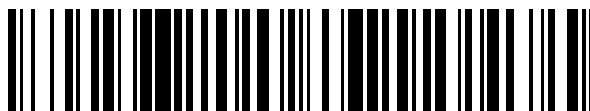


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 556 336**

51 Int. Cl.:

A61K 38/00 (2006.01)

A61K 38/22 (2006.01)

A61P 11/02 (2006.01)

A61P 37/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.08.2010** **E 10812022 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.11.2015** **EP 2471546**

54 Título: **Agente terapéutico para la rinitis**

30 Prioridad:

27.08.2009 JP 2009197488

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

15.01.2016

73 Titular/es:

ENDO, KYOKO (33.3%)
2-26, Kamisugi 6-chome, Aoba-ku
Sendai-shi, Miyagi 9800011, JP;
IGISU CO., LTD. (33.3%) y
ENDO, YORI (33.3%)

72 Inventor/es:

ENDO, KYOKO

74 Agente/Representante:

PONTI SALES, Adelaida

ES 2 556 336 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 para la rinitis.

5 [Campo técnico]

[0001] La presente invención se refiere a una preparación terapéutica que comprende el péptido natriurético de tipo C (CNP) o el péptido natriurético de tipo B (BNP) como principio activo para uso en el tratamiento de la rinitis.

10 [Técnica anterior]

1. Rinitis

15 [0002] La rinitis se refiere a lo que se conoce como una inflamación de la denominada membrana mucosa nasal y, desde el punto de vista histopatológico, es una inflamación exudativa, que a menudo se presenta como una inflamación piógena y una inflamación alérgica. En cualquier caso, es caracterizada por la exudación de componentes líquidos de los vasos sanguíneos, edema, exudados celulares y secreción excesiva.

20 [0003] La rinitis incluye diversos tipos como rinitis aguda (denominada resfriado nasal), rinitis crónica y rinitis alérgica, dependiendo de la causa y los síntomas; normalmente, se clasifica en cuatro tipos dependiendo de sus causas y síntomas, a saber, rinitis infecciosa, rinitis no infecciosa por hipersensibilidad, rinitis por irritantes y otras, según se muestra a continuación.

[Tabla 1]

25

1. Infecciosa	(a) Rinitis aguda		
	(b) Rinitis crónica		
2. No infecciosa por hipersensibilidad	(a) Tipo combinado (nariz hipersensible)	(i) Alérgica	Rinitis alérgica perenne
			Rinitis alérgica estacional
		(ii) No alérgica	Rinitis vasomotora (rinitis idiopática)
			Rinitis no alérgica con síndrome eosinofílico
	(b) Tipo rinorrea		Rinitis gustativa
			Rinitis inducida por la inhalación de aire frío
			Rinitis senil
	(c) Tipo congestivo		Rinitis inducida por medicamentos
			Rinitis psicógena
			Rinitis del embarazo
			Rinitis endocrina
			Rinitis inducida por el frío
	(d) Tipo seco		
3. Por irritantes	(a) Rinitis inducida por irritantes físicos		
	(b) Rinitis inducida por irritantes químicos		
	(c) Rinitis inducida por radiación		
4. Otras	(a) Rinitis atrófica		
	(b) Rinitis específica granulomatosa		

[0004] A continuación, se explican estos tipos de rinitis.

30 [0005] La rinitis infecciosa se clasifica en rinitis aguda (el denominado resfriado nasal), que evoluciona en poco tiempo, y la rinitis crónica, que persiste durante largo tiempo. En la rinitis infecciosa también se incluye la sinusitis paranasal crónica infecciosa, que afecta principalmente a las fosas nasales alrededor del seno etmoidal y el meato nasal medio.

35 [0006] Dentro de la rinitis infecciosa, la mayoría de los casos de rinitis aguda se clasifican como resfriado nasal inducido por infecciones principalmente víricas, pero también hay muchos casos de rinitis aguda simple.

40 [0007] Los síntomas de la rinitis aguda vírica (el resfriado) se caracterizan por goteo nasal, nariz tapada y rinorrea posterior, en la que el goteo nasal fluye a la garganta, tos, ligera fiebre y otros. Para aliviar la nariz tapada se usan vasoconstrictores, como preparaciones de gotas nasales de fenilefrina de tipo nebulizable o medicamentos orales de pseudoefedrina. Sin embargo, el uso de tales preparaciones para nebulización debe limitarse a tres o cuatro días. Si se usan durante un periodo más largo, la eficacia del medicamento se reduce y se produce un fenómeno de rebote, en el que las membranas mucosas nasales se congestionan más que antes de su uso. Además, aunque los fármacos antihistamínicos tienen un efecto inhibidor del goteo nasal, también tienen efectos

secundarios, como somnolencia.

[0008] En contraste, los factores que contribuyen a la rinitis aguda simple incluyen sinusitis, tonsilitis y la inflamación de órganos adyacentes como las amígdalas, así como el polvo, el hollín, el tabaco, la contaminación del aire, los cambios extremos de temperatura y la sequedad y la humedad excesivas. Los síntomas se inician con estornudos e incluyen rinorrea excesiva (goteo nasal), obstrucción nasal (nariz tapada) y deterioro del sentido del olfato; se asemejan a los síntomas del resfriado nasal, pero no incluyen síntomas sistémicos como la fiebre. La membrana mucosa nasal se congestiona y se hincha. Normalmente, la enfermedad se cura en diez días, pero ocasionalmente se produce una infección bacteriana que empeora los síntomas y causa fiebre. Una duración prolongada de la enfermedad resulta en sinusitis o rinitis crónica. Para su tratamiento, los pacientes requieren descanso y mantenerse abrigados, a la vez que se toman también medidas de apoyo como el uso de antitérmicos, analgésicos, antitusígenos y antiinflamatorios; si se produce una infección bacteriana se usan antibióticos.

[0009] La rinitis crónica es una rinitis infecciosa de larga duración; cuando los factores que contribuyen a la rinitis aguda no mejoran, la rinitis aguda se convierte en rinitis crónica. Con frecuencia, la rinitis crónica se asocia con la sinusitis crónica. La rinitis crónica tiene tres estados patológicos, denominados respectivamente, rinitis crónica simple, rinitis crónica hipertrófica y rinitis atrófica.

[0010] La rinitis crónica simple es un estado patológico en el que la membrana mucosa de las fosas nasales se hincha de manera crónica debido a una rinitis aguda reiterada. Los síntomas de la rinitis crónica simple son en su mayoría idénticos a los de la rinitis hipertrófica e incluyen obstrucción nasal, rinorrea excesiva, deterioro del sentido del olfato y dolor de cabeza. Sin embargo, difiere de la rinitis crónica hipertrófica en que la hinchazón de la membrana mucosa nasal mejora con vasoconstrictores. Para el tratamiento, lo más importante es la eliminación de los factores contribuyentes; también se lleva a cabo una gestión conservadora, como la administración de fármacos y el uso de antiinflamatorios.

[0011] La rinitis crónica hipertrófica está causada por una intensa inflamación de larga duración. La rinitis crónica hipertrófica es el estado patológico de mayor prevalencia entre las rinitis crónicas y se caracteriza por intensa hinchazón y engrosamiento de la membrana mucosa nasal.

[0012] La rinitis crónica atrófica se refiere a un estado patológico en el que la membrana mucosa de las fosas nasales y los tejidos óseos de la nariz se atrofian, lo que resulta en fosas nasales dilatadas. La nariz se taponan en ambos lados y se secreta un goteo nasal purulento. Las secreciones dentro de la nariz se adhieren a la pared de la fosa nasal a modo de costra, lo que da lugar a mal olor.

[0013] La rinitis no infecciosa por hipersensibilidad es una rinitis en la que la inflamación está causada por que la membrana mucosa de las fosas nasales se ha vuelto hipersensible debido a diátesis y algunas otras razones, de manera que tiene lugar por estímulos distintos de las infecciones víricas y bacterianas.

[0014] Además, la rinitis no infecciosa por hipersensibilidad puede clasificarse en rinitis de tipo combinado (nariz hipersensible), rinitis de tipo rinorrea, rinitis de tipo congestivo y rinitis de tipo seco. Adicionalmente, la rinitis de tipo combinado (nariz hipersensible) se clasifica posteriormente en rinitis alérgica y rinitis no alérgica. Asimismo, la rinitis alérgica puede clasificarse, desde el punto de vista del momento de aparición favorecido, en rinitis alérgica perenne y rinitis alérgica estacional, y la rinitis no alérgica puede clasificarse en rinitis vasomotora (rinitis idiopática) y rinitis no alérgica con síndrome eosinofílico. Además, la rinitis de tipo rinorrea puede clasificarse en rinitis gustativa, rinitis inducida por inhalación de aire frío y rinitis senil; y la rinitis de tipo congestivo puede clasificarse en rinitis inducida por fármacos, rinitis psicógena, rinitis del embarazo y rinitis inducida por el frío.

[0015] La rinitis de tipo combinado (nariz hipersensible) combina habitualmente algunos de los síntomas, incluidos estornudos, rinorrea acuosa y obstrucción nasal (nariz tapada); por ejemplo, estornudos con rinorrea acuosa, estornudos con rinorrea acuosa y obstrucción nasal.

[0016] Entre las rinitis de tipo combinado (nariz hipersensible), la rinitis alérgica está inducida por la respuesta inmunitaria del cuerpo contra sustancias causantes en el entorno externo. Las sustancias causantes de la rinitis alérgica incluyen generalmente polvo, ácaros del polvo doméstico, hongos, polen, gramíneas, árboles y animales. Más específicamente, la rinitis alérgica es una enfermedad alérgica de tipo I de la membrana mucosa nasal y se caracteriza, en principio, por estornudos paroxísticos reiterados, rinorrea acuosa y obstrucción nasal. Dado que la rinitis alérgica es una enfermedad alérgica de tipo I, a menudo, los pacientes tienen una predisposición alérgica (antecedentes personales, complicaciones y antecedentes familiares de alergia) y se caracterizan por un aumento del nivel sérico de anticuerpos IgE específicos, un aumento de los mastocitos locales, así como de los eosinófilos locales y sanguíneos y por el aumento de la sensibilidad inespecífica de la membrana mucosa.

[0017] Entre las rinitis alérgicas, la rinitis alérgica perenne está causada fundamentalmente por el polvo doméstico y los ácaros del polvo doméstico y la rinitis alérgica estacional está causada fundamentalmente por el polen.

[0018] Entre las rinitis no alérgicas, la rinitis vasomotora (rinitis idiopática) es un tipo de rinitis crónica con algunos síntomas similares a los de la rinitis alérgica general, es decir, obstrucción nasal (nariz tapada), estornudos y rinorrea acuosa (goteo nasal), pero sin mostrar antígenos aparentes. Además del goteo nasal, los síntomas incluyen la hinchazón de la membrana mucosa con diversos colores desde rojo hasta violeta. Algunas veces se observa una ligera inflamación en los senos paranasales. Para el tratamiento se usan fármacos antihistamínicos y antialérgicos.

[0019] Entre las rinitis no alérgicas, la rinitis no alérgica con síndrome eosinofílico se refiere a una enfermedad en la que los resultados de la prueba de alergia son negativos, pero la cantidad de eosinófilos aumenta en cierta medida solo en el goteo nasal.

[0020] La rinitis no infecciosa por hipersensibilidad de tipo rinorrea se caracteriza por rinorrea y hay tres tipos: rinitis gustativa, rinitis inducida por la inhalación de aire frío y rinitis senil. La rinitis gustativa se produce frecuentemente al comer alimentos muy irritantes o muy calientes. La rinitis inducida por la inhalación de aire frío es una rinorrea inducida por la inhalación de aire frío, lo que se conoce como la nariz del esquiador. La rinitis senil también se caracteriza por rinorrea acuosa, pero su causa es desconocida.

[0021] Entre las rinitis no infecciosas por hipersensibilidad, la rinitis congestiva se caracteriza por la obstrucción nasal como síntoma predominante y se clasifica posteriormente en rinitis inducida por fármacos, rinitis psicógena, rinitis del embarazo, rinitis endocrina y rinitis inducida por el frío. Todos estos tipos de rinitis se caracterizan por la congestión de la membrana mucosa y a menudo se observa una nariz tapada.

[0022] Entre estas, la rinitis inducida por fármacos se caracteriza por una nariz tapada como síntoma predominante, lo que se ha descrito como posiblemente inducido como efecto secundario de la administración continua a largo plazo de fármacos tales como fármacos antihipertensores simpaticolíticos, fármacos antihipertensores vasodilatadores, fármacos antihipertensores β -estimulantes, broncodilatadores, antidepresivos y píldoras anticonceptivas. Sin embargo, la causa más frecuente observada es el abuso de preparaciones de gotas nasales vasoconstrictoras contra la obstrucción nasal. La rinitis psicógena se observa con estrés crónico, depresión y neurosis y se caracteriza por obstrucción nasal. La rinitis del embarazo se presenta en el segundo trimestre del embarazo o más tarde y su aparición se considera especialmente asociada a la acción de las hormonas femeninas, especialmente estrógeno, sobre los vasos sanguíneos de las membranas mucosas nasales y sobre los receptores autonómicos. La rinitis endocrina se conoce asociada a una disminución de la actividad tiroidea. Pero el número de casos es escaso. La rinitis inducida por el frío se considera inducida por una vasodilatación refleja en la mucosa nasal a través de la estimulación del cuerpo por el frío, en particular, de las manos y los pies.

[0023] Entre las rinitis no infecciosas por hipersensibilidad, se considera que la rinitis de tipo seco (nariz seca) se induce de la manera siguiente: cuando la humedad de una habitación desciende hasta el 20 % o menos debido al aire seco y la calefacción en invierno, se producen síntomas tales como una membrana mucosa seca, la formación de costras y hemorragias nasales y la hipersensibilidad a la irritación aumenta a causa de la desecación de la capa mucosa, lo que conduce a las sensaciones de sequedad y obstrucción nasal.

[0024] La rinitis por irritantes está causada a menudo por el ambiente del puesto de trabajo y se clasifica de acuerdo con la causa en rinitis inducida por irritantes físicos, rinitis inducida por irritantes químicos y rinitis inducida por radiación. Tales rinitis inducidas por irritantes físicos y rinitis inducidas por irritantes químicos se producen por irritación aguda o crónica, física o química de las membranas mucosas. A veces, la radiación de las membranas mucosas causa inflamación, lo que se denomina rinitis inducida por radiación.

[0025] Otros tipos de rinitis incluyen la rinitis atrófica y la rinitis específica granulomatosa. Como síntomas de la rinitis atrófica (ocena), la membrana mucosa nasal adelgaza y se endurece y las fosas nasales se dilatan para inducir sequedad; sin embargo, actualmente este tipo de rinitis es rara en Japón. La rinitis específica granulomatosa es una rinitis asociada con el granuloma e incluye rinitis específicas (tuberculosis, sífilis, etc.), sarcoidosis y granulomatosis de Wegener; sin embargo, el número de casos es extremadamente pequeño.

[0026] En cualquier caso, la rinitis es un estado de la membrana mucosa nasal que se hincha por inflamación, caracterizado por síntomas tales como el goteo nasal y la nariz tapada, que trastorna la vida diaria de los pacientes que experimentan dificultades para respirar; por lo tanto, la rinitis es una enfermedad problemática.

2. Tratamiento de la rinitis

[0027] En el tratamiento de la rinitis, en particular de la rinitis alérgica, los procedimientos se seleccionan generalmente a partir de la combinación del nivel de intensidad y el tipo de la enfermedad. La selección no está estandarizada pero, de acuerdo con la publicación "Guidelines for medical care of nasal allergies", edición de 2009 (editada por el Comité para la creación de directrices para la atención médica de alergias nasales), los procedimientos de tratamiento son los siguientes.

[0028] Para casos leves, la primera elección deben ser fármacos antihistamínicos de la segunda generación o

inhibidores que liberan mediadores químicos. Si no se observan efectos secundarios tales como somnolencia o sequedad de boca, pueden administrarse fármacos antihistamínicos de la primera generación que son de acción rápida.

5 **[0029]** En casos moderados, para el tipo estornudos/rinorrea, se selecciona uno de los siguientes:

(1) fármacos antihistamínicos de la segunda generación,

(2) inhibidores que liberan mediadores químicos o

10

(3) nebulizadores nasales con esteroides,

y en caso necesario, se combina (1) o (2) con (3).

15 **[0030]** En casos moderados, para el tipo obstrucción nasal o el tipo mixto con casos de obstrucción nasal especialmente intensa, se selecciona uno de los siguientes:

(1) fármacos antileucotrienos,

20 (2) fármacos antiprostaglandina D2 / antitromboxano A2 o

(3) nebulizadores nasales con esteroides,

y en caso necesario, se combina (1) o (2) con (3).

25

[0031] En casos intensos, cuando los estornudos y la rinorrea son especialmente intensos, se combina un fármaco antihistamínico de la segunda generación con un nebulizador nasal con esteroides. Mientras tanto, en los casos intensos de tipo obstrucción nasal o de tipo mixto en los que la obstrucción nasal es especialmente intensa, se combina un fármaco antileucotrieno o un fármaco o un fármaco antiprostaglandina D2 / antitromboxano A2 con un nebulizador nasal con esteroides.

30

[0032] En cualquier caso, se necesita intentar eliminar y evitar los antígenos; si es posible un tratamiento secuencial, una elección es la administración de una inmunoterapia específica, con la que puede esperarse una remisión a largo plazo. En los casos de defectos morfológicos aparentes como una desviación del tabique nasal o en los casos en que los efectos del tratamiento farmacológico de la obstrucción nasal son insuficientes, una opción es el tratamiento quirúrgico. Se ha descrito la eficacia de pulverizadores nasales antihistamínicos, pero se considera inferior a la de los nebulizadores nasales con esteroides.

35

[0033] Según se describe anteriormente, los tratamientos representativos de la rinitis alérgica incluyen eliminar y evitar los alérgenos, el tratamiento farmacológico, la inmunoterapia específica y el tratamiento quirúrgico; los fármacos usados en el tratamiento farmacológico pueden clasificarse en los grupos de fármacos siguientes a partir de su mecanismo de acción: esteroides, antagonistas de receptores de histamina, inhibidores que liberan mediadores químicos, antagonistas del receptor de tromboxano A2, inhibidores de la síntesis de tromboxano A2, antagonistas de leucotrienos e inhibidores de la citocina Th2.

45

[0034] Entre estos, algunos ejemplos de esteroides incluyen beclometasona (marca comercial: Beconase, Aldecin, Rhinocort, Salcoat), fluticasona (marca comercial: Flixonase), etc. Algunos ejemplos de antagonistas de receptores de histamina incluyen ketotifeno (marca comercial: Zaditen), mequitazina (marca comercial: Zesulan), fexofenadina (marca comercial: Allegra), ebastina (marca comercial: Ebastel), bepotastina (marca comercial: Talion), olopatadina (marca comercial: Allelock), loratadina (marca comercial: Claritin), etc. Algunos ejemplos de inhibidores que liberan mediadores químicos incluyen cromolina (marca comercial: Intal) y tranilast (marca comercial: Rizaben), etc. Algunos ejemplos de antagonistas de receptores de tromboxano A2 incluyen seratrodast (marca comercial: Bronica) y ramatroban (marca comercial: Bynas), etc. Algunos ejemplos de inhibidores de la síntesis de tromboxano A2 incluyen ozagrel (marca comercial: Domenan o marca comercial: Vega), etc. Algunos ejemplos de antagonistas de leucotrienos incluyen montelukast (marca comercial: Singulair, Kipres) y pranlukast (marca comercial: Onon), etc. Algunos ejemplos de inhibidores de la citocina Th2 incluyen suplatast (marca comercial: IPD), etc.

55

[0035] Por lo tanto, aunque existe una serie de fármacos utilizables como preparaciones terapéuticas para la rinitis alérgica, para los casos moderados se usan frecuentemente esteroides o antagonistas de receptores de histamina y para los casos intensos se usa una combinación de esteroides y antagonistas de receptores de histamina.

60

[0036] Mientras tanto, los nebulizadores nasales con esteroides provocan algunos efectos secundarios locales como irritación nasal, sequedad, sensación de escozor en la nariz y hemorragias nasales. Adicionalmente, cuando los esteroides se usan durante largo tiempo, debe tenerse cuidado de evitar la dificultad de la retirada de los esteroides y prestar atención a las complicaciones infecciosas. Existe un número considerable de casos de rinitis

65

que muestran resistencia al tratamiento con esteroides. Además, los nebulizadores nasales con esteroides no tienen una eficacia de larga duración y, en el caso de los pacientes adultos, se necesita usarlos aproximadamente cuatro veces al día. Por consiguiente, muchos pacientes no se deciden a usar los nebulizadores nasales con esteroides y existe una publicación que expone que más de la mitad de los pacientes no toman los medicamentos de acuerdo con su prescripción.

[0037] Además, aunque los medicamentos antihistamínicos inhiben las reacciones alérgicas y sus síntomas, presentan la desventaja de que causan sequedad en la membrana mucosa nasal y somnolencia. Además, aunque la inyección de alérgenos (tratamiento de hiposensibilización) conduce a una tolerancia inmunitaria a largo plazo frente a una sustancia causante específica, se requieren desde varios meses a varios años para la manifestación de efectos suficientes.

[0038] En estas circunstancias, se ha aguardado el desarrollo de una nueva preparación terapéutica para la rinitis que no solamente sea eficaz y segura para los pacientes con rinitis, en particular los pacientes con rinitis alérgica, sino que también tenga menos efectos secundarios locales sin complicaciones infecciosas. Asimismo, se ha aguardado el desarrollo de una preparación terapéutica para la rinitis que también sea eficaz para pacientes con casos intensos que muestran resistencia al tratamiento con esteroides.

3. Péptidos natriuréticos

[0039] Se conocen tres familias de péptidos natriuréticos (NP) denominados péptido natriurético auricular (ANP), péptido natriurético de tipo B (BNP) y péptido natriurético de tipo C (CNP); los bien conocidos miembros de estas familias están compuestos por 28, 32 y 22 restos aminoácídicos, respectivamente.

(1) ANP y BNP:

[0040] ANP y BNP se sintetizan fundamentalmente en las aurículas y los ventrículos, respectivamente, y se liberan desde el corazón a todo el cuerpo. Se piensa que prácticamente el 100 % de los péptidos ANP y BNP circulantes en la sangre se originan en el corazón. Se ha descrito que estos ANP y BNP están fuertemente implicados en numerosas enfermedades como hipertensión, cardiomegalia, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, cardiopatía valvular, arritmia cardíaca e hipertensión pulmonar.

[0041] El ANP humano es un péptido producido y liberado por los cardiomiocitos auriculares y está compuesto por 28 aminoácidos, de los cuales la cisteína 7 y la cisteína 23 están unidas por un puente disulfuro para formar una estructura de anillo. Se ha demostrado que ANP tiene efectos diuréticos en los riñones y que relaja/dilata las células del músculo liso vascular en los vasos sanguíneos. Por su parte, BNP es un péptido producido y liberado por las células ventriculares y está compuesto por 32 aminoácidos, de los que la cisteína 10 y la cisteína 26 están unidas por un puente disulfuro para formar una estructura de anillo. BNP también presenta ambos efectos diurético y vasodilatador. BNP se aisló e identificó originalmente en el cerebro porcino en Japón en 1988 y también se denomina péptido natriurético cerebral.

[0042] Tanto ANP como BNP se unen al receptor NPR-A (también denominado GC-A) que tiene un dominio de guanilato-ciclasa y ejercen sus efectos, según se expone anteriormente, mediante estimulación de la producción de GMPc. De hecho, la secreción de ANP se estimula en respuesta a un aumento de la presión auricular por su distensión en la insuficiencia cardíaca congestiva, etc. y, a través de su acción según se expone anteriormente, ANP alivia los síntomas de la insuficiencia cardíaca congestiva, etc. Igualmente, la liberación de BNP se estimula durante ciertas enfermedades como el infarto de miocardio y BNP, a través de su acción según se describe anteriormente, alivia los síntomas asociados con el infarto de miocardio, etc. (véase la referencia no de patente 1). Aunque la mayor parte del BNP circulante procede de los ventrículos, las aurículas liberan algo de BNP. En la insuficiencia cardíaca, el nivel de expresión de ambos ANP y BNP aumenta hasta más de 100 veces más del nivel normal, pero se ha descrito que el aumento de la expresión de BNP es mayor y más rápido que el de ANP. Mientras que ANP (hANP) se comercializa como fármaco prescrito para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca en Japón. BNP se usa clínicamente en los Estados Unidos.

(2) CNP:

[0043] Con respecto a CNP, que en un momento se pensó que funcionaba solamente como péptido cerebral porque en primer lugar se encontró en el cerebro, se ha demostrado ahora que existe también en la periferia. En las paredes vasculares, en particular, se ha encontrado que los receptores específicos para CNP son abundantes en las células del músculo liso y que CNP es producido por las células del linaje monocítico/macrofágico y las células endoteliales. Por estas razones, se especula que CNP funciona en las paredes vasculares como mediador local implicado en la inhibición del crecimiento de las células del músculo liso vascular. Su aplicación clínica se está investigando actualmente para una posible prevención de la reestenosis mediante la administración de CNP, la cual se produce con cierta frecuencia después de una angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP) realizada en pacientes con insuficiencia cardíaca isquémica.

[0044] Recientemente, se ha descrito que la administración de CNP por vía intravenosa mejora considerablemente la cardiomegalia y la fibrosis asociada con el infarto de miocardio y mejora las funciones cardíacas en experimentos con animales. Se sabe que la fibrosis cardíaca causa insuficiencia ventricular diastólica y arritmia cardíaca. Dado que CNP tiene una potente actividad para inhibir la proliferación de fibroblastos, se está investigando el potencial de CNP como medicación antifibrótica para el corazón. Dado que CNP es una hormona presente de manera natural en el cuerpo, no se piensa que tenga efectos secundarios adversos; por consiguiente, se espera la aplicación clínica de CNP como preparación terapéutica para enfermedades arterioscleróticas y cardiopatías. En ello, algunos ejemplos de CNP incluyen CNP-22 compuesto por 22 aminoácidos y CNP-53, con 31 restos aminoácídicos unidos al extremo N-terminal de CNP-22.

(3) Receptores de péptidos natriuréticos:

[0045] Los receptores de péptidos natriuréticos se clasifican en tres subtipos; el receptor NPR-A (también denominado GC-A) y el receptor NPR-B (también denominado GC-B), que contienen un dominio de guanilato-ciclasa, y el receptor NPR-C que carece de un dominio de guanilato-ciclasa. Se sabe que ANP puede unirse a los receptores NPR-A y NPR-C, BNP puede unirse a los receptores NPR-A y NPR-C y CNP puede unirse a los receptores NPR-B y NPR-C.

[0046] Se sugiere que la activación de los receptores NPR-A induce vasodilatación, un efecto diurético y la inhibición del crecimiento celular, mientras que los receptores NPR-B son abundantes en las células del músculo liso vascular y se piensa que están implicados en la inhibición del crecimiento de las células del músculo liso vascular.

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

[0047] Históricamente, los péptidos natriuréticos se descubrieron primeramente como un péptido liberado por las aurículas, denominado posteriormente ANP, y sus actividades vasodilatadora y diurética atrajeron la atención. Después se descubrieron BNP y CNP como péptidos similares a ANP. Estos antecedentes históricos ofrecen una explicación de por qué cualquier atención a la relación entre los péptidos natriuréticos y el sistema inmunitario se ha centrado en aquellas relacionadas con el sistema cardiovascular. En ratones con CNP inactivado se demostró una reducción del crecimiento del cartílago, que resultó en un fenotipo similar al enanismo (véase la referencia no de patente 2) y dirigió cierto interés a la relación entre la artritis y los péptidos natriuréticos.

[0048] ANP parece desempeñar un papel en la artritis y la septicemia, ya que inhibe la liberación de citocinas inflamatorias, incluido el factor de necrosis tumoral (TNF- α) y la interleucina 1 β , por macrófagos (véase la referencia no de patente 3). Esta referencia, sin embargo, no menciona ninguna relación de ANP con la rinitis.

[0049] De manera similar, se ha descrito que la concentración sanguínea de BNP aumenta con la respuesta de rechazo después de un trasplante cardíaco y, por lo tanto, se sugiere que está asociado con la regulación inmunitaria del sistema cardiovascular (véase la referencia no de patente 4). Sin embargo, esta referencia no describe ninguna conexión entre BNP y la rinitis.

[0050] Teniendo en cuenta la observación de que hay un aumento en la concentración sanguínea de BNP durante el rechazo de injertos cardíacos, Kuroski de Bold y col. han investigado la acción inmunorreguladora de los péptidos natriuréticos y han demostrado que ambos ANP y BNP inhiben el crecimiento de los linfocitos (véase la referencia no de patente 5). Sin embargo, en esta referencia no se menciona ninguna conexión entre los péptidos natriuréticos y la rinitis.

[0051] Por otro lado, Chiurchiu y col. han investigado las acciones inmunorreguladoras de BNP centrándose en su asociación con las cardiopatías y la septicemia y han demostrado que BNP estimula la liberación por macrófagos de citocinas proinflamatorias como ácido araquidónico, prostaglandina E2 (PGE2) y leucotrieno B4 (LTB4) y también estimula la liberación de citocinas antiinflamatorias, incluida la interleucina 10 (IL10). Por lo tanto, aunque se ha indicado que BNP ejerce alguna acción en la regulación de las respuestas inflamatorias, la bibliografía no es concluyente sobre si BNP actúa en general para inhibir o estimular las respuestas inflamatorias (véase la referencia no de patente 6). Esta referencia tampoco menciona ninguna conexión entre BNP y la rinitis.

[0052] De manera similar, se ha descrito que CNP es liberado por macrófagos (véase la referencia no de patente 7) y, al investigar el papel de CNP en la isquemia cardíaca y en el daño miocárdico después de la perfusión, Scotland y col. describen que CNP inhibe la agregación de plaquetas y la migración de linfocitos (véase la referencia no de patente 8). Sin embargo, en estas referencias no se describe ninguna conexión entre CNP y la rinitis.

[0053] Igualmente, Obata y col. examinaron el papel desempeñado por CNP en la miocarditis usando un modelo de miocarditis de rata generado por la inyección de miosina porcina. Los autores describieron que la administración continua de CNP durante una semana al modelo inhibía la necrosis y la inflamación de los tejidos cardíacos, mientras que al mismo tiempo estimulaba la regeneración de los vasos sanguíneos, con lo que se evitaba una pérdida de la función cardíaca (véase la referencia no de patente 9). No obstante, en esta referencia no se hace

mención alguna que sugiera una conexión entre CNP y la rinitis.

[0054] Adicionalmente, a partir de la observación de que los ratones con CNP inactivado muestran un fenotipo de tipo enanismo, se ha prestado atención a la conexión potencial entre CNP y el crecimiento del cartilago. Agoston y col. demostraron que cuando se incuban con dexametasona, los condrocitos del cultivo primario extraídos de los huesos de la tibia de embriones de ratón mostraban un aumento significativo de la expresión de los genes de CNP (véase la referencia no de patente 10). Sin embargo, esta referencia no describe ninguna conexión entre CNP y la rinitis.

[0055] Es evidente que las conexiones entre los péptidos natriuréticos y el sistema inmunitario han atraído una atención creciente en los últimos años, pero esta se limita solo a la inflamación del sistema cardiovascular y la artritis y la relación entre la rinitis y los péptidos natriuréticos nunca se ha descrito.

[0056] (5) Descripciones de la aplicación de los péptidos natriuréticos:

[0057] A continuación se presentan algunos ejemplos de una serie de aplicaciones de CNP, BNP y ANP.

[0058] Toshiko Koide y sus colaboradores han propuesto una preparación para la reparación/regeneración de tejidos y órganos que comprende una composición que comprende cualquiera de ANP, BNP, CNP, urodilatina (P-Uro), precursores de los mismos, derivados de los mismos o combinaciones de los mismos, como principio activo y que puede comprender diluyentes, excipientes, cargas y agentes auxiliares comúnmente usados farmacéuticamente (véase la referencia de patente 1).

[0059] Sin embargo, los ejemplos específicos de reparación y regeneración de tejidos y órganos se refieren solamente a la regeneración de cardiomiocitos, tejido hipodérmico o cabello y al mejoramiento de la piel áspera y agrietada debido a trabajos húmedos; todos ellos corresponden a la administración ANP. No hay ninguna exposición que implique preparaciones terapéuticas para el tratamiento de la rinitis mediante la administración de CNP o BNP.

[0060] Masaharu Tanaka y sus colaboradores han propuesto un péptido natriurético de tipo C que presenta una acción inhibitoria del crecimiento de las células del músculo liso vascular, así como una preparación inhibitoria del crecimiento de las células del músculo liso vascular que contiene tal péptido como principio activo (véase la referencia de patente 2).

[0061] Sin embargo, esto se refiere al uso de CNP en un agente inhibidor del crecimiento de las células del músculo liso vascular, pero no implica la aplicación de CNP o BNP a preparaciones terapéuticas para la rinitis.

[0062] Katsuhiko Nakada y sus colaboradores propusieron un colirio para estimular la secreción lacrimal o para el tratamiento de la queratoconjuntivitis que contenía un péptido natriurético como principio activo e indicaron ANP, BNP y CNP como ejemplos de péptidos natriuréticos utilizables (véase la referencia de patente 3).

[0063] Sin embargo, esto solamente se refiere a la aplicación de la propiedad de ANP, BNP y CNP de estimular la secreción lacrimal a un colirio para el tratamiento de la queratoconjuntivitis y no indica el uso de CNP o BNP en una preparación terapéutica para el tratamiento de la rinitis.

[0064] Kazuwa Nakao y sus colaboradores propusieron una composición para aumentar la altura del cuerpo que contenía un activador de la guanilciclase B (GC-B) como principio activo, la cual había de administrarse a un individuo sin anomalía en FGFR3 (véase la referencia de patente 4).

[0065] Esto indica una aplicación de CNP en una composición para el aumento de la altura corporal basada en el resultado de que la longitud de la nariz al año en ratones transgénicos que expresaban CNP en exceso era mayor que en las camadas normales, pero no implica el uso de CNP o BNP en una preparación terapéutica para la rinitis.

[0066] Kazuwa Nakao y sus colaboradores propusieron también un agente profiláctico o una preparación terapéutica para la inflamación de las articulaciones que contenía un activador de la guanilciclase B (GC-B) tal como CNP como principio activo (véase la referencia de patente 5).

[0067] Sin embargo, esto se refiere solamente a la aplicación de CNP en una preparación terapéutica o profiláctica para la inflamación de las articulaciones basada en el estudio que desvela que, en comparación con los otros miembros de la camada, los cartílagos articulares alcanzan mayor grosor en los ratones transgénicos que expresan CNP en exceso, junto con la observación de que la artritis se reprime por la administración continua de CNP en modelos animales de artritis. Por consiguiente, esto no implica la aplicación de CNP o BNP en una preparación terapéutica para la rinitis.

[0068] Además, Masaharu Tanaka y sus colaboradores describieron que CNP difiere de ANP y BNP en su estructura, función y efectos, según se expone a continuación (véase la referencia de patente 2).

[0069] En la actualidad, se piensa que tanto ANP como BNP actúan como hormonas secretadas por el corazón a la sangre, además de como neurotransmisores y que desempeñan un papel importante en el mantenimiento de la cantidad de líquido corporal y en la homeostasis de la presión sanguínea. Hay muchos aspectos desconocidos en el papel fisiológico de CNP como péptido natriurético. A saber, dado que CNP tiene una secuencia aminoacídica primaria similar a la de ANP y BNP y muestra una acción natriurética y una acción hipotensora tras su administración *in vitro*, CNP fue relegado a la familia de los péptidos natriuréticos. Sin embargo, dado que la acción natriurética y la acción hipotensora de CNP son significativamente más débiles que las de ANP y BNP (de 1/50 a 1/100), CNP ha mantenido una posición única en la familia de los péptidos natriuréticos y se ha presumido que desempeña un papel diferente del mantenimiento de las cantidades de líquido corporal y la homeostasis de la presión sanguínea. Al comparar la estructura de CNP con las de ANP y BNP, CNP difiere de ANP o BNP en los aspectos siguientes. A saber, la secuencia aminoacídica primaria de CNP difiere completamente de la de ANP o BNP en el dominio exocíclico N-terminal; de los 17 restos aminoacídicos del dominio endocíclico, CNP difiere de ANP y BNP en cinco restos y cuatro restos, respectivamente. Además, la estructura del dominio exocíclico C-terminal de CNP difiere en gran medida de la de ANP o BNP y CNP no tiene la estructura de cola que existe en ANP o BNP (en el caso de ANP y BNP, hay cinco restos aminoacídicos y seis restos aminoacídicos, respectivamente, unidos al extremo C-terminal de la estructura cíclica de ANP y BNP; esta estructura se denomina estructura de cola con fines descriptivos). Las diferencias estructurales así descritas entre CNP y ANP/BNP están claramente implicadas en la manifestación de los efectos farmacológicos característicos de CNP anteriormente mencionados.

[0070] El documento WO 2004/022003 describe un procedimiento para el tratamiento de enfermedades alérgicas mediante la administración a un paciente de un péptido hormonal natriurético (NHP) o de una secuencia de ácido nucleico que codifica NHP. Además, desvela un vector de expresión que comprende una secuencia de ácido nucleico que codifica NHP, una célula huésped modificada genéticamente con una secuencia de ácido nucleico que codifica NHP y una composición farmacéutica que comprende NHP o una secuencia de ácido nucleico que codifica NHP y un vehículo farmacéuticamente aceptable (véase la referencia de patente 6).

[0071] Mohapatra y col. describen que la transferencia del gen de ANP por vía intranasal protege frente a AHR y es potencialmente útil en el tratamiento del asma (véase la referencia no de patente 11).

[0072] Kumar y col. investigaron la eficacia de un ADN plasmídico que expresaba ANP administrado por vía intranasal en la prevención de la hiperreactividad de las vías respiratorias inducida por alérgenos (AHR) (véase la referencia no de patente 12).

[0073] En el documento WO 2009/046861 A1 se describe el uso de CNP-22 como agente terapéutico para la profilaxis y/o el tratamiento del cáncer, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades fibróticas, enfermedades inflamatorias, enfermedades infecciosas, enfermedades pulmonares, enfermedades cardíacas, enfermedades vasculares y enfermedades metabólicas. Además, se desvelan composiciones farmacéuticas que contienen CPN-22, opcionalmente junto con al menos un vehículo, crioprotector, lipoprotector, excipiente y/o diluyente farmacéuticamente aceptable (véase la referencia de patente 7).

[0074] Reichert y col. describen los efectos beneficiosos de la nesiritida en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda descompensada (ADHF) y proporcionan una visión general de la estructura molecular y las isoformas circulantes de BNP.

[Lista de referencias]

Bibliografía de patentes

[0075]

Referencia de patente 1: JP A 2008-162987

Referencia de patente 2: JP A 6-9688

Referencia de patente 3: JP A 2000-169387

Referencia de patente 4: WO 2005/094890

Referencia de patente 5: WO 2005/094889

Referencia de patente 6: WO 2004/022003

Referencia de patente 7: WO 2009/046861

Bibliografía no de patente

[0076]

- 5 Referencia no de patente 1: European J. Endocrinology, vol. 135, pág. 265, 1996.
- Referencia no de patente 2: Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, vol. 98, n.º 7, pág. 4016, 2001.
- 10 Referencia no de patente 3: Annals of the Rheumatic Disease, vol. 60, supl. 3, iii, pág. 68, 2001.
- Referencia no de patente 4: The Journal of Heart and Lung Transplantation, vol. 27, pág. 31, 2008.
- Referencia no de patente 5: The Journal of Heart and Lung Transplantation, vol. 29, n.º 3, pág. 323, 2010.
- 15 Referencia no de patente 6: Regulatory Peptides, vol. 148, pág. 26, 2008.
- Referencia no de patente 7: Experimental Hematology, vol. 29, pág. 609, 2001.
- 20 Referencia no de patente 8: Proceedings of the National Academy of Sciences, vol. 102, n.º 40, pág. 14452, 2005.
- Referencia no de patente 9: Biochemical and Biophysical Research Communications, vol. 356, pág. 60, 2007.
- Referencia no de patente 10: BMC Musculoskeletal Disorders, vol. 7, pág. 87, 2006.
- 25 Referencia no de patente 11: Journal of Allergy and Clinical Immunology, vol. 111, pág. S309, 2003.
- Referencia no de patente 12: Journal of Allergy and Clinical Immunology, vol. 110, pág. 879, 2002.
- 30 Referencia no de patente 13: The Canadian Journal of Cardiology, vol. 24, pág. 15B, 2008.

[Resumen de la invención]

Problema que ha de resolver la invención

- 35 [0077] La rinitis, en particular la rinitis alérgica, es una enfermedad recurrente, por lo que su tratamiento requiere el uso continuo de fármacos. Sin embargo, según se menciona anteriormente, aunque un nebulizador nasal con esteroides tiene fuertes efectos locales incluso en pequeñas cantidades, también induce ocasionalmente efectos secundarios locales como irritación nasal, sequedad, sensación de escozor en la nariz y hemorragias nasales y
- 40 conlleva inevitablemente complicaciones infecciosas y otras debido al uso prolongado. Los fármacos antihistamínicos inhiben las reacciones alérgicas y sus síntomas, pero presentan desventajas como la desecación de la membrana mucosa nasal y la inducción de somnolencia.
- 45 [0078] Por consiguiente, el objetivo de la presente invención es proporcionar una nueva preparación terapéutica para la rinitis que no solamente sea eficaz y segura para los pacientes con rinitis, en particular, pacientes con rinitis alérgica, pero que además no tenga efectos secundarios como irritación nasal, sequedad, sensación de escozor en la nariz, hemorragias nasales y somnolencia, etc.

Modos de resolver el problema

- 50 [0079] Considerando estas condiciones, como resultado de arduos esfuerzos de investigación, el presente inventor ha encontrado que el péptido natriurético de tipo C (CNP) y el péptido natriurético de tipo B (BNP), conocidos convencionalmente como inhibidores de la proliferación de las células del músculo liso vascular, presentan excelente eficacia y seguridad como preparaciones terapéuticas para la rinitis, en particular, para la rinitis alérgica, y también ha confirmado que pueden administrarse a pacientes con una membrana mucosa sensible sin causar síntomas de irritación; por lo tanto, la presente invención se ha llevado a cabo con éxito.

[0080] Específicamente, la presente invención incluye lo siguiente:

- 60 [1] Una preparación terapéutica que comprende el péptido natriurético de tipo C (CNP) o el péptido natriurético de tipo B (BNP) como principio activo para uso en el tratamiento de la rinitis.
- [2] La preparación terapéutica para uso de acuerdo con [1], en que el péptido natriurético de tipo C (CNP) es CNP-22, CNP-53, un péptido con al menos el 85 % de homología de secuencia con la secuencia aminoacídica de CNP-22 o CNP-53 o un derivado de CNP con una a cinco deleciones, sustituciones o adiciones de cualquier aminoácido en la secuencia aminoacídica de CNP-22 o CNP-53 y que tiene actividad de CNP.
- 65

[3] La preparación terapéutica para uso de acuerdo con [1], en que el péptido natriurético de tipo B (BNP) es BNP-26, BNP-32, BNP-45, un péptido con al menos el 85 % de homología de secuencia con la secuencia aminoacídica de BNP-26, BNP-32 o BNP-45 o un derivado de BNP con una a cinco delecciones, sustituciones o adiciones de cualquier aminoácido en la secuencia aminoacídica de BNP-26, BNP-32 o BNP-45 y que tiene actividad de BNP.

[4] La preparación terapéutica para uso de acuerdo con [1], en que el péptido natriurético de tipo C (CNP) o el péptido natriurético de tipo B (BNP) es un péptido quimérico de CNP y BNP que forma una estructura de anillo por un puente disulfuro intermolecular, en que el CNP es un péptido seleccionado del grupo que consta de CNP-22, CNP-53, un péptido que está formado por la delección, sustitución o adición de cualquiera de uno a cinco aminoácidos en CNP-22 y comprende cualquier secuencia aminoacídica de cinco o más aminoácidos consecutivos en la secuencia aminoacídica de CNP-22 o un péptido que está formado por la delección, sustitución o adición de cualquiera de uno a cinco aminoácidos en CNP-53 y comprende cualquier secuencia aminoacídica de cinco o más aminoácidos consecutivos en la secuencia aminoacídica de CNP-53, y en que el BNP es un péptido seleccionado del grupo que consta de BNP-26, BNP-32, BNP-45, un péptido que está formado por la delección, sustitución o adición de cualquiera de uno a cinco aminoácidos en BNP-26 y comprende cualquier secuencia aminoacídica de cinco o más aminoácidos consecutivos en la secuencia aminoacídica de BNP-26, un péptido que está formado por la delección, sustitución o adición de cualquiera de uno a cinco aminoácidos en BNP-32 y comprende cualquier secuencia aminoacídica de cinco o más aminoácidos consecutivos en la secuencia aminoacídica de BNP-32 o un péptido que está formado por la delección, sustitución o adición de cualquiera de uno a cinco aminoácidos en BNP-45 y comprende cualquier secuencia aminoacídica de cinco o más aminoácidos consecutivos en la secuencia aminoacídica de BNP-45, y en que el péptido quimérico tiene actividad de CNP o actividad de BNP; o un derivado del péptido quimérico que está amidado o metoxilado en el extremo C-terminal del péptido quimérico de CNP y BNP, modificado por la adición de polietilenglicol o ácidos grasos al péptido quimérico de CNP y BNP, glicosilado o alquilado y tiene actividad de CNP o actividad de BNP.

[5] La preparación terapéutica para uso de acuerdo con [1], en que el péptido natriurético de tipo C (CNP) o el péptido natriurético de tipo B (BNP) es un péptido quimera o un polipéptido representado por una cualquiera de SEQ ID NO 3-20.

[6] La preparación terapéutica para uso de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [5], en que la concentración del péptido natriurético de tipo C (CNP) o del péptido natriurético de tipo B (BNP) es de 20-200 µg/g.

[7] La preparación terapéutica para uso de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [6], en que la concentración del péptido natriurético de tipo C (CNP) o del péptido natriurético de tipo B (BNP) es de 50-200 µg/g.

[8] La preparación terapéutica para uso de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [7], en que la concentración del péptido natriurético de tipo C (CNP) o del péptido natriurético de tipo B (BNP) es de 50-100 µg/g.

[9] La preparación terapéutica para uso de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [8], en que la rinitis es rinitis infecciosa, rinitis no infecciosa por hipersensibilidad, rinitis por irritantes, rinitis atrófica o rinitis específica granulomatosa.

[10] La preparación terapéutica para uso de acuerdo con [9], en que la rinitis infecciosa es rinitis aguda o rinitis crónica.

[11] La preparación terapéutica para uso de acuerdo con [9], en que la rinitis no infecciosa por hipersensibilidad es rinitis de tipo combinado (nariz hipersensible), rinitis de tipo rinorrea, rinitis de tipo congestivo o rinitis de tipo seco.

[12] La preparación terapéutica para uso de acuerdo con [11], en que la rinitis de tipo combinado (nariz hipersensible) es rinitis alérgica.

[13] La preparación terapéutica para uso de acuerdo con [12], en que la rinitis alérgica es rinitis alérgica contra al menos un alérgeno seleccionado del grupo que consta de polvo doméstico, ácaros, cedro, dactilo, ambrosía y pelo de gato.

[14] La preparación terapéutica para uso de acuerdo con [9], en que la rinitis por irritantes es rinitis inducida por irritantes físicos, rinitis inducida por irritantes químicos o rinitis inducida por radiación.

[15] La preparación terapéutica para uso de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [14], en que la rinitis es rinitis de tipo mixto, rinitis de tipo estornudos/rinorrea o rinitis de tipo obstrucción nasal.

[16] La preparación terapéutica para uso de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [15], en que la forma de dosificación es una preparación de gotas nasales seleccionada entre una preparación en forma de pomada, una preparación en forma de gel, una preparación en forma de crema, una preparación en forma de loción, una preparación líquida, una preparación en polvo o una preparación para nebulización.

[17] La preparación terapéutica para uso de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [16], en que la rinitis es rinitis en un sujeto que padece dermatitis atópica o un sujeto con dificultad para la retirada de los esteroides.

- 5 [18] La preparación terapéutica para uso de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [17], en que la rinitis es rinitis con resistencia al tratamiento con esteroides o fármacos antihistamínicos.

Efectos ventajosos de la invención

10 **[0081]** Como queda claro a partir de los estudios mencionados a continuación, la preparación terapéutica para la rinitis de la presente invención no solo actúa de manera excelente para mejorar la rinorrea y la obstrucción nasal y para eliminar los estornudos y el picor nasal, sino que también tiene una permeabilidad (absorbabilidad) en la membrana mucosa nasal y persistencia superiores. Es de acción rápida y no causa irritación a los pacientes con membranas mucosas nasales sensibles, no tiene efectos secundarios locales ni tampoco efectos secundarios sistémicos como la inducción de somnolencia.

15 **[0082]** La preparación terapéutica para uso en el tratamiento de la rinitis de la presente invención tiene CNP o BNP como principio activo y sus efectos son más notables en comparación con los esteroides o fármacos antihistamínicos convencionales. En cuanto a la persistencia de los efectos, es una preparación revolucionaria que puede aliviar los síntomas con una sola administración al día.

20 **[0083]** Por lo tanto, sin la administración de esteroides ni fármacos antihistamínicos, los síntomas intensos de la rinitis pueden mejorarse notablemente con la preparación terapéutica para uso en el tratamiento de la rinitis de la presente invención una vez al día e, incluso después de la interrupción o abandono del uso, no es necesario preocuparse por un empeoramiento de los síntomas.

25 **[0084]** Además, dado que la preparación terapéutica para uso en el tratamiento de la rinitis de la presente invención tiene una eficacia farmacológica de larga duración, aunque en principio se recomienda su uso dos veces al día, por la mañana y antes de acostarse, en muchos casos la administración una vez al día desde el día 2 y en adelante puede mejorar significativamente síntomas tales como los estornudos, la rinorrea y la obstrucción nasal.

30 **[0085]** Con respecto a la absorbabilidad y la rapidez de acción, los efectos se manifiestan entre 10 y 20 min después de la inhalación y la preparación de la presente invención es eficaz para cualquiera de entre la rinitis de tipo mixto, la rinitis de tipo obstrucción nasal y la rinitis de tipo estornudos/rinorrea. Los efectos terapéuticos en estudios de casos reales (16 casos) demostraron que la preparación de la presente invención era eficaz en el 100 % de los mismos.

35 **[0086]** Dado que tanto BNP como ANP pertenecen a la misma familia y tienen receptores comunes, en un principio se asumió que las preparaciones de BNP y ANP tendrían efectos equivalentes. Sin embargo, al probarlas de hecho en pacientes con rinitis, en particular rinitis alérgica, se observó que las preparaciones de BNP tenían efectos farmacológicos mucho mayores que las preparaciones de ANP. Esto quiere decir que las preparaciones de BNP son de acción más rápida que las preparaciones de ANP y conducen a mejorías más notables de los síntomas clínicos y los efectos duran más tiempo. Por otro lado, de manera inesperada, las preparaciones de ANP resultaron en mejorías muy inferiores de los síntomas de la rinitis, incluido el goteo nasal, la rinorrea y la obstrucción nasal y, en muchos casos, los síntomas no mostraron ninguna mejoría o empeoraron. En los casos en los que se observó una escasa mejoría con las preparaciones de ANP, dicha mejoría de los síntomas de la rinitis fue insuficiente y solo temporal. La observación de que BNP como preparación terapéutica para la rinitis tenía efectos farmacológicos más intensos que ANP, que pertenece a la misma familia de péptidos natriuréticos, fue sorprendente.

40 **[0087]** Los principios activos de la presente invención CNP y BNP son hormonas presentes de forma natural en el cuerpo. Por lo tanto, se esperan menos efectos secundarios y, con la dosificación adecuada, se piensa que solo tienen un efecto menor en el estado hemodinámico, por lo que su administración a pacientes con presión sanguínea baja o inestable es segura y ello permite una administración prolongada a pacientes con rinitis crónica. Muestran un potencial contra la rinitis superior al de los esteroides y fármacos antihistamínicos convencionales y también son de acción más rápida, con una eficacia mejorada y efectos de mayor duración; en muchos casos, la administración una vez al día desde el día 2 y en adelante puede mejorar significativamente síntomas tales como los estornudos, la rinorrea y la obstrucción nasal. Al usar preparaciones de CNP o preparaciones de BNP, en la mayoría de los casos puede mantenerse un estado estable de intensidad leve o de menor intensidad, sin la combinación del uso interno de antihistamínicos y además es ventajoso que no se producen los síntomas de irritación local que se observan con los nebulizadores con esteroides. Adicionalmente, la preparación terapéutica para la rinitis de la presente invención tiene el mérito de ser eficaz en pacientes que son resistentes al tratamiento con esteroides o en pacientes con casos intensos, lo que hace de la presente invención una preparación terapéutica de importancia sin precedentes.

60 **[0088]** Por lo tanto, la preparación terapéutica para rinitis de la presente invención es extremadamente eficaz en el tratamiento de diversos tipos de rinitis, en particular de la rinitis alérgica, sin necesidad de preocuparse por los

efectos secundarios; la presente preparación puede administrarse a pacientes en los que los nebulizadores nasales con esteroides y los fármacos antihistamínicos convencionales no son eficaces o en pacientes a los que no pueden administrarse estos fármacos debido a la posibilidad de efectos secundarios, así como en pacientes de menor edad.

- 5 **[0089]** Por consiguiente, puede esperarse en gran medida la aplicación práctica de la preparación terapéutica para la rinitis de la presente invención como preparación terapéutica para la rinitis en sustitución de los esteroides y los fármacos antihistamínicos.

[Breve descripción de los dibujos]

- 10 **[0090]**

[Figura 1] La figura 1 es un diagrama que muestra una comparación de las secuencias aminoacídicas del péptido CNP humano, el péptido BNP humano y el péptido ANP humano. Cada letra del alfabeto representa un tipo de aminoácido expresado por una letra. Existen tres regiones comunes en la secuencia aminoacídica entre el péptido CNP humano, el péptido BNP humano y el péptido ANP humano, es decir, las secuencias aminoacídicas representadas por "CFG", "DRI" y "SGLGC"; cada uno de los péptidos tiene cuatro secuencias diferentes entre sí divididas por estas tres secuencias comunes.

- 20 [Figura 2] La figura 2 es un gráfico que muestra los efectos terapéuticos sobre la rinitis antes y después de la nebulización de preparaciones de gotas nasales con CNP. Cada punto representa un caso. En cada uno de los nueve (9) casos intensos y en un (1) caso moderado, los síntomas mejoraron hasta un grado leve con la preparación de gotas nasales de CNP de 100 µg/ml.

- 25 [Figura 3] La figura 3 es un gráfico que muestra los efectos terapéuticos sobre la rinitis antes y después de la nebulización de preparaciones de gotas nasales con BNP. Cada punto representa un caso. En dos (2) casos de la máxima intensidad y en un (1) caso moderado, los síntomas mejoraron hasta un grado leve por la nebulización de la preparación de gotas nasales de BNP de 50 µg/ml. Además, en un caso de máxima intensidad, los síntomas mejoraron hasta un grado moderado por la nebulización de la preparación de gotas nasales de BNP de 50 µg/ml. De manera similar, en un (1) caso de máxima intensidad, los síntomas mejoraron hasta un grado leve por la nebulización de la preparación de gotas nasales de BNP de 100 µg/ml. De manera similar, en un (1) caso intenso, los síntomas mejoraron hasta un grado leve por la nebulización de la preparación de gotas nasales de BNP de 200 µg/ml.

- 35 **[Realizaciones para llevar a cabo la invención]**

[0091] La presente invención se refiere a una preparación terapéutica que comprende el péptido natriurético de tipo C (CNP) o el péptido natriurético de tipo B (BNP) como principio activo para uso en el tratamiento de la rinitis.

- 40 **[0092]** El CNP al que se refiere este documento significa: CNP-22, compuesto por 22 aminoácidos, y CNP-53, en el que hay 31 resto aminoácidos unidos al extremo N-terminal de CNP-22, o derivados de los mismos sin ninguna limitación particular siempre que tengan actividad de CNP. Estos CNP-22, CNP-53 y sus derivados se conocen con anterioridad y puede prepararse por síntesis química o por manipulaciones genéticas.

- 45 **[0093]** No existen limitaciones particulares con respecto al origen de CNP-22 y CNP-53, con la condición de que tengan actividad de CNP, pero se prefieren los CNP procedentes de mamíferos, incluidos humanos, o de aves, con mayor preferencia, los CNP procedentes de humanos, monos, ratones, ratas o cerdos y, con preferencia especial, el CNP de procedencia humana.

- 50 **[0094]** Los derivados de CNP son aquellos que tienen en la secuencia aminoacídica de CNP-22 o CNP-53 una delección, sustitución o adición de uno a cinco aminoácidos, con mayor preferencia de uno a tres aminoácidos y con aún mayor preferencia de uno o dos aminoácidos, a la vez que tienen actividad de CNP o, alternativamente, aquellos que tienen una secuencia con una homología del 85 % o más, preferentemente del 90 % o más y con mayor preferencia del 95 % o más con la secuencia aminoacídica de CNP-22 o CNP-53, a la vez que tienen actividad de CNP.

- 55 **[0095]** Idealmente, los aminoácidos reemplazables se sustituyen por sustitución de aminoácidos conservadores. Los aminoácidos conservadores se clasifican por la polaridad y los tipos de carga. Por ejemplo, los aminoácidos apolares sin carga incluyen glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, prolina, etc.; los aminoácidos aromáticos incluyen fenilalanina, tirosina, triptófano; los aminoácidos polares sin carga incluyen serina, treonina, cisteína, metionina, asparragina, glutamina, etc.; los aminoácidos con carga negativa incluyen ácido aspártico y ácido glutámico; los aminoácidos con carga positiva incluyen lisina, arginina e histidina. Por lo tanto, preferentemente, la sustitución de aminoácidos se lleva a cabo entre aminoácidos conservadores pertenecientes al mismo grupo. En ello, si se ha de sustituir una prolina por otro aminoácido apolar sin carga o si una prolina ha de sustituir a otros aminoácidos apolares sin carga, ha de considerarse que la prolina no es flexible en su orientación espacial. De manera similar, si se ha de sustituir una cisteína por otro aminoácido polar sin carga o si una cisteína ha

de sustituir a otros aminoácidos polares sin carga, debe considerarse que la cisteína puede formar un puente disulfuro con otra cisteína.

[0096] Los derivados de CNP pueden incluir aquellos amidados o metoxilados en el extremo C-terminal, CNP modificados por la adición de polietilenglicol o ácidos grasos y CNP glicosilados o alquilados, siempre que tengan actividad de CNP.

[0097] Por lo tanto, en la presente invención puede usarse cualquier CPN con actividad de CPN conocido con anterioridad. Algunos ejemplos pueden incluir los derivados de CPN desvelados en el documento JP A 6-9688, los derivados de CNP desvelados en la patente de los EE. UU. n.º 5583108 y CD-NP, desvelado en la patente de los EE. UU. n.º 6818619. La presencia/ausencia de actividad de CNP puede comprobarse fácilmente usando procedimientos conocidos con anterioridad, tales como la determinación de la acción inhibitoria del crecimiento sobre las células del músculo liso vascular o el examen de la actividad de producción de GMPc en las células que expresan los receptores NPR-B.

[0098] Aunque cualquiera de entre CPN-22, CPN-53 y sus derivados puede usarse como el principio activo de la presente invención, se prefiere CPN-22, de menor peso molecular, por razones de absorbabilidad. CPN-22 puede prepararse por síntesis química o por manipulación genética usando genes humanos de CNP y también puede obtenerse, por ejemplo, de Peptide Institute Inc. como CNP-22 (humano).

[0099] El CPN que puede usarse en la presente invención incluye: CNP de origen natural purificado, CNP genomanipulado, preparado mediante procedimientos de ingeniería genética conocidos, CNP preparado mediante procedimientos de síntesis química conocidos (como la síntesis de péptidos en fase sólida mediante maquinaria de síntesis peptídica). Los procedimientos básicos, incluidas las técnicas de ingeniería genética, la mutagénesis de sitios específicos y PCR son conocidos comúnmente o se conocen con anterioridad y se describen, por ejemplo, en Current Protocols In Molecular Biology; John Wiley & Sons (1998) y el documento JP A 5-207891.

[0100] El BNP de la presente invención se refiere a: BNP-26, que contiene 26 aminoácidos, BNP-32, que contiene 32 aminoácidos, BNP-45, que contiene 45 aminoácidos, o sus derivados, sin limitaciones particulares siempre que tengan actividad de BNP. El BNP puede ser también γ -BNP, de alto peso molecular (aproximadamente 13.000), que se forma por la eliminación del péptido señal de un precursor de BNP. Se prefieren BNP-32 y sus derivados. BNP-26, BNP-32, BNP-45 y sus derivados se conocen con anterioridad y pueden prepararse por síntesis química o manipulación genética.

[0101] No existen limitaciones particulares con respecto al origen de BNP-26, BNP-32 y BNP-45, siempre que tengan actividad de BNP, pero se prefieren los BNP procedentes de mamíferos, incluidos humanos, o de aves, con mayor preferencia, los BNP procedentes de humanos, monos, ratones, ratas o cerdos y, con preferencia especial, el BNP de procedencia humana.

[0102] Los derivados de BNP son aquellos que tienen en la secuencia aminoacídica de BNP-26, BNP-32 o BNP-45 una delección, sustitución o adición de uno a cinco aminoácidos, con mayor preferencia de uno a tres aminoácidos y con aún mayor preferencia de uno o dos aminoácidos, a la vez que tienen actividad de BNP o, alternativamente, aquellos que tienen una secuencia con una homología del 85 % o más, preferentemente del 90 % o más y con mayor preferencia del 95 % o más con la secuencia aminoacídica de BNP-26, BPN-32 o BNP-45, a la vez que tienen actividad de BNP.

[0103] Los aminoácidos reemplazables en los derivados de BNP son similares a los aminoácidos reemplazables en los derivados de CNP.

[0104] Los derivados de BNP pueden incluir aquellos amidados o metoxilados en el extremo C-terminal de BNP, BNP modificados por la adición de polietilenglicol o ácidos grasos y BNP glicosilados o alquilados, siempre que tengan actividad de BNP.

[0105] Por lo tanto, en la presente invención puede usarse cualquier BPN con actividad de BPN conocido con anterioridad. Algunos ejemplos pueden incluir los derivados de BPN desvelados en el documento JP A 2007-525213, los derivados de BNP desvelados en la patente de los EE. UU. n.º 6028055, los derivados de BNP desvelados en la patente de los EE. UU. n.º 5114923 y BD-NP, desvelado en la patente de los EE. UU. n.º 6818619, o el polipéptido diurético o el polipéptido natriurético desvelado en el documento JP A 2010-500032.

[0106] La presencia/ausencia de actividad de BNP puede comprobarse fácilmente usando procedimientos conocidos con anterioridad, tales como un examen de la actividad de producción de GMPc en las células que expresan los receptores NPR-A.

[0107] Aunque cualquiera de entre BNP-26, BNP-32, BNP-45 y sus derivados puede usarse como el principio activo de la presente invención, se prefiere BPN-32 por razones de eficacia farmacológica y disponibilidad.

[0108] El BNP de la presente invención puede prepararse por síntesis química o por manipulación genética usando genes humanos de BPN (por ejemplo, véanse los documentos JPA5-207891, JPA2007-525957 y JPA2007-525213) y BNP también está disponible comercialmente, ya que ya se ha lanzado al mercado. Alternativamente, puede obtenerse, por ejemplo, de Peptide Institute Inc. como BNP-32 (humano).

[0109] El BPN que puede usarse en la presente invención incluye: BNP de origen natural purificado, BNP genomanipulado, preparado mediante procedimientos de ingeniería genética conocidos, BNP preparado mediante procedimientos de síntesis química conocidos (como la síntesis de péptidos en fase sólida mediante un sintetizador de péptidos). Los procedimientos básicos, incluidas las técnicas de ingeniería genética, la mutagénesis de sitios específicos y PCR son conocidos comúnmente o se conocen con anterioridad y se describen, por ejemplo, en Current Protocols In Molecular Biology; John Wiley & Sons (1998) y el documento JP A 5-207891.

[0110] Cuando en este documento se usa el término "CNP o BNP", se refiere a CNP o a BNP, así como a los péptidos químicos de CNP y BNP. Es decir, según se usa en este documento, el término "CNP o BNP" se refiere a un CNP o BNP que puede ser: un péptido químico de CNP y BNP que forma una estructura de anillo por un puente disulfuro intermolecular, en que CNP es un péptido seleccionado del grupo que consta de CNP-22, CNP-53, un péptido que está formado por la delección, sustitución o adición de cualquiera de uno a cinco aminoácidos en CNP-22 y comprende cualquier secuencia aminoacídica de cinco o más aminoácidos consecutivos en la secuencia aminoacídica de CNP-22 o un péptido que está formado por la delección, sustitución o adición de cualquiera de uno a cinco aminoácidos en CNP-53 y comprende cualquier secuencia aminoacídica de cinco o más aminoácidos consecutivos en la secuencia aminoacídica de CNP-53, y en que BNP es un péptido seleccionado del grupo que consta de BNP-26, BNP-32 y BNP-45, un péptido que está formado por la delección, sustitución o adición de cualquiera de uno a cinco aminoácidos en BNP-26 y comprende cualquier secuencia aminoacídica de cinco o más aminoácidos consecutivos en la secuencia aminoacídica de BNP-26, un péptido que está formado por la delección, sustitución o adición de cualquiera de uno a cinco aminoácidos en BNP-32 y comprende cualquier secuencia aminoacídica de cinco o más aminoácidos consecutivos en la secuencia aminoacídica de BNP-32 o un péptido que está formado por la delección, sustitución o adición de cualquiera de uno a cinco aminoácidos en BNP-45 y comprende cualquier secuencia aminoacídica de cinco o más aminoácidos consecutivos en la secuencia aminoacídica de BNP-45, y en que el péptido químico tiene actividad de CNP o actividad de BNP; o un derivado del péptido químico.

[0111] En ello, no existen limitaciones particulares con respecto al origen de CNP-22 y CNP-53, siempre que tengan actividad de CNP, pero se prefieren los CNP procedentes de mamíferos, incluidos humanos, o de aves, con mayor preferencia, los CNP procedentes de humanos, monos, ratones, ratas o cerdos y, con preferencia especial, el CNP de procedencia humana. De manera similar, no existen limitaciones particulares con respecto al origen de BNP-26, BNP-32 y BNP-45, siempre que tengan actividad de BNP, pero se prefieren los BNP procedentes de mamíferos, incluidos humanos, o de aves, con mayor preferencia, los BNP procedentes de humanos, monos, ratones, ratas o cerdos y, con preferencia especial, el BNP de procedencia humana.

[0112] Los derivados del péptido químico de CNP y BNP son aquellos que tienen en la secuencia aminoacídica del péptido químico de CNP y BNP una delección, adición o sustitución, preferentemente de uno a cinco aminoácidos, con mayor preferencia de uno a tres aminoácidos y con aún mayor preferencia de uno o dos aminoácidos, a la vez que tienen actividad de CNP o BNP.

[0113] Los aminoácidos reemplazables en los derivados del péptido químico de CNP y BNP son similares a los aminoácidos reemplazables en los derivados de CNP.

[0114] Los derivados del péptido químico de CNP y BNP pueden incluir aquellos amidados o metoxilados en el extremo C-terminal del péptido químico de CNP y BNP, aquellos modificados por la adición de polietilenglicol o ácidos grasos al péptido químico de CNP y BNP y un péptido químico de CNP y BNP glicosilado o alquilado, siempre que tengan actividad de CNP o BNP.

[0115] Además, la secuencia aminoacídica del péptido CNP humano representada por SEQ ID NO:1 y la secuencia aminoacídica del péptido BNP humano representada por SEQ ID NO:2 tienen, como se muestra en la figura 1, cuatro secuencias diferentes entre sí divididas por tres secuencias comunes representadas por las secuencias aminoacídicas de "CFG", "DRI" y "SGLGC". Por consiguiente, como péptido químico de CNP y BNP se indican al menos 14 tipos de péptidos químicos representados por SEQ ID NO:3-16, a partir de la combinación de estas cuatro secuencias diferentes entre sí. De este modo, se considera que estos péptidos químicos y sus derivados tienen características comunes a CNP y BNP. A saber, estos péptidos químicos y sus derivados pueden usarse como el principio activo de la preparación terapéutica para uso en el tratamiento de la rinitis de la presente invención.

[0116] Por lo tanto, en la presente invención es posible usar cualquier péptido químico de CNP y BNP o derivados de los mismos conocidos con anterioridad, siempre que tengan actividad de CNP o BNP. Por ejemplo, pueden usarse los polipéptidos hidrodiuréticos y polipéptidos natriuréticos desvelados como ABC-NP, ABC-NP1, BC-NP, etc. en el documento JP A 2010-502231. Estos polipéptidos se ejemplifican como las secuencias aminoacídicas

SEQ ID NO:17-20.

[0117] La presencia/ausencia de actividad de CNP o BNP puede comprobarse fácilmente usando procedimientos conocidos con anterioridad, tales como un examen de la actividad de producción de GMPc en las células que expresan los receptores NPR-A o en las células que expresan NPR-B.

[0118] Los péptidos quiméricos de CNP y BNP y sus derivados de la presente invención pueden prepararse también por síntesis química o por manipulación genética.

[0119] Las indicaciones de la preparación terapéutica para uso en el tratamiento de la rinitis de la presente invención no están especialmente limitadas, siempre que la enfermedad sea una, así denominada, rinitis, que induce una inflamación de la membrana mucosa nasal y muestra síntomas tales como estornudos, goteo nasal y nariz tapada. La preparación terapéutica para uso en el tratamiento de la rinitis de la presente invención puede aplicarse a diversos tipos de rinitis.

[0120] Más específicamente, las rinitis a las que puede aplicarse la preparación terapéutica para la rinitis de la presente invención incluyen rinitis infecciosa, rinitis no infecciosa por hipersensibilidad, rinitis por irritantes, rinitis atrófica o rinitis específica granulomatosa; preferentemente es rinitis infecciosa y rinitis no infecciosa por hipersensibilidad con respecto a los efectos terapéuticos y con preferencia especial es rinitis no infecciosa por hipersensibilidad.

[0121] La rinitis infecciosa puede ser rinitis aguda o rinitis crónica, preferentemente rinitis aguda. Mediante la preparación terapéutica para la rinitis de la invención, pueden curarse rápidamente los estornudos, la rinorrea excesiva (goteo nasal), la obstrucción nasal (nariz tapada), el deterioro del sentido del olfato, etc.

[0122] La rinitis no infecciosa por hipersensibilidad puede ser rinitis de tipo combinado (nariz hipersensible), incluidas rinitis alérgica y rinitis no alérgica; rinitis de tipo rinorrea, seleccionada entre rinitis gustativa, rinitis inducida por inhalación de aire frío y rinitis senil; rinitis de tipo congestivo, seleccionada entre rinitis inducida por fármacos, rinitis psicógena, rinitis del embarazo, rinitis endocrina y rinitis inducida por el frío; o rinitis de tipo seco.

[0123] Se prefiere especialmente la rinitis alérgica o la rinitis no alérgica y la rinitis alérgica puede incluir tanto la rinitis alérgica perenne como la rinitis alérgica estacional. La preparación terapéutica para la rinitis de la invención muestra una eficacia y seguridad extremadamente altas para la rinitis alérgica, en particular para la rinitis alérgica perenne causada por el polvo o los ácaros domésticos, cuya cura total o remisión a largo plazo se consideran difíciles, como lo es una preparación terapéutica eficaz.

[0124] Adicionalmente, la presente preparación es eficaz como preparación terapéutica para diversos tipos de rinitis con síntomas como estornudos, goteo nasal y nariz tapada, a causa de rinitis por irritantes como una rinitis inducida por irritantes físicos, una rinitis inducida por irritantes químicos y una rinitis inducida por radiación, así como rinitis atrófica y rinitis específica granulomatosa.

[0125] Además, cuando la indicación de la presente preparación terapéutica para uso en el tratamiento de la rinitis se clasifica a partir de los síntomas, la preparación puede usarse eficazmente para rinitis de tipo mixto, rinitis de tipo obstrucción nasal o rinitis de tipo estornudos/rinorrea de acuerdo con la publicación "Guidelines for medical care of nasal allergies" edición de 2009 (editada por el Comité para la creación de directrices para la atención médica de alergias nasales).

[0126] Mientras tanto, el significado de los términos y las características de los síntomas de estos tipos diversos de rinitis son según se describen anteriormente en la Técnica anterior.

[0127] La preparación terapéutica para uso en el tratamiento de la rinitis de la presente invención es aquella que comprende el péptido natriurético de tipo C (CNP) o el péptido natriurético de tipo B (BNP) como principio activo y su vía de administración y dosificación no están especialmente limitadas.

[0128] Con respecto a la vía de administración, pueden usarse inyecciones, medicamentos por vía oral o preparaciones externas, dependiendo del paciente y los síntomas. Algunos ejemplos específicos incluyen preparaciones de gotas nasales, preparaciones en forma de gel, preparaciones en forma de pomada, preparaciones en forma de crema, preparaciones en forma de loción, preparaciones para nebulización, preparaciones líquidas, preparaciones para nebulización nasal, preparaciones para parches, preparaciones en forma de aerosol, preparaciones gelatinosas, cataplasmas, preparaciones para parches, preparaciones para apósitos, preparaciones en forma de suspensión, preparaciones en forma de emulsión, preparaciones para inyección, comprimidos, píldoras, cápsulas, gránulos, polvos, etc.; las preparaciones líquidas pueden adoptarse seleccionando los disolventes apropiados. Todas las preparaciones pueden producirse de acuerdo con procedimientos bien conocidos o conocidos con anterioridad. Algunos ejemplos preferidos incluyen preparaciones de gotas nasales, preparaciones líquidas, preparaciones en forma de gel, preparaciones para nebulización, preparaciones en forma de pomada, preparaciones en forma de crema, preparaciones en forma de loción o preparaciones en polvo; los ejemplos más preferidos son

preparaciones de gotas nasales, preparaciones líquidas, preparaciones en forma de gel, preparaciones en polvo, preparaciones en forma de aerosol o preparaciones para nebulización y un ejemplo especialmente preferido son preparaciones líquidas.

5 **[0129]** Las preparaciones de gotas nasales de la presente invención pueden ser una preparación líquida o productos secos como polvo y pueden comprender vehículos o excipientes, tensioactivos, agentes de suspensión, bases de adhesión a la mucosa y agentes de tonicidad. Los principales ejemplos de agentes de tonicidad incluyen cloruro de sodio, glicerina, bisulfito de sodio, cloruro de benzalconio, fructosa, ácido cítrico, citrato de sodio, dihidrogenofosfato de sodio (cristalino), hidróxido de sodio, disolución de D-sorbitol, amida del ácido nicotínico, glicerina concentrada, propilenglicol, alcohol bencílico, ácido bórico, bórax, macrogol 4000, hidrogenofosfato de sodio, dihidrogenofosfato de potasio y dihidrogenofosfato de sodio. Algunos ejemplos de agentes de suspensión incluyen celulosa cristalina/carmelosa de sodio e hidroxipropilcelulosa.

15 **[0130]** Una preparación en forma de gel (base de suspensión) puede ser un gel hídrico, un gel anhidro o un gel con un bajo contenido de agua que comprende un material formador de gel que puede hincharse. También puede ser una base de hidrogel o una base de liogel y preferentemente un hidrogel transparente con un polímero inorgánico u orgánico como base. De manera similar a las preparaciones que comprenden un contenido de aceite o grasa, el gel mismo no es absorbido por la membrana mucosa nasal. Las bases de hidrogel no tienen grasa, su consistencia es similar a la de una preparación en forma de pomada y su objetivo es aumentar la absorbabilidad percutánea de los fármacos. Las bases de liogel se gelifican por suspensión de alcohol estearílico, etc., en propilenglicol y presentan una absorbabilidad por la membrana mucosa nasal y una higroscopicidad excelentes.

25 **[0131]** La preparación en forma de gel de la presente invención puede ser una preparación en forma de gel llevada a cabo mediante la dispersión homogénea de CNP o BNP como principio activo en una base de gel hidrófilo que comprende un polímero de carboxivinilo, poliacrilato de sodio, un copolímero de (éter metílico de vinilo / maleato de etilo), polimetacrilato, propilenglicol, etc.

30 **[0132]** Una preparación líquida es aquella en la que un principio activo que consta de CNP y BNP se disuelve en una base como etanol, propilenglicol, polietilenglicol o agua. Preferentemente, es una preparación líquida que consta de una disolución acuosa en la que CNP o BNP se disuelven en disolución salina. En las preparaciones en forma de disolución acuosa, además de la disolución salina, puede añadirse una pequeña cantidad de una base orgánica como etanol, propilenglicol, polietilenglicol, etc.

35 **[0133]** Una preparación en forma de pomada puede comprender una base de grasa o una base soluble en agua que en ambos casos pueden obtenerse fácilmente de acuerdo con procedimientos conocidos con anterioridad. Una base de grasa como vaselina causa escasa irritación y es inodora, lo que es mejor para la acción protectora de la membrana mucosa nasal. Las bases solubles en agua producen preparaciones en forma de pomada con una base de macrogol como principal ingrediente y tienen una fuerte acción de absorción y eliminación de secreciones acuosas.

40 **[0134]** Una preparación en forma de crema (base de emulsión) puede ser una base de aceite en agua (O/W) (crema evanescente) o una base de agua en aceite (crema fría). Una base de aceite en agua tiene menor cantidad de componente soluble en aceite que de componente soluble en agua, de manera que tiene la ventaja de que el color blanco de la crema parece desaparecer al aplicarla. Además, dado que se absorbe fácilmente por la membrana mucosa nasal, puede ser aplicable en gran medida a las lesiones hipertróficas crónicas.

50 **[0135]** Una preparación en forma de loción es una preparación externa líquida en la que CNP o BNP se disuelven o dispersan homogéneamente en un líquido. Dado que las preparaciones en forma de loción están en estado líquido, son adecuadas para uso en la membrana mucosa de las fosas nasales. La forma de las preparaciones en forma de loción puede ser una base de loción suspendida y una loción en emulsión.

55 **[0136]** Una preparación para nebulización se refiere a aquella en la que se elabora una disolución a partir de CNP o BNP que después se nebuliza por presión de gas. Los nebulizadores son convenientes para la administración en un área extendida.

[0137] Como preparación líquida puede usarse, por ejemplo, una disolución acuosa en la que se mezcla una cantidad apropiada de CNP o BNP con una disolución salina. Alternativamente, puede usarse una disolución acuosa en la que CNP o BNP se disuelven en un tampón que puede mantener CNP o BNP de manera estable.

60 **[0138]** Como preparación en polvo, CNP o BNP pueden administrarse en una forma de dosificación pura o en una forma de dosificación en la que CNP o BNP se diluyen en un vehículo inactivo. Como vehículo inactivo, pueden usarse carbonato de calcio o lactosa. Al mismo tiempo, pueden añadirse povidona y lactosa como adyuvantes hidrófilos. Dado que la nariz tiene un potente mecanismo de secreción, la administración en forma de polvo seco es ventajosa con respecto a las formas líquidas, porque se prolonga la duración de la acción. Los polvos pueden prepararse elaborando polvos finos por recristalización, granulación, desecación o pulverización hasta un tamaño de grano específico.

[0139] Las preparaciones en forma de aerosol se preparan como sigue: CNP o BNP se pulverizan hasta un tamaño preferentemente de 5 µm o inferior, si es necesario se añade un dispersante, y después se introducen en un dispositivo nebulizador junto con un propulsor mientras se enfrían. Algunos ejemplos de dispersantes preferidos incluyen tensioactivos no iónicos disponibles comercialmente con el nombre de marca de Span 80 y Span 85, tensioactivos anfóteros como lecitina de soja y alcoholes naturales como alcohol oleico. Los propulsores preferidos incluyen alcanos inferiores fluorados/clorados como clorofluorocarbono (CFC) 11, CFC 12 y CFC 114, así como mezclas de los mismos.

[0140] Por lo tanto, al producir las preparaciones terapéuticas para la rinitis de la presente invención pueden mezclarse en combinación diversos tipos de bases, humectantes, absorbentes de ultravioleta, alcoholes, quelatos, ajustadores de pH, conservantes, espesantes, colorantes, aromas, cargas, excipientes, disgregantes, expansores, aglutinantes, agentes formadores de películas, solubilizantes, agentes de suspensión, tampones, estabilizantes, conservantes, tensioactivos, antioxidantes, dispersantes, emulsionantes, disolventes, solubilizantes, etc. Adicionalmente, además del agente principal CNP o BNP, en caso necesario pueden mezclarse apropiadamente diversos fármacos como analgésicos antiflogísticos, agentes esterilizantes y vitaminas.

[0141] Algunos ejemplos de excipientes incluyen lactosa, almidón de maíz, fosfato de calcio, etc. Algunos ejemplos de aglutinantes incluyen celulosa cristalina, manitol, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, macrogol, etc.

[0142] Las preparaciones líquidas preferidas son preparaciones en forma de disolución acuosa de CNP o BNP compuestas de una cantidad apropiada de CNP o BNP disuelta en disolución salina. Es posible usar una preparación líquida introduciendo la misma en un dispositivo nebulizador. Estas preparaciones en forma de disolución pueden mezclarse con aditivos generales, por ejemplo, agentes de prevención de la sedimentación como sorbitol, jarabe, metilcelulosa, gelatina, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel de estearato de aluminio o grasa alimentaria hidrogenada; emulsionantes como lecitina, monooleato de sorbitán y goma arábiga; ésteres oleosos como aceite de almendra, aceite de coco purificado y ésteres de glicerina; medios no acuosos (que pueden incluir aceites alimentarios) como propilenglicol y alcohol etílico; conservantes como éster metílico, éster etílico o éster propílico de ácido *p*-hidroxibenzoico; y en caso necesario, aromas o colorantes generales.

[0143] En ello, si han de producirse preparaciones orales de la presente preparación terapéutica para uso en el tratamiento de la rinitis, se prefiere elaborar fármacos con recubrimiento entérico recubriendo la superficie de los comprimidos o gránulos con un recubrimiento entérico o usando cápsulas con recubrimiento entérico con el fin de inhibir la desintegración del péptido CNP o BNP por el ácido gástrico.

[0144] Adicionalmente, a partir de disoluciones pueden elaborarse, además de las disoluciones acuosas anteriormente mencionadas, preparaciones en forma de suspensiones o preparaciones en forma de emulsiones acuosas u oleosas. Alternativamente, pueden proporcionarse como composiciones farmacéuticas secas que pueden redisolverse en agua o en un medio apropiado antes de su uso.

[0145] Por lo tanto, la preparación terapéutica para uso en el tratamiento de la rinitis de la presente invención es una preparación elaborada mezclando una cantidad apropiada de CNP o BNP con diversas bases, así como aditivos en caso necesario. La forma de dosificación y la base de la preparación terapéutica para la rinitis de la presente invención pueden seleccionarse apropiadamente dependiendo de los síntomas y del paciente.

[0146] A continuación, se describe la producción de preparaciones en forma de disolución acuosa como preparaciones líquidas y de preparaciones en forma de gel como ejemplos representativos de las presentes preparaciones terapéuticas para uso en el tratamiento de la rinitis.

[0147] En la presente invención una preparación de gotas nasales preferida es una preparación en forma de disolución acuosa. Tal preparación en forma de disolución acuosa puede prepararse de la manera siguiente: por ejemplo, se disuelven 0,1-1 mg de CNP-22 humano (Peptide Institute Inc.) como agente principal en 10 ml de disolución salina para preparar la preparación en forma de disolución acuosa con una concentración de CNP de 10-100 µg/ml. En ello, dado que la densidad específica del agua es 1, la concentración de CNP en este caso es de 10-100 µg/g en peso. El efecto es insuficiente cuando la concentración de CNP es de 20 µg/ml o inferior, pero es suficiente cuando la concentración de CNP es de 100 µg/ml; por consiguiente, no es necesario usar una concentración superior a 200 µg/ml. Preferentemente, la concentración de CNP en las disoluciones acuosas es de 10-500 µg/g, con mayor preferencia de 20-200 µg/g, con aún mayor preferencia de 50-200 µg/ml y con preferencia especial de 50-100 µg/ml.

[0148] Las disoluciones acuosas de BNP pueden producirse de manera similar a las preparaciones en forma de disolución acuosa de CNP y las concentraciones preferidas son las mismas que las de las disoluciones acuosas de CNP.

[0149] Las preparaciones en forma de gel pueden obtenerse, de acuerdo con procedimientos conocidos con

anterioridad o bien conocidos, disolviendo una cantidad apropiada de CNP en agua destilada o en disolución salina para obtener una disolución acuosa y mezclando y agitando un agente gelificante conocido con anterioridad o bien conocido disponible comercialmente con la disolución. Las concentraciones de CNP preferidas en las preparaciones en forma de gel son de 10-500 µg/g, con mayor preferencia de 20-200 µg/g, con aún mayor preferencia de 50-200 µg/g, con preferencia especial de 10-100 µg/g, con preferencia aún más especial de 50-100 µg/g y con la máxima preferencia de 30-100 µg/g.

[0150] Algunos ejemplos de los agentes gelificantes que constan de componentes inorgánicos macromoleculares incluyen silicatos hidratados o silicatos que absorben agua como silicato de aluminio, por ejemplo, bentonita, silicato de magnesio y aluminio y sílice coloidal. Como agente gelificante que consta de sustancias orgánicas macromoleculares, pueden usarse polímeros naturales, semisintéticos o sintéticos. Algunos ejemplos de polímeros naturales y semisintéticos incluyen polisacáridos como celulosa, almidón, tragacanto, goma arábiga, goma de xantano, agar-agar, gelatina, ácido algínico y sus sales, por ejemplo, alginato de sodio y sus derivados, derivados alquílicos inferiores de celulosa, por ejemplo metilcelulosa o etilcelulosa, derivados carboxialquílicos o hidroxialquílicos inferiores de celulosa, por ejemplo, carboximetilcelulosa o hidroxipropilcelulosa, etc.

[0151] Algunos ejemplos de agentes gelificantes sintéticos incluyen alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, ácido poliacrílico o ácido polimetacrílico, etc. Puede usarse uno solo de estos agentes gelificantes o una mezcla de dos o más tipos de estos.

[0152] En caso necesario, puede añadirse un adyuvante de absorción percutánea. Algunos ejemplos de adyuvantes de absorción percutánea incluyen, por ejemplo, limoneno, mentol, ácido salicílico, ácido hialurónico, ácido oleico, *N,N*-dietil-*m*-toluamida, estearato de *n*-butilo, alcohol bencílico, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, polipropilenglicol, crotamitón, sebacato de dietilo, *N*-etilpirrolidona, *N*-etilpirrolidona, alcohol laurílico, etc. Además, en caso necesario pueden añadirse un antiséptico y un antioxidante.

[0153] La concentración de CNP o BNP en la preparación terapéutica para uso en el tratamiento de la rinitis puede seleccionarse apropiadamente teniendo en cuenta los síntomas, edad y forma de dosificación, etc. Las concentraciones preferidas de CNP o BNP para preparaciones de gotas nasales tales como disoluciones, preparaciones en forma de gel, preparaciones en forma de loción y aerosoles, etc., son de 10-500 µg/g y con mayor preferencia de 20-200 µg/g. Para pacientes de menor edad y pacientes con piel sensible, se usan preferentemente aquellas preparaciones con una concentración de 20-100 µg/g. Las concentraciones preferidas de CNP o BNP en las preparaciones en forma de gel son de 10-100 µg/g y se prefieren especialmente 30-100 µg/g. Las concentraciones preferidas de CNP o BNP en las disoluciones son de 20-200 µg/ml y se prefieren especialmente 50-200 µg/ml.

[0154] El número de administraciones y la duración de la administración de la presente preparación terapéutica para uso en el tratamiento de la rinitis difiere dependiendo de los síntomas, la edad y la forma de dosificación, etc.; normalmente, es suficiente la administración una o dos veces al día durante dos a siete días.

[0155] A continuación, la presente invención se explica con referencia a ejemplos. Sin embargo, la presente invención no se limita a estos ejemplos.

Ejemplo 1

1. Producción de una disolución nasal de CNP:

[0156] Se preparó una preparación líquida de CNP de 1.000 µg/ml mediante la disolución de 3 mg de CNP-22 humano (Peptide Institute, Inc.) como agente principal en 3 ml de disolución salina. Una cantidad de 100 µl de la preparación de CNP en forma de disolución de 1.000 µg/ml obtenida se diluyó con 900 µl de disolución salina para preparar la preparación nasal de CNP en forma de disolución con una concentración de CNP de 100 µg/ml. De manera similar, la preparación nasal de CNP en forma de disolución con una concentración de CNP de 50 µg/ml se preparó por dilución de 50 µl de la preparación de CNP en forma de disolución de 1.000 µg/ml con 950 µl de disolución salina. Asimismo, de manera similar, la preparación nasal de CNP en forma de disolución con una concentración de CNP de 200 µg/ml se preparó por dilución de 200 µl de la preparación de CNP en forma de disolución de 1.000 µg/ml con 800 µl de disolución salina.

2. Producción de preparaciones de gotas nasales que constan de una disolución nasal de CNP:

[0157] Los tres tipos de preparaciones nasales de CNP en forma de disolución con concentraciones de 100 µg/ml, 50 µg/ml y 200 µg/ml, obtenidas según se indica anteriormente, se usaron para llenar un dispositivo dosificador de nebulización nasal (Astellas Pharma, Inc.; se usó un dispositivo dosificador de nebulización nasal para la disolución nasal Intal) y el dispositivo se ajustó de manera que la cantidad de disolución liberada por una nebulización fuera de 130 µl. Por consiguiente, la cantidad de CNP contenida en una nebulización de las disoluciones nasales de CNP con 100 µg/ml, 50 µg/ml y 200 µg/ml fue de 13 µg, 6,5 µg y 26 µg, respectivamente.

3. Producción de una disolución nasal de BNP:

[0158] Se preparó una preparación líquida de BNP de 1.000 µg/ml mediante la disolución de 3 mg de BNP-32 humano (Peptide Institute, Inc.) como agente principal en 3 ml de disolución salina. Una cantidad de 100 µl de la preparación de BNP en forma de disolución de 1.000 µg/ml obtenida se diluyó con 900 µl de disolución salina para preparar la preparación nasal de BNP en forma de disolución con una concentración de BNP de 100 µg/ml. De manera similar, la preparación nasal de BNP en forma de disolución con una concentración de BNP de 50 µg/ml se preparó por dilución de 50 µl de la preparación en forma de disolución de BNP de 1.000 µg/ml con 950 µl de disolución salina. Asimismo, de manera similar, la preparación nasal de BNP en forma de disolución con una concentración de BNP de 200 µg/ml se preparó por dilución de 200 µl de la preparación de BNP en forma de disolución de 1.000 µg/ml con 800 µl de disolución salina.

4. Producción de preparaciones de gotas nasales que constan de una disolución nasal de BNP:

[0159] Los tres tipos de preparaciones nasales en forma de disolución de BNP con concentraciones de 100 µg/ml, 50 µg/ml y 200 µg/ml obtenidas según se indica anteriormente se usaron para llenar un dispositivo dosificador de nebulización nasal (Astellas Pharma, Inc.; se usó un dispositivo dosificador de nebulización nasal para la disolución nasal Intal) y el dispositivo se ajustó de manera que la cantidad de preparación en forma de disolución liberada por una nebulización fuera de 130 µl. Por consiguiente, la cantidad de BNP contenida en una nebulización de las preparaciones nasales de BNP en forma de disolución con 100 µg/ml, 50 µg/ml y 200 µg/ml fue de 13 µg, 6,5 µg y 26 µg, respectivamente.

5. Producción de una disolución nasal de ANP:

[0160] Para pruebas comparativas, se preparó una preparación de ANP en forma de disolución de 500 µg/ml mediante la disolución de 0,5 mg de ANP-28 humano (Peptide Institute, Inc.) en 1 ml de disolución salina. Una cantidad de 1 ml de la preparación de ANP en forma de disolución de 500 µg/ml obtenida se diluyó con 9 ml de disolución salina para preparar la preparación nasal de ANP en forma de disolución con una concentración de ANP de 50 µg/ml.

6. Producción de preparaciones de gotas nasales que constan de una disolución nasal de ANP:

[0161] La preparación nasal de ANP en forma de disolución con una concentración de ANP de 50 µg/ml obtenida según se indica anteriormente se usó para llenar un dispositivo dosificador de nebulización nasal (Astellas Pharma, Inc.; se usó un dispositivo dosificador de nebulización nasal para la disolución nasal Intal) y el dispositivo se ajustó de manera que la cantidad de la preparación en forma de disolución liberada por una nebulización fuera de 130 µl. Por consiguiente, la cantidad de ANP contenida en una nebulización de la disolución fue de 6,5 µg.

Ejemplo 2

[0162] El diagnóstico, la evaluación de los síntomas y el examen de las preparaciones de gotas nasales de CNP, las preparaciones de gotas nasales de BNP y la preparación de gotas nasales de ANP se llevó a cabo de la manera siguiente.

1. Sujetos y diagnóstico

[0163] Los sujetos son pacientes en los que los medicamentos externos convencionales, como los esteroides, no son suficientemente eficaces o pacientes en los que debe evitarse el uso de esteroides debido a efectos secundarios locales como irritación nasal y sequedad. El diagnóstico y tratamiento de estos sujetos fue llevado a cabo por el presente solicitante en calidad de médico.

2. Evaluación de los síntomas

[0164] La evaluación de la intensidad de los síntomas de la rinitis alérgica se llevó a cabo, en principio, de acuerdo con la publicación "Guidelines for medical care of nasal allergies", edición de 2009 (editada por el Comité para la creación de directrices para la atención médica de alergias nasales), mediante clasificación en cinco niveles, según se muestra a continuación. En ello, el "tipo mixto" se refiere a los casos en los que los ataques de estornudos o la rinorrea y la obstrucción nasal se presentaron a la vez con la misma intensidad.

[Tabla 2]

Grado e intensidad		Ataques de estornudos o rinorrea (determinado por el síntoma de mayor puntuación)				
		-	+	2+	3+	4+
Obstrucción nasal	4+	Máxima intensidad (tipo obstrucción nasal)	Máxima intensidad (tipo obstrucción nasal)	Máxima intensidad (tipo obstrucción nasal)	Máxima intensidad (tipo obstrucción nasal)	Máxima intensidad (tipo mixto)
	3+	Intenso (tipo obstrucción nasal)	Intenso (tipo obstrucción nasal)	Intenso (tipo obstrucción nasal)	Intenso (tipo mixto)	Máxima intensidad (tipo estornudos/rinorrea)
	2+	Moderado (tipo obstrucción nasal)	Moderado (tipo obstrucción nasal)	Moderado (tipo mixto)	Intenso (tipo estornudos/rinorrea)	Máxima intensidad (tipo estornudos/rinorrea)
	+	Leve (tipo obstrucción nasal)	Leve (tipo mixto)	Moderado (tipo estornudos/rinorrea)	Intenso (tipo estornudos/rinorrea)	Máxima intensidad (tipo estornudos/rinorrea)
	-	Sin síntomas	Leve (tipo estornudos/rinorrea)	Moderado (tipo estornudos/rinorrea)	Intenso (tipo estornudos/rinorrea)	Máxima intensidad (tipo estornudos/rinorrea)

[0165] En la tabla anterior, las puntuaciones de evaluación para los ataques de estornudos, la rinorrea y la obstrucción nasal son según se describen en la tabla siguiente.

[Tabla 3]

	-	+	2+	3+	4+
Ataques de estornudos (número medio de ataques de estornudos al día)	0	1-5	6-10	11-20	21 o más
Goteo nasal (número medio de veces que se suena la nariz al día)	0	1-5	6-10	11-20	21 o más
Obstrucción nasal	0	No se respira por la boca, pero hay obstrucción nasal	Fuerte obstrucción, respirando por la boca varias veces al día	Obstrucción muy fuerte, respirando por la boca una cantidad de tiempo considerable al día	La nariz está totalmente obstruida todo el día
Grado de trastorno en la vía diaria	0	Prácticamente sin trastorno	Entre (+) y (3+)	No se puede hacer una vida diaria normal por el trastorno	La vida diaria normal es imposible

3. Procedimiento de prueba de las preparaciones nasales en forma de disolución

[0166] Las pruebas de administración de las preparaciones nasales en forma de disolución de la presente invención se llevaron a cabo, en principio, mediante nebulización de la disolución nasal de CNP, la disolución nasal de BNP y la disolución nasal de ANP, usadas para llenar un dispositivo de nebulización nasal, dos veces al día al despertar y antes de acostarse, con una nebulización por orificio nasal cada vez. Por consiguiente, la cantidad administrada de CNP, BNP o ANP por cada nebulización de las disoluciones nasales de CNP, BNP y ANP de 100 µg/ml fue de 13 µg. De manera similar, las cantidades administradas de CNP, BNP o ANP por cada nebulización de las disoluciones de CNP/BNP/ANP de 50 µg/ml y 200 µg/ml fueron de 6,5 µg y 26 µg, respectivamente.

Ejemplo 3

Diagnóstico de cada caso

[0167] Antes de la administración de las preparaciones de CNP, las preparaciones de BNP y la preparación de ANP, se realizó la anamnesis de los sujetos, se llevaron a cabo pruebas de escarificación para alérgenos y se elaboró un diagnóstico. Las tablas 4-7 muestran los resultados de la anamnesis de los sujetos y el diagnóstico, es decir, sexo, edad, antecedentes personales, antecedentes familiares, resultados de las pruebas de escarificación, resultados diagnósticos y evaluación de los síntomas en cada caso.

Ejemplo 4

Estudio de determinación de la dosis de CNP

[0168] El sujeto del caso 10 que se menciona a continuación se incluyó en el estudio y se le administró la disolución nasal de CNP de 100 µg/ml una vez al día durante siete días consecutivos y, después de 14 días de interrupción, se probó la disolución nasal de CNP de 50 µg/ml. Como resultado, el tiempo requerido para la manifestación del efecto fue de aproximadamente 20 min, es decir, en comparación con la disolución nasal de CNP de 100 µg/ml, aproximadamente el doble del tiempo requerido para la manifestación de la eficacia del fármaco, con un grado de mejoría de la obstrucción nasal ligeramente inferior. En ello, la disolución nasal de CNP de 200 µg/ml mostró efectos significativos en la rinitis sin irritación, pero los efectos no se duplicaron en comparación con el caso de la disolución nasal de CNP de 100 µg/ml.

Estudio de determinación de la dosis de BNP

[0169] También se llevó a cabo un estudio de determinación de la dosis para BNP y se obtuvieron resultados similares a los de CNP.

Ejemplo 5

[0170] Los resultados de la administración de las preparaciones de CNP se resumen en las tablas 4 y 5 y en la figura 2 y los detalles se describen a continuación como ejemplos de prueba 1-10.

5

[Tabla 4]

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5
Sexo	Mujer	Mujer	Mujer	Hombre	Mujer
Edad	48 años	39 años	32 años	23 años	24 años
Grado de intensidad	Intenso	Intenso	Intenso	Intenso	Intenso
Tipo de enfermedad	Mixto	Estornudos/ rinorrea	Mixto	Obstrucción nasal	Mixto
Antecedentes familiares	Hijo/a; dermatitis atópica, rinitis alérgica	Hijo/a; dermatitis atópica	Madre; dermatitis atópica	Madre; dermatitis atópica	Hermana menor; dermatitis atópica
Antecedentes personales	Dermatitis atópica	Dermatitis atópica	Dermatitis atópica	Asma infantil	Dermatitis atópica
Prueba de escarificación	Polvo doméstico: 3+ ácaros: 3+ cedro: - dactilo: - ambrosía: -	Polvo doméstico: 2+ ácaros: 2+ cedro: 2+ dactilo: 3+ ambrosía: 1+	Polvo doméstico: 1+ ácaros: 1+ cedro: 1+ dactilo: 2+ ambrosía: 1+	Polvo doméstico: 3+ ácaros: 3+ cedro: - dactilo: - ambrosía: -	Polvo doméstico: 3+ ácaros: 3+ cedro: 3+ dactilo: 2+ ambrosía: 2+
Resultados diagnósticos					
Goteo nasal (número medio de veces que se suena la nariz al día)	(11-20)	Intenso goteo nasal, por lo que usa gran cantidad de pañuelos de papel para sonarse la nariz (aprox. 20)	(11-20)	(1-5)	(11-20)
Obstrucción nasal	Obstrucción nasal muy fuerte, respirando por la boca una cantidad de tiempo considerable al día.	No respira por la boca, pero presenta obstrucción nasal.	Obstrucción nasal muy fuerte y no percibe bien los olores.	Obstrucción nasal muy fuerte, respirando por la boca una cantidad de tiempo considerable al día.	Obstrucción nasal muy fuerte, respirando por la boca una cantidad de tiempo considerable al día.
Efecto del nebulizador nasal con esteroides	No lo usa debido a irritación nasal.	La irritación nasal, picor, estornudos y rinorrea más bien empeoran; sin apreciación subjetiva de mejoría.	Irritación nasal y existe una sensación de sequedad, como si la nariz estuviera en contacto con la parte posterior de la garganta; sin efectos satisfactorios.	No lo usa por la dificultad de la retirada debida al uso prolongado de esteroides sistémicos.	No lo usa debido a irritación nasal y sequedad.
Forma de dosificación	Preparación nasal de CPN en forma de disolución	Preparación nasal de CPN en forma de disolución	Preparación nasal de CPN en forma de disolución	Preparación nasal de CPN en forma de disolución	Preparación nasal de CPN en forma de disolución
Dosis	100 µg/ml	100 µg/ml	100 µg/ml	100 µg/ml	100 µg/ml
Número de administraciones nasales	Por la mañana + antes de acostarse	Una vez por la mañana	Una vez por la mañana	Una vez al día	Una vez al día

Número de días de administración	2 días	3 días	7 días	4 días	1 día
Mejoría de los síntomas por la administración nasal inicial	15 min después, notable alivio de la rinorrea y mejoría de la obstrucción nasal.	El picor nasal desapareció instantáneamente después de la nebulización y la rinorrea se alivió 10 min después.	5 min después, desaparición de la obstrucción nasal y alivio de la rinorrea.	5 a 10 min después, desaparición de la sensación de obstrucción nasal.	20 min después, mejoría de la sensación de obstrucción nasal y alivio de la rinorrea.
Evolución y mejoría de los síntomas	Reducción de los síntomas por nebulización dos veces al día durante dos días, incluida la administración en la primera visita y mejoría notable de la rinorrea y la obstrucción nasal. Los efectos duraron 2-3 días después de interrumpir la administración, sin síntomas.	Los senos dejaron de estar congestionados y la rinorrea se detuvo con una sola administración al día. Los efectos duraron todo el día. Después de interrumpir la administración, los efectos duraron 2-3 días y se eliminó el goteo nasal acuoso.	Desaparición de la sensación de obstrucción nasal con una administración continua una vez al día por la mañana y alivio total de la rinorrea 3 días después. Tras la administración continua una vez al día durante una semana, esta se interrumpió, pero los efectos se mantuvieron largo tiempo después.	Los efectos duraron todo el día con apertura de las fosas nasales y facilidad de respirar por parte del sujeto. La administración se interrumpió después de 4 días, pero los efectos perduraron aproximadamente 3 días después.	Alivio de la rinorrea y la obstrucción nasal durante un día.
Mejoría de los síntomas	Intensos → leves	Intensos → leves	Intensos → leves	Intensos → leves	Intensos → leves

[Tabla 5]

	Caso 6	Caso 7	Caso 8	Caso 9	Caso 10
Sexo	Mujer	Mujer	Mujer	Hombre	Mujer
Edad	37 años	39 años	39 años	21 años	55 años
Grado de intensidad	Intenso	Intenso	Moderado	Intenso	Intenso
Tipo de enfermedad	Mixto	Mixto	Mixto	Obstrucción nasal	Mixto
Antecedentes familiares	Madre y hermana mayor; dermatitis atópica	Hijo/a; dermatitis atópica	Ninguno	Madre; dermatitis atópica	Hijo/a; dermatitis atópica
Antecedentes personales	Dermatitis atópica	Dermatitis atópica	Asma infantil, dermatitis atópica, sinusitis	Dermatitis atópica, conjuntivitis alérgica	Dermatitis atópica
Prueba de escarificación	Polvo doméstico: 3+ ácaros: 3+ cedro: - dactilo: - ambrosía: -	Polvo doméstico: - ácaros: 2+ cedro: - dactilo: 3+ ambrosía: -	Polvo doméstico: 2+ ácaros: 3+ cedro: 2+ dactilo: 1+ ambrosía: - pelo de gato: 3+	Polvo doméstico: 2+ ácaros: 3+ cedro: 2+ dactilo: 3+ ambrosía: 1+	Polvo doméstico: 1+ ácaros: 2+ cedro: 2+ dactilo: 3+ ambrosía: 2+
Resultados diagnósticos					

Goteo nasal (número medio de veces que se suenan la nariz al día)	(11-20)	(11-20)	(6-10)	(1-5)	(11-20)
Obstrucción nasal	Obstrucción nasal muy fuerte, respirando por la boca una cantidad de tiempo considerable al día.	Obstrucción nasal muy fuerte, respirando por la boca una cantidad de tiempo considerable al día.	Fuerte obstrucción nasal, respirando por la boca varias veces al día	Obstrucción nasal muy fuerte, respirando por la boca una cantidad de tiempo considerable al día.	Fuerte obstrucción nasal, siempre con taponamiento auditivo.
Efectos del nebulizador nasal con esteroides	No lo usa debido a irritación nasal.	No lo usa debido a irritación nasal, estornudos y goteo nasal.	No lo usa por haber padecido sinusitis año y medio antes.	Lo usó en el pasado pero la obstrucción nasal no mejoró lo suficiente.	La obstrucción nasal no mejoró lo suficiente y los efectos no duran mucho tiempo.
Forma de dosificación	Preparación nasal de CPN en forma de disolución	Preparación nasal de CPN en forma de disolución	Preparación nasal de CPN en forma de disolución	Preparación nasal de CPN en forma de disolución	Preparación nasal de CPN en forma de disolución
Dosis	100 µg/ml	100 µg/ml	100 µg/ml	100 µg/ml	100 µg/ml
Número de administraciones nasales	Por la mañana + antes de acostarse (dos veces)	Una vez al día	Una vez al día	Una vez al día	Una vez al día
Número de días de administración	5 días	1 día	1 día	1 día	7 días
Mejoría de los síntomas por la administración nasal inicial	1 h después, notable mejoría de la obstrucción nasal y pudo respirar fácilmente y dormir bien.	Fosas nasales abiertas inmediatamente después de la administración y mejoría notable de la obstrucción nasal 10 min después.	Fosas nasales inmediatamente abiertas después de la administración y mejoría notable de la obstrucción nasal 10 min después; el goteo nasal se detuvo 20 min después.	Fosas nasales inmediatamente abiertas después de la administración nasal y mejoría notable de la rinorrea y la obstrucción nasal 25 min después, en este momento se detuvo la rinorrea.	10 min después, la obstrucción nasal y el goteo nasal se detuvieron por completo. También desapareció el taponamiento auditivo.

Evolución y mejoría de los síntomas	Con una sola administración al día, desaparecieron el picor nasal y la sensación de obstrucción nasal y ya no tuvo necesidad de sonarse la nariz. Tras llevar a cabo una administración dos veces al día, por la mañana y antes de acostarse durante un total de 5 días, el uso se interrumpió, pero los efectos duraron 4-5 días.	Con una sola administración al día, los efectos duraron hasta el día siguiente y se mantuvo la mejoría de la rinorrea y la obstrucción nasal.	Con una sola administración al día, los efectos duraron hasta el día siguiente y la rinorrea y la obstrucción nasal mejoraron hasta un nivel escasamente problemático.	Los efectos duraron todo el día con una sola administración por la tarde y, en los 3 días siguientes, el goteo nasal se redujo a un nivel escasamente problemático sin ningún tratamiento. Durante este periodo, no fue necesaria la administración interna de fármacos antihistamínicos.	Los efectos duraron todo el día con una sola administración al día y los síntomas nasales se mantuvieron mejorados con una detención del goteo nasal acuoso y sensación de apertura de las fosas nasales. Al interrumpir la administración, los efectos duraron aproximadamente una semana.
Mejoría de los síntomas	Intensos → leves	Intensos → leves	Moderados → leves	Intensos → leves	Intensos → leves

Ejemplo de prueba 1 (caso 1)

5 [0171] El sujeto es una mujer de 48 años que es una paciente con una rinitis intensa de tipo mixto. Tiene antecedentes de dermatitis atópica y su hijo/a también padece dermatitis atópica y rinitis alérgica. Los resultados de la prueba de escarificación son: polvo doméstico 3+ y ácaros 3+. Presenta una obstrucción nasal muy fuerte, respirando por la boca durante una cantidad de tiempo considerable al día y también presenta un fuerte goteo nasal acuoso. No puede usar nebulizadores nasales con esteroides debido a irritación nasal.

10 [0172] Como prueba preliminar, la disolución nasal de CNP con una concentración de 100 µg/ml obtenida en el ejemplo 1 se nebulizó una vez en cada orificio nasal de la paciente (la cantidad de CNP administrada a una fosa nasal fue de 13 µg). Como resultado, 15 min después se alivió la rinorrea y mejoró la obstrucción nasal. La permeabilidad de la disolución nasal de CNP fue buena, sin irritación nasal y no se observaron efectos secundarios tales como síntomas de irritación local.

15 [0173] Por lo tanto, la presente disolución nasal de CNP se nebulizó una vez en cada orificio nasal por la mañana y antes de acostarse al día siguiente (un total de dos veces) y entonces los síntomas se redujeron y la rinorrea y la obstrucción nasal mejoraron notablemente durante todo el día 3. Después de la interrupción de la nebulización nasal, los efectos persistieron durante 2-3 días sin síntomas.

Ejemplo de prueba 2 (caso 2)

25 [0174] El sujeto es una mujer de 39 años que es una paciente con una rinitis intensa de tipo estornudos/rinorrea. Tiene antecedentes de dermatitis atópica y su hijo/a también padece dermatitis atópica. Los resultados de la prueba de escarificación son: polvo doméstico 2+, ácaros 2+, cedro 2+, dactilo 3+ y ambrosía 1+. Es un caso intenso con los dos síntomas de obstrucción nasal con estornudos y goteo nasal acuoso que requiere gran cantidad de pañuelos de papel y está tomando fármacos antihistamínicos de la segunda generación diariamente. Con los nebulizadores nasales con esteroides, la irritación nasal, el picor nasal, los estornudos y la rinorrea empeoran sin que se aprecien efectos subjetivos de mejoría. De manera similar al ejemplo de prueba 1, la disolución nasal de CNP con una concentración de 100 µg/ml obtenida en el ejemplo 1 se nebulizó una vez en cada orificio nasal de la paciente (la cantidad de CNP administrada a una fosa nasal fue de 13 µg). Como resultado, el picor nasal desapareció inmediatamente después de la nebulización y la rinorrea se alivió después de 10 min. La disolución nasal de CNP mostró una buena permeabilidad sin irritación nasal y no se observaron efectos secundarios locales. Con un uso una sola vez al día, la nariz dejó de estar congestionada y no se observó ninguna rinorrea en absoluto. Los efectos duraron todo un día.

[0175] Igualmente, a la mañana siguiente tampoco se observó ninguna rinorrea en absoluto. Para mayor

seguridad, la presente disolución nasal de CNP se administró una vez en cada orificio nasal por la mañana. Como resultado, la nariz no se mostró congestionada y no se observó ninguna rinorrea durante este día. La paciente dijo que prácticamente se había olvidado de la rinitis y no había tenido necesidad de los fármacos antihistamínicos de la segunda generación.

[0176] Estos resultados demostraron que la disolución nasal de CNP de la presente invención es superior en persistencia, absorbabilidad y rapidez de acción y que pueden obtenerse efectos suficientes con una sola nebulización al día.

Ejemplo de prueba 3 (caso 3)

[0177] El sujeto es una mujer de 32 años que es una paciente con una rinitis intensa de tipo de mixto. Tiene antecedentes de dermatitis atópica y su madre también padece dermatitis atópica. Los resultados de la prueba de escarificación son: polvo doméstico 1+, ácaros 1+, cedro 1+, dactilo 2+ y ambrosía 1+. Esta paciente presenta una obstrucción nasal muy fuerte y no puede percibir olores. También presenta una intensa rinorrea acuosa. Los nebulizadores nasales con esteroides le inducen irritación nasal y sensación de sequedad, como si la nariz estuviera en contacto con la parte posterior de la garganta y no se obtienen efectos satisfactorios, aparte de una ligera disminución del goteo nasal después de la administración.

[0178] De manera similar al ejemplo de prueba 1, la disolución nasal de CNP con una concentración de 100 µg/ml obtenida en el ejemplo 1 se nebulizó una vez en cada orificio nasal de la paciente (la cantidad de CNP administrada en una fosa nasal fue de 13 µg). Como resultado, la sensación de obstrucción nasal desapareció y la rinorrea se alivió 5 min después. No se observaron síntomas de irritación local. Posteriormente, se continuó con la nebulización una vez al día por la mañana y entonces la sensación de obstrucción nasal desapareció y la paciente fue capaz de percibir olores, el goteo nasal acuoso mejoró y se produjo un alivio total de la rinorrea tres días después. No se observaron efectos secundarios locales como irritación ni tampoco efectos secundarios sistémicos como somnolencia. Durante una semana, los efectos duraron todo el día con una sola administración por la mañana; el día 1 la paciente tomó un agente antialérgico por vía oral, pero su administración dejó de ser necesaria a partir del día 2 en adelante. La administración se interrumpió después de una semana, pero los efectos duraron más de dos semanas. Este resultado demostró que la disolución nasal de CNP de la presente invención es excelente en cuanto a rapidez de acción, absorbabilidad y persistencia y que pueden obtenerse efectos suficientes con una sola nebulización al día.

Ejemplo de prueba 4 (caso 4)

[0179] El sujeto es un hombre de 23 años que es un paciente con una rinitis intensa del tipo obstrucción nasal. Tiene antecedentes de asma infantil y su madre padece dermatitis atópica. Los resultados de la prueba de escarificación son: polvo doméstico 3+ y ácaros 3+. Este paciente tiene una fuerte tendencia a la obstrucción nasal respirando por la boca una considerable cantidad de tiempo al día. Además, por los síntomas de dificultad de retirada debidos al uso prolongado de esteroides sistémicos, este sujeto debe evitar el uso de los mismos.

[0180] De manera similar al ejemplo de prueba 1, la disolución nasal de CNP con una concentración de 100 µg/ml obtenida en el ejemplo 1 se nebulizó una vez en cada orificio nasal del paciente (la cantidad de CNP administrada en una fosa nasal fue de 13 µg). Como resultado, la sensación de obstrucción nasal desapareció en 5 a 10 min. Los efectos duraron un día y el paciente fue capaz de respirar fácilmente con las fosas nasales abiertas. La administración se interrumpió después de llevarla a cabo una vez al día durante cuatro días, pero los efectos perduraron aproximadamente tres días después.

[0181] De manera similar a los casos de prueba anteriores, la disolución nasal de CNP muestra una buena permeabilidad sin irritación ni efectos secundarios locales. Esto también se observa en los ejemplos de prueba siguientes.

[0182] Por lo tanto, la disolución nasal de CNP de la presente invención tiene efectos notables y puede suponer un gran alivio para los pacientes con rinitis que deben evitar el uso de preparaciones con esteroides.

Ejemplo de prueba 5 (caso 5)

[0183] El sujeto es una mujer de 24 años que es una paciente con una rinitis intensa de tipo de mixto. Tiene antecedentes de dermatitis atópica y su hermana menor también padece dermatitis atópica. Los resultados de la prueba de escarificación son: polvo doméstico 3+, ácaros 3+, cedro 3+, dactilo 2+ y ambrosía 2+. Esta paciente tiene que respirar por la boca una cantidad de tiempo considerable al día y tiene una tendencia muy fuerte a la obstrucción nasal, con goteo nasal intenso. No usa nebulizadores nasales con esteroides debido a irritación nasal y sequedad.

[0184] De manera similar al ejemplo de prueba 1, la disolución nasal de CNP con una concentración de 100 µg/ml obtenida en el ejemplo 1 se nebulizó una vez en cada orificio nasal de la paciente (la cantidad de CNP

administrada en una fosa nasal fue de 13 µg). Como resultado, la sensación de obstrucción nasal mejoró 20 min después y se alivió la rinorrea. Los efectos duraron un día y el alivio de la obstrucción nasal y la rinorrea persistió al día siguiente y posteriormente.

5 **Ejemplo de prueba 6 (caso 6)**

[0185] El sujeto es una mujer de 37 años que es una paciente con una rinitis intensa de tipo de mixto. Tiene antecedentes de dermatitis atópica y su madre y su hermana menor también padecen dermatitis atópica. Los resultados de la prueba de escarificación son: polvo doméstico 3+ y ácaros 3+. De manera similar al caso 5, esta paciente respira por la boca durante una cantidad de tiempo considerable al día y tiene una tendencia muy fuerte a la obstrucción nasal, con goteo nasal intenso. La paciente padece una fuerte obstrucción nasal y estornudos por la noche, así como picor nasal. No usa nebulizadores nasales con esteroides debido a la sequedad nasal.

[0186] La disolución nasal de CNP con una concentración de 100 µg/ml obtenida en el ejemplo 1 se nebulizó una vez en cada orificio nasal de la paciente antes de acostarse (la cantidad de CNP administrada en una fosa nasal fue de 13 µg); una hora después, la obstrucción nasal había mejorado notablemente y la paciente, según afirmación propia, fue capaz de respirar fácilmente y dormir bien con las fosas nasales bien abiertas, incluso en las primeras horas de la mañana.

[0187] Además, la disolución nasal de CNP de la invención volvió a nebulizarse una vez en cada orificio nasal a la mañana siguiente a la administración de la noche previa y entonces el picor nasal y la sensación de obstrucción nasal desaparecieron durante todo el día. El goteo nasal acuoso mejoró hasta un estado en el que ya no era necesario sonarse la nariz. No se observaron síntomas de irritación local. Posteriormente, dado que los síntomas se habían estabilizado con la administración dos veces al día durante cinco días, dicha administración se interrumpió. Los efectos persistieron durante cuatro a cinco días después de la interrupción y se mantuvo la mejoría del picor nasal, la obstrucción nasal y la rinorrea.

Ejemplo de prueba 7 (caso 7)

[0188] El sujeto es una mujer de 39 años que es una paciente con una rinitis intensa de tipo de mixto. Tiene antecedentes de dermatitis atópica y su hijo/a también padece dermatitis atópica. Los resultados de la prueba de escarificación son: polvo doméstico -, ácaros 2+, cedro -, dactilo 3+ y ambrosía -. De manera similar al caso 6, esta paciente respira por la boca durante una cantidad de tiempo considerable al día y tiene una tendencia muy fuerte a la obstrucción nasal, con goteo nasal intenso. En particular, la paciente padece una rinorrea intensa, obstrucción nasal y estornudos en las primeras horas de la mañana, así como picor nasal. Reacciona con irritación nasal a los nebulizadores con esteroides y debido a que los estornudos y el goteo nasal más bien empeoran, no puede usar esteroides; al tomar fármacos antihistamínicos de la segunda generación por vía oral, tiende a sentirse carente de energía; por consiguiente, el uso de antihistamínicos debe evitarse en la medida de lo posible.

[0189] En estas condiciones, la disolución nasal de CNP con una concentración de 100 µg/ml obtenida en el ejemplo 1 se nebulizó una vez en cada orificio nasal de la paciente (la cantidad de CNP administrada en una fosa nasal fue de 13 µg); las fosas nasales se abrieron inmediatamente después de la nebulización y la obstrucción nasal mejoró notablemente después de 10 min. La paciente también afirmó que podía respirar fácilmente. El goteo nasal acuoso, secretado continuamente si no se taponaban los orificios nasales con pañuelos de papel, se detuvo. Con una sola administración al día, los efectos duraron hasta el día siguiente y se mantuvo la mejoría de la obstrucción nasal y la rinorrea.

[0190] Por lo tanto, la disolución nasal de CNP de la presente invención supone un alivio para los pacientes de rinitis en los que debe evitarse o es inaplicable el uso de esteroides y fármacos antihistamínicos convencionales.

Ejemplo de prueba 8 (caso 8)

[0191] El sujeto es una mujer de 39 años que es una paciente con una rinitis moderada de tipo de mixto. Tiene antecedentes de dermatitis atópica, asma infantil y sinusitis, pero ningún miembro de su familia padece estas enfermedades ni rinitis alérgica. Los resultados de la prueba de escarificación son: polvo doméstico 2+, ácaros 3+, cedro 2+, dactilo 1+, ambrosía - y pelo de gato 3+. La paciente tiene que respirar por la boca varias veces al día y tiene una fuerte tendencia a la obstrucción nasal. No usa esteroides por haber padecido sinusitis año y medio antes.

[0192] La disolución nasal de CNP con una concentración de 100 µg/ml obtenida en el ejemplo 1 se nebulizó una vez en cada orificio nasal de la paciente (la cantidad de CNP administrada en una fosa nasal fue de 13 µg); como resultado, las fosas nasales se abrieron inmediatamente después de la nebulización y la obstrucción nasal mejoró notablemente después de 10 min, de modo que la paciente pudo respirar fácilmente. El goteo nasal se detuvo 20 min después. Además, la paciente afirmó que podía respirar con facilidad.

[0193] Los efectos duraron todo el día con una sola administración al día y tanto la obstrucción nasal como la rinorrea mejoraron hasta un nivel escasamente problemático.

Ejemplo de prueba 9 (caso 9)

[0194] El sujeto es un hombre de 21 años que es un paciente con una rinitis intensa de tipo obstrucción nasal. Tiene antecedentes de dermatitis atópica y conjuntivitis alérgica y su madre también padece dermatitis atópica. Los resultados de la prueba de escarificación son: polvo doméstico 2+, ácaros 3+, cedro 2+, dactilo 3+ y ambrosía 1+. De manera similar al caso 7, este paciente respira por la boca durante una cantidad de tiempo considerable al día y tiene una tendencia muy fuerte a la obstrucción nasal. Ha usado esteroides en el pasado pero la obstrucción nasal no mejoró lo suficiente. El goteo nasal no es tan intenso.

[0195] La disolución nasal de CNP con una concentración de 100 µg/ml obtenida en el ejemplo 1 se nebulizó una vez en cada orificio nasal del paciente (la cantidad de CNP administrada en una fosa nasal fue de 13 µg); como resultado, las fosas nasales se abrieron inmediatamente después de la nebulización, la obstrucción nasal mejoró notablemente y la rinorrea se alivió después de 25 min sin ningún síntoma de irritación. Como resultado de la administración nasal una vez en las primeras horas de la noche, los efectos duraron un día y, posteriormente, el goteo nasal se redujo prácticamente hasta un nivel escasamente problemático durante tres días sin ningún tratamiento adicional y sin apenas necesidad de sonarse la nariz. Durante este tiempo no fue necesaria la administración interna de fármacos antihistamínicos.

Ejemplo de prueba 10 (caso 10)

[0196] El sujeto es una mujer de 55 años que es una paciente con una rinitis intensa de tipo de mixto. Tiene antecedentes de dermatitis atópica y su hijo/a también padece dermatitis atópica. Los resultados de la prueba de escarificación son: polvo doméstico 1+, ácaros 2+, cedro 2+, dactilo 3+ y ambrosía 2+. La paciente tiene una fuerte obstrucción nasal, con taponamiento auditivo permanente. Esta paciente recibió esteroides por vía oral y nebulizaciones de esteroides tres veces al día, pero los efectos sobre la obstrucción nasal no fueron suficientes y de poca duración, con una mejora también insuficiente de la rinorrea. Tras el uso de los nebulizadores con esteroides, la paciente tenía dolor de cabeza con una sensación de pesadez desde la parte posterior de la nariz hasta la cabeza y somnolencia.

[0197] La disolución nasal de CNP con una concentración de 100 µg/ml obtenida en el ejemplo 1 se nebulizó una vez en cada orificio nasal de la paciente (la cantidad de CNP administrada en una fosa nasal fue de 13 µg); como resultado, la obstrucción nasal y el goteo nasal desaparecieron por completo sin ningún síntoma de irritación después de 10 min. Posteriormente, la disolución nasal de CNP de la invención se administró dos veces, por la mañana y antes de acostarse, sin la toma interna de esteroides y la obstrucción nasal y la rinorrea mejoraron notablemente y el taponamiento auditivo también desapareció. Los efectos duraron todo un día con una sola administración al día a partir de este momento y los síntomas mejoraron notablemente, con detención del goteo nasal y eliminación de la obstrucción nasal con una sensación de apertura de las fosas nasales. No fue necesario el uso de esteroides internos ni de las inyecciones que se habían usado anteriormente de manera continua. El tratamiento se interrumpió después de siete días de administración de la disolución nasal de CNP de 100 µg/ml, pero los efectos duraron aproximadamente una semana y se mantuvo la reducción de la obstrucción nasal y la rinorrea. Después de 14 días de interrupción, se inició la administración de la disolución nasal de CNP de 50 µg/ml con una frecuencia de una vez al día y se continuó durante cinco días; en este caso, la obstrucción nasal se alivió 20 min después de la nebulización nasal y la rinorrea también mejoró hasta el nivel de sonarse la nariz tres o cuatro veces al día. Además, el taponamiento auditivo desapareció. Estos efectos duraron tres a cuatro días después de interrumpir la administración.

Ejemplo 6

[0198] Los resultados del uso de las preparaciones de BNP se resumen en la tabla 6 y la figura 3 y los detalles se describen a continuación como los ejemplos 11-16.

[Tabla 6]

	Caso 11	Caso 12	Caso 13	Caso 14	Caso 15	Caso 16
Sexo	Mujer	Mujer	Mujer	Mujer	Mujer	Hombre
Edad	42 años	21 años	28 años	46 años	45 años	35 años
Grado de intensidad	Máxima intensidad	Moderado	Máxima intensidad	Máxima intensidad	Intenso	Máxima intensidad
Tipo de enfermedad	Estornudos / rinorrea	Mixto	Obstrucción nasal	Mixto	Estornudos / rinorrea	Mixto
Antecedentes familiares	Hijo/a: rinitis alérgica, dermatitis atópica	Padre; rinitis alérgica	Hermana menor; rinitis alérgica, dermatitis atópica	Hijo/a; rinitis alérgica	Hijo/a; rinitis alérgica, dermatitis atópica	Padre, hermana mayor, hijo/a; rinitis alérgica
Antecedentes personales	Dermatitis atópica, conjuntivitis alérgica	Dermatitis atópica	Dermatitis atópica	Dermatitis atópica, conjuntivitis alérgica	Dermatitis atópica	Conjuntivitis alérgica
Prueba de escarificación	Polvo doméstico: 2+ ácaros: 2+ cedro: - dactilo: 3+ ambrosia: 2+	Polvo doméstico: 1+ ácaros: 2+ cedro: 3+ dactilo: 1+ ambrosia: 1+	Polvo doméstico: 1+ ácaros: 2+ cedro: 3+ dactilo: 3+ ambrosia: 2+	Polvo doméstico: 2+ ácaros: 2+ cedro: 3+ dactilo: 3+ ambrosia: 2+	Polvo doméstico: 2+ ácaros: 3+ cedro: 1+ dactilo: 2+ ambrosia: 1+	Polvo doméstico: - ácaros: 1+ cedro: 2+ dactilo: 3+ ambrosia: 1+
Resultados diagnósticos						
Goteo nasal (número medio de veces que se suena la nariz al día)	Goteo nasal constante (21 o más)	(aprox. 10)	El goteo nasal no se detiene en todo el día (21 o más)	Rinorrea constante si no se taponan los orificios nasales (21 o más)	Goteo nasal acuoso que se secreta de manera continua y perenne (aprox. 20)	Goteo nasal acuoso que se secreta de manera continua, de modo que usa dos cajas de pañuelos de papel al día (21 o más)
Obstrucción nasal	Solo respira por la boca por la noche debido a la obstrucción nasal.	Debido a la fuerte obstrucción nasal, respira por la boca a intervalos durante el día.	No respira apenas por la boca, pero presenta obstrucción nasal.	Obstrucción bastante fuerte, respirando por la boca una cantidad de tiempo considerable al día	Apenas sin obstrucción nasal (menos que +)	Totalmente obstruido todo el día.

Efectos del nebulizador nasal con esteroides / efectos secundarios locales	Nunca ha sentido los efectos, pero ha experimentado extrema sequedad local con dolor.	En el momento del empeoramiento de los síntomas, no se obtuvieron efectos suficientes mediante la administración nasal de esteroides, especialmente para la rinitis.	Le produce irritación con una sensación de tensado-estiramiento de la mucosa nasal y sequedad; por lo tanto, sin efectos terapéuticos satisfactorios.	Absolutamente ningún efecto de las disoluciones nasales con esteroides; sensación de sequedad local.	Presenta una fuerte irritación nasal y el goteo nasal acuoso aumenta en comparación con antes de la administración nasal.	Tiene tendencia a mostrar resistencia a esteroides, por lo que estos fueron ineficaces a partir de la segunda administración. También presentó fuertes síntomas de irritación.
Forma de dosificación	Preparación nasal de BNP en forma de disolución	Preparación nasal de BNP en forma de disolución	Preparación nasal de BNP en forma de disolución	Preparación nasal de BNP en forma de disolución	Preparación nasal de BNP en forma de disolución	Preparación nasal de BNP en forma de disolución
Dosis	50 µg/ml	100 µg/ml	50 µg/ml	50 µg/ml	200 µg/ml	50 µg/ml
Número de administraciones nasales	Una vez por la mañana o dos veces por la mañana y por la noche	Dos veces, por la mañana y por la noche	Una vez por la mañana	Una vez antes de acostarse	Una vez al día	Una vez por la mañana o dos veces por la mañana y por la noche
Número de días de administración	5 días	7 días	1 día	4 días	2 días	5 días
Mejoría de los síntomas por la administración nasal inicial	10 min después, la disolución de BNP había penetrado en la mucosa nasal, con reducción de los síntomas y mejoría del goteo nasal acuoso.	La rinitis acuosa se detuvo 10 min después y la sensación de obstrucción nasal mejoró 20 min después.	El goteo nasal se detuvo 30 min después. Los estornudos también desaparecieron 1 h después de la nebulización nasal.	Sintió un alivio en la nariz 5 min después y las fosas nasales se abrieron 15 min después, con una notable mejoría de la rinitis; la obstrucción nasal mejoró notablemente 30 min después y también se alivió el picor de garganta.	El goteo nasal se detuvo 10 min después. No presentó irritación ni sensación de malestar.	El goteo nasal acuoso y el picor desaparecieron 10 min después. Sin síntomas de irritación.

Evolución y mejoría de los síntomas	Los síntomas pueden aliviarse con una administración una o dos veces al día. Ningún síntoma de irritación local en absoluto.	Como resultado de una administración continua dos veces al día durante una semana, mejoraron la rinitis y la obstrucción nasal; por consiguiente, la administración se interrumpió. Posteriormente, los síntomas no reaparecieron durante 4-5 días y se mantuvo la mejoría.	Los efectos duraron día y medio y el goteo nasal comenzó de nuevo aproximadamente a las 9 de la noche.	Con una sola nebulización nasal antes de acostarse, los efectos persistieron durante días; posteriormente, una sola administración antes de acostarse cada 3-4 días mantuvo el estado de mejoría de la rinitis, la obstrucción nasal y el picor de los ojos.	Sin el uso combinado de fármacos antihistamínicos internos, el efecto de detención del goteo nasal duró todo el día y el goteo nasal acuoso pudo aliviarse con una sola administración el día siguiente.	La obstrucción nasal mejoró con una administración dos veces al día, por la mañana y por la noche, y no fue necesaria la administración interna de fármacos antihistamínicos. Después de la interrupción de la administración, los efectos de alivio de la rinitis y la obstrucción nasal duraron 7 días.
Mejoría de los síntomas	Máxima intensidad → leves	Moderados → leves	Máxima intensidad → leves	Máxima intensidad → moderados	Intensos → leves	Máxima intensidad → → leves

Ejemplo de prueba 11 (caso 11)

[0199] El sujeto es una mujer de 42 años que es una paciente con una rinitis de máxima intensidad de tipo estornudos/rinorrea. Tiene antecedentes de dermatitis atópica y conjuntivitis alérgica y su hijo/a padece rinitis alérgica y dermatitis atópica. Los resultados de la prueba de escarificación son: polvo doméstico 2+, ácaros 2+, cedro -, dactilo 3+ y ambrosía 2+. Esta paciente respira por la boca solo por la noche debido a la obstrucción nasal. La paciente ha padecido dermatitis atópica desde la infancia y también alergia al polen desde los 22-23 años. Sus síntomas empeoran cada año de mayo a principios de julio. Durante este periodo estornuda constantemente y presenta goteo nasal. No siente ningún efecto con los nebulizadores nasales con esteroides y solo experimenta una fuerte sensación de sequedad con dolor como síntomas de irritación local.

[0200] Como ensayo, a disolución nasal de BNP con una concentración de 50 µg/ml obtenida en el ejemplo 1 se nebulizó una sola vez en cada orificio nasal de la paciente (la cantidad de BNP administrada en una fosa nasal fue de 6,5 µg); 10 min después, la disolución de BNP había penetrado en la membrana mucosa nasal, con alivio de los síntomas y mejoría del goteo nasal acuoso. Dado que estos efectos se confirmaron, la paciente salió al aire libre después de una sola nebulización en la mañana del segundo día y los síntomas de la alergia al polen mejoraron hasta un nivel escasamente problemático y no se observó goteo nasal ni estornudos hasta las primeras horas de la noche. Durante un periodo de cinco días posteriormente, la paciente usó la disolución nasal de BNP de 50 µg/ml para una sola nebulización por la mañana; algunos días, no se produjeron goteo nasal ni estornudos en todo el día, pero otros días el goteo nasal reapareció por la tarde; en esos casos, la administración dos veces al día podría aliviar los síntomas. No fueron necesarios fármacos antihistamínicos. Tampoco se presentaron síntomas de irritación local.

Ejemplo de prueba 12 (caso 12)

[0201] El sujeto es una mujer de 21 años que es una paciente con una rinitis moderada de tipo de mixto. Tiene antecedentes de dermatitis atópica y su padre padece rinitis alérgica. Los resultados de la prueba de escarificación son: polvo doméstico 1+, ácaros 2+, cedro 3+, dactilo 1+ y ambrosía 1+. La paciente padece dermatitis atópica desde la infancia y también alergia al polen desde hace dos años; tiene picor con una sensación de cosquilleo, rinorrea y obstrucción nasal, que empeoran especialmente cuando está cansada. La obstrucción nasal es fuerte y tiene que respirar por la boca varias veces a al día. Los esteroides nasales no mostraron efectos suficientes en la paciente en los momentos de empeoramiento de los síntomas, especialmente sobre la rinorrea.

[0202] Como ensayo, la disolución nasal de BNP con una concentración de 50 µg/ml obtenida en el ejemplo 1 se nebulizó una sola vez en cada orificio nasal de la paciente (la cantidad de BNP administrada en una fosa nasal fue de 6,5 µg); 10 min después, la rinorrea acuosa se detuvo y mejoró ligeramente la apertura de las fosas nasales; la obstrucción nasal mejoró 20 min después. A la mañana siguiente, con solo una nebulización, el picor nasal habitual y el goteo nasal se aliviaron después de 10-20 min, la sensación de obstrucción nasal se redujo y los efectos duraron hasta la hora de la cena. Como resultado del uso dos veces al día, por la mañana y por la noche, durante una semana, mejoraron la rinorrea acuosa y la obstrucción nasal; por consiguiente, la administración se interrumpió. Los efectos persistieron a partir de este momento y no se observó recurrencia de la rinorrea ni de la obstrucción nasal durante cuatro a cinco días después de la interrupción de la administración nasal, con lo que se mantuvo la mejoría. La administración de la disolución nasal de BNP dos veces al día mejoró los síntomas de un grado moderado a leve.

Ejemplo de prueba 13 (caso 13)

[0203] El sujeto es una mujer de 28 años que es una paciente con una rinitis de la máxima intensidad de tipo rinorrea. Tiene antecedentes de dermatitis atópica y su hermana menor padece rinitis alérgica y dermatitis atópica. Los resultados de la prueba de escarificación son: polvo doméstico 1+, ácaros 2+, cedro 3+, dactilo 3+ y ambrosía 2+. Esta paciente padece dermatitis atópica desde la infancia y los síntomas de alergia al polen comenzaron a aparecer aproximadamente a los 20 años. En particular, el goteo nasal y los estornudos son muy intensos desde junio y tiene que sonarse la nariz todo el día y se experimenta secreciones de goteo nasal al inclinar la cabeza hacia abajo. La paciente apenas tiene que respirar por la boca, pero presenta obstrucción nasal.

[0204] La disolución nasal de BNP con una concentración de 100 µg/ml obtenida en el ejemplo 1 se nebulizó una sola vez en cada orificio nasal de la paciente (la cantidad de BNP administrada en una fosa nasal fue de 13 µg); 30 min después se detuvo el goteo nasal. Los estornudos también desaparecieron 1 h después de la administración. Después, los efectos de la presente disolución nasal duraron medio día y el goteo nasal empezó a secretarse de nuevo aproximadamente a las nueve de la noche. El grado de mejora de los síntomas con la presente disolución nasal de BNP fue de un nivel intenso a leve.

[0205] Con la administración de disoluciones nasales con esteroides o la administración interna de esteroides, la paciente experimentó irritación, con una sensación de tensión-estiramiento en la superficie de la membrana mucosa nasal, así como sequedad como efectos secundarios, por lo que consiguientemente no se obtuvieron efectos terapéuticos satisfactorios. Por el contrario, aunque la presente disolución nasal de BNP muestra efectos

superiores en comparación con los esteroides, no provoca tales efectos secundarios.

Ejemplo de prueba 14 (caso 14)

[0206] El sujeto es una mujer de 46 años que es una paciente con una rinitis de la máxima intensidad de tipo mixto. Tiene antecedentes de dermatitis atópica y conjuntivitis alérgica y su hijo/a también padece rinitis alérgica. Los resultados de la prueba de escarificación son: polvo doméstico 2+, ácaros 2+, cedro 3+, dactilo 3+ y ambrosía 2+. Esta paciente padece goteo nasal, obstrucción nasal y picor en los ojos desde que tenía aproximadamente 10 años y, desde los 20 años, la rinitis ha aumentado en intensidad con secreciones continuas de goteo nasal si los orificios nasales no se taponan. Esta paciente presenta una obstrucción nasal bastante fuerte y respira por la boca una cantidad de tiempo considerable al día.

[0207] La disolución nasal de BNP con una concentración de 50 µg/ml obtenida en el ejemplo 1 se nebulizó una sola vez en cada orificio nasal de la paciente (la cantidad de BNP administrada en una fosa nasal fue de 6,5 µg); 5 min después, sintió una nariz más ligera y las fosas nasales se le abrieron después de 15 min, observando una notable mejoría de la rinorrea; la sensación de obstrucción nasal mejoró notablemente 30 min después con alivio del picor de la garganta. La paciente quedó muy impresionada por la eficacia de la presente disolución nasal.

[0208] Además, de acuerdo con las afirmaciones de la paciente, la disolución de esteroides nasales no solo provocó síntomas de irritación con una sensación de sequedad nasal, sino que no fue eficaz en absoluto. Por el contrario, la presente disolución nasal produjo una sensación más bien de humedad.

[0209] Con una nebulización antes de acostarse, la paciente pudo dormir bien, sin goteo nasal y sin tomar fármacos antihistamínicos orales. Con la administración antes de acostarse, los síntomas de la rinorrea no le molestaron durante el día siguiente, solo tuvo que sonarse la nariz una vez cada hora y no fue necesario el uso interno combinado de fármacos antihistamínicos. Los efectos duraron tres a cuatro días con una sola administración antes de acostarse; posteriormente, la administración una vez antes de acostarse cada tres a cuatro días, con un total de cuatro administraciones, permitió mantener el estado de mejoría, con la rinorrea, la obstrucción nasal y el picor en los ojos reducidos a niveles moderados. El grado de mejoría de los síntomas con la disolución nasal de BNP fue de un nivel de máxima intensidad a moderado.

Ejemplo de prueba 15 (caso 15)

[0210] El sujeto es una mujer de 45 años que es una paciente con una rinitis intensa de tipo estornudos/rinorrea. Tiene antecedentes de dermatitis atópica y su hijo/a también padece dermatitis atópica y rinitis alérgica. Los resultados de la prueba de escarificación son: polvo doméstico 2+, ácaros 3+, cedro 1+, dactilo 2+ y ambrosía 1+. Esta paciente presenta un goteo nasal acuoso perenne de forma continua, pero prácticamente ninguna obstrucción nasal. La administración de gotas nasales con esteroides aumenta el goteo nasal acuoso a la vez que provoca una fuerte irritación nasal.

[0211] La disolución nasal de BNP con una concentración de 200 µg/ml obtenida en el ejemplo 1 se nebulizó una sola vez en cada orificio nasal de la paciente (la cantidad de BNP administrada en una fosa nasal fue de 26 µg); 10 min después, se detuvo el goteo nasal. En este momento, la paciente afirmó que no tenía síntomas de irritación local ni sensación de malestar. Sin la administración interna combinada de fármacos antihistamínicos, el efecto de detención del goteo nasal duró todo el día. El goteo nasal acuoso se eliminó con un solo uso el día siguiente. El grado de los síntomas mejoró de intenso a leve con el uso de la disolución nasal de BNP durante dos días.

Ejemplo de prueba 16 (caso 16)

[0212] El sujeto es un hombre de 35 años que es un paciente con una rinitis de la máxima intensidad de tipo mixto. Presenta complicaciones de conjuntivitis alérgica y su padre, hermana mayor e hijo/a padecen rinitis alérgica. Los resultados de la prueba de escarificación son: polvo doméstico -, ácaros 1+, cedro 2+, dactilo 3+ y ambrosía 1+. El paciente presenta un goteo nasal acuoso continuo, de modo que tiene que usar dos cajas de pañuelos de papel para sonarse la nariz. También tiene obstrucción nasal y está en estado de taponamiento nasal total todo el tiempo. Estos síntomas duran desde finales de mayo a septiembre. Cuando se administran esteroides nasales, el sujeto tiende a presentar resistencia a los mismos, de modo que el efecto de dichos esteroides no puede alcanzarse a partir del segundo uso; además, el uso de esteroides le provoca fuerte irritación.

[0213] La disolución nasal de BNP con una concentración de 50 µg/ml obtenida en el ejemplo 1 se nebulizó una sola vez en cada orificio nasal de este paciente (la cantidad de BNP administrada en una fosa nasal fue de 6,5 µg); 10 min después, se aliviaron el goteo nasal acuoso y las sensaciones de picor nasal y de obstrucción nasal. En este momento no se observaron síntomas de irritación nasal. Subsiguientemente, una sola nebulización por la mañana durante cinco días resultó en la desaparición del picor nasal 10 a 15 min después y la detención del goteo nasal, y estos efectos duraron un día, sin goteo nasal en todo tiempo. El uso dos veces, por la mañana y por la noche, mejoró la obstrucción nasal e hizo innecesario el uso interno de fármacos antihistamínicos. El grado de mejoría de los síntomas en un periodo de administración de cinco días fue de un nivel de máxima intensidad a leve.

Al interrumpir el uso, los efectos de alivio de la rinorrea y la obstrucción nasal se mantuvieron durante siete días.

[0214] Como comparación, se llevaron a cabo pruebas con disoluciones nasales de ANP.

5 **Ejemplo 7**

[0215] Los resultados de ejemplos comparativos con preparaciones de ANP se resumen en la tabla 7 y los detalles se describen a continuación en los ejemplos 17-18.

10

[Tabla 7]

	Caso 17 (ejemplo comparativo 1)	Caso 18 (ejemplo comparativo 2)	Caso 2 (ejemplo comparativo 3)
Sexo	Hombre	Mujer	Mujer
Edad	28 años	28 años	40 años
Grado de intensidad	Intenso	Intenso	Intenso
Tipo de enfermedad	Mixto	Mixto	Estornudos/rinorrea
Antecedentes familiares	Padre; dermatitis atópica, rinitis alérgica	Madre; rinitis alérgica	Hijo/a; dermatitis atópica
Antecedentes personales	Dermatitis atópica	Dermatitis atópica	Dermatitis atópica
Prueba de escarificación	Polvo doméstico: 2+ ácaros: 3+ cedro: - dactilo: 3+ ambrosía: 2+	Polvo doméstico: 2+ ácaros: 2+ cedro: 2+ dactilo: 3+ ambrosía: 2+	Polvo doméstico: 2+ ácaros: 2+ cedro: 2+ dactilo: 3+ ambrosía: 1+
Resultados diagnósticos			
Goteo nasal (número medio de veces que se suena la nariz al día)	Goteo nasal y estornudos intensos. (Aprox. 20)	(11-20)	El goteo nasal es intenso, de manera que usa gran cantidad de pañuelos para sonarse la nariz. (aprox. 20)
Obstrucción nasal	La sensación de obstrucción nasal se intensifica en junio, de modo que tiene que respirar por la boca.	Fuerte por la noche.	No respira por la boca en absoluto, pero presenta obstrucción nasal.
Efecto del nebulizador nasal con esteroides	-	No lo usa debido a irritación nasal.	Contrariamente, la irritación nasal, picor, estornudos y rinorrea empeoran, sin efectos subjetivos de mejoría.
Forma de dosificación	Preparación nasal de ANP en forma de disolución	Preparación nasal de ANP en forma de disolución	Preparación nasal de ANP en forma de disolución
Dosis	50 µg/ml	50 µg/ml	50 µg/ml
Número de administraciones nasales	Dos veces, por la mañana y por la noche	Dos veces, por la mañana y por la noche	Dos veces, por la mañana y por la noche
Número de días de administración	7 días	2 días	3 días
Mejoría de los síntomas por la administración nasal inicial	El número de veces que tiene que sonarse la nariz se redujo a aproximadamente 10 al día, pero el goteo nasal y los estornudos persistieron y la sensación de obstrucción nasal no mejoró. La sensación de cosquilleo en la nariz mejoró ligeramente.	La rinorrea no se detuvo después de 15 min, pero después de 20 min, la paciente tuvo la sensación subjetiva de que las fosas nasales estaban más abiertas que antes de la administración. Sin embargo, 20 min después, la obstrucción nasal se reprodujo y sintió picor nasal.	Una hora después, se observó una ligera mejoría del picor nasal, pero no demasiado evidente. La rinorrea no mejoró.

Evolución y mejoría de los síntomas	La disolución nasal de ANP se usó dos veces al día durante 7 días; sin embargo, ni la rinorrea ni la obstrucción nasal mejoraron en comparación con el estado anterior a la administración.	A la mañana siguiente, la obstrucción nasal era tan fuerte que la paciente despertó a causa de la misma y usó la disolución nasal de ANP una vez, pero la obstrucción nasal se reprodujo 20 min después.	Después de 3 días, solo el picor nasal había mejorado ligeramente, pero con poca persistencia y al usar la disolución de ANP por la mañana, los síntomas se reprodujeron por la tarde. No se observó ninguna mejoría de la rinorrea, teniendo que sonarse la nariz aproximadamente 20 veces al día.
Mejoría de los síntomas	Intensos → intensos	Intensos → intensos	Intensos → intensos

Ejemplo comparativo 1 (caso 17)

5 **[0216]** El sujeto es un hombre de 28 años que es un paciente con una rinitis intensa de tipo mixto. Tiene antecedentes de dermatitis atópica y su padre padece dermatitis atópica y rinitis alérgica. Los resultados de la prueba de escarificación son: polvo doméstico 2+, ácaros 3+, cedro -, dactilo 3+ y ambrosía 2+. Este paciente padece dermatitis atópica desde la infancia y los síntomas de alergia al polen aparecieron desde que empezó a trabajar; la obstrucción nasal se intensifica especialmente en junio y tiene tendencia a respirar por la boca. El goteo nasal y los estornudos son intensos y tiene que sonarse la nariz aproximadamente 20 veces al día.

10 **[0217]** La disolución nasal de ANP con una concentración de 50 µg/ml obtenida en el ejemplo 1 se nebulizó dos veces al día en cada orificio nasal de este sujeto (la cantidad de BNP administrada en una fosa nasal fue de 6,5 µg); sin embargo no se detuvo el goteo nasal ni los estornudos y tampoco mejoró la sensación de obstrucción nasal.

15 La disolución nasal de ANP se usó dos veces al día durante siete días, pero no se observaron cambios en la rinorrea ni en la obstrucción nasal entre antes y después de la administración, lo que indica que no hubo mejoría. El grado de mejoría de los síntomas fue de intenso antes de la administración de ANP a todavía intenso después de la administración de ANP.

Ejemplo comparativo 2 (caso 18)

20 **[0218]** El sujeto es una mujer de 28 años que es una paciente con una rinitis intensa de tipo mixto. Tiene antecedentes de dermatitis atópica y su madre también padece rinitis alérgica. Los resultados de la prueba de escarificación son: polvo doméstico 2+, ácaros 2+, cedro 2+, dactilo 3+ y ambrosía 2+. Esta paciente tiene rinitis persistente perenne, que empeora especialmente entre el principio del verano y el principio del otoño, con estornudos constantes y goteo nasal acuoso, así como una fuerte obstrucción nasal por la noche. La paciente afirma que no usa esteroides debido a irritación nasal.

25 **[0219]** La disolución nasal de ANP con una concentración de 50 µg/ml obtenida en el ejemplo 1 se nebulizó una sola vez en cada orificio nasal de esta paciente (la cantidad de ANP administrada en una fosa nasal fue de 6,5 µg); la rinorrea no se detuvo después de 15 min, pero después de 20 min, la paciente tuvo la sensación subjetiva de apertura de las fosas nasales en comparación con su estado antes de la administración. Sin embargo, 20 min después, la obstrucción nasal se reprodujo, acompañada de una sensación de cosquilleo. La disolución nasal de ANP volvió a administrarse una vez por la noche el mismo día y la paciente apreció subjetivamente una apertura de las fosas nasales 20 min después, pero la obstrucción nasal se reprodujo junto con la sensación de cosquilleo 15 min después de la nueva nebulización. A la mañana siguiente, la obstrucción nasal era tan intensa que se despertó, por lo que volvió a usar la disolución nasal una vez; sin embargo, la obstrucción nasal se reprodujo 20 min después. El nivel de intensidad y el grado de mejoría fue de intenso a intenso, sin mostrar efectos de mejoría satisfactorios.

Ejemplo comparativo 3 (caso 2)

30 **[0220]** El sujeto es la misma paciente del caso 2, en la que se probó la disolución nasal de CNP de 100 µg/ml. Sin embargo, la paciente tenía 40 años cuando se probó la disolución nasal de ANP, ya que habían transcurrido 11 meses desde que se le administró la disolución nasal de CNP durante tres días. La información básica, incluidos los antecedentes personales, los antecedentes familiares, los resultados de las pruebas de escarificación, los efectos de los esteroides, etc., es la misma que la descrita en el ejemplo de prueba 2 y la tabla 4.

35 **[0221]** La disolución nasal de ANP con una concentración de 50 µg/ml obtenida en el ejemplo 1 se nebulizó una vez en cada orificio nasal de esta paciente (la cantidad de ANP administrada en una fosa nasal fue de 6,5 µg); sin embargo, no se observó ningún efecto inmediato. Una hora después, se observó un signo de ligera mejoría en el picor nasal, pero no muy claro y la rinorrea no mejoró. La disolución nasal de ANP se administró por la noche en el

mismo día, por la mañana y por la noche el día siguiente y el día posterior, de manera similar a lo mencionado anteriormente; tres días después, solo había mejorado ligeramente el picor nasal, pero con poca persistencia y el picor nasal reapareció por la noche al usar la disolución nasal por la mañana. No se observó ninguna mejoría de la rinorrea con una administración durante tres días, teniendo la paciente que sonarse la nariz aproximadamente 20 veces al día. El nivel de intensidad y el grado de mejoría fue de intenso a todavía intenso, sin mostrar efectos de mejoría aparentes.

Resumen de los resultados de los estudios de los casos

[0222] Como queda claro a partir de los ejemplos de prueba anteriores, las disoluciones nasales de la presente invención manifestaron sus efectos aproximadamente de 10 a 20 min después de la nebulización sobre los síntomas representativos de la rinitis, es decir, obstrucción nasal, ataques de estornudos y rinorrea. Son eficaces para cualquier tipo de rinitis, incluido el tipo mixto, el tipo obstrucción nasal y el tipo estornudos/rinorrea. Adicionalmente, las disoluciones nasales de la presente invención, incluidas las disoluciones nasales de CNP y las disoluciones nasales de BNP, no solo tienen efectos notables en la mejoría de la rinitis, sino que además la manifestación de su eficacia farmacológica es extremadamente rápida, es decir, son de acción rápida, sin efectos secundarios locales como irritación ni efectos secundarios sistémicos como somnolencia. También son de larga duración, con un excelente cumplimiento de uso solo una o dos veces al día. Por lo tanto, las presentes disoluciones nasales tienen características ideales como preparaciones de gotas nasales. Además, se ha observado la tendencia de que la administración repetida resulta en un aumento del grado de mejoría en algunos casos.

[0223] Las disoluciones nasales de la presente invención tienen efectos más significativos que los de los esteroides y fármacos antihistamínicos convencionales y son fármacos revolucionarios en cuanto a su persistencia, ya que pueden aliviar los síntomas con una sola administración al día.

[0224] Por otro lado, dado que ANP y BNP tienen los mismos receptores, se presumió que tendrían efectos idénticos; sin embargo, de manera sorprendente, de los dos, solo BNP presentó efectos significativos, de manera contraria a lo esperado.

[0225] Hemos llevado a cabo ensayos clínicos similares con diez casos adicionales; como resultado, se observó una notable mejoría de los síntomas en todos los casos, incluidos muchos casos intensos en los que la administración interna de antialérgicos y esteroides pudo finalizarse en consecuencia; ha de señalarse que con las disoluciones nasales de la presente invención puede esperarse una enorme reducción de los gastos médicos, lo que se añade a su significativa eficacia farmacológica.

[Aplicabilidad industrial]

[0226] Las preparaciones terapéuticas para uso en el tratamiento de la rinitis de la presente invención son extremadamente eficaces para el tratamiento de diversos tipos de rinitis, en particular de la rinitis alérgica, sin preocupación de que causen efectos secundarios; por lo tanto, las presentes preparaciones son aplicables a pacientes en los que los nebulizadores nasales con esteroides y fármacos antihistamínicos convencionales no son eficaces o a pacientes que deben evitar el uso de estos fármacos debido a posibles efectos secundarios, así como pacientes de menor edad.

[0227] Mientras tanto, con respecto al tratamiento de la alergia al polen de cedro y para los pacientes con alergia al polen de cedro de intensidad moderada a máxima, se recomienda el tratamiento siguiente de acuerdo con la publicación Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA), edición de 2008: el tratamiento debe comenzar con un nebulizador nasal con esteroides solamente, después, la cantidad del nebulizador nasal con esteroides debe aumentarse si no se observa ninguna mejoría; y debe administrarse un fármaco antihistamínico para los estornudos y el picor nasal, así como bromuro de ipratropio hidratado para la rinorrea y debe añadirse un vasoconstrictor o un esteroide oral para la obstrucción nasal; es decir, se recomienda un tratamiento en etapas.

[0228] Sin embargo, los nebulizadores nasales con esteroides de uso convencional se usan con una frecuencia de dos a cuatro veces al día para adultos, sus efectos duran poco tiempo y se necesitan uno a tres días o más para su manifestación y aproximadamente dos a cuatro semanas antes de alcanzar el máximo nivel de efecto. El nivel de satisfacción con los efectos es bajo. Además, tienen efectos secundarios tales como irritación nasal, sequedad e irritación de la garganta, dolor de cabeza y riesgo de complicaciones infecciosas debido al uso prolongado.

[0229] El furoato de mometasona hidratado, que tiene la ventaja de nebulizarse una vez al día, ha empezado recientemente a estar disponible en Japón; sin embargo los efectos descritos sobre la alergia al polen en Europa y los Estados Unidos después de dos semanas de uso son los siguientes: el grado de mejoría de los síntomas generales fue del 40-50 %, el grado de mejoría de la obstrucción nasal fue del 30-40 %; por lo tanto, no son suficientes desde el punto de vista de los efectos terapéuticos.

[0230] Por el contrario, las preparaciones terapéuticas para uso en el tratamiento de la rinitis de la presente

invención pueden mejorar notablemente los síntomas intensos de la rinitis mediante su administración una sola vez al día, sin la administración interna de esteroides ni fármacos antihistamínicos. Adicionalmente, los efectos son de acción rápida y de larga duración. Es decir, la manifestación de los efectos puede observarse inmediatamente después de la administración y, en la mayoría de los casos, la obstrucción nasal y la rinorrea mejoran notablemente de 10 a 20 min después de la administración. Además, en todos los casos, los excelentes efectos de mejoría de la obstrucción nasal y la rinorrea se mantienen durante todo el día con solo una o dos nebulizaciones al día.

[0231] Además, los efectos secundarios observados con los nebulizadores nasales con esteroides no se manifiestan en absoluto y todos los sujetos afirmaron que las presentes preparaciones son muy cómodas de usar. Los efectos secundarios sistémicos como somnolencia y disminución de la eficiencia en el trabajo, observadas con la administración interna de fármacos antihistamínicos y esteroides, no están presentes. Adicionalmente, presentan buen cumplimiento porque su frecuencia de administración es de una nebulización una o dos veces al día. Es decir, las preparaciones terapéuticas para uso en el tratamiento de la rinitis de la presente invención son superiores a las disoluciones nasales convencionales en cuanto a las propiedades de rapidez de acción y larga duración, no presentan efectos secundarios y tienen muy buen cumplimiento; por consiguiente, tienen características ideales como preparación terapéutica para uso en el tratamiento de la rinitis alérgica.

[0232] Por consiguiente, la aplicación práctica de las preparaciones terapéuticas para uso en el tratamiento de la rinitis de la presente invención es muy prometedora como nueva preparación terapéutica para uso en el tratamiento de la rinitis que sustituye a los esteroides y fármacos antihistamínicos convencionales.

LISTADO DE SECUENCIAS

[0233]

<110> IGISU Co. Ltd.

<120> SINUS MEDICINE

<130> PCT2473EN

<160> 20

<170> PatentIn, versión 3.5

<210> 1

<211> 22

<212> Proteína

<213> *Homo sapiens*

<400> 1

Gly Leu Ser Lys Gly Cys Phe Gly Leu Lys Leu Asp Arg Ile Gly Ser
1 5 10 15

Met Ser Gly Leu Gly Cys
20

<210> 1

<211> 32

<212> Proteína

<213> *Homo sapiens*

<400> 2

Ser Pro Lys Met Val Gln Gly Ser Gly Cys Phe Gly Arg Lys Met Asp
1 5 10 15

Arg Ile Ser Ser Ser Ser Gly Leu Gly Cys Lys Val Leu Arg Arg His
20 25 30

<210> 3

<211> 26

<212> Proteína
<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Un péptido quimérico del péptido CNP humano y el péptido BNP humano

<400> 3

Ser Pro Lys Met Val Gln Gly Ser Gly Cys Phe Gly Arg Lys Met Asp
1 5 10 15

Arg Ile Ser Ser Ser Ser Gly Leu Gly Cys
20 25

10

<210> 4

<211> 32

<212> Proteína

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Un péptido quimérico del péptido CNP humano y el péptido BNP humano

<400> 4

20

Ser Pro Lys Met Val Gln Gly Ser Gly Cys Phe Gly Arg Lys Met Asp
1 5 10 15

Arg Ile Gly Ser Met Ser Gly Leu Gly Cys Lys Val Leu Arg Arg His
20 25 30

<210> 5

<211> 26

25

<212> Proteína

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Un péptido quimérico del péptido CNP humano y el péptido BNP humano

30

<400> 5

Ser Pro Lys Met Val Gln Gly Ser Gly Cys Phe Gly Arg Lys Met Asp
1 5 10 15

Arg Ile Gly Ser Met Ser Gly Leu Gly Cys
20 25

35

<210> 6

<211> 32

<212> Proteína

<213> Secuencia artificial

40

<220>

<223> Un péptido quimérico del péptido CNP humano y el péptido BNP humano

<400> 6

Ser Pro Lys Met Val Gln Gly Ser Gly Cys Phe Gly Leu Lys Leu Asp
1 5 10 15

Arg Ile Ser Ser Ser Ser Gly Leu Gly Cys Lys Val Leu Arg Arg His
20 25 30

<210> 7

<211> 26

5 <212> Proteína

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Un péptido quimérico del péptido CNP humano y el péptido BNP humano

10

<400> 7

Ser Pro Lys Met Val Gln Gly Ser Gly Cys Phe Gly Leu Lys Leu Asp
1 5 10 15

Arg Ile Ser Ser Ser Ser Gly Leu Gly Cys
20 25

15 <210> 8

<211> 32

<212> Proteína

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Un péptido quimérico del péptido CNP humano y el péptido BNP humano

<400> 8

Ser Pro Lys Met Val Gln Gly Ser Gly Cys Phe Gly Leu Lys Leu Asp
1 5 10 15

Arg Ile Gly Ser Met Ser Gly Leu Gly Cys Lys Val Leu Arg Arg His
20 25 30

25

<210> 9

<211> 26

<212> Proteína

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Un péptido quimérico del péptido CNP humano y el péptido BNP humano

35 <400> 9

Ser Pro Lys Met Val Gln Gly Ser Gly Cys Phe Gly Leu Lys Leu Asp
1 5 10 15

Arg Ile Gly Ser Met Ser Gly Leu Gly Cys
20 25

40 <210> 10

<211> 28

<212> Proteína

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Un péptido quimérico del péptido CNP humano y el péptido BNP humano

<400> 10

Gly Leu Ser Lys Gly Cys Phe Gly Arg Lys Met Asp Arg Ile Ser Ser
1 5 10 15

Ser Ser Gly Leu Gly Cys Lys Val Leu Arg Arg His
20 25

<210> 11

<211> 22

<212> Proteína

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Un péptido quimérico del péptido CNP humano y el péptido BNP humano

<400> 11

Gly Leu Ser Lys Gly Cys Phe Gly Arg Lys Met Asp Arg Ile Ser Ser
1 5 10 15

Ser Ser Gly Leu Gly Cys
20

<210> 12

<211> 28

<212> Proteína

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Un péptido quimérico del péptido CNP humano y el péptido BNP humano

<400> 12

Gly Leu Ser Lys Gly Cys Phe Gly Arg Lys Met Asp Arg Ile Gly Ser
1 5 10 15

Met Ser Gly Leu Gly Cys Lys Val Leu Arg Arg His
20 25

<210> 13

<211> 22

<212> Proteína

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Un péptido quimérico del péptido CNP humano y el péptido BNP humano

<400> 13

Gly Leu Ser Lys Gly Cys Phe Gly Arg Lys Met Asp Arg Ile Gly Ser
1 5 10 15

Met Ser Gly Leu Gly Cys
20

<210> 14

<211> 28

<212> Proteína
<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Un péptido quimérico del péptido CNP humano y el péptido BNP humano

<400> 14

Gly Leu Ser Lys Gly Cys Phe Gly Leu Lys Leu Asp Arg Ile Ser Ser
1 5 10 15

Ser Ser Gly Leu Gly Cys Lys Val Leu Arg Arg His
20 25

10

<210> 15

<211> 22

<212> Proteína

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Un péptido quimérico del péptido CNP humano y el péptido BNP humano

<400> 15

20

Gly Leu Ser Lys Gly Cys Phe Gly Leu Lys Leu Asp Arg Ile Ser Ser
1 5 10 15

Ser Ser Gly Leu Gly Cys
20

<210> 16

<211> 28

25

<212> Proteína

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Un péptido quimérico del péptido CNP humano y el péptido BNP humano

30

<400> 16

Gly Leu Ser Lys Gly Cys Phe Gly Leu Lys Leu Asp Arg Ile Gly Ser
1 5 10 15

Met Ser Gly Leu Gly Cys Lys Val Leu Arg Arg His
20 25

35

<210> 17

<211> 33

<212> Proteína

<213> Secuencia artificial

40

<220>

<223> Un péptido quimérico del péptido CNP humano y el péptido BNP humano

<400> 17

Arg Met Asp Arg Ile Gly Leu Ser Lys Gly Cys Phe Gly Leu Lys Leu
1 5 10 15

Asp Arg Ile Arg Glu Ala Ser Gly Leu Gly Cys Lys Val Leu Arg Arg
20 25 30

His

<210> 18

<211> 33

<212> Proteína

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Un péptido quimérico del péptido CNP humano y el péptido BNP humano

<400> 18

Arg Met Asp Arg Ile Gly Leu Ser Lys Gly Cys Phe Gly Leu Lys Leu
1 5 10 15

Asp Arg Ile Gly Ser Met Ser Gly Leu Gly Cys Lys Val Leu Arg Arg
20 25 30

His

<210> 19

<211> 28

<212> Proteína

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Un péptido quimérico del péptido CNP humano y el péptido BNP humano

<400> 19

Gly Leu Ser Lys Gly Cys Phe Gly Leu Lys Leu Asp Arg Ile Arg Glu
1 5 10 15

Ala Ser Gly Leu Gly Cys Lys Val Leu Arg Arg His
20 25

<210> 20

<211> 28

<212> Proteína

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Un péptido quimérico del péptido CNP humano y el péptido BNP humano

<400> 20

Gly Leu Ser Lys Gly Cys Phe Gly Leu Lys Leu Asp Arg Ile Gly Ser
1 5 10 15

Met Ser Gly Leu Gly Cys Lys Val Leu Arg Arg His
20 25

REIVINDICACIONES

1. Una preparación terapéutica que comprende el péptido natriurético de tipo C (CNP) o el péptido natriurético de tipo B (BNP) como principio activo para uso en el tratamiento de la rinitis.

2. La preparación terapéutica para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en que el péptido natriurético de tipo C (CNP) es CNP-22, CNP-53, un péptido con al menos el 85 % de homología de secuencia con la secuencia aminoacídica de CNP-22 o CNP-53 o un derivado de CNP con una a cinco deleciones, sustituciones o adiciones de cualquier aminoácido en la secuencia aminoacídica de CNP-22 o CNP-53 y que tiene actividad de CNP.

3. La preparación terapéutica para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en que el péptido natriurético de tipo B (BNP) es BNP-26, BNP-32, BNP-45, un péptido con al menos el 85 % de homología de secuencia con la secuencia aminoacídica de BNP-26, BNP-32 o BNP-45 o un derivado de BNP con una a cinco deleciones, sustituciones o adiciones de cualquier aminoácido en la secuencia aminoacídica de BNP-26, BNP-32 o BNP-45 y que tiene actividad de BNP.

4. La preparación terapéutica para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en que el péptido natriurético de tipo C (CNP) o el péptido natriurético de tipo B (BNP) es un péptido quimérico de CNP y BNP que forma una estructura de anillo por un puente disulfuro intramolecular, en que el CNP es un péptido seleccionado del grupo que consta de CNP-22, CNP-53, un péptido que está formado por la deleción, sustitución o adición de cualquiera de uno a cinco aminoácidos en CNP-22 y comprende cualquier secuencia aminoacídica de cinco o más aminoácidos consecutivos en la secuencia aminoacídica de CNP-22 o un péptido que está formado por la deleción, sustitución o adición de cualquiera de uno a cinco aminoácidos en CNP-53 y comprende cualquier secuencia aminoacídica de cinco o más aminoácidos consecutivos en la secuencia aminoacídica de CNP-53, y en que el BNP es un péptido seleccionado del grupo que consta de BNP-26, BNP-32, BNP-45, un péptido que está formado por la deleción, sustitución o adición de cualquiera de uno a cinco aminoácidos en BNP-26 y comprende cualquier secuencia aminoacídica de cinco o más aminoácidos consecutivos en la secuencia aminoacídica de BNP-26, un péptido que está formado por la deleción, sustitución o adición de cualquiera de uno a cinco aminoácidos en BNP-32 y comprende cualquier secuencia aminoacídica de cinco o más aminoácidos consecutivos en la secuencia aminoacídica de BNP-32 o un péptido que está formado por la deleción, sustitución o adición de cualquiera de uno a cinco aminoácidos en BNP-45 y comprende cualquier secuencia aminoacídica de cinco o más aminoácidos consecutivos en la secuencia aminoacídica de BNP-45, y en que el péptido quimérico tiene actividad de CNP o actividad de BNP; o un derivado del péptido quimérico que está amidado o metoxilado en el extremo C-terminal del péptido quimérico de CNP y BNP, modificado por la adición de polietilenglicol o ácidos grasos al péptido quimérico de CNP y BNP, glicosilado o alquilado y tiene actividad de CNP o actividad de BNP.

5. La preparación terapéutica para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en que el péptido natriurético de tipo C (CNP) o el péptido natriurético de tipo B (BNP) es un péptido quimera o un polipéptido representado por una cualquiera de SEQ ID NO 3-20.

6. La preparación terapéutica para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en que la concentración del péptido natriurético de tipo C (CNP) o del péptido natriurético de tipo B (BNP) es de 20-200 µg/g.

7. La preparación terapéutica para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en que la concentración del péptido natriurético de tipo C (CNP) o del péptido natriurético de tipo B (BNP) es de 50-200 µg/g.

8. La preparación terapéutica para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en que la concentración del péptido natriurético de tipo C (CNP) o del péptido natriurético de tipo B (BNP) es de 50-100 µg/g.

9. La preparación terapéutica para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 en que la rinitis es rinitis infecciosa, rinitis no infecciosa por hipersensibilidad, rinitis por irritantes, rinitis atrófica o rinitis específica granulomatosa.

10. La preparación terapéutica para uso de acuerdo con la reivindicación 9, en que la rinitis infecciosa es rinitis aguda o rinitis crónica.

11. La preparación terapéutica para uso de acuerdo con la reivindicación 9, en que la rinitis no infecciosa por hipersensibilidad es rinitis de tipo combinado (nariz hipersensible), rinitis de tipo rinorrea, rinitis de tipo congestivo o rinitis de tipo seco.

12. La preparación terapéutica para uso de acuerdo con la reivindicación 11, en que la rinitis de tipo combinado (nariz hipersensible) es rinitis alérgica o rinitis no alérgica.

13. La preparación terapéutica para uso de acuerdo con la reivindicación 12, en que la rinitis alérgica es rinitis alérgica contra al menos un alérgeno seleccionado del grupo que consta de polvo doméstico, ácaros, cedro, dactilo, ambrosía y pelo de gato.
- 5 14. La preparación terapéutica para uso de acuerdo con la reivindicación 9, en que la rinitis por irritantes es rinitis inducida por irritantes físicos, rinitis inducida por irritantes químicos o rinitis inducida por radiación.
15. La preparación terapéutica para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en que la rinitis es rinitis de tipo mixto, rinitis de tipo estornudos/rinorrea o rinitis de tipo obstrucción nasal.
- 10 16. La preparación terapéutica para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en que la forma de dosificación es una preparación de gotas nasales seleccionada entre una preparación en forma de pomada, una preparación en forma de gel, una preparación en forma de crema, una preparación en forma de loción, una preparación líquida, una preparación en polvo o una preparación para nebulización.
- 15 17. La preparación terapéutica para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-16, en que la rinitis es rinitis en un sujeto que padece dermatitis atópica o un sujeto con dificultad para la retirada de los esteroides.
- 20 18. La preparación terapéutica para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-17, en que la rinitis es rinitis con resistencia al tratamiento con esteroides o fármacos antihistamínicos.

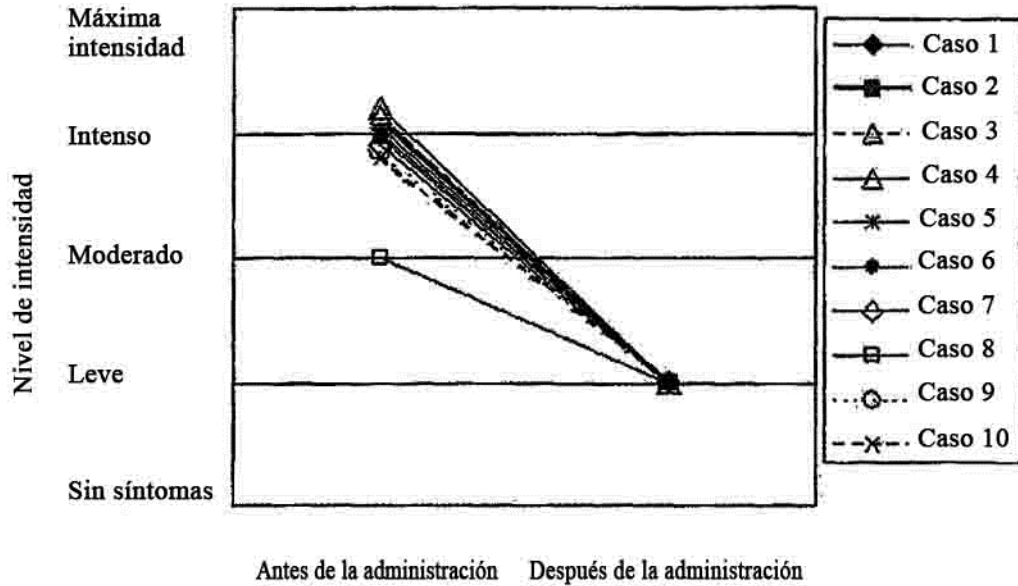
[Fig. 1]

Péptido BNP humano
Péptido CNP humano
Péptido ANP humano

SPKMVQGSGGCTGRKMDRISSSSGLGCKVLRHH
GLSKGGGLKLDRIIGMSGIGG
SLRRSSGEGGRMDRTGAQSGIGGNSFRY-

[Fig. 2]

Efectos terapéuticos sobre la rinitis de preparaciones de gotas nasales de CNP de 100 µg/ml



[Fig. 3]

Efectos terapéuticos sobre la rinitis de preparaciones de gotas nasales de BNP

