midiéndose la cantidad de TNF-alfa producida por los monocitos.

30 En los resultados o investigaciones representados detalladamente a continuación se especifican acciones inhibidoras en porcentaje de calcidiol o calcitriol, dado el caso con otras sustancias de prueba, sobre la producción de TNF-alfa por monocitos humanos estimulados con LPS, en comparación con la producción de TNF-alfa por monocitos, que se estimulan por LPS, no obstante no se incubaron en presencia de sustancias de prueba. Los resultados se representan como la inhibición en porcentaje de los controles inducidos con LPS sin principio activo de mediciones reunidas de al menos dos a cuatro experimentos (n = 8 a 12). Para análisis estadísticos se recurrió a la prueba de *Mann & Whitney* no paramétrica, especialmente en vista de la determinación de una significación en comparación con el control de LPS, la única utilización de vitamina D o de calcidiol o calcitriol, así como la única utilización de la sustancia de prueba. En el contexto de la presente invención, la acción inhibidora se considera

40 significativa a partir de un valor de p de < 0,05 en comparación con el control respectivo o el ensayo comparativo respectivo.

a) Calcidiol o calcitriol como antiinflamatorios

45 Para detectar la acción inhibidora de la inflamación de calcidiol o calcitriol, se investigó la influencia sobre la producción estimulada con LPS de TNF-alfa por monocitos humanos. Para esto se utilizó calcidiol o calcitriol en series de experimentos respectivamente separadas en concentraciones de respectivamente 0,1 ng/ml, 1 ng/ml, 10 ng/ml, 30 ng/ml, 50 ng/ml y 100 ng/ml. A este respecto, la inhibición especificada en porcentaje de la producción de TNF-alfa por calcitriol o calcidiol se refiere a la cantidad de TNF-alfa que se produjo por monocitos estimulados con

50 LPS sin la utilización de inhibidores.

Los resultados muestran sorprendentemente tanto para calcidiol como también para calcitriol una inhibición fuerte significativa de la producción de TNF-alfa, superando la inhibición inducida por calcidiol a aquella del calcitriol. La inhibición inducida por calcidiol de TNF-alfa varió en el intervalo del - 6,5 ± 1 % a 0,1 ng/ml al - 85,7 ± 5% a 100

55 ng/ml a un valor de p de ≤ 0,0117. Por tanto, la inhibición de la producción de TNF-alfa puede considerarse significativa. Con el calcitriol también pudo lograrse una inhibición de TNF-alfa, resultando ésta con valores en el intervalo de - 24,8 ± 5 % para 1 ng/ml y - 21,4 ± 3 % para 50 ng/ml con un valor máximo de la inhibición de - 30,5 ± 4 % en la utilización de 30 ng/ml de calcitriol menor que la inhibición inducida por el calcidiol. Los resultados correspondientes se representan en la Fig. 1, representando el eje x la concentración de calcidiol o calcitriol utilizado y el eje y el valor medio respectivo con indicación de la desviación estándar de la inhibición en porcentaje en comparación con el control de TNF-alfa (con *p = 0,0008 y **p < 0,017). La Fig. 1 muestra, por tanto, que en el intervalo terapéutico de concentración de calcidiol (n = 8, 2 experimentos) y de calcitriol (n = 8, 4 experimentos) la producción estimulada con LPS de TNF-alfa se inhibe significativamente en monocitos normales en comparación con el control de LPS.

65

En general, pudo mostrarse que la vitamina D en su forma activa, especialmente en forma de calcidiol, pero también en forma de calcitriol, dispone de una acción inhibitoria de la inflamación independiente. A diferencia del calcidiol, la inhibición inducida por calcitriol de TNF-alfa disminuye de nuevo ligeramente a concentraciones normales o relevantes en el plasma, especialmente en el intervalo de 20 a 55 ng/ml. Por tanto, el aumento de las concentraciones de calcitriol está asociado en general a una cierta disminución de la acción inhibitoria de la inflamación. A este respecto, sin desear quedar ligado a esta teoría, la disminución de la inhibición de la inflamación a mayores concentraciones de calcitriol se corresponde con una regulación por disminución del receptor de la vitamina D por mayores concentraciones de calcitriol, de manera que el calcitriol es capaz hasta cierto punto de regular por disminución su propio receptor.

A diferencia de esto, la expresión del receptor de la vitamina D en caso de situaciones de deficiencia de vitamina D es inducible y no se influye negativamente por una suplementación o terapia con calcidiol.

Los resultados anteriores permite concluir que la vitamina D, especialmente en su forma activa, es adecuada para una utilización en el contexto de tratamiento de enfermedades que no requieren esteroides, alérgicas e inflamatorias o para la reducción de esteroides, prefiriéndose calcidiol debido a la mayor acción antiinflamatoria. Concretamente, el calcidiol es activo en monocitos humanos sanos incluso a mayores concentraciones, lo que era desconocido hasta la fecha en el estado de la técnica.

b) Vitamina D para intensificar la acción de oxi- o xilometazolina en enfermedades de las vías respiratorias superiores

Antecedentes: En general, las enfermedades de las vías respiratorias se clasifican en enfermedades de las vías respiratorias superiores de causa etiopatológica alérgica (rinitis alérgica), crónicas, inducidas por infección (rinosinusitis virales y bacterianas) y polipoideas recurrentes crónicas (pansinusitis polipoidea recurrente crónica).

Los conceptos de terapia para las enfermedades de las vías respiratorias de este tipo comprenden en general además una administración tópica limitada en el tiempo y puramente relevante para la acción de los síntomas de los llamados anticongestivos, especialmente de xilo- u oximetazolina, para provocar una descongestión de la mucosa nasal. Debido a una administración demasiado frecuente y/o demasiado larga de anticongestivos de este tipo puede producirse una rápida adaptación o formación de resistencia y como resultado un debilitamiento de la acción, lo que puede producir una llamada habituación o rinitis medicamentosa. Además, los conceptos de terapia frecuentemente prevén la utilización de antialérgicos como, por ejemplo, cromoglicato disódico, nedocromilo-sodio y similares, con solo acción inhibitoria de la inflamación débil o completamente ausente.

La recomendación de referencia prevé además, para la utilización estacional o a largo plazo, la administración de corticosteroides nasales tópicos, que, sin embargo, debido a sus efectos secundarios, frecuentemente solo se utilizan irregularmente. Además, en el caso de rinosinusitis viral aguda se utilizan agonistas de los receptores alfa-1 para fines de terapia, atribuyéndosele a éstos, además de la acción anticongestiva, especialmente en combinación con bromuro de ipratropio, un efecto antirrinorréico. Además, junto con la rinitis alérgica persistente, estudios clínicos han demostrado que la xilometazolina posee un gran efecto anticongestivo en comparación con el furoato de fluticasona sin una acción adicional en el caso de tratamiento con esteroides. Estudios *in vitro* han mostrado además que la combinación de dexpantenol (5 % en peso, referido a la composición) y xilometazolina (0,05 % en peso, referido a la composición) eleva en un cierto grado la tolerancia de la xilometazolina y controla los efectos tóxicos, pero sin que se conozcan efectos adicionales antiinflamatorios.

Según el enfoque de la invención: En el contexto de la presente invención se encontró sorprendentemente que la vitamina D, especialmente el calcitriol o su precursor el calcidiol, muestra un perfil de tipo esteroideo y fuertemente inhibidor de la inflamación. En total, los resultados según la invención demuestran que su utilización es especialmente ventajosa en enfermedades de las vías respiratorias asociadas a congestión, especialmente rinitis viral, bacteriana, vasomotora y alérgica como, por ejemplo, rinitis serosa. Como los efectos inhibidores de la inflamación del calcidiol son mayores en comparación con el calcitriol, en el contexto de la presente invención también se investigaron los efectos adicionales de la vitamina D en forma de calcidiol y xilometazolina.

En el contexto de estas investigaciones se detectó inicialmente que la xilometazolina media en una cierta acción inhibitoria de la inflamación independiente. Las investigaciones realizadas en el contexto de la presente invención describen completamente sorprendentemente una acción inhibitoria de la inflamación sinérgica tanto para una combinación de calcitriol y xilometazolina (Fig. 2) como también para una combinación de calcidiol y xilometazolina (Fig. 3).

La Fig. 2 muestra que la producción estimulada con LPS de TNF-alfa se inhibe significativamente por concentraciones crecientes de calcitriol (línea continua). La co-incubación de calcitriol con una concentración inferior a la terapéutica de xilometazolina (10 µg/ml, línea discontinua) conduce a un aumento significativo de la inhibición de TNF-alfa en comparación con el control (LPS/xilometazolina 10 µg/ml sola) y calcitriol sola. La inhibición de TNF-alfa sigue aumentando en presencia de una alta concentración de xilometazolina (100 µg/ml, línea de puntos y rayas) y se refuerza adicionalmente por la co-incubación con calcitriol. En la Fig. 2, el eje x muestra la concentración de

calcitriol utilizado en ng/ml y el eje y muestra el valor medio respectivo con indicación de la desviación estándar de la inhibición en porcentaje en comparación con el control de TNF-alfa (con $p < 0,021$ frente al control de LPS; $*p \leq 0,03$ frente a xilometazolina 10 $\mu\text{g/ml}$ o 100 $\mu\text{g/ml}$ sola).

5 Por tanto, la Fig. 2 ilustra que la producción estimulada con LPS de TNF-alfa en la co-incubación de calcitriol con una concentración inferior a la terapéutica de xilometazolina (10 mg/ml) conduce a un aumento significativo de la inhibición de la producción de TNF-alfa en comparación con el control (LPS / xilometazolina 10 mg/ml sola) y con la única incubación con calcitriol. Además, la concentración de TNF-alfa en la co-incubación de calcitriol, así como xilometazolina, sigue aumentando a alta concentración (100 $\mu\text{g/ml}$).

10 La Fig. 3 muestra que la producción estimulada con LPS de TNF-alfa se inhibe significativamente por concentraciones crecientes de calcidiol (línea continua). Una co-incubación de calcidiol con una concentración de xilometazolina (10 $\mu\text{g/ml}$, línea discontinua) conduce a un aumento significativo de la concentración de TNF-alfa en comparación con el control (LPS / xilometazolina 10 $\mu\text{g/ml}$) y calcidiol solo. La concentración de TNF-alfa sigue aumentando en presencia de mayores concentraciones de xilometazolina (100 $\mu\text{g/ml}$, línea de puntos y rayas) y se refuerza adicionalmente por la co-incubación de calcidiol. En la Fig. 3, el eje x muestra la concentración de calcidiol utilizado en ng/ml y el eje y muestra el valor medio respectivo con indicación de la desviación estándar de la inhibición en porcentaje en comparación con el control de TNF-alfa (con $p = 0,0008$ frente al control de LPS; $*p < 0,021$ frente a xilometazolina 10 $\mu\text{g/ml}$ sola; $**p = 0,0117$ frente a xilometazolina 10 $\mu\text{g/ml}$).

20 Por tanto, a partir de la Fig. 3 es evidente que la producción de TNF-alfa estimulada con LPS en monocitos humanos también se inhibe significativamente por la incubación con calcidiol en concentraciones crecientes. La co-incubación de calcidiol con una concentración inferior a la terapéutica de xilometazolina (10 $\mu\text{g/ml}$) conduce además a un aumento significativo de la concentración de TNF-alfa en comparación con el control y calcidiol solo. La concentración de TNF-alfa sigue aumentando además en una co-incubación de calcidiol y a alta concentración de xilometazolina (100 $\mu\text{g/ml}$).

30 Por tanto, las investigaciones realizadas según la invención muestran completamente sorprendentemente que tanto el calcidiol como también el calcitriol después de la co-incubación pueden aumentar en monocitos humanos el efecto inhibidor de la inflamación de la xilometazolina sobre la inhibición de TNF-alfa investigada hasta el 300 %, referido a la estimulación inducida con LPS de la producción de TNF-alfa. Basándose en los resultados correspondientes se comprueba que las combinaciones investigadas de vitamina D con xilometazolina refuerzan sinérgicamente la acción inhibidora de la inflamación y en consecuencia también la acción descongestionante de la mucosa de la xilometazolina.

35 Con respecto a la relación dosis/acción investigada de la xilometazolina sobre la producción de TNF-alfa, la adición de calcidiol y calcitriol conduce a una intensificación de la acción inhibidora de la inflamación de xilometazolina de aproximadamente el 500 %, referido al efecto provocado exclusivamente por la xilometazolina, lo que significa que una dosis de xilometazolina reducida aproximadamente 5 veces en presencia de vitamina D provoca un efecto inhibidor de la inflamación comparable. Este aspecto según la invención explica que, especialmente en estados carenciales de vitamina D, existe una elevada necesidad de inhibición de la inflamación, que, en el caso de reducción de la acción inducida por la terapia adicional no con alfa-1-simpaticomiméticos, verdaderamente no puede tratarse exactamente eficazmente.

45 Por tanto, en el contexto de la presente invención puede obviarse satisfactoriamente un problema frecuente del estado de la técnica: los efectos de adaptación anteriormente ya mencionados o formaciones de resistencia y, por tanto, también las pérdidas de acción, hacen generalmente necesarias bajas dosificaciones en la utilización de anticongestivos, especialmente alfa-simpaticomiméticos, que no siempre tienen la capacidad de acción necesaria para mejorar la congestión nasal. Además, con las bajas dosificaciones habituales solo se logra una acción antiinflamatoria insuficiente. En total, por tanto, las composiciones del estado de la técnica solo son adecuadas temporalmente limitadas para la terapia de la mucosa nasal sintomática primaria, es decir, congestiva. Por estos motivos, los distintos preparados autorizados no son adecuados como agentes terapéuticos inhibidores de la inflamación, especialmente no para la terapia de rinitis alérgica. Los resultados encontrados sorprendentemente en el contexto de la presente invención representan una base, especialmente para una terapia a largo plazo, de la vitamina D en combinación con un principio activo de la clase de los alfa-1-simpaticomiméticos, especialmente xilometazolina y/o oximetazolina, para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias superiores agudas y alérgicas, especialmente también de rinitis alérgica. A este respecto, también puede tomarse en consideración la utilización de aditivos, como dexpanenol, para mejorar todavía más la acción. Especialmente, en el contexto de la presente invención también puede proporcionarse una terapia de sustitución de esteroides local o reducirse la necesidad de esteroides en forma de spray o por un aparato de respiración nasal (Pariboy).

60 Adicionalmente, la acción de tipo esteroidea encontrada en el contexto de la presente invención de las combinaciones propuestas, especialmente de calcidiol y/o calcitriol, especialmente calcitriol, en combinación con un alfa-1-simpaticomimético, también es adecuada para tratar pansinusitis polipoidea recurrente crónica.

65

c) Vitamina D para intensificar la acción de corticosteroides

Especialmente, en el contexto de la presente invención se investigó la acción inhibitoria de la inflamación directa de la vitamina D en monocitos aislados que expresan el receptor de la vitamina D (Fig. 1).

A continuación se investigó la acción inhibitoria de la inflamación de una combinación basada en vitamina D, especialmente calcitriol, y budesonida. Para esto se determinó en monocitos humanos el efecto inhibitorio del calcitriol y la budesonida tanto solos como también en combinación sobre la producción estimulada con LPS de TNF-alfa. Los resultados correspondientemente obtenidos pueden extraerse de la siguiente Tabla 1.

Tabla 1: Efecto de la budesonida (Bud.) y calcitriol (Vit. D) sobre la producción estimulada con LPS de TNF-alfa en monocitos humanos

Conc.	n	TNF-alfa monocitos (pg/10 ⁵)	Comparación con el control (%)	Valor de p
Sin estimulación	8	756,1 ± 192	-	-
10 µg/ml de LPS	8	889,1 ± 52	-	-
Calcitriol solo				
1 ng/ml	8	712 ± 31	-20,0	0,0117
10 ng/ml	8	687,5 ± 33	-22,7	0,0008
30 ng/ml	8	588,8 ± 14	-33,8	0,0008
50 ng/ml	8	605,6 ± 21	-31,9	0,0008
Budesonida sola				
10 ⁻¹⁰ moles	8	606,4 ± 110	-31,8	0,0460
10 ⁻⁹ moles	8	412,2 ± 22	-53,6	0,0008
Budesonida en combinación con calcitriol				
Bud. 10 ⁻¹⁰ moles y Vit. D 1 ng/ml	8	439,4 ± 53	-50,6	0,0008
Bud. 10 ⁻¹⁰ moles y Vit. D 10 ng/ml	8	430,0 ± 73	-51,6	0,0008
Bud. 10 ⁻¹⁰ moles y Vit. D 30 ng/ml	8	354,4 ± 57	-60,1	0,0008
Bud. 10 ⁻¹⁰ moles y Vit. D 50 ng/ml	8	333,4 ± 54	-62,5	0,0008
Bud. 10 ⁻⁹ moles y Vit. D 1 ng/ml	8	303,7 ± 12	-65,5	0,0008
Bud. 10 ⁻⁹ moles y Vit. D 10 ng/ml	8	266,8 ± 22	-70,0	0,0008
Bud. 10 ⁻⁹ moles y Vit. D 30 ng/ml	8	223,1 ± 18	-73,8	0,0008
Bud. 10 ⁻⁹ moles y Vit. D 50 ng/ml	8	218,6 ± 27	-75,5	0,0008

Los resultados citados en la Tabla 1 muestran que, basándose sorprendentemente en una combinación de budesonida y calcitriol, puede lograrse en monocitos humanos una inhibición más fuerte de la producción de TNF-alfa que con calcitriol o budesonida respectivamente solos, y concretamente más allá de la acción de las sustancias individuales. Por tanto, en el contexto de la presente invención también se encontró una acción sinérgica entre el corticosteroide inhalativo budesonida y el calcitriol, es decir, un aumento de la acción inhibitoria de la inflamación de budesonida en presencia de concentraciones relevantes de calcitriol. Esto significa que la aplicación del agente terapéutico de combinación según la invención como co-medicación a un esteroide conduce similarmente a una mejora de su eficacia. La Fig. 3 muestra que la producción de TNF-alfa estimulada con LPS se inhibe significativamente por concentraciones crecientes de calcitriol (línea continua). La co-incubación de calcitriol con una menor concentración de budesonida (10⁻¹⁰ mol/l, línea discontinua) conduce a un aumento significativo de la concentración de TNF-alfa en comparación con el control (LPS + budesonida, calcitriol o budesonida solos). Estos efectos inhibitorios siguen aumentando después de la co-incubación de calcitriol con una mayor concentración de budesonida (10⁻⁹ mol/l, línea de puntos y rayas). En la Fig. 3, el eje x muestra la concentración de calcitriol utilizado en ng/ml y el eje y muestra el valor medio respectivo con indicación de la desviación estándar de la inhibición en porcentaje en comparación con el control de TNF-alfa (con p < 0,045 para calcitriol, budesonida, budesonida + calcitriol frente al control de LPS; p < 0,016 para budesonida 10⁻¹⁰ mol/l + calcitriol frente a calcitriol solo; p = 0,0008 para budesonida 10⁻⁹ mol/l + calcitriol frente a calcitriol solo; p < 0,0275 para budesonida 10⁻¹⁰ mol/l + calcitriol frente a budesonida 10⁻¹⁰ mol/l solo; p < 0,0035 para budesonida 10⁻⁹ mol/l + calcitriol frente a budesonida sola).

d) Estudios de aplicación y eficacia

Se trató un grupo de pacientes de 12 probandos de edades entre 21 a 68 con rinitis aguda tanto con una composición no según la invención basada en una solución acuosa de xilometazolina (composición 1), así como con composiciones según la invención basadas, por una parte, en xilometazolina y, por otra parte, en vitamina D (calcidiol) (composición 2) y una composición según la invención basada en una combinación ternaria de xilometazolina, vitamina D (calcidiol) y dexpantenol (composición 3). Las composiciones en cuestión presentaron

xilometazolina en forma de clorhidrato de xilometazolina en una concentración del 0,05 % en peso, referido a la composición. El calcidiol se utilizó en una cantidad del 0,001 % en peso, referido a la composición. Además, se utilizó dexpanthenol en la composición correspondiente en una cantidad o concentración del 2,5 % en peso, referido a la composición.

5 Se trataron respectivamente seis pacientes del grupo de probandos en cuestión con el agente terapéutico de combinación 1 basado en xilometazolina y el agente terapéutico de combinación 2 basado en xilometazolina y vitamina D. A este respecto, se trató respectivamente un lado de la nariz con la solución que solo contenía clorhidrato de xilometazolina no según la invención según el agente terapéutico de combinación 1 y el otro lado de la
10 nariz con el agente terapéutico de combinación según la invención basado en el agente terapéutico de combinación 2 (clorhidrato de xilometazolina más vitamina D). Otras seis personas se trataron correspondientemente con el agente terapéutico de combinación 1, así como con la composición 3 basada en clorhidrato de xilometazolina, vitamina D y dexpanthenol, tratándose también correspondientemente respectivamente un lado de la nariz con el agente terapéutico de combinación no según la invención (es decir, el agente terapéutico de combinación 1) y el otro
15 lado de la nariz con el agente terapéutico de combinación según la invención (agente terapéutico de combinación 3). La investigación de los probandos se realizó mediante rinoscopía.

En el caso de todos los agentes terapéuticos de combinación apareció un efecto vasoconstrictor, debido a la xilometazolina. Es llamativa y sorprendente la observación de que no apareció la irritación provocada por la
20 xilometazolina en la administración de los agentes terapéuticos de combinación según la invención según el Ejemplo 2 y 3, de lo que resultó un mayor cumplimiento de los pacientes. Por el contrario, en el caso del agente terapéutico de combinación no según la invención según el Ejemplo 1 se constataron secados e irritaciones inflamatorias de la mucosa nasal. En el caso de los agentes terapéuticos de combinación según la invención pudo observarse además que el efecto descongestionante de la mucosa se marcó más claramente y además se mantuvo más tiempo, de
25 manera que con respecto a los agentes terapéuticos de combinación según la invención existe una eficacia de la acción claramente mejorada. Con respecto a los agentes terapéuticos de combinación según la invención pudo observarse además una tendencia a la inflamación claramente reducida de la mucosa nasal, de manera que la enfermedad pudo formarse menos fuertemente o reducirse o curarse más rápidamente. El efecto respectivo todavía pudo mejorarse adicionalmente en el caso del agente terapéutico de combinación según la invención basado en la
30 combinación ternaria según el Ejemplo 3.

Los resultados de los experimentos muestran una clara sinergia de la acción, por una parte, del alfa-simpaticomimético xilometazolina y, por otra parte, la vitamina D, pudiendo aumentarse todavía más este efecto sinérgico por la adición adicional de dexpanthenol; los agentes terapéuticos de combinación farmacéuticos según la
35 invención conducen, en el caso de tratamiento de rinitis aguda, a una mejora impresionante, que sobrepasa claramente la dimensión de los principios activos individuales, lo que corrobora el efecto sinérgico.

Resumen:

40 Las investigaciones realizadas en el contexto de la presente invención muestran que la estimulación del receptor de la vitamina D con los agonistas calcitriol y calcidiol posee una acción antiinflamatoria independiente incluso a concentraciones relativamente bajas de vitamina D de 30 ng/ml. Especialmente, el calcitriol o calcidiol en comparación con el control, es decir, de monocitos humanos únicamente estimulados con LPS sin co-incubación de calcitriol o calcidiol, media en una inhibición de la producción estimulada con LPS de TNF-alfa del 30 o del 82 %.

45 A consecuencia de la interacción sinérgica de la vitamina D o sus metabolitos con un alfa-simpaticomimético, en el contexto de la presente invención se proporciona un enfoque de terapia eficaz, especialmente en cuanto al tratamiento de rinitis, que conduce tanto a una reducción de la dosis del simpaticomimético como también a un ciclo de terapia más corto. Además, debido a la interacción de la vitamina D o sus metabolitos con especialmente agentes
50 terapéuticos de referencia inhibidores de la inflamación, como corticosteroides, que se utilizan, por ejemplo, en el contexto de tratamiento de rinitis alérgica, puede proporcionarse un enfoque de terapia claramente mejorado, en cuya base se hace posible una intensificación o aumento de la eficacia de la acción del agente terapéutico administrado en el contexto de la terapia de referencia, lo que se atribuye similarmente a la completamente sorprendentemente inhibición de la inflamación establecida sinérgica cada vez mayor por la utilización especial de
55 vitamina D o sus metabolitos. En total, los conceptos de terapia según la invención hacen posible un tratamiento eficaz de diferentes formas de enfermedades de las vías respiratorias superiores o una gran pluralidad de rinitis.

La presente invención se describe además más detalladamente por los siguientes aspectos:

60 Aspecto 1:

Agonistas de los receptores de la vitamina D (AVD), especialmente 25-OH D₃ (calcidiol) o análogos, para la profilaxis y terapia de inhibición de la inflamación en el caso de enfermedades alérgicas, crónicas, infecciosas, locales exacerbadas y sistémicas, con el objetivo de reducir la necesidad de terapia o intensificar la acción principal de
65 agentes terapéuticos de referencia reconocidos, especialmente independientemente de un estado carencial de vit. D.

Aspecto 2:

5 Agonistas de los receptores de la vitamina D (AVD), especialmente 25-OH D₃ (calcidiol) o análogos, preferiblemente para la terapia profiláctica, local, tópica e inhalativa de enfermedades de las vías respiratorias superiores e inferiores, así como para la terapia local de enfermedades inflamatorias del intestino crónicas, especialmente disueltos en cápsulas solubles en el intestino delgado o en forma de pellas, especialmente independientemente de un estado carencial de vit. D.

Aspecto 3:

10 Agonistas de los receptores de la vitamina D (AVD), especialmente 25-OH D₃ (calcidiol), 1,25-DOH D₃ (calcitriol) o sus análogos, preferiblemente en forma tópica local en el caso de resfriados, enfermedades de las vías respiratorias obstructivas crónicas y/o enfermedades inflamatorias del intestino crónicas para la inactivación o inhibición de la propagación de patógenos infecciosos virales y bacterianos, especialmente con el objetivo de reducir la virulencia, 15 infecciosidad, reacciones inflamatorias persistentes crónicas y, por tanto, la necesidad de terapia de antibióticos, corticosteroides y otros inmunosupresores, independientemente de estados carenciales de vit. D.

Aspecto 4:

20 25-OH D₃ (calcidiol) en combinación con 1,25-DOH D₃ (calcitriol) para intensificar las acciones según el Aspecto 1 a 3 mediante un aumento de la inhibición de la inflamación y un refuerzo de la acción mediante la reducción de la regulación por disminución mediada por 1,25-DOH D₃ del receptor de la vitamina D₃.

Aspecto 5:

25 La vitamina D₃ se utiliza como comprimidos / cápsulas solubles en el intestino delgado (2 veces al día 800 UI a 2.000 UI), para terapia nasal tópica (50 a 100 µg/descarga, 1-2 veces al día) o para inhalación en forma de suspensión o de polvo (250 µg/descarga o 250 a 500 µg/polvo).

Aspecto 6:

30 Uso de 25-OH D₃ y 1,25-DOH D₃ o sus análogos como suplemento junto con 1,8-cineol para el refuerzo mutuo de la acción para la profilaxis y tratamiento de estados carenciales de vitamina D₃ estacional, es decir, invernal típica, especialmente para la mejora de la defensa de la infección y para terapia inhibidora de la inflamación mejorada de 35 las vías respiratorias, con el objetivo de reducir exacerbaciones agudas y crónicas en bronquitis obstructiva crónica, asma y enfermedades inflamatorias crónicas y alérgicas, especialmente también en el caso de rinosinusitis crónica y rinitis alérgica, de las vías respiratorias superiores.

Aspecto 7:

40 Uso de 25-OH D₃ y 1,25-DOH D₃ o análogos para la intensificación sinérgica de la acción antiinfecciosa, antialérgica, inhibidora de la inflamación y antioxidativa de monoterpenos, especialmente de 1,8-cineol (C) y L-mentol en forma de administración peroral, preferiblemente en forma de cápsulas solubles en el intestino delgado (por ejemplo, VD₃ 400 a 600 UI + C 200 a 300 mg).

Aspecto 8:

50 Uso de 25-OH D₃ y 1,25-DOH D₃ o sus análogos para terapia nasal local, inhalativa o sistémica para la profilaxis y terapia de resfriados virales y bacterianos, especialmente también en combinación con 1,8-cineol, vitamina C, vitamina E y ácido acetilsalicílico u otro antiflogístico no esteroideo (del grupo de los AINE) o de paracetamol para el refuerzo de su eficacia con mejora y reducción del progreso de resfriados.

Aspecto 9:

55 Uso de 25-OH D₃ y 1,25-DOH D₃ o sus análogos para la intensificación sinérgica de la acción antiinfecciosa, antialérgica, inhibidora de la inflamación y antioxidativa de terpenos mixtos, especialmente de esencia de menta (por ejemplo, Colpermin®) y terpenos mixtos normalizados (por ejemplo, Gelomyrtol®).

Aspecto 10:

60 Uso de 25-OH D₃ o análogos, como agente terapéutico de combinación, especialmente en forma de un kit como cápsula soluble en el intestino delgado, con un monoterpeno, preferiblemente de 1,8-cineol, una esencia de menta (por ejemplo, Colpermin®) o un terpeno mixto normalizado (por ejemplo, Gelomyrtol®) como co-medición con 65 glucocorticosteroides tópicos nasales para intensificar la terapia de referencia para enfermedades de las vías respiratorias superiores, especialmente de rinitis aguda, alérgica, crónica y recurrente crónica, polipoidea o rinosinusitis.

Aspecto 11:

5 Uso de 25-OH D₃ o análogos, como agente terapéutico de combinación, especialmente en forma de un kit como spray nasal, con glucocorticosteroides tópicos nasales para intensificar la acción de esteroides en el caso de enfermedades de las vías respiratorias superiores, especialmente de rinitis aguda, alérgica, crónica y recurrente crónica, polipoidea o rinosinusitis.

Aspecto 12:

10 Uso de 1,25-DOH D₃, especialmente de 25-OH D₃, o sus análogos como agente terapéutico de combinación, especialmente en forma de un kit como spray, o colirio, con alfa-1-simpaticomiméticos, especialmente xilometazolina, xilometazolina + dexpanterol, dexpanterol, oximetazolina; ácido cromoglicico; nedocromilo; vagolíticos y/o antihistamínicos para terapia local de la nariz, senos paranasales o los ojos, y/o para la mediación o intensificación de acciones descongestionantes, antivirales, antibacterianas y antiinflamatorias, antipolipoideas y antialérgicas.

Aspecto 13:

20 Uso de 1,25-DOH D₃, especialmente de 25-OH D₃, o sus análogos como agente terapéutico de combinación, especialmente en forma de un kit como spray en forma de alfa-1-simpaticomiméticos, especialmente xilometazolina y dexpanterol o dexpanterol solo con una elevación de la proporción de dexpanterol a $\geq 20\%$ con el objetivo de una acción inhibidora de la inflamación suficiente para utilización en caso de rinitis, rinitis alérgica y/o rinosinusitis crónica, dado el caso con poliposis nasal.

25 Aspecto 14:

30 Uso de 1,25-DOH D₃, especialmente de 25-OH D₃, o sus análogos como agente terapéutico de combinación, especialmente en forma de un kit como spray para terapia local de la nariz y senos paranasales con un alfa-1-simpaticomimético, con o sin dexpanterol, o un glucocorticosteroide, para la prevención o reducción de las pérdidas de acción por efectos de adaptación (habitación) con congestión nasal persistente con reducción del flujo.

Aspecto 15:

35 Uso de 1,25-DOH D₃, especialmente de 25-OH D₃, o sus análogos como agente terapéutico de combinación, especialmente en forma de un kit como spray con un alfa-1-simpaticomimético, especialmente xilometazolina, con o sin dexpanterol o oximetazolina, para el tratamiento de obstrucción de las vías respiratorias superiores, así como reacciones inflamatorias profibróticas en el caso de trastornos de la respiración relacionados con el sueño, especialmente del síndrome de apnea del sueño obstructivo y central.

40 Aspecto 16:

45 Uso de 1,25-DOH D₃, especialmente de 25-OH D₃, o sus análogos como agente terapéutico de combinación, especialmente en forma de un kit como cápsula soluble en el intestino delgado, con un monoterpeno, preferiblemente de 1,8-cineol, una esencia de menta (por ejemplo, Colpermin®) o un terpeno mixto normalizado (por ejemplo, Gelomyrtol®) como co-medicación de la terapia de referencia (esteroides nasales tópicos, alfa-1-simpaticomiméticos) para enfermedades de las vías respiratorias superiores (rinitis aguda, alérgica y crónica o rinosinusitis) y como co-medicación para intensificar la terapia de referencia (LABA, ICS, LAMA, LABA+ICS, LABA+LAMA, LABA+ICS+LA-MA) para enfermedades de las vías respiratorias inferiores (asma, EPOC, enfisema pulmonar crónico), especialmente para la inducción y/o refuerzo del efecto permisivo de los esteroides, para reducir el progreso de obstrucción y enfisema, exacerbaciones y la necesidad de esteroides, así como por el humo del tabaco o partículas finas y otras enfermedades de las vías respiratorias asociadas a noxas medioambientales.

Aspecto 17:

55 Uso de 1,25-DOH D₃, especialmente de 25-OH D₃, o sus análogos como agente terapéutico de combinación, especialmente en forma de un kit para terapia adyuvante, con un monoterpeno, preferiblemente 1,8-cineol, glucocorticosteroide sistémico (SCS), una terapia de sustitución intravenosa con alfa-1-anti-tripsina (con vitamina D₃ 10.000 a 15.000 UI / semana) o inmunoglobulinas IgG en caso del síndrome de deficiencia de anticuerpos, así como un inhibidor de la fosfodiesterasa (roflumilast, teofilina) para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias superiores o inferiores (especialmente rinosinusitis crónica, rinitis alérgica, EPOC y/o asma), especialmente con la indicación de intensificar el efecto de la terapia y los objetivos de la terapia de referencia, especialmente para reducir una inducción y/o refuerzo del efecto permisivo de esteroides, el progreso de la obstrucción y enfisema, exacerbaciones y/o la necesidad de esteroides y/o para la profilaxis de enfermedades de las vías respiratorias asociadas al humo del tabaco o partículas finas, así como a otras noxas medioambientales.

65

Aspecto 18:

5 Uso de 1,25-DOH D₃, especialmente de 25-OH D₃, o análogos como agente terapéutico de combinación, especialmente en forma de un kit como comprimidos o cápsula, junto con antagonistas de los receptores de leucotrieno, especialmente montelukast, pranlukast, zafirlukast, inhibidores de la 5-lipoxigenasa, o antialérgicos o antihistamínicos para intensificar las recomendaciones de la terapia de referencia en el caso de enfermedades alérgicas, especialmente de asma alérgica, y/o de rinitis alérgica y conjuntivitis, neurodermitis y de alergias alimentarias.

10 Aspecto 19:

15 Uso de 1,25-DOH D₃, especialmente de 25-OH D₃, o sus análogos como agente terapéutico de combinación, especialmente en forma de un kit para inhalación, junto con ICS, LABA, LAMA, LA-BA+ICS, así como LABA+ICS+LAMA, especialmente con el objetivo de mejorar el efecto de la terapia de referencia tópicamente utilizada para enfermedades de las vías respiratorias inferiores (véase el Aspecto 16).

Aspecto 20:

20 Uso de 1,25-DOH D₃, especialmente de 25-OH D₃, o sus análogos como agente terapéutico de combinación, especialmente en forma de un kit como terapia adyuvante (+ vitamina D₃ 20 a 30.000 UI / 2 semanas), junto con una terapia anti-IgE, especialmente con omalizumab, para la inhibición de la producción de anticuerpos IgE, preferiblemente para la protección de sensibilizaciones alérgicas en el caso de refuerzo simultáneo de la acción en el caso de mejor tolerancia con opción eventual para la reducción de la dosis de las caras terapias con anti-IgE.

25 Aspecto 21:

30 Uso de monoterpenos, especialmente de 1,8-cineol, con o sin 25-OH D₃ o 1,25-DOH D₃, para la compensación de bajos niveles de principio activo de vitamina D₃ o también monoterpenos mediante co-medicación de ambos principios activos como kit para elevar la síntesis endógena de vitamina D o mediante elevación de la dosificación de cápsulas solubles en el intestino delgado (3 x 400 mg) o como inyección intramuscular de liberación prolongada cada 2 a 4 semanas de una combinación de vit. D₃ (30.000/60.000 UI) y 1,8-cineol (5/10 g) para la profilaxis, terapia y retardo del progreso en el caso de enfermedades inflamatorias del intestino graves crónicamente activas, así como para la reducción de exacerbaciones, EPOC grave, especialmente de enfisema pulmonar con o sin insuficiencia respiratoria, asma grave, enfermedades infecciosas graves, reacciones alérgicas, para la inhibición de inflamación y el ahorro de esteroides, osteoporosis, enfermedades cardiovasculares, arteriosclerosis, enfermedades malignas y retraso de los procesos de envejecimiento.

Aspecto 22:

40 Uso según uno de los aspectos anteriores para la inhibición o modulación de procesos del envejecimiento asociados a EPOC e independientes de EPOC, especialmente con el objetivo de reducir la frecuencia y gravedad de la enfermedad y mejorar la esperanza y calidad de vida y retrasar el proceso de envejecimiento global.

Aspecto 23:

45 50 Uso de 1,25-DOH D₃, especialmente de 25-OH D₃, o sus análogos como agente terapéutico de combinación, especialmente en forma de un kit como cápsula soluble en el intestino delgado con un monoterpeno, preferiblemente de 1,8-cineol, o un aceite mixto esencial para el tratamiento de obstrucciones de las vías respiratorias superiores, así como reacciones inflamatorias profibróticas en el caso de trastornos de la respiración relacionados con el sueño, especialmente del síndrome de apnea del sueño obstructivo y central.

Aspecto 24:

55 60 Uso de 1,25-DOH D₃, especialmente de 25-OH D₃, o sus análogos como agente terapéutico de combinación, especialmente en forma de un kit como cápsula soluble en el intestino delgado, junto con un glucocorticosteroide, especialmente budesonida (vitamina D₃ + budesonida), y un inhibidor de citocinas o agonistas de receptores u otros agentes biológicos para intensificar la terapia de referencia de enfermedades inflamatorias del intestino (EII) crónicas con afecto del intestino delgado y grueso, especialmente de enfermedad de Crohn (EC) y colitis ulcerosa (CU), enfermedades autoinmunitarias hepáticas, como en el caso de cirrosis biliar primaria, para la profilaxis y elevación de la acción de esteroides en EII.

Aspecto 25:

65 Uso de 1,25-DOH D₃, especialmente de 25-OH D₃, o análogos como agente terapéutico de combinación, especialmente en forma de un kit como cápsula soluble en el intestino delgado, junto con un monoterpeno, preferiblemente de 1,8-cineol (vitamina D₃ + 1,8-cineol), una esencia de menta, especialmente Colpermin® (vitamina

D₃ + Colpermin[®]), o un aceite mixto normalizado (por ejemplo, vitamina D₃ + Gelomyrtol[®]) para intensificar la terapia de referencia de enfermedades inflamatorias del intestino (EII) crónicas, incluido el síndrome del intestino irritable (SII), enfermedad de Crohn (EC) y colitis ulcerosa (CU) para la profilaxis, mantenimiento de la remisión o profilaxis de la exacerbación y elevación de la inhibición de la inflamación en niños de menos de 14 años y adultos.

- 5 Aspecto 26:
- 10 Profilaxis de enfermedades inflamatorias del intestino crónicas por agentes antioxidantes, especialmente una combinación de vitamina D₃, vitamina C y/o vitamina E con o bien esencias de menta (por ejemplo, Colpermin[®]), monoterpenos (1,8-cineol, L-mentol) o bien budesonida en cápsulas solubles en el intestino delgado y en forma de aditivos alimentarios.

- Aspecto 27:
- 15 Uso de 1,25-DOH D₃, especialmente de 25-OH D₃, o sus análogos como agente terapéutico de combinación, especialmente en forma de un kit como cápsula soluble en el intestino delgado, junto con budesonida u otros glucocorticosteroides, monoterpenos, especialmente de 1,8-cineol, terpenos mixtos o normalizados, especialmente de Colpermin[®] y Gelomyrtol[®], para el refuerzo local, sistémico y sinérgico de la terapia de referencia de las enfermedades intestinales mencionadas bajo el Aspecto 24 centrándose especialmente en la superioridad clínica
- 20 mediante la reducción del aumento de recurrencias agudas, infecciosas, alérgicas o crónicamente inducidas con mejora de la refracción de la terapia debido a un nuevo enfoque causal para el tratamiento combinado de inflamación local y sistémica en EII.

REIVINDICACIONES

1. Agente terapéutico de combinación para su uso en el tratamiento tópico profiláctico y/o terapéutico de enfermedades inflamatorias de la nariz y/o de los senos paranasales, seleccionadas de rinitis, rinosinusitis y sinusitis, en donde el agente terapéutico de combinación puede administrarse y/o se administra intranasalmente y en donde el agente terapéutico de combinación, en cantidades farmacéuticamente activas en cada caso, comprende:
- (a) al menos un agonista de los receptores de la vitamina D (AVD) en una cantidad en el intervalo del 0,0005 % en peso al 1,5% en peso, referido al agente terapéutico de combinación, y
- (b) al menos un vasoconstrictor en forma de un alfa-simpaticomimético o sus sales fisiológicamente inocuas en una cantidad en el intervalo del 0,001 % en peso al 2 % en peso, referido al agente terapéutico de combinación.
2. Agente terapéutico de combinación para su uso según la reivindicación 1, en el que (a) el agonista de los receptores de la vitamina D (AVD) se selecciona del grupo de compuestos del grupo de la vitamina D, especialmente vitamina D₃ (colecalfiferol) y/o vitamina D₂ (ergocalciferol), preferiblemente vitamina D₃ (colecalfiferol), y/o en el que (a) el agonista de los receptores de la vitamina D (AVD) es 25-hidroxi-vitamina D₃ (calcidiol) y/o en donde el agente terapéutico de combinación contiene (a) el agonista de los receptores de la vitamina D (AVD), especialmente 25-hidroxi-vitamina D₃ (calcidiol) y/o 1,25-dihidroxi-vitamina D₃ (calcitriol), en una cantidad en el intervalo del 0,001 % en peso al 1,25 % en peso, preferiblemente en el intervalo del 0,005 % en peso al 1 % en peso, preferiblemente en el intervalo del 0,01 % en peso al 0,5 % en peso, con especial preferencia en el intervalo del 0,02 % en peso al 0,3 % en peso, de manera muy especialmente preferida en el intervalo del 0,03 % en peso al 0,15% en peso, referido al agente terapéutico de combinación.
3. Agente terapéutico de combinación para su uso según las reivindicaciones 1 o 2, en el que (b) el vasoconstrictor es un alfa-simpaticomimético basado en imidazolina y/o en el que el agente terapéutico de combinación contiene (b) un vasoconstrictor en una cantidad en el intervalo del 0,005 % en peso al 1,5 % en peso, preferiblemente en el intervalo del 0,01 % en peso al 1,2 % en peso, preferiblemente en el intervalo del 0,02 % en peso al 1,0 % en peso, con especial preferencia en el intervalo del 0,03 % en peso al 0,5 % en peso, de manera muy especialmente preferida en el intervalo del 0,04 % en peso al 0,2% en peso, referido al agente terapéutico de combinación.
4. Agente terapéutico de combinación para su uso según una de las reivindicaciones anteriores, en el que el agente terapéutico de combinación contiene (c) pantotenol (dexpantenol) o sus ésteres inocuos fisiológicos y/o ácido pantoténico o sus sales fisiológicamente inocuas, preferiblemente pantotenol (dexpantenol) o sus ésteres inocuos fisiológicos, preferiblemente pantotenol (dexpantenol), y/o en el que el agente terapéutico de combinación contiene (c) pantotenol (dexpantenol) o sus ésteres fisiológicamente inocuos y/o ácido pantoténico o sus sales fisiológicamente inocuas en una cantidad en el intervalo del 0,01% en peso al 20 % en peso, especialmente en el intervalo del 0,1 % en peso al 15 % en peso, preferiblemente en el intervalo del 0,5% en peso al 10 % en peso, preferiblemente en el intervalo del 1 % en peso al 7 % en peso, con especial preferencia en el intervalo del 2 % en peso al 6 % en peso, de manera muy especialmente preferida en el intervalo del 3 % en peso al 6% en peso, referido al agente terapéutico de combinación.
5. Agente terapéutico de combinación para su uso según una de las reivindicaciones anteriores, en el que el agente terapéutico de combinación contiene (f) al menos otro componente y/o principio activo farmacológicamente activos, especialmente en el que (f) el otro componente y/o principio activo farmacológicamente activos es un antialérgico, especialmente antihistamínico y/o estabilizante de mastocitos, especialmente en el que el antialérgico se selecciona del grupo de azelastina, levocabastina, ácido cromoglicólico y nedocromilo, así como mezclas y combinaciones de los compuestos antes mencionados, o especialmente en el que (f) el otro componente y/o principio activo farmacológicamente activos es un corticosteroide especialmente para administración tópica, preferiblemente para administración nasal, especialmente glucocorticosteroide, especialmente en donde el glucocorticosteroide se selecciona del grupo de dexametasona, budesonida, prednisona, prednisolona, betametasona, rimexolona y fluorometolona, así como mezclas y combinaciones de los compuestos antes mencionados.
6. Agente terapéutico de combinación para su uso según la reivindicación 5, en donde el agente terapéutico de combinación contiene (f) otro componente y/o principio activo farmacológicamente activos en una cantidad en el intervalo del 0,001 % en peso al 5 % en peso, especialmente en el intervalo del 0,01 % en peso al 2 % en peso, preferiblemente en el intervalo del 0,1 % en peso al 1% en peso, referido al agente terapéutico de combinación.
7. Agente terapéutico de combinación para su uso según una de las reivindicaciones anteriores, en donde el agente terapéutico de combinación está presente especialmente como composición acuosa y/o en

donde el agente terapéutico de combinación está presente basado en agua y/o formulado en agua, especialmente en forma de una solución acuosa o solubilización y/o emulsión acuosa, o bien en donde el agente terapéutico de combinación está presente como formulación seca, especialmente como polvo, preferiblemente polvo para pulverizar, y/o

5 en donde el agente terapéutico de combinación, especialmente en el caso de la formulación acuosa, presenta un valor de pH en el intervalo de 5,0 a 7,0, especialmente en el intervalo de 5,1 a 6,5, preferiblemente en el intervalo de 5,2 a 6,0.

8. Agente terapéutico de combinación para su uso según una de las reivindicaciones anteriores, en forma de un kit.

10 9. Agente terapéutico de combinación para su uso según una de las reivindicaciones 1 a 8 para el tratamiento tópico profiláctico y/o terapéutico de *Rhinitis acuta*, y/o para el tratamiento tópico profiláctico y/o terapéutico de *Rhinitis acuta*, *Rhinitis allergica*, *Rhinitis atrophicans*, *Rhinitis hyperplastica* o *hypertrophicans*, *Rhinitis mutilans*, *Rhinitis nervosa* o *vasomotorica* o *Rhinitis pseudomembranacea*, preferiblemente *Rhinitis acuta* o *Rhinitis allergica* o

15 para el tratamiento tópico profiláctico y/o terapéutico de rinitis polipoidea, especialmente rinitis crónica y/o recurrente crónica, o

para intensificar la eficacia y/o el aumento de la eficacia y/o la reducción de la dosis de esteroides en el caso de rinitis y/o rinosinusitis aguda, alérgica, crónica y/o recurrente crónica, polipoidea, especialmente en donde el esteroide es un corticosteroide especialmente para administración tópica, preferiblemente para administración nasal, especialmente glucocorticosteroide, preferiblemente seleccionado del grupo de dexametasona, budesonida, prednisona, prednisolona, betametasona, rimexolona y fluorometolona, así como mezclas y combinaciones de los compuestos antes mencionados, y/o especialmente en donde el agente terapéutico de combinación está presente como formulación líquida, especialmente formulación para pulverización, preferiblemente espray nasal.

25 10. Agente terapéutico de combinación para su uso según una de las reivindicaciones 1 a 8 para transmitir el efecto y/o para intensificar la eficacia y/o aumentar la eficacia de principios activos descongestionantes, antivirales, antibacterianos, antiinflamatorios, antipolipoideos y/o antialérgicos, especialmente en donde el agente terapéutico de combinación está presente como formulación líquida, especialmente formulación para pulverización o en gotas, preferiblemente espray nasal.

30 11. Agente terapéutico de combinación para su uso según una de las reivindicaciones 1 a 8 para proporcionar una acción inhibidora de la inflamación para la utilización en rinitis, rinitis alérgica y rinosinusitis crónica, dado el caso en combinación con poliposis nasal, especialmente en donde el agente terapéutico de combinación contiene además dexpanthenol y/o especialmente en el que el agente terapéutico de combinación está presente como formulación líquida, especialmente formulación para pulverización, preferiblemente espray nasal.

40 12. Agente terapéutico de combinación para su uso según una de las reivindicaciones 1 a 8 para la prevención o la reducción de las pérdidas de acción por efectos de adaptación y/o habituación, especialmente con congestión nasal persistente y/o con reducción del flujo, especialmente en donde el agente terapéutico de combinación contiene al menos un esteroide, preferiblemente corticosteroide para administración tópica, preferiblemente para administración nasal, especialmente glucocorticosteroide, y/o en donde el agente terapéutico de combinación está presente como formulación líquida, especialmente formulación para pulverización, preferiblemente espray nasal.

45 13. Dispositivo de aplicación para la administración intranasal, preferiblemente en forma de un recipiente con unidad de goteo o pulverización, que contiene un agente terapéutico de combinación según una de las reivindicaciones anteriores.

50 14. Dispositivo de aplicación según la reivindicación 13, en donde el dispositivo de aplicación presenta una unidad de pulverización para la aplicación uniforme de la composición en una cantidad por descarga en el intervalo de 20 µl a 300 µl, especialmente en el intervalo de 30 µl a 200 µl, preferiblemente en el intervalo de 40 a 100 µl, o

55 en donde el dispositivo de aplicación presenta una unidad de goteo para la aplicación uniforme de la composición en una cantidad por gota en el intervalo de 10 µl a 200 µl, especialmente en el intervalo de 20 µl a 150 µl, preferiblemente en el intervalo de 15 µl a 100 µl.

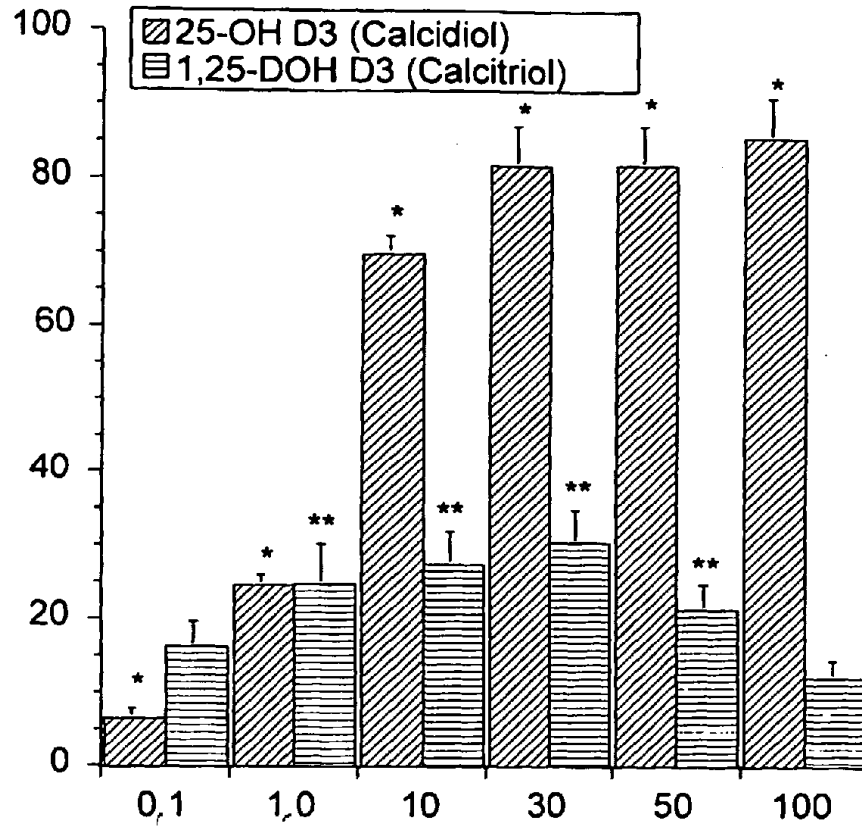


Fig. 1

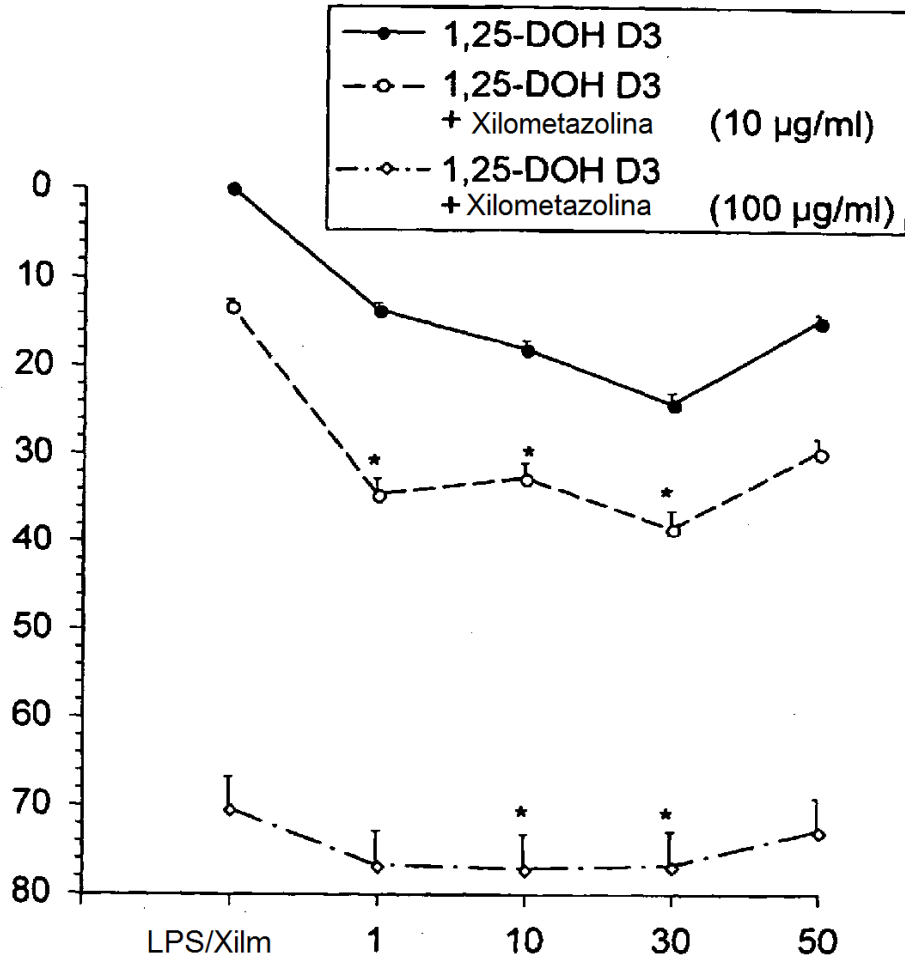


Fig. 2

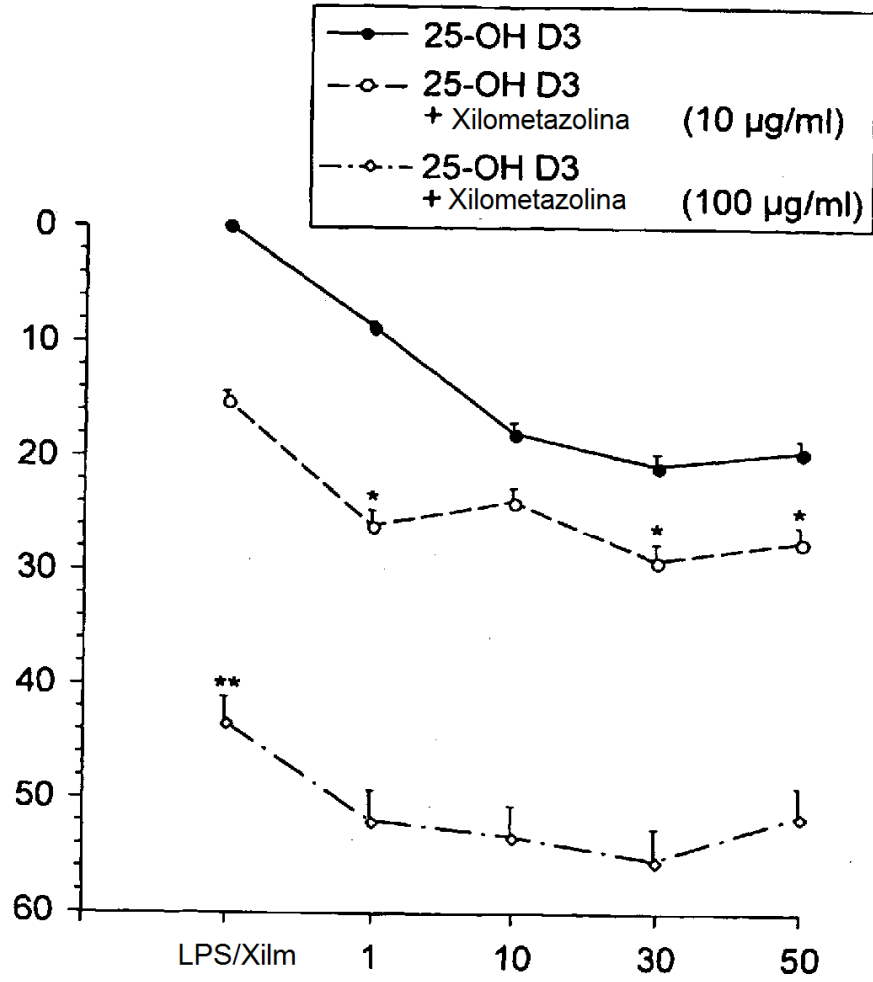


Fig. 3

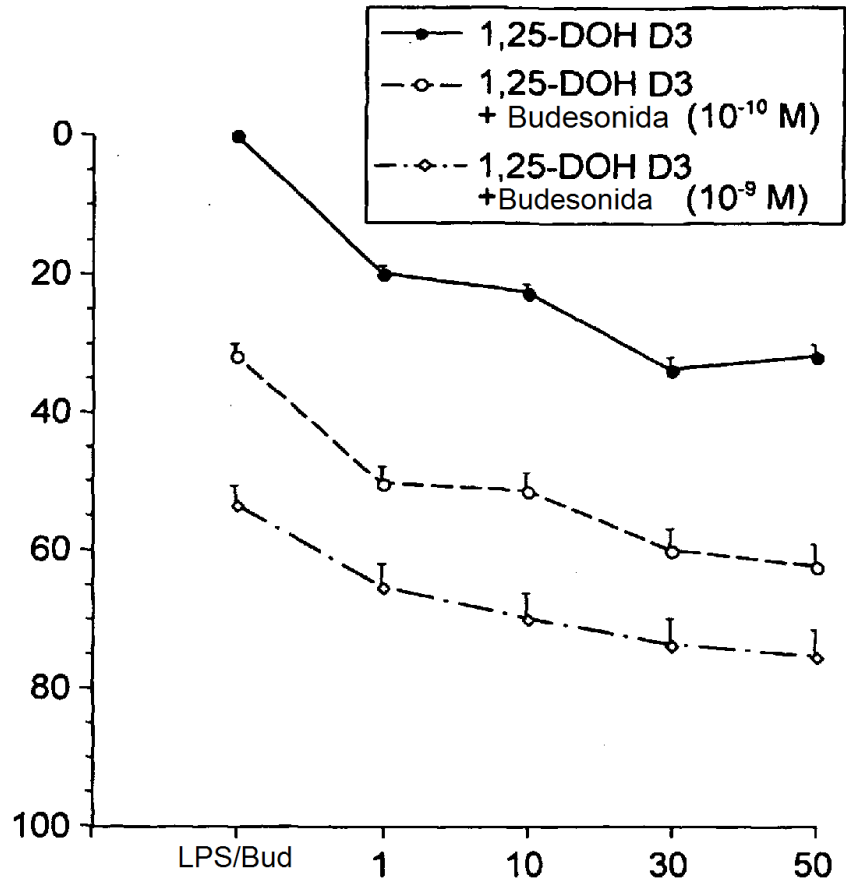


Fig. 4