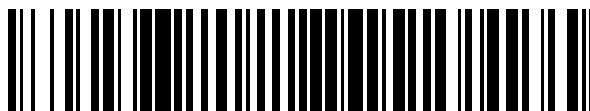


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 802 530**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 47/44 (2007.01)

A61K 36/185 (2006.01)

A61K 36/535 (2006.01)

A61P 37/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.08.2016 PCT/MY2016/000046**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.02.2017 WO17023162**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.08.2016 E 16781571 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.03.2020 EP 3331498**

54 Título: **Una composición nasal**

30 Prioridad:

04.08.2015 MY PI2015702548

28.06.2016 MY PI2016702385

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

20.01.2021

73 Titular/es:

WINDSTAR MEDICAL GMBH (100.0%)

Am Joseph 15

61273 Wehrheim , DE

72 Inventor/es:

TOH, JANICE PEI YIN;

CHEN, QINGWEN;

TAN, BEE KWAN;

SCHELMANN, VOLKER;

CHEW, AUDREY LI CHIN y

MILLER, ABRECHT JÖRG MATTHIAS

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 802 530 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

Una composición nasal

5 Campo técnico de la invención

La presente invención se refiere a una composición nasal. En particular, la presente invención se refiere a una composición nasal que puede usarse para inhibir la activación de mastocitos. Más particularmente, la presente invención se refiere a una composición nasal antialérgica con eficacia para uso en la prevención y/o tratamiento de trastornos alérgicos de la cavidad nasal, tales como rinitis alérgica estacional y rinitis alérgica perenne.

Antecedentes de la invención

15 En principio, son conocidas las causas de la rinitis alérgica, un trastorno de la membrana mucosa nasal. Principalmente, se produce una reacción inmune que, debido a mediadores específicos, incurre en efectos locales y sistémicos en el paciente. Fundamentalmente, son atacados los mastocitos de tejido, que representan, entre otros, receptores no específicos y específicos en la membrana celular externa (por ejemplo, para la inmunoglobulina E). El enlace de los alérgenos a estos receptores conduce a la liberación de histamina y otros mediadores inflamatorios, tal como los leucotrienos y las prostaglandinas. Como consecuencia del efecto de estos mediadores, la musculatura de los vasos se afloja, aumenta la permeabilidad de los vasos y la membrana, y ocurre la constricción de la musculatura bronquial. Los síntomas de la rinitis alérgica se derivan de estas reacciones: rubor local e hinchazón de la mucosa nasal y de la conjuntiva, así como un aumento en la aparición de líquido en el tejido y el aumento de la secreción resultante en la nariz y los ojos. También pueden ocurrir efectos sistémicos, tal como estados hipotónicos en el sistema cardiovascular.

25 Esta cascada de efectos se desencadena principalmente por agentes exógenos, tal como el polen, el polvo doméstico, el pelo de animales, los componentes de los alimentos, las preparaciones farmacéuticas o los ácaros, o por los anticuerpos que se formaron en el organismo como reacción al polen u otras sustancias extrañas. Este es un trastorno que se encuentra con mucha frecuencia: una encuesta realizada en 1992/1993 a 2,400 estudiantes escolares indicó que el 13.5 % había sufrido fiebre de heno en el año anterior. Las alergias al polen son líderes en trastornos atópicos.

35 La terapia para la rinitis alérgica se basa en tres principios principales: restricción de alérgenos, terapia medicamentosa (solo sintomática) e inmunoterapia específica (hiposensibilización).

40 La restricción de alérgenos, que tiene un efecto causal, está destinada a evitar o reducir la exposición del paciente a los alérgenos, a fin de evitar el contacto con los mastocitos. Esto incluye medidas en la conducta cotidiana de la vida, tales como mantener cerradas ventanas y puertas, instalar filtros de polen en los sistemas de aire acondicionado, no practicar deportes al aire libre, vacaciones en otras zonas climáticas, etc. Esto sin embargo, requiere un alto nivel de cumplimiento por parte del paciente y su entorno. El método es efectivo profilácticamente, especialmente.

45 La terapia medicamentosa es considerablemente compleja y costosa, y como regla general también se debe intentar reducir la exposición a alérgenos. Reacciones de hipersensibilidad son posibles. La hiposensibilización causalmente efectiva requiere en particular un alto nivel de esfuerzo diagnóstico, es elaborada, es una carga para el paciente (debido a las inyecciones regulares durante un período prolongado) y no demuestra ningún efecto sostenido o reproducible de manera confiable.

50 Las preparaciones que hacen posibles formas adicionales de terapia, que muestran efectos secundarios bajos y que son efectivas de una manera simple (en particular profilácticamente), y que hacen posible la restricción de alérgenos han sido proporcionados y descritos en la Patente Europea No. EP1343472. Este documento de patente describe una preparación tixotrópica, en particular una aspersion nasal tixotrópica, libre de sustancia activa, para uso en el tratamiento terapéutico del cuerpo humano o animal, en particular para uso en el tratamiento terapéutico de trastornos nasales, en particular rinitis alérgica. Como la preparación tixotrópica es capaz de formar una barrera física en la cavidad nasal que impide la entrada de alérgenos, esta composición es efectiva para reducir la exposición del sujeto al alérgeno y evitar su contacto con los mastocitos. Sin embargo, esta preparación tixotrópica puede no ser tan efectiva cuando los síntomas de la rinitis disruptiva han estado presentes.

60 Por lo tanto, existe una necesidad en curso de más composiciones antialérgicas, por ejemplo, con efectos profilácticos y/o terapéuticos mejorados, para trastornos alérgicos de la cavidad nasal, tales como rinitis alérgica, incluida la polinosis.

Resumen de la invención

65 La presente invención tiene como objetivo proporcionar una composición nasal que tenga una combinación específica de ingredientes activos, que incluye una sustancia antialérgica natural. En ciertas realizaciones, la

composición nasal de la presente invención tiene como objetivo proporcionar un rendimiento mejorado del producto, particularmente su función de barrera, así como también la capacidad de aspersión y el patrón de aspersión mejorado, y por lo tanto resulta en una eficacia mejorada en la profilaxis y tratamientos de trastornos alérgicos de la cavidad nasal, incluyendo rinitis alérgica estacional y rinitis alérgica perenne.

En ciertas realizaciones, la composición nasal de la presente invención tiene como objetivo proporcionar una composición que tenga una combinación específica de ingredientes activos, que actúan sinérgicamente, para proporcionar un efecto antialérgico potenciado. En ciertas realizaciones, la composición nasal de la presente invención tiene como objetivo inhibir la activación de los mastocitos y/o la desgranulación de los mastocitos y/o la liberación de histamina de los mastocitos.

Según un primer aspecto, se proporciona una composición nasal que comprende un aceite antialérgico derivado de una planta y una preparación de formación de barrera a base de aceite, en donde el aceite antialérgico se deriva de la planta de Perilla spp., En donde la preparación de formación de barrera a base de aceite contiene un componente oleoso, uno o más formadores de gel y una base acuosa, y en donde el componente oleoso es aceite de sésamo.

El aceite antialérgico utilizado en la composición nasal se deriva de la planta de Perilla spp.

El aceite antialérgico como se establece en la descripción anterior puede obtenerse de la semilla, raíz, hoja o partes de planta enteras de la planta.

la preparación de formación de barrera a base de aceite de la composición contiene tres componentes, que son un componente oleoso, uno o más formadores de gel, por ejemplo, formadores de gel para un gel tixotrópico y una base acuosa. El primer componente, que es el componente oleoso, es el aceite de sésamo.

El aceite antialérgico y el componente oleoso pueden estar presentes en un rango de relación en peso de 1-10: 10-1.

El aceite antialérgico y el componente oleoso son especies distintas, es decir, la composición nasal no contiene el mismo aceite que el aceite antialérgico y el componente oleoso.

El segundo componente de la preparación formadora de barrera a base de aceite de la composición es uno o más formadores de gel, por ejemplo, uno o más formadores de gel para un gel tixotrópico, que puede seleccionarse del grupo que consiste en medios de suspensión orgánicos y medios de suspensión inorgánicos, o una combinación de los mismos. Preferiblemente, el uno o más formadores de gel para gel tixotrópico pueden contener goma de xantano, bentonita, monoestearato de glicerol o una combinación de dos o más de los mismos.

El tercer componente, que es la base acuosa, puede ser agua o agua con aditivos estabilizadores.

En ciertas realizaciones, la preparación formadora de barrera a base de aceite de la composición nasal es una emulsión o microemulsión de aceite en agua.

La composición nasal se puede preparar en forma de una aspersión nasal. Preferiblemente, la composición nasal puede proporcionar un patrón de aspersión sustancialmente anular o circular, como se puede determinar de acuerdo con el método de prueba de capacidad de aspersión descrito en el presente documento. Preferiblemente, el área de cobertura del patrón de aspersión formado en la cavidad nasal está en un rango de aproximadamente 70 % y 95 %.

Más preferiblemente, el patrón de aspersión sustancialmente anular tiene un intervalo de ancho de anillo anular de 0.5 cm a 12.0 cm, con una distancia entre un origen de aspersión y una superficie afectada de 0.1 cm a 10.0 cm. En ciertas realizaciones, el patrón de aspersión sustancialmente anular tiene un intervalo de ancho de anillo anular de 0.5 cm a 12.0 cm, con una distancia entre un origen de aspersión y una superficie afectada de 7.0 cm. En tales realizaciones, la dosis unitaria por aspersión puede ser de aproximadamente 120 µl a aproximadamente 160 µl.

Según un segundo aspecto, se proporciona una composición farmacéutica que comprende una composición según el primer aspecto y un portador, excipiente, diluyente y/o aditivo farmacéuticamente aceptable. El portador excipiente y/o diluyente farmacéuticamente aceptable para uso en la composición farmacéutica se puede seleccionar del grupo que consiste en aglutinantes, surfactantes, conservantes, colorantes, sustancias aromatizantes, reguladores de pH, reguladores de la actividad osmótica y grupos formadores de sal.

Según un tercer aspecto, se proporciona una composición nasal según el primer aspecto o una composición farmacéutica según el segundo aspecto para usar en un método terapéutico para inhibir la activación de mastocitos.

Según un cuarto aspecto, se proporciona una composición nasal según el primer aspecto o una composición farmacéutica según el segundo aspecto para usar en un método terapéutico para inhibir la desgranulación de mastocitos.

Según un quinto aspecto, se proporciona una composición nasal según el primer aspecto o una composición farmacéutica según el segundo aspecto para usar en un método terapéutico para inhibir la liberación de histamina de los mastocitos.

5 Según un sexto aspecto, se proporciona una composición nasal según el primer aspecto o una composición farmacéutica según el segundo aspecto para su uso en la prevención y/o tratamiento de trastornos alérgicos de la cavidad nasal, que incluyen rinitis alérgica estacional y rinitis alérgica perenne.

10 En ciertas realizaciones de cualquier aspecto de la presente invención, la concentración de histamina en el tejido de un sujeto se reduce al menos aproximadamente un 20 % después de la administración de una composición nasal según el primer aspecto o una composición farmacéutica según el segundo aspecto. En ciertas realizaciones, la concentración de histamina en el tejido de un sujeto se reduce al menos aproximadamente un 40 % después de la administración de una composición nasal según el primer aspecto o una composición farmacéutica según el segundo aspecto. En ciertas realizaciones, la concentración de histamina en el tejido de un sujeto se reduce al menos aproximadamente un 50 % después de la administración de una composición nasal según el primer aspecto o una composición farmacéutica según el segundo aspecto.

Otros aspectos y realizaciones se mencionan en las reivindicaciones adjuntas.

20 Breve descripción de los dibujos

25 La Figura 1 es un conjunto de fotografías de los patrones de aspersión formados por la composición nasal como se describe en el presente documento, en la que se usan diferentes proporciones del aceite antialérgico y del componente oleoso: (a) solo aceite de sésamo, sin aceite antialérgico (divulgación); (b) aceite de perilla y aceite de sésamo en una relación en peso de 1: 3 (invención); (c) aceite de perilla y aceite de sésamo en una relación en peso de 1: 1 (invención); (d) aceite de perilla y aceite de sésamo en una relación en peso de 3: 1 (invención); y (e) aceite de perilla como el aceite antialérgico y el componente oleoso (divulgación).

30 La Figura 2 es una representación esquemática del ajuste del aparato para la prueba de capacidad de aspersión de una composición de aspersión nasal como se describe en una de las realizaciones preferidas de la presente invención.

La Figura 3 es un gráfico que muestra la liberación de histamina después del tratamiento con diversos compuestos.

35 Descripción detallada de la invención

40 En lo sucesivo, la invención se describirá de acuerdo con realizaciones preferidas de la presente invención y haciendo referencia a la descripción y los dibujos acompañantes. Sin embargo, debe entenderse que limitar la descripción a las realizaciones preferidas de la invención es meramente para facilitar la discusión de la presente invención y se prevé que los expertos en la materia puedan idear diversas modificaciones sin apartarse del alcance de la reivindicación adjunta.

45 Los términos generalmente utilizados aquí anteriormente y en lo sucesivo tienen preferencia a los significados indicados a continuación, a menos que se indique lo contrario, por lo que los significados más específicos pueden usarse independientemente uno del otro en realizaciones preferidas de las presentes invenciones en lugar de las definiciones generales, estos significados más específicos que describen realizaciones especialmente preferidas de la invención.

50 Cuando el término "al menos uno" o "uno o más" aparece aquí anteriormente y en lo sucesivo, esto significa en particular uno a diez, de preferencia uno a tres, y en particular una o, además, dos de las características enumeradas, tal como componentes. Cuando se indican rangos, tal como rangos de porcentaje en peso, estos incluyen los valores límite indicados; así, por ejemplo, "entre X y Y" significa "desde e incluyendo X hasta e incluyendo Y".

55 Debe entenderse que el término "producto" significa en particular un producto farmacéutico en el sentido de una formulación, preferiblemente un producto farmacéutico, por el cual este término no se limita a productos farmacéuticos adecuados para registro, o un producto médico o productos farmacéuticos ficticios. El "producto" también se refiere en particular a un producto nutracéutico en el sentido de una formulación, preferiblemente un producto nutracéutico en la categoría de dispositivo médico, producto a base de productos naturales o similares.

60 Debe entenderse que el término "antialérgico" se refiere a un agente o medida que previene, inhibe o alivia una reacción alérgica.

65 Debe entenderse que el término "preparación tixotrópica" significa tal característica, cuando se somete a fuerzas de cizallamiento (agitación, presión a través de una boquilla, mezclar o similar), una baja viscosidad (estado de sol), adecuada en particular para su uso como gotas nasales o, en particular, como una aspersión nasal, por ejemplo en

el rango de 50 - 300 Pa.S de bajo cizallamiento y <150 Pa.S en alto cizallamiento. En un ejemplo de prueba de estabilidad, en estado de reposo, el rango de viscosidad puede variar de 1 a 15 Pa.S, p. 8-10 Pa.S. La medición se efectúa por medio de un viscosímetro de rotación, y las lecturas pueden verse afectadas por la diferencia entre el equipo y los métodos.

5 El término "tratamiento terapéutico" también incluye la profilaxis y el alivio de los síntomas en un sujeto, aunque no los tratamientos cosméticos. Esto se relaciona con el tratamiento terapéutico, y en particular la profilaxis o el alivio, de los trastornos de la cavidad nasal relacionados con la activación de los mastocitos y/o la desgranulación de los mastocitos. Esto se relaciona con el tratamiento terapéutico, y en particular la profilaxis o el alivio, de los trastornos de las fosas nasales superiores, en particular de la nasofaringe y la cavidad nasal (anteriormente y en lo sucesivo, "trastornos nasales"), y en particular para la terapia y profilaxis de procesos alérgicos localizados en el mismo, tal como, en particular, la rinitis alérgica, incluida la rinitis alérgica estacional (que también se conoce como polinosis), así como la rinitis alérgica perenne causada por el polvo doméstico o la alergia al pelo de los animales.

15 El término "capacidad de aspersión ", con referencia a las composiciones nasales o farmacéuticas de la presente invención, significa que la composición nasal o farmacéutica es capaz de administrarse mediante aspersión. En ciertas realizaciones, "capacidad de aspersión " significa que el patrón de aspersión formado tiene un intervalo de ancho de anillo anular de 0.5 cm a 12 cm, con una distancia entre un origen de aspersión y una superficie afectada de 0,1 cm a 10 cm, por ejemplo 7 cm, en donde la superficie afectada es una superficie plana mantenida verticalmente por encima del origen de la aspersión , como se puede determinar de acuerdo con el método de prueba de capacidad de aspersión descrito en el presente documento.

25 Los componentes a los que se hace referencia anteriormente y en lo sucesivo se seleccionan en particular entre los que se enumeran tal como en la farmacopea, por ejemplo en el Formulario Nacional de Farmacopea de EE. UU., la Farmacopea Europea, la Farmacopea Helvética, la Farmacopea Británica o la Farmacopea Alemana, o suplementos, tal como por medio de decretos.

30 La presente invención se refiere a una composición nasal que comprende un aceite antialérgico derivado de una planta y una preparación formadora de barrera a base de aceite.

35 La preparación de formación de barrera a base de aceite de la composición es capaz de proporcionar un efecto positivo contra los trastornos nasales, en particular la rinitis alérgica, al proporcionar una barrera "mecánica". Sin desear limitarse solamente a esta explicación, parece que el efecto contra los alérgenos que causan la rinitis alérgica se basa en una función de bloqueo "mecánico" (en particular debido a los componentes oleosos contenidos y/o la viscosidad del gel) que puede proporcionar la preparación de formación de barrera, por lo que los alérgenos ya no pueden proliferar directamente en la membrana mucosa nasal debido a la distribución en gran medida uniforme del gel en la membrana mucosa y por lo tanto no entran en contacto con los mastocitos. Como resultado, las reacciones alérgicas descritas anteriormente se eliminan por completo o disminuyen. La función de bloqueo tiene lugar directamente después de la administración.

40 El aceite antialérgico utilizado en la composición nasal es preferiblemente una sustancia natural que posee propiedades antialérgicas. En la divulgación, este aceite antialérgico puede derivarse de la planta de Perilla spp. (por ejemplo, Perilla frutescens, que también se conoce como perilla, albahaca china, bistec, etc.), Nigella spp. (por ejemplo, Nigella sativa, que también se conoce como comino negro, alcaravea negra o semillas de hinojo), Urtica spp. (por ejemplo, ortiga), Astragalus spp. (por ejemplo, arveja de leche), Petasites spp. (por ejemplo, petasita), Citrus spp. (por ejemplo, limón), Uncaria spp. (por ejemplo, uña de gato), Lavandula spp. (por ejemplo, lavanda), Mentha spp. (por ejemplo, menta), Eucalyptus spp. (por ejemplo, Eucalyptus globulus, que también se conoce como goma azul de Tasmania, goma azul del sur o goma azul), Matricaria spp. (por ejemplo, manzanilla alemana), Rosmarinus spp. (por ejemplo, romero), Curcuma spp. (por ejemplo, cúrcuma), Allium spp. (por ejemplo, ajo), o una combinación de dos o más de los mismos. En la invención, el aceite antialérgico se deriva de la planta de Perilla spp.

55 El aceite antialérgico como se establece en la descripción anterior puede obtenerse de la semilla, raíz, hoja o partes enteras de planta enteras de la planta como se enumeran en la descripción anterior. Por ejemplo, el aceite antialérgico es el aceite de perilla derivado de la semilla de la planta de Perilla spp., y/o el aceite de nigella derivado de la semilla de la planta de Nigella spp.

60 El aceite antialérgico agregado o combinado con la preparación de formación de barrera a base de aceite es capaz de mejorar el rendimiento en la formación de barrera, al controlar los síntomas que pueden alterar la estabilidad de la barrera de gel. Además, la inclusión del aceite derivado de plantas en la preparación formadora de barrera a base de aceite también es capaz de mejorar las características del producto, particularmente su capacidad de aspersión, al alterar las propiedades físicas y químicas de la preparación de formación de barrera a base de aceite.

65 En la invención y en las realizaciones de la divulgación la preparación de formación de barrera a base de aceite contiene tres componentes, que son un componente oleoso, uno o más formadores de gel, por ejemplo, uno o más formadores de gel para un gel tixotrópico, y una base acuosa.

En la divulgación, el primer componente, que es el componente oleoso, puede ser un hidrocarburo, un aceite de planta, un aceite vegetal o hidratado, polioxietilado o polioxi hidratado o derivados fraccionados de los mismos, o una combinación de dos o más de los mismos.

5 Los ejemplos de hidrocarburos que son adecuados para usarse como un componente oleoso de la presente divulgación incluyen aceites minerales, en particular parafina, aceite de parafina (en particular aceite de parafina blanca, baja viscosidad o en una realización más amplia, aceite de parafina de alta viscosidad), aceite de purcelina, perhidrosculeno, parafina dura o vaselina, por lo que el aceite de parafina de baja viscosidad es altamente preferido.
 10 Por otro lado, aceites vegetales tal como el aceite de menta verde, aceite de almendras, aceite de cacahuete, aceite de germen de trigo, aceite de colza, aceite de linaza, aceite de albaricoque, aceite de nuez, aceite de palma, aceite de pistacho, aceite de sésamo, aceite de semilla de amapola, aceite de pino, aceite de ricino, aceite de soja, aceite de aguacate, aceite de cacao, aceite de avellana, aceite de oliva, aceite de semilla de uva, aceite de arroz, aceite de germen de maíz, aceite de semilla de durazno, aceite de café, aceite de jojoba, aceite de girasol, aceite de cardo, manteca de cacao o similares, o los polioxiderivados hidratados, polioxietilados, polioxi- o hidratados o derivados fraccionados de los mismos, también pueden ser empleados.

Preferiblemente, el componente oleoso es una mezcla de dos o más de estos aceites o sus derivados. En la presente invención, el componente aceitoso es aceite de sésamo.

20 De acuerdo con ciertas realizaciones de la presente divulgación, el componente oleoso puede ser un aceite vegetal como se establece en la descripción anterior. Este aceite de planta se puede seleccionar de aceites derivados de la planta de *Perilla* spp. (por ejemplo, *Perilla frutescens*, que también se conoce como perilla, albahaca china, planta de bistec, etc.), *Nigella* spp. (por ejemplo, *Nigella sativa*, que también se conoce como comino negro, alcaravea negra o semillas de hinojo), *Urtica* spp. (por ejemplo, ortiga), *Astragalus* spp. (por ejemplo, arveja de leche), *Petasites* spp. (por ejemplo, petasita), *Citrus* spp. (por ejemplo, limón), *Uncaria* spp. (por ejemplo, uña de gato), *Lavandula* spp. (por ejemplo, lavanda), *Mentha* spp. (por ejemplo, menta), *Eucalyptus* spp. (por ejemplo, *Eucalyptus globulus*, que también se conoce como goma azul de Tasmania, goma azul del sur o goma azul), *Matricaria* spp. (por ejemplo, manzanilla alemana), *Rosmarinus* spp. (por ejemplo, romero), *Curcuma* spp. (por ejemplo, cúrcuma), *Allium* spp. (por ejemplo, ajo), o una combinación de dos o más de los mismos.

En ciertas realizaciones de la divulgación, el componente oleoso comprende o es aceite de planta derivado de la planta de *Perilla* spp. y/o *Nigella* spp.

35 El aceite antialérgico derivado de la planta es adecuado para ser utilizado en la preparación ya que contiene un alto contenido de componente oleoso y puede funcionar como un componente integral de la barrera, además de ser capaz de proporcionar un efecto antialérgico. Además, estos aceites vegetales son teóricamente intercambiables con el componente oleoso como se establece en la descripción anterior para formar la barrera de gel física.

40 Otros ejemplos de componentes oleosos que también pueden usarse de acuerdo con la realización de la presente divulgación son aceites animales, ésteres saturados o no saturados, alcoholes superiores y/o aceites de silicona, o mezclas de dos o más de estos componentes. Para reforzar la retención en las membranas mucosas, las ceras, junto con uno o más aceites tal como los definidos anteriormente, también pueden usarse para formar parte del componente oleoso. Ejemplos de cera adecuados incluyen cera camauba, Cera alba, Cera flava, Cera chinesis, Cera japónica, cera Candelilla, cera microcristalina, cera de lana y okozerita.

Individualmente, cada tipo de aceite como se establece en la descripción anterior puede contribuir a las propiedades tixotrópicas de la formulación terminada como el componente oleoso. Sin embargo, cada aceite tiene sus especificaciones únicas en términos de olor, apariencia, gravedad específica a 20 ° C, valor de saponificación, índice de refracción y composición de ácidos grasos. Debido a las diferencias en las características químicas y físicas (especialmente las composiciones de ácidos grasos), los aceites de semillas naturales (aceites de semillas de perilla y nigella), cuando se usan en las relaciones óptimas, se consideran moduladores de la formulación tixotrópica, ya que pueden alterar las especificaciones de la formulación terminada, tal como la viscosidad, la densidad y la uniformidad de la masa, que finalmente afectarían el rendimiento y la eficacia del producto. Por ejemplo, la viscosidad afectará la velocidad del producto o la rata en la formación de la barrera protectora impermeable tras la aplicación; mientras que la densidad y la uniformidad de la masa afectarán la distribución y el patrón de aspersión del producto durante la aplicación en la cavidad nasal.

60 El componente oleoso tiene preferiblemente una proporción en peso en la preparación terminada (es decir, la composición nasal o farmacéutica) de aproximadamente 10 % a aproximadamente 80 %, en particular de aproximadamente 40 % a aproximadamente 70 %, o de aproximadamente 10 % a aproximadamente 60 %, o de aproximadamente 10 % a aproximadamente 50 %, o de aproximadamente 10 % a aproximadamente 40 %, o de aproximadamente 10 % a aproximadamente 30 %, o de aproximadamente 10 % a aproximadamente 25 %.

65 El aceite antialérgico tiene preferiblemente una proporción en peso en la preparación final (es decir, la composición nasal o farmacéutica) de aproximadamente 10 % a aproximadamente 80 %, en particular de aproximadamente 40 %

a aproximadamente 70 %, o de aproximadamente 10 % hasta aproximadamente 60 %, o desde aproximadamente 10 % hasta aproximadamente 50 %, o desde aproximadamente 10 % hasta aproximadamente 40 %, o desde aproximadamente 10 % hasta aproximadamente 30 %, o desde aproximadamente 10 % hasta aproximadamente 25 %.

5 De acuerdo con una realización preferida de la presente invención, el aceite antialérgico y el componente oleoso pueden estar presentes en un rango de relación en peso de 1:10 a 10:1, por ejemplo, de aproximadamente 1:9 a aproximadamente 9:1, o de aproximadamente 1:8 a aproximadamente 8:1, o de aproximadamente 1:7 a aproximadamente 7:1, o de aproximadamente 1:6 a aproximadamente 6:1, o de aproximadamente 1:5 a aproximadamente 5:1, o de aproximadamente 1:4 a aproximadamente 4:1, o de aproximadamente 1:3 a aproximadamente 3:1, o de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 2:1, o aproximadamente 1:1.

15 En la presente invención, la composición nasal contiene aceite de perilla como el aceite antialérgico y aceite de sésamo como el componente oleoso de la preparación formadora de barrera a base de aceite. La relación en peso del aceite de perilla al aceite de sésamo puede estar en el rango de aproximadamente 1:10 a 10:1, por ejemplo, de aproximadamente 1:9 a aproximadamente 9:1, o de aproximadamente 1:8 a aproximadamente 8:1, o de aproximadamente 1:7 a aproximadamente 7:1, o de aproximadamente 1:6 a aproximadamente 6:1, o de aproximadamente 1:5 a aproximadamente 5:1, o de aproximadamente 1:4 a aproximadamente 4:1, o de aproximadamente 1:3 a aproximadamente 3:1, o de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 2:1, o aproximadamente 1:1. En ciertas realizaciones, la relación en peso del aceite de perilla con el aceite de sésamo está en el rango de aproximadamente 1:3 a 3:1.

25 Preferiblemente, la proporción total de aceites (aceite antialérgico y el componente oleoso) en la composición nasal puede estar en el rango de aproximadamente 10-80 % en peso de la composición, o de aproximadamente 20-80 % en peso, o de aproximadamente 30-70 % en peso, o de aproximadamente 30-60 % en peso, o de aproximadamente 35-55 % en peso, o de aproximadamente 40-55 % en peso, o de aproximadamente 40-50 % en peso de la composición.

30 Sorprendentemente, la mezcla de aceites (aceite antialérgico y componente oleoso) conduce a un patrón de aspersion mejorado. Este patrón de aspersion mejorado proporciona una formación de película más uniforme en la aplicación nasal y, en última instancia, proporciona una mejor protección contra los alérgenos.

35 El segundo componente de la preparación formadora de barrera a base de aceite de la composición son los formadores de gel para un gel, por ejemplo, un gel tixotrópico. En ciertas realizaciones, un gel tixotrópico proporciona el efecto de crear suspensiones, que pueden dar a la preparación propiedades tixotrópicas.

40 Los formadores de gel para gel tixotrópico pueden seleccionarse del grupo que consiste en medios de suspensión orgánicos y medios de suspensión inorgánicos, o una combinación de los mismos. Los medios de suspensión orgánicos pueden ser: (i) polisacáridos, en particular celulosa (en particular celulosa microcristalina, tal como Avicel® (FMC Corporation, Filadelfia, EE. UU.) o derivados de celulosa, tal como carboximetilcelulosa o sus sales (en particular sales de metales alcalinos, tal como sales de sodio), solo o en mezclas con celulosa microcristalina, metilcelulosa, goma guar, ésteres de tragacanto o dextrina; (ii) compuestos poliméricos que no pertenecen a los polisacáridos, en particular alcoholes polivinílicos, poliacrilatos, tal como el ácido poliacrílico o polimetacrilato (cruzado en particular), copolímeros de bloques de poliacrilato con bloques alternativos hidrófilos e hidrófobos, tal como, en particular, hidrogeles de hipano (Kingston Technology Inc., NY, EE. UU.); o (iii) otros formadores de gel orgánico, tal como ésteres de ácidos grasos de poliol oxietilenados (= polioxietilenados), en particular ésteres de ácidos grasos de alquil- (especialmente metil-) monosacárido-C₆-C₂₄, o mezclas de los mismos (solo o en mezclas con ésteres de poliol-ácidos grasos no oxietilenados apropiados, en particular ésteres de metil-monosacárido-C₆-C₂₄, o sesquisteurato de metilglucósido (= mezcla del mono y diesteato), u oxietilenado con óxido de etileno, preferiblemente en una cantidad de 2 a 50, o en particular 20 mol, con 20 mol de óxido de etileno añadido, disponible por ejemplo bajo la marca "Giucamate SSE 20®" de Amerchol Corp. (Du Pont, Edison, NJ, EE. UU.); CAS 68389-70-8) o una mezcla de los mismos con metilglucósido-sesquisteato (disponible por ejemplo bajo la marca "Giucamate SSE 20®" (Amerchol; CAS No. 68389-70-8). proporción en peso de 10: 1 a 1:10, en particular de 3: 1 a 1: 3, por ejemplo de 1: 1; otras son las mezclas de sales metálicas de diésteres de ácido fosfórico y organopolisiloxanos, que se derivatizan con una sal de metal polivalente de un diéster de ácido fosfórico que contiene silicio.

60 Por otro lado, los medios de suspensión inorgánicos que se pueden usar como formadores de gel para gel tixotrópico incluyen arcillas de caolín que forman coloides, en particular silicatos de óxido de metal (especialmente hidratados), tal como bentonita, o (por preferencia coloidal altamente disperso) dióxido de silicio en forma seca o, de preferencia hidratada, materiales de arcilla de tres capas tal como esmectita, en particular esmectitas sintéticas con cationes coordinados triocaédricos, fabricados a partir de silicatos de magnesio y cationes alcalinos, o magnesio coloidal adecuado a silicatos de aluminio; o arcillas de hectorita sintéticas tal como Laponite® (Laporte, Londres, Gran Bretaña); o mezclas de dos o más de estos componentes.

65 De acuerdo con una de las realizaciones preferidas de la presente invención, los formadores de gel orgánico como se establece en (iii) deben usarse como formadores de gel para el gel tixotrópico de la composición nasal.

Preferiblemente, la composición nasal de la presente invención puede contener goma de xantano y/o bentonita como los principales componentes formadores de gel para el gel tixotrópico, y monoestearato de glicerol como el emulsionante para el gel tixotrópico.

Los formadores de gel están presentes de preferencia en una proporción en peso, relacionada con la preparación terminada, de aproximadamente 0.1 a 15 % en peso, de preferencia (en particular en el caso de formadores de gel orgánico) de aproximadamente 0.2 a 10 % en peso, tal como, aproximadamente del 0.2 a 8 % en peso, o aproximadamente del 0.2 a 6 % en peso, especialmente, de aproximadamente el 0.25 a 4 % en peso de la preparación.

Una ventaja general de un gel tixotrópico es su fácil uso, por ejemplo, en contraste con el gel termosensible, no requiere ninguna temperatura definida antes de la administración. Una simple agitación de la preparación permite que el gel se establezca en el estado sol apropiado para la administración.

El tercer componente de la preparación de formación de barrera a base de aceite es una base acuosa. Esta base acuosa puede ser agua o agua con aditivos estabilizantes. Como base acuosa, el agua es particularmente adecuada, a la que se pueden agregar otros componentes solubles en agua. Los componentes solubles en agua añadidos pueden ser un aditivo estabilizante, en particular etilenglicol, 1,2 propilenglicol, un alcohol de azúcar tal como sorbita, hexita o manita, o en particular glicerina, que son capaces de soportar y estabilizar la formación de el gel. El agua, con o sin los aditivos estabilizantes, se puede agregar a la preparación como la base acuosa como tal, en mezcla con otros constituyentes de una preparación de acuerdo con una de las realizaciones de la invención, o como un constituyente de la preparación terminada.

El agua está presente con preferencia en una proporción de aproximadamente 10 a 80 %, con preferencia de aproximadamente 30 a 70 %, más preferiblemente de aproximadamente 40 a 60 % en peso, de la preparación terminada. Los aditivos estabilizantes pueden estar contenidos en el componente soluble en agua en forma de uno o más di- o polioles, especialmente glicerina, en una cantidad que varía, preferiblemente, de aproximadamente 0.1 a 10 % en peso de la preparación terminada, respectivamente. La proporción de agua es adecuada en particular para regular la viscosidad básica del gel tixotrópico. El agente estabilizante, tal como glicerina, también se puede usar como excipiente para la preparación.

En ciertas realizaciones, la preparación de formación de barrera a base de aceite de la composición nasal es una emulsión o microemulsión de aceite en agua.

Las preparaciones pueden fabricarse de acuerdo con métodos convencionales y conocidos, que incluyen en particular la mezcla de los componentes, si se requiere paso a paso y/o bajo movimiento y/o calentamiento del fluido, por ejemplo mediante mezcla. Se comienza por preferencia con los componentes iniciales estériles y el trabajo se lleva a cabo en condiciones estériles; Las etapas intermedias incompletas, que no contienen todos los componentes, se esterilizan. Al final del proceso, las preparaciones pueden someterse a un procedimiento de esterilización adicional por métodos habituales adecuados, si es necesario.

La determinación de la tixotropía se puede efectuar como se describe anteriormente y, por lo tanto, se puede llevar a cabo fácilmente una comprobación de si las mezclas fabricadas con los componentes anteriores se encuentran entre los geles tixotrópicos que se utilizarán de acuerdo con realizaciones particularmente ventajosas de la presente invención. La enumeración de los tres componentes en la preparación de formación de barrera a base de aceite hacia arriba o hacia abajo no debe entenderse de modo que estos componentes se deban agregar uno tras otro en secuencia, y en particular no que el agua y los aditivos se mezclen por separado. De hecho, los componentes se pueden mezclar en cualquier secuencia concebible, en particular la secuencia y la forma habituales, para la fabricación de preparaciones de acuerdo con la realización de la presente invención.

La composición nasal se puede preparar en forma de una aspersion nasal. En particular, los geles tixotrópicos pueden formularse como gotas nasales (generalmente en botellas con pipetas) o, por preferencia, como aspersores nasales. Un ejemplo de la formulación del producto de aspersion nasal según una realización preferida de la presente invención se detalla adicionalmente en el Ejemplo 1.

De acuerdo con una realización preferida de la presente invención, se puede usar un dispositivo de aspersion portátil para la aspersion nasal. El dispositivo de aspersion portátil (o dispensador nasal) se puede activar manualmente mediante la presión de los dedos. Ejemplos de dispositivos de aspersion adecuados pueden ser aquellos que comprenden un recipiente de almacenamiento, una bomba de aspersion y, con preferencia, medios para la nebulización. También es preferible que el dispositivo de aspersion contenga elementos de mezcla sueltos, tal como pequeñas pellas o varillas de metal, que contribuyen al efecto de agitación. El dispositivo de aspersion también puede contener tanto una bomba de distribución como botellas de compresión simples en combinación con un recipiente de almacenamiento o una bomba de precompresión. La bomba adecuada puede ser la bomba VP7/1 OOS (Perfect Valois VP7) de Valois SA, Francia, y el "3-K Pumpe" (bomba 3-K) o el sistema COMOD o la bomba AP3 de Aero Pump GmbH, Hofheim/Taunus, Alemania. Por preferencia, la unidad de dosificación de un dispositivo

de aspersión asciende a aproximadamente 1 a 50 ml. En el caso de recipientes de almacenamiento portátiles para aspersores nasales, es preferible tener una unidad de dosificación de aproximadamente 3 a 40 ml, en particular de aproximadamente 5 a 35 ml.

5 De acuerdo con una de las realizaciones preferidas de la presente invención, la presente invención se refiere a una preparación nasal opcionalmente tixotrópica contenida dentro de un dispositivo de aspersión portátil como se describe en la descripción anterior.

10 Además de la función de barrera mejorada de la composición nasal, la capacidad de aspersión de la composición también se puede medir usando una prueba de capacidad de aspersión estándar, como se detalla más en el ejemplo 2. El patrón de aspersión de una combinación diferente de aceite antialérgico y el componente oleoso se muestra adicionalmente en la Figura 1.

15 Cuando la composición nasal se administra en la cavidad nasal, las gotas pequeñas asperjadas entrarán en contacto con la mucosa nasal para formar la barrera de gel en la superficie. La cobertura de la barrera de gel formada depende del patrón de aspersión y la ubicación donde las gotas pequeñas entran en contacto con la superficie de la mucosa nasal. Como resultado, los patrones de aspersión de la composición nasal pueden afectar directamente la eficacia de los productos al influir en la formación y cobertura de la barrera de gel en la cavidad nasal. Teniendo en cuenta la estructura en forma de cono y en forma de túnel de la cavidad nasal humana, un patrón de aspersión deseable para la composición nasal sería de forma anular, con un ancho anular relativamente grande y un hueco pequeño sustancialmente en el centro del patrón de aspersión, que luego podría transformarse en una distribución de gotas pequeñas en forma de cono y en forma de túnel, que puede crear una barrera de gel que cubra sustancialmente toda el área de la superficie de la cavidad nasal proporcionando una cobertura sustancialmente completa a la cavidad nasal contra los alérgenos en el aire, sin embargo dejando un pequeño centro hueco para evitar que la solución bloquee directamente la vía aérea y minimice cualquier sensación desagradable de una vía aérea bloqueada. Preferiblemente, el área de cobertura del patrón de aspersión formado en la cavidad nasal está en un rango de aproximadamente 70 % y 95 %.

20 Preferiblemente, la composición nasal puede proporcionar un patrón de aspersión sustancialmente anular, con un intervalo de ancho de anillo anular de aproximadamente 0.5 cm a 12.0 cm, con una distancia entre un origen de aspersión y una superficie afectada de aproximadamente 0.1 cm a 10.0 cm. En ciertas realizaciones, el patrón de aspersión sustancialmente anular tiene un intervalo de ancho de anillo anular de 0.5 a 12.0 cm, con una distancia entre un origen de aspersión y una superficie afectada de 10.0 cm. En ciertas realizaciones, el patrón de aspersión sustancialmente anular tiene un ancho de anillo anular de al menos 2.5 cm, por ejemplo, al menos 3.0 cm, o al menos 3.5 cm, o al menos 4.0 cm. En ciertas realizaciones, el ancho del anillo anular no es más de aproximadamente 12.0 cm, por ejemplo, no más de aproximadamente 10.0 cm, o no más de aproximadamente 8.0 cm, o no más de aproximadamente 6.0 cm.

30 Teóricamente, el ancho del anillo anular del patrón de aspersión es proporcional a la distancia entre el origen de aspersión y la superficie afectada, es decir, cuanto mayor es la distancia, mayor es el diámetro del patrón de aspersión. Ejemplos del patrón de aspersión de la composición nasal como se muestra en el ensayo de capacidad de aspersión en el Ejemplo 2 se obtuvieron con una distancia entre el origen de la aspersión y la superficie afectada de aproximadamente 7 cm. En ciertas realizaciones, el diámetro más grande del patrón de aspersión es de aproximadamente 2 cm a aproximadamente 15 cm, por ejemplo, de aproximadamente 5 cm a aproximadamente 10 cm. En tales realizaciones, la dosis unitaria por aspersión puede ser de aproximadamente 120 µl a aproximadamente 160 µl.

40 Como se expone en la descripción anterior, el aceite antialérgico y el componente oleoso pueden estar presentes en un rango de relación en peso de aproximadamente 1:10 a 10:1 en una composición de aspersión nasal. En la presente invención, el aceite antialérgico es aceite de perilla y el componente oleoso es aceite de sésamo. Preferiblemente, el patrón de aspersión deseado se puede obtener mediante la relación de combinación específica de estos aceites en un rango de relación en peso de aproximadamente 1:3 a 3:1. Más preferiblemente, el aceite de perilla y el aceite de sésamo se usan en una relación en peso de aproximadamente 1:1 en la composición de aspersión nasal. Sin embargo, otras combinaciones de aceites en otras relaciones de combinación que son capaces de proporcionar el patrón de aspersión anular preferido también se pueden aplicar en la presente divulgación.

55 Según un segundo aspecto, se proporciona una composición farmacéutica que comprende una composición según el primer aspecto y un portador, excipiente, diluyente y/o aditivo farmacéuticamente aceptable. El portador farmacéuticamente aceptable, excipiente y/o diluyente para usar en la composición farmacéutica se puede seleccionar del grupo que consiste en aglutinantes, surfactantes, conservantes, colorantes, sustancias aromatizantes, reguladores de pH, reguladores de la actividad osmótica y grupos formadores de sal.

60 Los aglutinantes (además de los formadores de gel) utilizados en la composición nasal de la presente invención pueden ser, por ejemplo, dextrinas, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona, gelatinas, pectina, almidón o también carboximetilcelulosa de sodio. De acuerdo con ciertas realizaciones de la presente invención, el aglutinante también puede proporcionar otras propiedades formadoras de gel. Los aglutinantes pueden

estar presentes en proporciones de, de preferencia, hasta aproximadamente 10 % en peso, o hasta aproximadamente 5 % en peso, con preferencia de aproximadamente 0.1 a 3.0 % en peso de la preparación terminada.

5 Los surfactantes pueden estar presentes en cantidades de hasta aproximadamente un 2 % en peso, por ejemplo de aproximadamente un 0.2 a 0.8 % en peso. Los surfactantes pueden ser detergentes aniónicos, catiónicos, no iónicos, zwitteriónicos o anfotéricos. Por ejemplo, los detergentes aniónicos adecuados pueden ser sulfonatos, por ejemplo alquilbenzol sulfonatos, alcanosulfonatos, sulfonatos de alta olefina, 2-aciloxi-alcano-1-sulfonatos o monoglicéridos sulfatos de ácido graso, sulfatos, por ejemplo se pueden usar en la composición alquil sulfatos, polioxietil sulfatos, monoglicéridos sulfatos de ácidos grasos o sales de los mismos (por ejemplo, con metales alcalinos, amoniaco o compuestos de amonio). Ejemplos de detergentes catiónicos adecuados incluyen compuestos de amonio cuaternario, por ejemplo alquilariléter halogenuros de dimetilbenzalconio, cloruros de alquiltrimetilamonio, haluros de alquildimetil etilamonio, halogenuros de alquilpiridinio, haluros de alquildimetil etilamonio, halogenuros de alquilpiridinio, halogenuros de alquilimidazolio, halogenuros de alquildimetil diclorobencil amonio, halogenuro de acilcolamonoformilneter piridinio, halogenuros de alquilarilmetil piridinio. Ejemplos de detergentes no iónicos incluyen condensados de óxido de polietileno de alquilfenoleno, productos de condensación de óxido de etileno, derivados de la reacción del óxido de etileno con el producto de óxido de propileno y etilendiamina, los productos de condensación de alcoholes alifáticos con óxido de etileno o detergentes amida que contienen un amonio, monoetanolamino, dietanolamino u otro grupo alcanolamida. Ejemplos de detergentes zwitteriónicos incluyen compuestos cuaternarios alifáticos que contienen grupos de amonio y fosfonio o sulfonio. Ejemplos de detergentes anfóteros adecuados incluyen aminas alifáticas secundarias o terciarias.

Los agentes de conservación son en particular formadores complejos, tal como el ácido etilendiaminotetraacético, antioxidantes tal como el ácido ascórbico, el hidroxianisol butilado (BHA) o el hidroxitolueno butilado (BHT) u otros agentes de conservación tal como los ésteres de metilo, etilo, propilo o butilo de 4-hidroxi- ácido benzoico (parabeno), ácido benzoico, cetrimida, cloruro de cetiltrimetilamonio, ácido sorbínico o tiomersal, o similares. Los agentes de conservación pueden estar presentes, por ejemplo, en proporciones en peso (relacionadas con la preparación terminada) de hasta aproximadamente 5 % en peso, y en particular en el intervalo de aproximadamente 0.5 % a 3.5 % en peso. Preferiblemente, se omiten los agentes de conservación para evitar efectos negativos sobre los mecanismos de auto-purificación de la mucosa nasal. Preferiblemente, el agente de conservación utilizado en la presente invención puede ser ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), clorhexidina, cloruro de benzalconio, fenoxietanol, feniletil alcohol, caprililglicol, etilhexilglicerina, parabenos, sorbato de potasio, benzoato de sodio o polihexanida. Adicionalmente, el tocoferol se puede usar como antioxidante, lo cual es útil para prevenir y/o reducir la ranciedad de la composición que puede ocurrir, y así prolongar la vida útil del producto.

Como agentes colorantes, se puede hacer uso, por ejemplo, de sustancias toxicológicamente aceptables tales como betaceratina, eritrosina, gelborange S, indigotina o tartrazina. Mediante la adición de agentes colorantes, se puede examinar, por ejemplo, para determinar si las preparaciones según la invención se distribuyen por toda la membrana mucosa nasal. Los agentes colorantes pueden estar presentes, por ejemplo, en las proporciones en peso (relacionadas con la preparación terminada) de hasta aproximadamente 1 % en peso, y en particular de aproximadamente 0.001 % a 0.200 % en peso.

Las sustancias aromatizantes se prefieren no entre las sustancias aromatizantes que pertenecen al aceite etérico o los extractos de plantas, sino tal como las sustancias aromatizantes de frutas (por ejemplo, ésteres de frutas) o la vainillina, que pueden estar presentes, por ejemplo, hasta aproximadamente 1 % en peso de la preparación terminada, y en particular entre aproximadamente 0.001 % y 0.500 % en peso.

Como reguladores del pH, se pueden utilizar aditivos reguladores, por ejemplo reguladores de fosfato o reguladores a base de ácido cítrico. Preferentemente, estos sirven para ajustar el valor de pH entre 3 y 9, y en particular entre 5 y 8, y pueden estar presentes en concentraciones de hasta, en particular, menos de aproximadamente 120 mM, por ejemplo, aproximadamente 20 a 100 mM. Preferiblemente, el agente regulador usado en la presente invención es fosfato monopotásico y/o fosfato dipotásico.

Como reguladores de la actividad osmótica, se puede hacer uso, por ejemplo, de azúcares o alcoholes de azúcar (que pueden usarse al mismo tiempo que los aditivos) o, en particular, cloruro de sodio, por ejemplo (en particular para cloruro de sodio) en una concentración de hasta aproximadamente 0.9 % (% en peso).

Si grupos formadores de sal (aniónicos, tal como carboxi, sulfonilo o sulfato) o grupos catiónicos (tal como amino) están presentes en los componentes o sustancias activas mencionadas anteriormente, también pueden estar presentes (en todo o en parte) como sales (especialmente farmacéuticamente aceptables), en el caso de grupos aniónicos, por ejemplo, como sales de metales alcalinos, sales de metales alcalinotérreos, sales de amonio, sales de zinc o sales de estaño, y en el caso de grupos catiónicos, por ejemplo como sales de ácidos orgánicos o inorgánicos, tales como haluros de hidrógeno, hidrocarburos, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, sulfonas o sulfatos orgánicos o ácidos carboxílicos, tal como el ácido acético, o, si están presentes grupos aniónicos y catiónicos, como sales internas.

De acuerdo con ciertas realizaciones, los excipientes usados en una composición de aspersión nasal de la presente invención pueden contener un agente regulador tal como glicerina, fosfato monopotásico y/o fosfato dipotásico, un antioxidante tal como tocoferol, un agente de conservación tal como EDTA, clorhexidina, cloruro de benzalconio, fenoxietanol, feniletil alcohol, caprililglicol, etilhexilglicerina, parabenos, sorbato de potasio, benzoato de sodio o polihexanida, y un solvente tal como el agua.

La composición nasal según el primer aspecto o una composición farmacéutica según el segundo aspecto de la invención puede comprender además un fármaco antialérgico o una sustancia antialérgica farmacéuticamente activa, por ejemplo, un antihistamínico o un estabilizador adicional de mastocitos (por ejemplo, cromoglicato, etc). En ciertas realizaciones, la composición nasal o la composición farmacéutica puede comprender además un antihistamínico, que incluye antihistamínico H₁ (por ejemplo, azelastina, olopatadina, triprolidina, bilastina, cetirizina, pirlamina, etc.), antihistamínico H₂ (por ejemplo, cimetidina, famotidina, etc.) y antihistamina H₃ (por ejemplo, tioperamida, etc.). El antihistamínico se opone a la actividad de los receptores de histamina en un sujeto y mejora aún más el efecto inhibidor de la activación de mastocitos del aceite antialérgico y el componente oleoso (en la invención, aceite de perilla y aceite de sésamo) en la composición nasal o la composición farmacéutica. En ciertas realizaciones, la azelastina se puede usar como antihistamínico en la composición de la invención, ya que tiene un triple modo de acción, es decir, efecto antihistamínico, efecto estabilizador de mastocitos y efecto antiinflamatorio. Por ejemplo, la composición nasal o la composición farmacéutica pueden comprender de aproximadamente 0.1 % en peso a aproximadamente 50 % en peso, o de aproximadamente 0.01 % en peso a aproximadamente 10 % en peso o de aproximadamente 10 % en peso a aproximadamente 40 % en peso, o de aproximadamente 20 % en peso a aproximadamente 30 % en peso de antihistamínico en peso de la composición de la invención descrita en el presente documento.

La persona experta en la técnica está consciente, o puede determinar de una manera experimental simple, cuál de los componentes mencionados puede combinarse entre sí para formar una preparación de acuerdo con la invención, sin que surjan influencias negativas (precipitación, ausencia de propiedades tixotrópicas o similares).

Según un aspecto adicional, se proporciona una composición nasal según el primer aspecto o una composición farmacéutica según el segundo aspecto para usar en un método terapéutico de inhibición de la activación de mastocitos (estabilización de mastocitos). El método puede, por ejemplo, comprender poner en contacto los mastocitos con la composición nasal según el primer aspecto o la composición farmacéutica según el segundo aspecto.

Los mastocitos son activados por alérgenos a través de la reticulación con los receptores de IgE en la superficie de las células, por lesiones físicas a través de moléculas de patrones moleculares asociadas al daño, por agentes relacionados con patógenos a través de moléculas de patrones moleculares asociados a patógenos, por varios compuestos asociados con sus receptores acoplados a proteínas G y/o por proteínas del complemento. La activación de un mastocito hace que se produzca una vía de señalización intracelular compleja, lo que resulta en la desgranulación de los mastocitos. Aquí es donde las moléculas almacenadas en los gránulos de los mastocitos se liberan fuera de la célula. Esto incluye, por ejemplo, serina proteasas (por ejemplo, tripsasa), histamina, serotonina y proteoglicanos (por ejemplo, heparina). La inhibición de la activación de mastocitos puede, por ejemplo, incluir uno o más de estos pasos. Por ejemplo, las composiciones descritas en el presente documento pueden ser útiles para inhibir la desgranulación de mastocitos. Por ejemplo, las composiciones descritas en el presente documento pueden ser útiles para inhibir la liberación de histamina desde los mastocitos.

La composición nasal según el primer aspecto o la composición farmacéutica según el segundo aspecto puede, por ejemplo, reducir la liberación de histamina en al menos aproximadamente un 20 %. Por ejemplo, la composición nasal o la composición farmacéutica pueden reducir la liberación de histamina en al menos aproximadamente 30 %, por ejemplo al menos aproximadamente 40 %, por ejemplo al menos aproximadamente 50 %, por ejemplo al menos aproximadamente 60 %, por ejemplo al menos aproximadamente 70 %, por ejemplo al menos aproximadamente 75 %, por ejemplo al menos aproximadamente 80 %, por ejemplo al menos aproximadamente 85 %, por ejemplo al menos aproximadamente 90 %, por ejemplo al menos aproximadamente 95 %. Por ejemplo, la composición nasal o la composición farmacéutica pueden reducir la liberación de histamina hasta en un 100 %, por ejemplo hasta en un 99 %, por ejemplo hasta en un 98 %.

Según otros aspectos, se proporciona una composición nasal según el primer aspecto o una composición farmacéutica según el segundo aspecto para su uso en la prevención y/o tratamiento de un trastorno de la cavidad nasal asociado con la activación de los mastocitos y/o la desgranulación de los mastocitos.

Según otro aspecto, se proporciona una composición nasal según el primer aspecto o una composición farmacéutica según el segundo aspecto para su uso en la prevención y/o tratamiento de trastornos alérgicos de la cavidad nasal, incluyendo rinitis alérgica estacional y rinitis alérgica perenne.

La composición nasal según el primer aspecto o la composición farmacéutica según el segundo aspecto puede, por ejemplo, reducir la concentración de histamina en el tejido de un sujeto en al menos aproximadamente un 20 % después de la administración de la composición nasal o composición farmacéutica, respectivamente. Por ejemplo, la

composición nasal o la composición farmacéutica pueden reducir la concentración de histamina en el tejido del sujeto en al menos aproximadamente 30 %, por ejemplo al menos aproximadamente 40 %, por ejemplo al menos aproximadamente 50 %, por ejemplo al menos aproximadamente 60 %, por ejemplo al menos aproximadamente 70 %, por ejemplo al menos aproximadamente 75 %, por ejemplo al menos aproximadamente 80 %, por ejemplo al menos aproximadamente 85 %, por ejemplo al menos aproximadamente 90 %, por ejemplo al menos aproximadamente 95 % después de la administración de la composición nasal o la composición farmacéutica respectivamente. Por ejemplo, la composición nasal o la composición farmacéutica pueden reducir la concentración de histamina en el tejido de un sujeto hasta en un 100 %, por ejemplo hasta el 99 %, por ejemplo hasta el 98 % después de la administración de la composición nasal o composición farmacéutica respectivamente. De acuerdo con una de las realizaciones, se espera que la reducción de la liberación de histamina ocurra durante aproximadamente 4-6 horas después de la administración de la composición nasal.

La concentración de histamina en el tejido de un sujeto puede medirse por cualquier método conocido por una persona experta en la técnica. Por ejemplo, la concentración de histamina puede determinarse mediante muestreo de microdialísis seguido de cuantificación con kits ELISA disponibles comercialmente o por HPLC. Por ejemplo, la concentración de histamina en un sitio localizado puede determinarse usando muestras de tejido tal como homogeneizados de tejido. Por ejemplo, la concentración de histamina se puede determinar usando un tejido nasal donde un alérgeno ha entrado en contacto con los mastocitos (por ejemplo, piel o revestimiento nasal).

Según un tercer aspecto, se proporciona una composición nasal según el primer aspecto o una composición farmacéutica según el segundo aspecto para su uso en la prevención y/o tratamiento de trastornos alérgicos de la cavidad nasal, incluyendo rinitis alérgica estacional y rinitis alérgica perenne.

El uso para la fabricación de un producto para el tratamiento terapéutico de trastornos nasales comprende, en particular, la adquisición apropiada del producto (por ejemplo, como un producto farmacéutico en el sentido más amplio o más estricto); en otras palabras, la fabricación de la preparación, su introducción en particular en el dispositivo de aspersión, su embalaje y la provisión correspondiente de instrucciones para su uso en el tratamiento terapéutico, por ejemplo, mediante un prospecto y/o impresiones en el paquete.

La composición es útil para prevenir y / o tratar trastornos alérgicos de la cavidad nasal, ya que es capaz de formar una barrera mecánica en la mucosa nasal, que es impermeable a los alérgenos comunes tal como el polen, la caspa de los animales y los ácaros del polvo. La barrera formada debido a las propiedades tixotrópicas de la emulsión contiene ingredientes formadores de gel mucoadhesivos (tal como goma de xantano y bentonita) y emulsionante (monoestearato de glicerol). Esta capa de gel impermeable puede bloquear el contacto entre las partículas de alérgenos entrantes y la mucosa nasal, evitando así el desencadenante de una reacción alérgica y deteniendo la aparición de síntomas de rinitis alérgica. El alivio de los síntomas puede durar varias horas siempre que la capa de gel quede retenida en la superficie de la mucosa nasal.

La adición del aceite antialérgico en la preparación formadora de barrera a base de aceite es capaz de alterar las propiedades físicas y químicas de la composición, tal como una viscosidad óptima que permite que la composición se disperse uniformemente a través de un cabezal de aspersión. Esto daría como resultado un patrón de aspersión, como se establece en la descripción anterior, que puede cubrir de manera completa y uniforme la cavidad nasal, proporcionando un bloqueo completo de los alérgenos entrantes a la mucosa nasal. Tales propiedades de capacidad de aspersión de la composición dan como resultado una mejor protección física, así como una eficacia general en los efectos terapéuticos y preventivos contra los trastornos nasales causados por alérgenos, tal como la rinitis alérgica.

Según otro aspecto de la divulgación, se proporciona un método terapéutico para inhibir la activación de mastocitos. El método puede, por ejemplo, comprender poner en contacto los mastocitos con la composición nasal según el primer aspecto o la composición farmacéutica según el segundo aspecto.

De acuerdo con un aspecto adicional de la divulgación, se proporciona un método para prevenir y/o tratar trastornos alérgicos de la cavidad nasal, que incluye rinitis alérgica estacional y rinitis alérgica perenne, en un sujeto que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de una composición nasal según el primer aspecto o una composición farmacéutica según el segundo aspecto.

La administración puede realizarse de cualquier manera deseada. En el caso de la administración nasal, la cantidad adecuada para el tratamiento de los trastornos mencionados, administrada por ráfaga de aspersión, en particular la cantidad de la preparación liberada con una aspersión nasal por acción de aspersión, en la que 1 ráfaga de aspersión es aproximadamente entre aproximadamente 3 y 200 μ l, y en particular entre aproximadamente 50 y 150 μ l, por ejemplo aproximadamente 140 μ l por aspersión. Por ejemplo, la cantidad adecuada para el tratamiento de un trastorno es de aproximadamente 1 a 2 pulverizaciones por orificio nasal, o sujeto a la prescripción de un profesional de la salud.

La administración se realiza una vez o con preferencia varias veces al día, en particular a intervalos de unas pocas horas, por ejemplo a intervalos de aproximadamente 1 a 8 horas, y en particular de aproximadamente 4 a 6 horas;

de preferencia comenzando directamente después de despertarse y, si también se requiere protección por la noche, por última vez inmediatamente antes de irse a dormir. De preferencia, el tratamiento durante la noche se puede incluir para la alergia perenne.

- 5 Un aspersor nasal, que se usa con preferencia varias veces al día, en particular, comienza poco después de despertarse y se usa por última vez inmediatamente antes de irse a dormir, a intervalos de varias horas, en particular de aproximadamente 1 a 8 horas, con preferencia de aproximadamente 4 a 6 horas, y con preferencia en un volumen de entre aproximadamente 3 y 500 µl, en particular entre aproximadamente 50 y 150 µl, por orificio nasal.
- 10 En ciertas realizaciones, el sujeto es un humano. Además de ser útil para aplicaciones y tratamientos humanos, la presente invención también es útil en una variedad de mamíferos, que también pueden verse afectados por el trastorno nasal. Tales mamíferos incluyen primates no humanos (por ejemplo, simios, monos y lémures), por ejemplo, en zoológicos, animales de compañía tal como gatos o perros, animales de trabajo y deportivos tal como perros, caballos y ponis, animales de granja, por ejemplo, cerdos, ovejas, cabras, ciervos, bueyes y vacas, y
- 15 animales de laboratorio tal como roedores (por ejemplo conejos, ratas, ratones, hámsters, jerbos o cobayas).

Según el aspecto adicional de la divulgación, se proporciona el uso de un aceite antialérgico derivado de una planta y una preparación de formación de barrera a base de aceite en la fabricación de un medicamento, composición farmacéutica o composición nasal. El medicamento, la composición farmacéutica o la composición nasal pueden, por

20 ejemplo, usarse para prevenir y/o tratar trastornos alérgicos de la cavidad nasal, incluyendo rinitis alérgica estacional y rinitis alérgica perenne.

Ejemplos

25 Ejemplo 1: formulación de aspersor nasal

Ingrediente	Porcentaje (%) en peso
Bentonita veegum	0.8
Goma de xantano	0.2
Fosfato monopotásico	0.28
Fosfato dipotásico	0.08
Glicerina anhidra	0.53
Monoestearato de glicerol	0.25
Aceite de semilla de perilla	22
aceite de semilla de sésamo	22
Aceite de hierbabuena	0.1
Tocoferoles mixtos	0.5
Sorbato de potasio	0.2
Fenoxietanol y caprililglicol	2
Agua purificada	51.06

30 Ejemplo 2: Prueba de capacidad de aspersión y patrón de aspersión

La prueba de capacidad de aspersión se realizó utilizando 5 muestras diferentes del aspersor nasal con diferentes proporciones del aceite antialérgico (aceite de perilla) y el componente oleoso (aceite de sésamo): (a) aceite de sésamo solamente, sin aceite antialérgico; (b) aceite de perilla y aceite de sésamo en una relación en peso de 1: 3; (b) aceite de perilla y aceite de sésamo en una relación en peso de 1: 1; (b) aceite de perilla y aceite de sésamo en una relación en peso de 3: 1; y (e) aceite de perilla como el aceite antialérgico y el componente oleoso. Antes de la

35 prueba, se lanzaron 5 aspersiones. Se fijó un cartón negro de 10 x 10cm en una placa de vidrio de 10 x 10cm y se mantuvo perpendicularmente a la dirección de aspersión del aspersor nasal, con el dispositivo de aspersión (botella de HDPE, con cabezal de aspersión AP3 de Aero Pump GmbH) ubicado a una distancia de 7 cm del cartón negro/placa de vidrio, como se muestra en la Figura 2. Se asperjo una dosis completa de 140 µl sobre la placa de

40 vidrio. Para cada producto, se describió y cuantificó el patrón de aspersión. El tiempo para liberar una dosis única del recipiente fue inferior a 1 segundo. La prueba se repitió 3 veces para la conformación del resultado.

Ejemplo 3: cuantificación del patrón de aspersión

Se analizaron los patrones de aspersión de 5 muestras diferentes del aspersor nasal con diferentes proporciones del aceite antialérgico (aceite de perilla) y el componente oleoso (aceite de sésamo) obtenido en el Ejemplo 2 para comparar la capacidad de aspersión de las muestras respectivas. Todas las mediciones se registraron al 0.5 cm más cercano. Los patrones de aspersión de las muestras (a) - (e) se describen adicionalmente de la siguiente manera: (a) forma anular con un ancho de anillo de 2.5 cm y un centro hueco relativamente grande; (b) forma anular con un ancho de anillo de 4 cm y un centro hueco de tamaño relativamente moderado; (c) forma anular con un ancho de anillo de 4.5 cm y un centro hueco relativamente pequeño; (d) forma anular con un ancho de anillo de 3.5 cm y un centro hueco de tamaño relativamente moderado; (e) forma anular con un ancho de anillo de 2 cm y un centro hueco relativamente grande.

Los patrones de aspersión observados para formulaciones que contienen combinaciones de aceite de sésamo y aceite de perilla, ya sea en la proporción en peso de 1:3, 1:1 o 3:1 (muestras (b) - (d)), son sorprendentes. Para estas formulaciones, se observó un patrón de aspersión amplio y extendido con un centro hueco pequeño a moderado. Como el patrón de aspersión de la muestra que tiene solo aceite de sésamo (muestra (a)) y la muestra que tiene solo aceite de perilla (muestra (e)) dio un patrón de rociado extendido que tiene un gran centro hueco, los patrones de aspersión de las composiciones nasales que tienen combinación de aceite de sésamo y de perilla fueron inesperados.

Ejemplo 4: Pruebas in vitro de la línea de mastocitos HMC-1

Se cultivaron líneas de mastocitos, es decir, células HMC1 (proporcionadas por el Dr. Joseph H. Butterfield; Mayo Clinic, Rochester, MN, EE. UU.), se cultivaron en Medio de Dulbecco modificado de Isocove (IMDM) que contenía suero bovino fetal al 10 % (FBS), 2 mM L- glutamina, 50 µM 2-mercaptoetanol, penicilina 100 U/ml y estreptomycin 100 µg/ml. Las células se mantuvieron a 37°C en 5 % de CO₂ en una atmósfera humidificada.

El porcentaje de células vivas se determinó mediante tinción con azul de tripán. Se preparó una dilución 1:10 con 50 µl de suspensión celular y 450 µl de azul tripán y se contó el número de células vivas y muertas en un hemocitómetro. Se transfirieron 10⁶ células vivas a tubos Eppendorf de cierre seguro. Las suspensiones celulares se centrifugaron (200 g, 5 min) y se descartó el sobrenadante.

Se determinó el efecto del aceite de perilla, aceite de sésamo y una combinación de aceite de perilla y aceite de sésamo (en una relación de combinación de 1:1) en el vehículo Kolliphor ELP (aceite de ricino hidrogenado polioxil-35). El control positivo Cromolyn en solución salina regulada con fosfato (PBS), los vehículos PBS y ELP y el ionóforo de calcio A23187 también se probaron como controles.

Después de agregar 100 µl de IgE (100 ng/ml en PBS/ELP) a las pellas de células, las células se incubaron durante 12 horas durante la noche, a 37°C. Las células fueron incubadas durante 2 horas, a 37°C con diferentes concentraciones de compuestos. Después de la centrifugación (200 g, 5 min), el sobrenadante se desechó y el sedimento celular se incubó nuevamente durante 1 hora, a 37°C con 100 µl de anti-IgE (1µg/ml en PBS/ELP). Para el tiempo de incubación final de 6 horas, a 37°C, se añadieron 300 µl de medio HMC1. Las células se centrifugaron nuevamente (200 g, 5 min) y se recogió el sobrenadante y se almacenó como alícuotas de 300 µl a -20°C para las mediciones de ELISA. Las pellas de células se resuspendieron en 100 µl de medio HMC1 para determinar la viabilidad celular.

El procedimiento fue ligeramente diferente cuando el compuesto de la prueba fue ionóforo de calcio A23187. Después de agregar ionóforo de calcio (100 µg/ml) a las pellas de células, las células se incubaron durante 30 minutos, a 37°C. Para el tiempo de incubación final de 6 horas, a 37°C, se añadieron 300 µl de medio HMC1. Las células se centrifugaron nuevamente (200 g, 5 min) y se recogió el sobrenadante y se almacenó como alícuotas de 300 µl a -20 ° C para las mediciones de ELISA. Las pellas de células se resuspendieron en 100 µl de medio HMC1 para determinar la viabilidad celular.

La concentración de histamina en el sobrenadante recogido se determinó mediante ELISA, utilizando un kit obtenido de IBL International de acuerdo con las directrices del fabricante. Cada muestra se midió dos veces. Debido a los límites de medición esperados, las muestras tratadas con vehículo (PBS, ELP) se diluyeron 1:2 y las muestras tratadas con ionóforo de calcio se diluyeron 1:5.

El análisis estadístico se realizó con el software GraphPad Prism (Versión 5.01) (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, EE. UU.) Utilizando la prueba de t de Student de dos colas no pareadas. Un valor de P inferior a 0.05 se consideró estadísticamente significativo.

Los resultados se muestran en la Figura 3 a continuación.

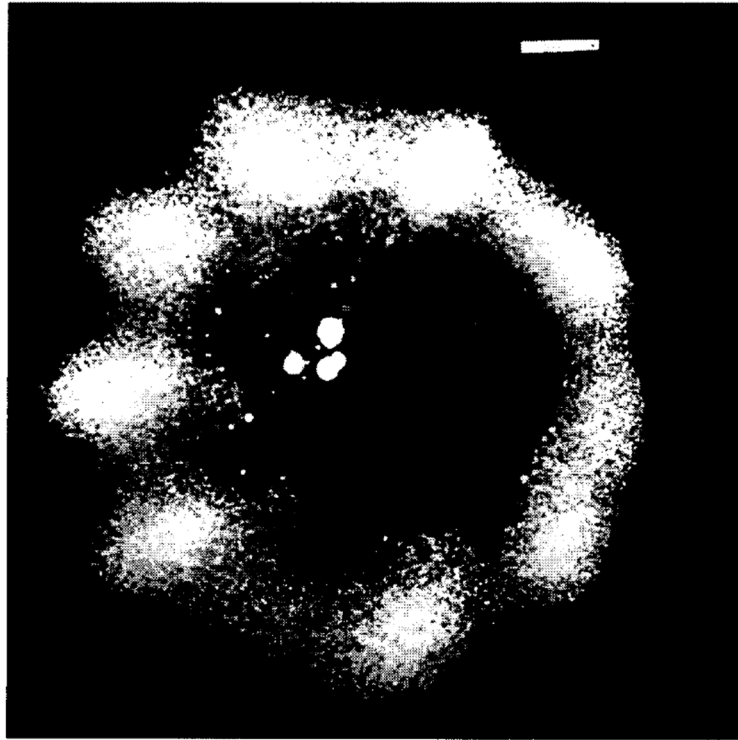
Como se anticipó, el tratamiento con solo IgE / anti-IgE (control negativo) e ionóforo de calcio mostró los valores más altos de producción de histamina. Las muestras de ionóforo de calcio liberaron toda la histamina ya que las células fueron completamente destruidas por este tratamiento.

5 Los niveles de histamina se redujeron significativamente en todas las muestras tratadas con compuestos y en las muestras tratadas con cromolina en comparación con los controles PBS y ELP. El tratamiento con aceite de perilla o aceite de sésamo solo muestra una reducción inespecífica ya que no se pudo observar dependencia de la dosis. El tratamiento con una combinación de aceite de perilla y aceite de sésamo o tratamiento con cromolina mostró una disminución específica y dependiente de la dosis de liberación de histamina. La disminución de la liberación de histamina es indicativa de la inhibición de la activación de los mastocitos/estabilización de los mastocitos.

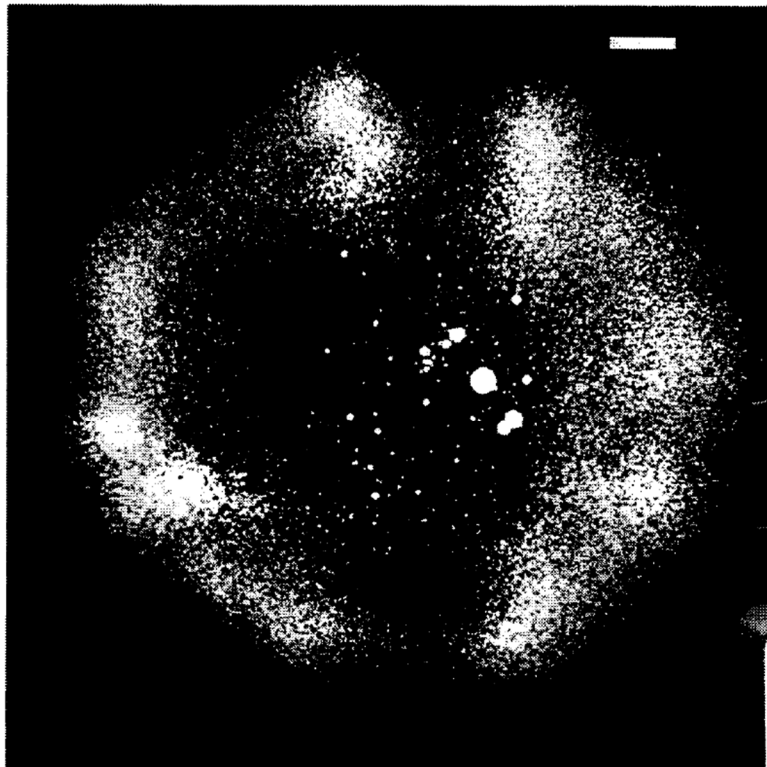
10 Comparando la liberación promedio de histamina de aceite de perilla y aceite de sésamo tratado individualmente con la liberación promedio de histamina de la combinación de aceite de perilla y aceite de sésamo, la combinación mostró una liberación de histamina significativamente reducida a 250 µg/ml y 500 µg/ml ($p = 0.0185$ $p=0.0092$ respectivamente). Esto es comparable a la cromolina. La combinación de aceite de perilla y aceite de sésamo funciona de manera sinérgica para inhibir la liberación de histamina.

REIVINDICACIONES

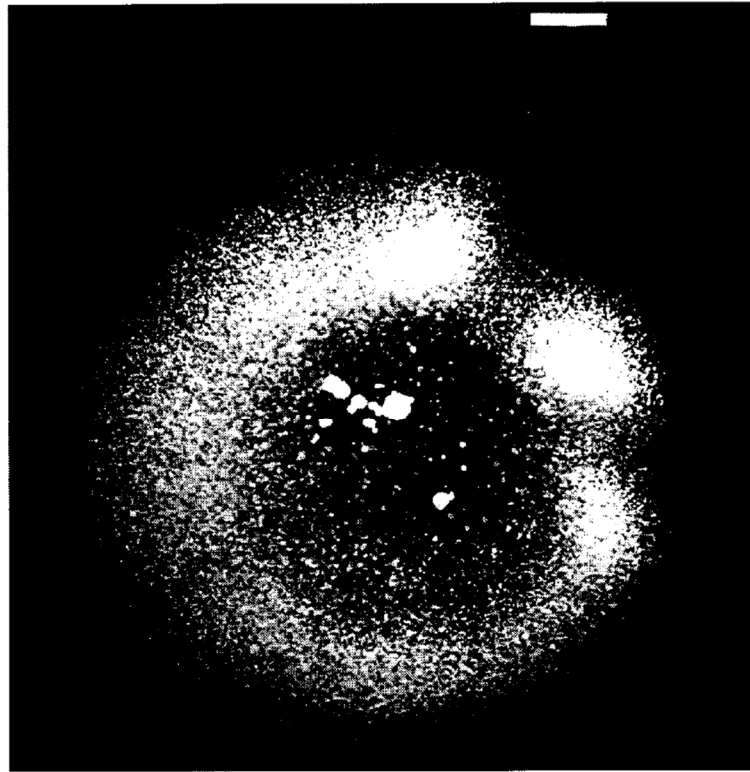
1. Una composición nasal que comprende:
- 5 un aceite antialérgico derivado de planta; y
- una preparación de formación de barrera a base de aceite;
- 10 en donde el aceite antialérgico se deriva de la planta de Perilla spp.,
- en donde la preparación de formación de barrera a base de aceite contiene un componente oleoso, uno o más formadores de gel y una base acuosa, y
- 15 en donde el componente oleoso es aceite de sésamo.
2. Una composición nasal de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el aceite antialérgico se obtiene de la semilla, raíz, hoja o partes de planta enteras de la planta.
3. Una composición nasal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, en la que el aceite antialérgico y el componente oleoso están presentes en un rango de relación en peso de 1:10 a 10: 1.
4. Una composición nasal según la reivindicación 1, en donde el uno o más formadores de gel son para gel tixotrópico y: (i) se seleccionan del grupo que consiste en medios de suspensión orgánicos y medios de suspensión inorgánicos, o una combinación de los mismos; o (ii) contienen goma de xantano, bentonita, monoestearato de glicerol o una combinación de dos o más de los mismos.
- 25 5. Una composición nasal de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la base acuosa es agua o agua con aditivos estabilizantes.
- 30 6. Una composición nasal según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que la preparación de formación de barrera a base de aceite es una emulsión o microemulsión de aceite en agua.
7. Una composición nasal según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que está en forma de un aspersor nasal.
- 35 8. Un patrón de aspersión sustancialmente anular o circular que incide en una superficie por aspersión de un aspersor nasal según la reivindicación 7.
9. El patrón de aspersión sustancialmente anular según la reivindicación 8, que tiene un intervalo de ancho de anillo anular de 0.5 cm a 12.0 cm, cuando la distancia entre el origen del aspersor nasal y la superficie afectada es de 0.1 cm a 10.0 cm.
- 40 10. Una composición farmacéutica que comprende una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 y un portador, excipiente, diluyente y/o aditivo farmacéuticamente aceptable, opcionalmente en el que el portador, excipiente y/o diluyente farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste en aglutinantes, surfactantes, conservantes, colorantes, sustancias aromatizantes, reguladores de pH, reguladores de la actividad osmótica y grupos formadores de sal.
- 45 11. Una composición nasal según cualquiera de las reivindicaciones 1-7 o una composición farmacéutica según la reivindicación 10 para usar en un método terapéutico para inhibir la activación de mastocitos.
- 50 12. La composición nasal o composición farmacéutica para uso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde se inhibe la liberación de histamina desde los mastocitos.
13. La composición nasal o la composición farmacéutica para usar de acuerdo con la reivindicación 11 o 12, en donde la concentración de histamina en el tejido de un sujeto se reduce después de la administración de la composición nasal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7 o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10.
- 55 14. Composición nasal o composición farmacéutica para usar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, en la que se inhibe la activación de mastocitos o se inhibe la liberación de histamina de los mastocitos en un sujeto que tiene un trastorno alérgico de la cavidad nasal, tal como rinitis alérgica estacional o rinitis alérgica perenne.
- 60 15. Una composición nasal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10 para su uso en la prevención y/o tratamiento de trastornos alérgicos de la cavidad nasal, incluyendo rinitis alérgica estacional y rinitis alérgica perenne.
- 65



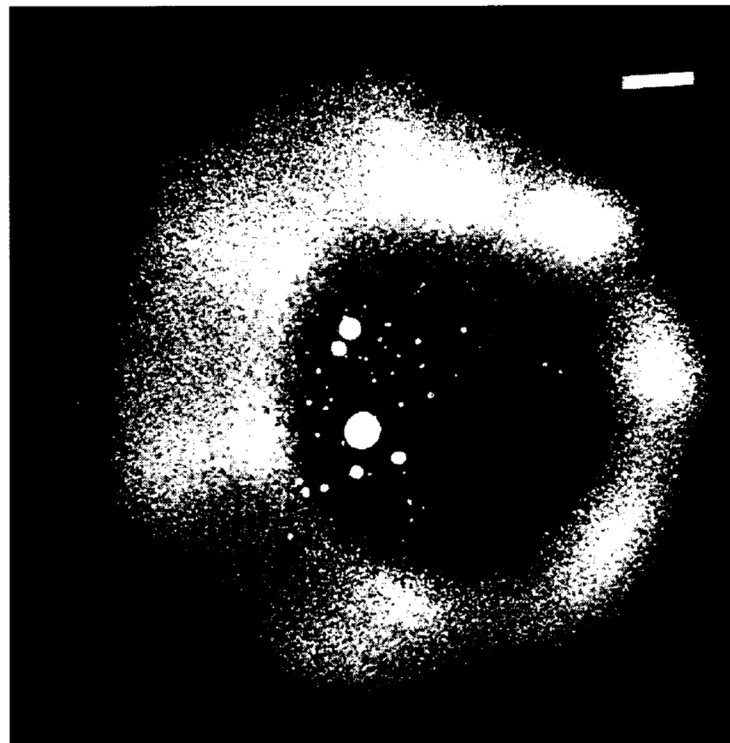
(a)



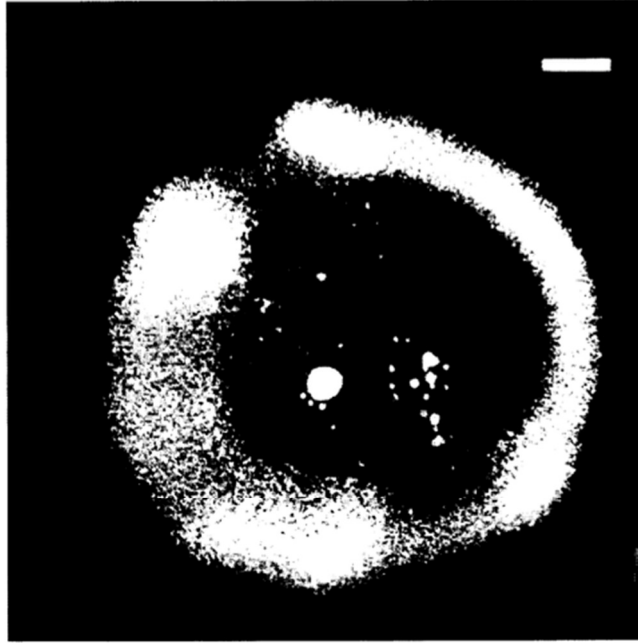
(b)



(c)



(d)



(e)

FIGURA 1

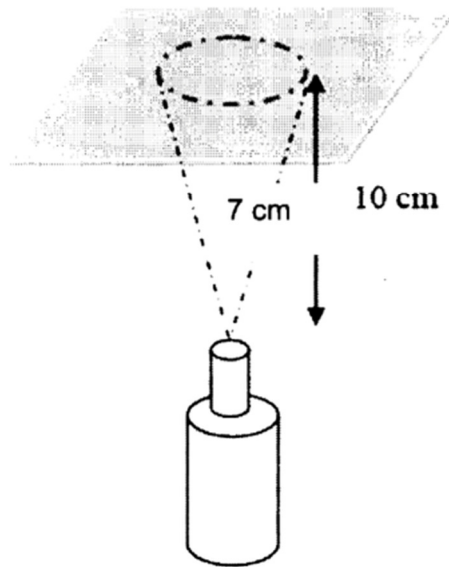


FIGURA 2

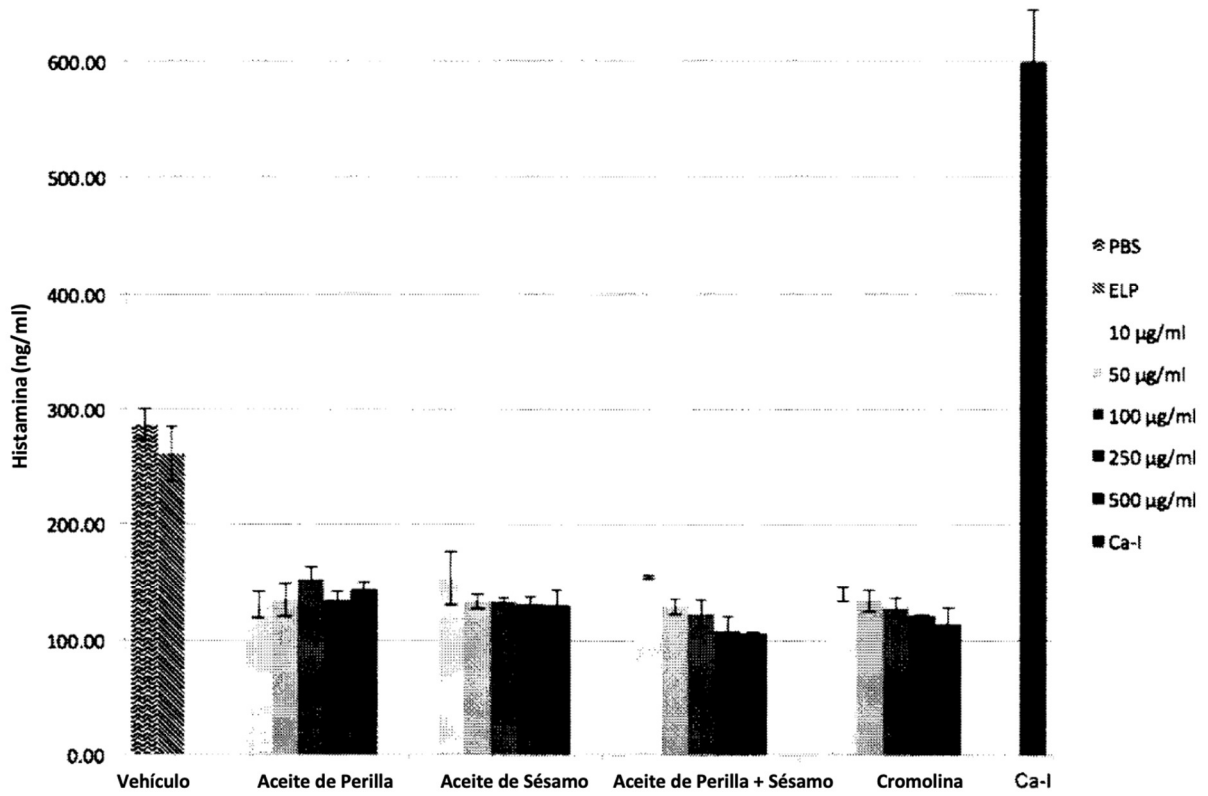


FIGURA 3