(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 984 490**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/465 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
C07D 453/02 (2006.01)
A61K 31/439 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61P 11/02 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.04.2017 PCT/IB2017/000764**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **19.10.2017 WO17178897**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.04.2017 E 17782003 (2)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.04.2024 EP 3442583**

(54) Título: **Composición que comprende nicotina para el tratamiento de hemorragias de la mucosa nasal o paranasal**

(30) Prioridad:

12.04.2016 AU 2016901359

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.10.2024

(73) Titular/es:

SOLIS HERRERA, ARTURO (100.0%)
Lopez Velarde 108 y 109, Colonia Centro
CEP-20000 Aguascalientes, MX

(72) Inventor/es:

SOLIS HERRERA, ARTURO

(74) Agente/Representante:

MILTENYI, Peter

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composición que comprende nicotina para el tratamiento de hemorragias de la mucosa nasal o paranasal

Campo de la invención

La invención se refiere a composiciones para tratar y prevenir afecciones de las membranas mucosas nasales y paranasales.

Antecedentes

La nariz es un órgano complejo con conexiones con las vías respiratorias y el sistema nervioso central. La nariz tiene una cavidad nasal abierta hacia la cara en las fosas nasales anteriores y que se extiende posteriormente hasta la faringe. La superficie interior de la nariz aumenta por la presencia de múltiples cornetes nasales, que son estructuras en las paredes laterales del interior de la nariz que tienen una sección transversal con forma de finas lágrimas que cuelgan dentro de la cavidad nasal.

Los cornetes nasales incluyen un cornete superior, un cornete intermedio y un cornete inferior. También se incluyen en la cavidad nasal los bulbos olfativos y los nervios olfativos para el sentido del olfato. La cavidad nasal también está conectada y continúa con los senos o conductos paranasales. Los senos paranasales se encuentran generalmente detrás de la frente y los pómulos. Los principales senos nasales son un seno frontal, un seno esfenoidal, un seno maxilar y un seno etmoidal. La cavidad nasal y los senos paranasales están revestidos generalmente con una membrana mucosa ciliada. El orificio del conducto auditivo o de Eustaquio hacia el oído se encuentra en la parte posterior de la cavidad nasal.

Parte de la función de la nariz es proporcionar precalentamiento y humidificación del aire inhalado, así como cierta recuperación de calor y humedad del aire exhalado de los pulmones. Además, la nariz también realiza el filtrado de partículas y el olfato del aire, y el sentido del olfato también contribuye al sentido del gusto. La nariz también contribuye a la facultad del habla. La membrana secretora mucosa, junto con los cilios, realiza una función de filtración y constituye un sistema de transporte mucosociliar del material filtrado. La cantidad de mucosa secretada en 24 horas puede ser de hasta 1 litro. Las membranas mucosas de la cavidad nasal y los senos paranasales pueden duplicar su secreción cuando se inflaman o estimulan. La mucosa es también una de las primeras líneas de defensa inmunitaria debido a la presencia de inmunoglobulinas dentro de la mucosa. El suministro de sangre, las respuestas de las membranas locales, los nervios autónomos y el sistema nervioso central contribuyen al nivel de control de la secreción mucosa y a la inflamación de las membranas nasales. Además, las membranas de la nariz y los senos paranasales están muy vascularizadas, de modo que los compuestos absorbidos por las membranas puedan ser transportados con facilidad a los vasos sanguíneos de la nariz y los senos paranasales y, posteriormente, al resto del cuerpo mediante el sistema circulatorio.

La congestión nasal se puede definir como el bloqueo de los conductos nasales y los senos paranasales, generalmente debido a la inflamación de las membranas que recubren la nariz debido a la vasodilatación de los vasos sanguíneos locales y/o a la inflamación de las membranas. La congestión nasal también puede denominarse bloqueo nasal, obstrucción nasal, congestión nasal, o nariz congestionada. La congestión nasal puede tener muchas causas multifactoriales y puede variar desde una molestia leve hasta una afección potencialmente mortal.

Por ejemplo, la congestión nasal puede interferir con la audición y, en consecuencia, retrasar el desarrollo del habla en los niños pequeños. En niños y adultos, la congestión nasal puede interferir con el sueño, contribuye a los ronquidos y, a veces, se asocia con la apnea del sueño. En general, la congestión nasal también puede causar drenaje postnasal, presión y dolor facial, cefalea, sinusitis crónica o recurrente e infecciones de los senos nasales, o está asociada con los mismos. Otros efectos asociados a la congestión nasal en orden general de frecuencia incluyen: goteo de secreciones de las membranas mucosas por la garganta, sensaciones de gusto anómalas, sensación de sequedad en las vías respiratorias altas, somnolencia, irritación nasal, pérdida del sentido del olfato y sensación de ardor en la nariz y hemorragia nasal. Las afecciones de comorbilidad a menudo se pasan por alto, pero pueden contribuir significativamente a la carga de congestión nasal y rinitis alérgica (RA) de un paciente. Algunos ejemplos de afecciones de comorbilidad notificadas en un número significativo de pacientes incluyen asma, pólipos nasales (poliposis nasal) y apnea del sueño. La congestión nasal en un bebé durante los primeros meses de vida puede interferir con la lactancia materna y, en casos graves, puede causar dificultad respiratoria potencialmente mortal.

Los síntomas de la congestión nasal, tales como problemas de oído o audición, pérdida del olfato, dolor facial, goteo postnasal, cefalea, picazón en la nariz, picazón en los ojos, ojos llorosos, rinorrea, estornudos y nariz congestionada, suelen ser comunicados por los pacientes como extremada o moderadamente molestos. Para los pacientes encuestados con edema de las membranas mucosas, los síntomas se notifican como "bien controlados" en el 29 % de los casos, "algo controlados" en el 41 % de los casos y "mal controlados" en el 21 % de los casos. Véase, por ejemplo, Manning S.C., *"Medical management of nasosinus infectious and inflammatory disease"*, en: Flint P.W., Haughey B.H., Lund L.J., *et al.*, eds. *Cummings Otolaryngology: Head & Neck Surgery,* 5ª edición. Filadelfia, Pa., Mosby Elsevier, 2010, capítulo 50, cuyo contenido se incorpora en el presente documento como referencia.

La mayoría de los pacientes con congestión nasal comunican que los síntomas nasales tienen un impacto adverso significativo en su vida diaria, un problema no siempre comprendido por los médicos y por la sociedad en general. Los pacientes han notificado que el grado de afectación de los síntomas nasales asociados, tales como la reducción de la productividad, mala concentración, sed, cefalea y cansancio, varía desde un poco problemático a muy problemático. Otros hallazgos sistemáticos entre quienes padecen congestión nasal son las altas tasas de trastornos del sueño, fatiga diurna y deterioro de la memoria y reducción de la productividad laboral.

Los cambios en la histopatología de las membranas mucosas que se han notificado para la congestión nasal incluyen mayor hiperplasia de células caliciformes, epitelio más grueso, cambios en la membrana basal y la presencia de una amplia gama de células asociadas con la inflamación. Ha habido varias descripciones de la histopatología de la inflamación de la membrana nasal, incluidas metaplasia, pseudoengrosamiento de la membrana basal e infiltración de la membrana mucosa por células inflamatorias, tales como eosinófilos, neutrófilos, linfocitos T CD8 y macrófagos. Los mecanismos celulares y moleculares del proceso inflamatorio en las vías respiratorias altas de pacientes con congestión nasal se han estudiado cada vez más en las últimas décadas. Sin embargo, según el leal saber y entender del inventor, ningún estudio hasta la fecha ha sido concluyente en cuanto a los protocolos de tratamiento.

La congestión nasal es un síntoma primordial de la rinitis alérgica (RA), una respuesta inflamatoria de las membranas mucosas nasales y paranasales. La respuesta inflamatoria de las mucosas se puede atribuir a los anticuerpos IgE. La prevalencia de la RA está aumentando en todo el mundo, una tendencia que se ha atribuido a una diversidad de factores, tales como las cambiantes condiciones climáticas globales, las mejoras en la higiene, los cambios en la dieta y el aumento de la obesidad. La RA, ya sean atópica o no atópica, es un factor de riesgo para el desarrollo de asma. La congestión nasal y la rinorrea se identificaron como los síntomas más irritables de la RA y fueron los síntomas de la RA notificados con más frecuencia. Por consiguiente, el alivio de la congestión nasal y la rinorrea es a menudo un objetivo principal de la terapia y el tratamiento de la AR.

Se calcula que entre el 12 y el 24 % de los pacientes utilizan medicamentos que sólo requieren receta médica para el tratamiento actual de los síntomas de la rinitis alérgica, mientras que se calcula que hasta el 50 % de los demás pacientes con RA utilizan medicamentos de venta libre. Orban N.T., Saleh H., Durham S.R., *"Allergic and non-allergic rhinitis",* en: Adkinson N.F. Jr., ed. Middleton's Allergy: Principles and Practice, 7ª edición, Filadelfia, Pa., Mosby Elsevier, 2008, capítulo 55, cuyo contenido se incorpora en el presente documento como referencia.

Las clases de medicamentos que se pueden usar para tratar la RA incluyen antihistamínicos, corticoesteroides, estabilizadores de mastocitos, descongestivos, anticolinérgicos nasales y antagonistas de los receptores de leucotrienos. Los corticoesteroides intranasales suelen proporcionar un alivio significativamente mayor de la congestión nasal que los antihistamínicos orales. Sin embargo, los efectos secundarios adversos de los corticoides pueden impedir su uso generalizado.
El documento WO 2008/062453 A1 divulga el uso de nicotina para el tratamiento de la congestión nasal.

Ninguno de estos métodos, fármacos, tratamientos y/o terapias de la técnica anterior proporciona una solución totalmente satisfactoria para el alivio o el tratamiento de los síntomas o causas subyacentes de la congestión nasal, las alergias nasales, la rinitis alérgica y otras enfermedades de las membranas mucosas nasales y paranasales.

Breve sumario de la invención

La presente invención tiene como objetivo proporcionar un enfoque terapéutico novedoso para tratar y/o prevenir afecciones de las membranas mucosas nasales y paranasales que supere o mejore las desventajas de la técnica anterior. Para resolver este problema, la invención proporciona una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones.

Descripción detallada de la invención

Diversas publicaciones, artículos y patentes se citan o se describen en los antecedentes y a lo largo de la memoria descriptiva; cada una de estas referencias se incorpora como referencia en su totalidad en el presente documento. El análisis de documentos, actas, materiales, dispositivos, artículos o similares que se han incluido en la presente memoria descriptiva tiene el propósito de proporcionar contexto para la invención. Tal análisis no es una admisión de que cualquiera o todos estos asuntos forman parte de la técnica anterior con respecto a cualquier invención divulgada o reivindicada.

A menos que se definan de otro modo, todos los términos y expresiones técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que el que entiende comúnmente un experto en la técnica a la cual pertenece la presente invención. Por otra parte, determinados términos y expresiones utilizados en el presente documento tienen los significados establecidos en la memoria descriptiva. Cabe destacar que, tal como se utiliza en el presente documento y en las reivindicaciones adjuntas, las formas en singulares "un/una" y "el/la", incluyen referencias en plural salvo que el contexto indique claramente lo contrario.

A menos que se indique lo contrario, cualquier valor numérico, tal como una concentración o un intervalo de concentración descrito en el presente documento, debe entenderse que está modificado en todos los casos por el término "aproximadamente". De este modo, un valor numérico normalmente incluye ± 10 % del valor indicado. Por ejemplo, una concentración de 1 mg/ml incluye de 0,9 mg/ml a 1,1 mg/ml. Igualmente, un intervalo de concentración del 1 % al 10 % (p/v) incluye del 0,9 % (p/v) al 11 % (p/v). Tal como se utiliza en el presente documento, el uso de un intervalo numérico incluye expresamente todos los subintervalos posibles, todos los valores numéricos individuales dentro de ese intervalo, incluidos los números enteros dentro de dichos intervalos y las fracciones de los valores, a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

La presente invención se refiere a la aplicación de los agonistas del receptor nicotínico de acetilcolina ("nicotinic acetylcholine receptor", nAChR) definidos en las reivindicaciones a las membranas mucosas nasales y paranasales humanas para tratar o prevenir afecciones de las membranas mucosas nasales y paranasales.

El inventor ha descubierto sorprendentemente que unas dosis bajas del agonista de nAChR, tal como (S)-(1-metil-2-pirrolidinil)-piridina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, aplicadas a las membranas mucosas nasales y/o paranasales, preferentemente mediante aplicación tópica directamente sobre las membranas mucosas, proporcionan un tratamiento profiláctico y/o terapéutico eficaz de afecciones de las membranas mucosas nasales y/o paranasales. Sin desear quedar ligado a teoría alguna, se cree que la aplicación del agonista de nAChR, tal como (S)-(1-metil-2-pirrolidinil)-piridina, a las membranas mucosas de la nariz estimula y/o induce un aumento de la secreción, la liberación, la movilidad, la modulación y/o la utilización de la hormona estimulante de los melanocitos alfa ("alpha melanocyte stimulating hormone", alfa-MSH), lo que, a su vez, proporciona beneficios como se detalla a continuación. Además, el inventor también ha descubierto que la fotoexposición o fototerapia con luz solar mejora aún más la eficacia del agonista de nAChR, tal como la (S)-(1-metil-2-pirrolidinil)-piridina, aplicado sobre las mucosas nasales y/o paranasales junto con las consiguientes acciones y beneficios asociados a la alfa-MSH.

En un aspecto general, la invención proporciona un método para tratar o prevenir una membrana mucosa nasal o paranasal, o un síntoma de la misma en un sujeto. El método comprende administrar a la membrana mucosa nasal o paranasal del sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende el agonista del receptor nicotínico de acetilcolina (nAChR) especificado en las reivindicaciones y al menos un diluyente, excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Tal como se utiliza en el presente documento, un "sujeto" significa cualquier animal, preferentemente un mamífero, más preferentemente un ser humano, a quien se le administrará o se le ha administrado una composición farmacéutica de acuerdo con las realizaciones de la invención. El término "mamífero", tal como se utiliza en el presente documento, abarca cualquier mamífero. Algunos ejemplos de mamíferos incluyen, entre otros, vacas, caballos, ovejas, cerdos, gatos, perros, ratones, ratas, conejos, cobayas, monos, seres humanos, etc., más preferentemente, un ser humano.

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable", tal como se utiliza en el presente documento, significa aquellas sales de un compuesto de interés que son seguras y eficaces para un uso farmacéutico en mamíferos y que poseen la actividad biológica deseada. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de bases, que son sales de grupos básicos presentes en los compuestos especificados, y sales de adición de ácidos, que son sales de grupos ácidos presentes en los compuestos específicos. Los grupos ácidos o básicos pueden ser orgánicos o inorgánicos. Para un análisis de las sales farmacéuticamente aceptables, véase Berge *et al.*, 66, *J. PHARM. SCI.,* 1-19 (1977), incorporado en el presente documento como referencia.

Tal como se utiliza en el presente documento, la expresión "composición farmacéutica" pretende abarcar un producto o una composición que comprende un ingrediente farmacéutico activo en una cantidad terapéuticamente eficaz y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. De acuerdo con las realizaciones de la invención, un ingrediente farmacéutico activo es un agonista del receptor nicotínico de acetilcolina (nAChR). Los agonistas de nAChR para uso en la invención son (S)-(1-metil-2-pirrolidinil)-piridina, (R)-(1-metil-2-pirrolidinil)-piridina, o una mezcla de las mismas, o una sal farmacéuticamente aceptable, la 1-metil-2-pirrolidinilpiridina también se denomina nicotina; la (S)-1-metil-2-pirrolidinil)-piridina también se denomina (S)-nicotina; y la (R)-(1-metil-2-pirrolidinil)-piridina también se denomina (R)-nicotina.

Preferentemente, el agonista de nAChR es (S)-(1-metil-2-pirrolidinil)-piridina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y más preferentemente es (S)-(1-metil-2-pirrolidinil)-piridina. En una realización especialmente preferida, se utiliza (S)-(1-metil-2-pirrolidinil)-piridina acuosa que tiene una pureza de al menos el 98 %. La (S)-(1-metil-2-pirrolidinil)-piridina acuosa se puede adquirir de una fuente comercial, tal como Sigma.

Tal como se utiliza en el presente documento, una "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de un ingrediente terapéuticamente activo necesaria para provocar el efecto biológico o clínico deseado. En una realización de la invención, una "cantidad terapéuticamente eficaz" es la cantidad de un agonista de nAChR, tal como (S)-(1-metil-2-pirrolidinil)-piridina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, necesaria para tratar una afección de la membrana mucosa nasal o paranasal. Una "cantidad terapéuticamente eficaz" también se refiere a una cantidad que tiene un efecto profiláctico, es decir, previene o retrasa la aparición de una enfermedad, un trastorno o una afección. En otra realización de la invención, una "cantidad terapéuticamente eficaz" es la cantidad de un agonista de nAChR,

tal como (S)-(1-metil-2-pirrolidinil)-piridina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, necesaria para prevenir una afección de la membrana mucosa nasal o paranasal. Se conocen métodos en la técnica para determinar la cantidad terapéuticamente eficaz de un principio farmacéutico activo de acuerdo con las realizaciones de la presente invención. Además, y como también lo entienden los expertos en la técnica, los niveles de dosis específicos para cualquier sujeto en concreto pueden variar en función de una diversidad de factores, que incluyen la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo, la dieta, el momento de la administración, la vía de administración, la tasa de excreción, cualquier agente terapéutico adicional administrado en combinación con los mismos y la gravedad de la enfermedad, el trastorno o la afección a tratar o prevenir.

Tal como se utiliza en el presente documento, los términos "tratar" y "tratamiento" se refieren a la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un agonista de nAChR, tal como (S)-(1-metil-2-pirrolidinil)-piridina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para reducir, aliviar o ralentizar la progresión o el desarrollo de una afección de la membrana mucosa nasal o paranasal. En otra realización, "tratar" y "tratamiento" se refieren a reducir, ralentizar la progresión o mejorar uno o más signos o síntomas de una afección de la membrana mucosa nasal o paranasal. De acuerdo con la invención, "tratar" y "tratamiento" se refieren al cese de las hemorragias nasales (sangrado nasal) o sangrados leves.

Tal como se utiliza en el presente documento, los términos "prevenir" y "prevención" se refieren a la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un agonista de nAChR, tal como (S)-(1-metil-2-pirrolidinil)-piridina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, antes de la aparición de una afección de la mucosa nasal o paranasal, de modo que se prevenga por completo la afección de la mucosa nasal o paranasal, se retrase su aparición o, si aparece, lo haga en menor medida que en ausencia de la administración de un agonista de nAChR, tal como (S)-(1-metil-2-pirrolidinil)-piridina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En concreto, "prevenir" y "prevención" se refieren al cese de las hemorragias nasales (sangrado nasal) o sangrados leves.

Tal como se utiliza en el presente documento, la expresión "una afección de la membrana mucosa nasal o paranasal" se refiere a una enfermedad, un trastorno o una afección que afecta las membranas mucosas de la cavidad nasal y los senos paranasales. La mucosa nasal, o membrana mucosa, es un tipo de tejido generalmente húmedo que recubre la cavidad nasal. Los senos paranasales son un grupo de cuatro espacios pares llenos de aire que rodean la cavidad nasal. La mucosa paranasal o membrana mucosa es un tipo de tejido que recubre los senos paranasales. Las afecciones de las membranas mucosas nasales/paranasales también pueden afectar otras partes de la cavidad nasal y las zonas que rodean la cavidad nasal y los senos paranasales, incluidos, entre otros, el cartílago nasal y el vómer. El vómer son los huesos faciales impares del cráneo que forman la parte inferior del tabique nasal. De este modo, una afección de una membrana mucosa nasal o paranasal también incluye enfermedades y afecciones que afectan otras partes de la cavidad nasal y zonas que rodean la cavidad nasal y los senos paranasales, tales como el cartílago nasal y el vómer.

De acuerdo con la invención, las afecciones de la mucosa nasal o paranasal son hemorragias y sangrados leves.

Una afección de una membrana mucosa nasal o paranasal también incluye comorbilidades y/o afecciones asociadas. Las comorbilidades y afecciones asociadas con las membranas mucosas nasales y paranasales incluyen, entre otras, ronquidos, apnea del sueño, asma y pólipos nasales (poliposis nasal). El tratamiento de estas comorbilidades y afecciones asociadas utilizando los métodos de la invención puede deberse a la mejora en la fisiología de la nariz gracias al uso o aplicación de la invención. Tal como se describe en detalle a continuación, se cree que el aumento de la estimulación de la secreción de alfa-MSH mejora beneficiosamente los niveles de energía de las células anteriormente patológicas dentro de la nariz o asociadas con ella.

Con respecto al tratamiento de células precancerosas y cancerosas, se cree que la liberación estimulada de alfa-MSH mediante la invención puede revertir o restablecer las células cancerosas a un estado más normal en lugar de matarlas. Por ejemplo, en cultivos experimentales de células cancerosas humanas, la administración de (S)-(1-metil-2-pirrolidinil)-piridina, en una concentración de 5 mg/ml, inhibe la proliferación en un 95 %.

De acuerdo con la invención, la afección de la mucosa nasal o paranasal se selecciona del grupo que consiste en hemorragias nasales ("sangrados nasales") y sangrados leves. Las hemorragias nasales o "sangrados nasales" pueden detenerse o aliviarse más rápidamente con el uso de la invención.

De acuerdo con las realizaciones de la invención, la aplicación de la invención a la nariz también puede tener un efecto terapéutico beneficioso más allá de la nariz, tal como el alivio de la artritis reumatoide y otras afecciones inflamatorias, degenerativas o infecciosas.

Sin desear quedar ligado a teoría alguna, la anatomía, la función y la fisiología general de la nariz y las membranas mucosas asociadas se pueden mejorar y restablecer con el uso de la invención y tal como se analiza en detalle a continuación con respecto a alfa-MSH. Además, las afecciones patológicas del cartílago nasal y/o del vómer (del hueso nasal al tabique nasal) también se pueden mejorar o restablecer con el uso de la invención.

Composición farmacéutica y preparación de la misma

Una composición farmacéutica utilizada en los métodos de la invención comprende un agonista del receptor nicotínico de acetilcolina (nAChR) y al menos un diluyente, excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable. Se puede utilizar cualquier diluyente, excipiente o vehículo conocido por los expertos en la técnica teniendo en cuenta la presente divulgación. Preferentemente, el diluyente, excipiente o vehículo es adecuado para la administración nasal. Algunos ejemplos no limitantes de diluyentes, excipientes y/o vehículos adecuados para su uso con la invención incluyen agua; agentes espesantes o que aumentan la viscosidad; y conservantes. Por ejemplo, el agonista de nAChR, tal como (S)-(1-metil-2-pirrolidinil)-piridina, se puede combinar con un vehículo de base acuosa (agua) o un excipiente adecuado para un uso farmacéutico en seres humanos y/o animales. Cualquiera de las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento se puede utilizar en los métodos de la invención.

De acuerdo con las realizaciones de la invención, una composición farmacéutica para su uso en la invención es adecuada para la administración nasal. Algunos ejemplos de composiciones adecuadas para la administración nasal incluyen, entre otras, soluciones acuosas, pomadas y geles. Una composición adecuada para la administración nasal se puede administrar por vía tópica (por ejemplo, pomada o gel), tales como un pulverizador nasal o mediante un mecanismo de administración de aerosol (por ejemplo, inhalador) o en forma de gotas (por ejemplo, solución acuosa). Un experto en la técnica sabrá cómo preparar tales composiciones usando técnicas convencionales en la técnica.

En otras realizaciones, un agonista de nAChR, tal como (S)-(1-metil-2-pirrolidinil)-piridina, también se puede preparar adecuadamente en una composición de administración nasal de fármaco en forma de una suspensión de partículas finas o coloidales en un disolvente acuoso. En otras realizaciones concretas, un agonista de nAChR, tal como (S)-(1-metil-2-pirrolidinil)-piridina, se puede combinar con otro excipiente o vehículo para formar una pomada o un gel. El uso de la pomada o del gel en forma de una composición de administración nasal de fármaco permite la aplicación tópica directa de la pomada o del gel a las membranas mucosas de partes específicas de la cavidad nasal o de los senos paranasales.

En una realización preferida de la invención, la composición farmacéutica es una composición acuosa, preferentemente adecuada para la administración nasal mediante gotas.

Una composición farmacéutica puede comprender el agonista de nAChR en una concentración de aproximadamente 0,1 mg/ml a 2,0 mg/ml, tal como 0,1 mg/ml, 0,2 mg/ml, 0,3 mg/ml, 0,4 mg/ml, 0,5 mg/ml, 0,6 mg/ml, 0,75 mg/ml, 1,0 mg/ml, 1,25 mg/ml, 1,5 mg/ml, 1,75 mg/ml o 2,0 mg/ml. En un ejemplo ilustrativo de la invención, una composición farmacéutica comprende (S)-(1-metil-2-pirrolidinil)-piridina en una concentración de aproximadamente 0,1 mg/ml a 2,0 mg/ml, tal como 0,1 mg/ml, 0,2 mg/ml, 0,3 mg/ml, 0,4 mg/ml, 0,5 mg/ml, 0,6 mg/ml, 0,75 mg/ml, 1,0 mg/ml, 1,25 mg/ml, 1,5 mg/ml, 1,75 mg/ml o 2,0 mg/ml. También se puede utilizar una concentración preferida de aproximadamente 0,75 mg/ml de (S)-(1-metil-2-pirrolidinil)-piridina en una solución acuosa. Como alternativa, se pueden utilizar concentraciones en un intervalo de aproximadamente 0,1 mg/ml a 0,5 mg/ml para dosis sorprendentemente muy bajas, que siguen teniendo un efecto terapéutico. Las concentraciones superiores a 2 mg/ml suelen ser indeseables para la aplicación nasal, ya que puede resultar irritante para el paciente y reducir el cumplimiento de la terapia prescrita para un tratamiento exitoso. Por ejemplo, el paciente puede experimentar picazón en la nariz y otros efectos secundarios habituales entre quienes usan terapias para dejar de fumar aplicadas por vía nasal. Una alternativa a una concentración más alta es el uso de administraciones más frecuentes. Puede ser deseable aumentar la dosis en situaciones en las que hay, por ejemplo, una falta de respuesta debido a la gravedad o la naturaleza crónica de los síntomas iniciales y como se describe más adelante. La posología se describe con más detalle a continuación.

En determinadas realizaciones, también se puede añadir un agente espesante o que aumenta la viscosidad a la composición farmacéutica para mejorar la retención o, por lo demás, la adherencia de la solución de agonista de nAChR, tal como una solución acuosa de (S)-(1-metil-2-pirrolidinil)-piridina, a las mucosas sobre las que se aplica. El agente que aumenta la viscosidad se usa en una concentración suficiente y en una formulación adecuada para permitir que la composición permanezca circunscrita a un emplazamiento de la membrana mucosa durante un período suficiente, de modo que una dosis terapéutica suficiente del ingrediente activo, por ejemplo, (S)-(1-metil-2-pirrolidinil)-piridina, se transmita a la membrana mucosa. Algunos ejemplos de agentes espesantes o que aumentan la viscosidad que pueden usarse con la invención incluyen metilcelulosa. En otra alternativa, se pueden usar compuestos de grasa de cacao o manteca de cacao adecuadamente formulados para aumentar la viscosidad de una solución acuosa. Se apreciará sin inconveniente que se pueden usar otros compuestos que no son alergénicos y que, por lo demás, son adecuados para un uso nasal para aumentar la viscosidad y la adherencia a la mucosa nasal de una composición farmacéutica para usar en la invención.

En una realización preferida, se usa metilcelulosa para aumentar la viscosidad de una composición farmacéutica usada en la invención, tal como una solución acuosa. Una concentración de metilcelulosa suficiente para aumentar la viscosidad de una composición farmacéutica, tal como una solución acuosa de (S)-(1-metil-2-pirrolidinil)-piridina, puede ser de aproximadamente el 0,5 % en peso al 1 % en peso, tal como el 0,5 %, el 0,6 %, el 0,7 %, el 0,8 %, el 0,9 %, o el 1 % en peso sobre el peso total de la composición.

En otras realizaciones, se puede añadir un conservante a la composición farmacéutica. Como ejemplo ilustrativo y no limitante, se puede utilizar ácido salicílico como conservante. Por ejemplo, una composición farmacéutica para su uso

en la invención puede comprender ácido salicílico en una concentración de 0,1 mg/ml a 1 mg/ml, tal como 0,1 mg/ml, 0,2 mg/ml, 0,3 mg/ml, 0,4 mg/ml, 0,5 mg/ml, 0,6 mg/ml, 0,7 mg/ml, 0,8 mg/ml, 0,9 mg/ml o 1,0 mg/ml. En realizaciones concretas, una composición farmacéutica para su uso en la invención comprende además aproximadamente 0,5 mg/ml de ácido salicílico.

Aplicación a la nariz

De acuerdo con las realizaciones de la invención, se administra una composición farmacéutica a la membrana mucosa nasal o paranasal del sujeto. Se puede utilizar cualquier método conocido en la técnica teniendo en cuenta la presente divulgación para la administración a la membrana mucosa nasal o paranasal. Preferentemente, la composición farmacéutica se administra por vía nasal, tal como por medio de gotas, pulverizado en aerosol nasal, pomada o gel.

En realizaciones concretas, se puede administrar una solución acuosa de (S)-(1-metil-2-pirrolidinil)-piridina mediante la aplicación de gotas en la cavidad nasal a través de las fosas nasales. Como alternativa, se puede usar una solución acuosa de (S)-(1-metil-2-pirrolidinil)-piridina en un pulverizador nasal o en un mecanismo y aparato de administración de aerosol, de manera que la solución acuosa de nicotina se pulverice en forma de un golpe único o múltiple. En otra realización, una composición farmacéutica, tal como un gel o una pomada, puede administrarse por vía nasal mediante aplicación tópica en una o más membranas mucosas de la cavidad nasal de un cornete superior, un cornete intermedio y un cornete inferior, o bulbos olfativos; y/o una o más membranas mucosas de los senos paranasales de un seno frontal, un seno esfenoidal, un seno maxilar y un seno etmoidal.

Como ejemplo ilustrativo y no limitante, se administra por vía nasal una composición farmacéutica acuosa que comprende (S)-(1-metil-2-pirrolidinil)-piridina en el intervalo de concentración detallado anteriormente. Se pueden administrar al paciente de una a dos gotas (aproximadamente 0,05 ml por gota) de la composición para un único tratamiento a través de una o ambas fosas nasales mientras el paciente está acostado. En realizaciones habituales, se administra una gota en cada fosa nasal. Inmediatamente después de la colocación de las gotas en la nariz, se puede indicar al paciente que inhale con la mayor fuerza posible o según sea adecuado para su afección para lograr una exposición adecuada de las membranas mucosas a la (S)-(1-metil-2-pirrolidinil)-piridina. Se puede utilizar un gotero normal para aplicar las gotas dentro de las fosas nasales o narinas, aunque para algunos pacientes puede ser deseable utilizar un gotero estrecho y/o alargado o un catéter para colocar las gotas más profundamente dentro de la cavidad nasal. También puede ser deseable la rotación y/o inversión de la cabeza del paciente durante la aplicación del fármaco nasal (S)-(1-metil-2-pirrolidinil)-piridina. Por ejemplo, para pacientes con zonas de congestión nasal de difícil acceso en la cavidad nasal o para los que es deseable un alto grado de penetración en los senos paranasales, puede ser preferible la rotación y/o inversión de la cabeza del paciente. Después de aplicar las gotas de (S)-(1-metil-2-pirrolidinil)-piridina, se le puede indicar al paciente que gire la cabeza de lado a lado y/o que incline la cabeza hacia atrás y hacia adelante hasta que el paciente o el médico considere que las gotas de (S)-(1-metil-2-pirrolidinil)-piridina se hayan trasladado en parte al menos hasta el lugar deseado de la cavidad nasal y/o los senos paranasales.

La aplicación de una composición farmacéutica de acuerdo con un método de la invención en casos de congestión nasal intensa inicial también puede facilitarse administrando al paciente medios iniciales para aliviar temporalmente la congestión nasal, tales como los que ya están disponibles de forma habitual. La administración posterior de (S)-(1-metil-2-pirrolidinil)-piridina, por ejemplo, podrá entonces penetrar con más eficacia en la cavidad nasal y los senos paranasales. Sin embargo, se ha descubierto que, por lo general, incluso en casos de congestión nasal crónica, la (S)-(1-metil-2-pirrolidinil)-piridina tal como se usa en la invención es sorprendentemente rápida y eficaz a la hora de penetrar y trasladarse a las membranas mucosas deseadas.

La frecuencia de administración y la pauta posológica variarán en función del paciente, la afección a tratar o prevenir, la gravedad de la afección, etc. Por ejemplo, la frecuencia de administración o pauta posológica de una solución acuosa de (S)-(1-metil-2-pirrolidin])-piridina puede ser de una a dos gotas. Las gotas se pueden administrar una vez al día o más de una vez al día, tal como de dos a cuatro veces al día. Normalmente, una "gota" tiene un volumen de aproximadamente 0,01 ml a 0,1 ml, tal como 0,01, 0,02, 0,03, 0,04, 0,05, 0,06, 0,07, 0,08, 0,09 o 0,1 ml. A modo de ejemplo, una o dos gotas de una solución acuosa que contenga de 0,01 mg/ml a 0,1 mg/ml de (S)-(1-metil-2-pirrolidinil)-piridina, teniendo cada gota un volumen de aproximadamente 0,05 ml, se puede administrar a un paciente de dos a cuatro veces al día para una dosis diaria de (S)-(1-metil-2-pirrolidinil)-piridina de aproximadamente 0,01 mg a 0,4 mg. Estas dosis diarias tan bajas de (S)-(1-metil]-2-pirrolidinil)-piridina suelen ser al menos un orden de magnitud (x10) menores que las utilizadas con las ayudas para dejar de fumar, por ejemplo, M. Bende *et al.*, *"Evaluation of side effects after nicotine nasal spray in patients with chronic rhinitis",* Rhinology, 36, 98-100, 1998, cuyo contenido se incorpora en el presente documento como referencia. Las dosis muy bajas también permiten períodos de tratamiento prolongados que se extienden a muchos meses, sorprendentemente sin efectos adversos. Se cree que el período prolongado de aplicación terapéutica permite que se produzcan procesos de reparación dentro de la nariz debido a una mayor secreción de alfa-MSH como se describe en el presente documento. Además, las dosis muy bajas de (S)-(1-metil-2-pirrolidinil)-piridina, junto con la circunscripción a una zona de tratamiento en la cavidad nasal y los senos paranasales son sorprendentemente beneficiosas y ventajosas para el paciente en comparación con medicamentos sistémicos alternativos para la congestión nasal, que inherentemente requieren la administración a todo el cuerpo.

El tratamiento, tal como el tratamiento con una solución acuosa de (S)-(1-metil-2-pirrolidinil)-piridina administrada por

vía nasal, se puede continuar indefinidamente o disminuir gradualmente en función de la respuesta individual del paciente y la supervisión clínica. Como comentario general, la mejora experimentada por cada paciente es a menudo sorprendentemente notable y rápida. Las mejoras generalmente se observan en uno o dos días a una semana. Para pacientes en los que la causa inicial, por ejemplo, de la congestión nasal en su entorno ahora está ausente o que han reducido el uso de la solución acuosa de (S)-(1-metil-2-pirrolidinil)-piridina, se puede suspender el tratamiento después de algunas semanas o meses, con un uso de seguimiento quizás esporádico si los síntomas de congestión nasal reaparecen nuevamente. Aquellos pacientes con congestión nasal crónica debido a agentes causales ambientales u otros factores pueden requerir tratamiento con una dosis muy baja y circunscrita de solución acuosa de (S)-(1-metil-2-pirrolidinil)-piridina, que se continuará durante muchos meses, años o indefinidamente. Por ejemplo, en aquellos pacientes con congestión nasal inducida o causada por factores ambientales, tales como frío extremo, polvo o partículas, contaminación del aire, humo de cigarro, alérgenos estacionales, tales como pólenes y similares, puede ser necesario el uso a largo plazo de una solución acuosa de (S)-(1-metil-2-pirrolidinil)-piridina.

Para determinar el éxito de la aplicación de la invención y ajustar la pauta posológica eficaz y/o el régimen de tratamiento eficaz, el inventor ha descubierto que una restablecimiento o al menos una mejora significativa de la secreción normal y la función ciliar de las membranas mucosas en la cavidad nasal y los senos paranasales puede proporcionar la mejor guía para una dosis y/o régimen de tratamiento terapéuticamente eficaz. Las mejoras en la función de las membranas mucosas pueden ser comunicadas por el paciente y/o en forma de observaciones por el médico que trata al paciente.

La aplicación del fármaco nasal (S)-(1-metil-2-pirrolidinil)-piridina y las consiguientes mejoras en las membranas mucosas ubicadas en la cavidad nasal se pueden observar directamente en los múltiples cornetes nasales del cornete superior, el cornete intermedio y/o el cornete inferior con el dispositivo o aparato de visualización adecuado para insertar en las cavidades nasales. Por ejemplo, se puede utilizar un examen de rinoscopia con un endoscopio o dilatando las fosas nasales y observando directamente los cornetes para evaluar las mejoras en las membranas mucosas. Además, también se pueden mejorar las membranas mucosas alrededor de los bulbos olfativos en la cavidad nasal. Los senos paranasales, las membranas mucosas ubicadas en el seno frontal, el seno esfenoidal, los senos maxilares y/o las celdillas etmoidales/el seno etmoidal también pueden beneficiarse de la aplicación del fármaco nasal de nicotina.

Se pueden realizar exámenes de seguimiento y biopsias de las membranas mucosas, por ejemplo, estudios de citología nasal, para evaluar la mejora en la citología de los tejidos nasales. Sin embargo, los informes de los pacientes y del médico suelen ser suficientes, puesto que los estudios de citología nasal, por ejemplo, pueden ser insensibles a cambios funcionales significativos observados por el paciente y/o el médico. Las células de la membrana mucosa que pueden responder más favorablemente a la aplicación de una composición farmacéutica que comprende un agonista de nAChR, en especial (S)-(1-metil-2-pirrolidinil)-piridina, incluyen células caliciformes, células escamosas, células epiteliales columnares y células ciliadas, así como otras células ubicadas en la nariz. Además, otras poblaciones de células dentro de la membrana mucosa y en otras partes del cuerpo que tienen nAChR, tales como receptores (S)-(1-metil-2-pirrolidinil)-piridina y/o que secretan o están asociadas con la secreción de alfa-MSH, también pueden responder al tratamiento de acuerdo con los métodos de la invención, tal como se explica en detalle a continuación.

Un experto en la técnica también apreciará sin inconveniente que, además de los protocolos de tratamiento descritos anteriormente, un tratamiento eficaz y una pauta posológica eficaz aplicados a un paciente también pueden depender de la edad del paciente, el sexo, la altura, el peso, el estado de salud anterior, el consumo de alcohol, por ejemplo. Un experto en la técnica podrá determinar con facilidad la pauta posológica apropiada, la cantidad para la administración, etc., con el fin de lograr el resultado terapéutico deseado para un paciente concreto teniendo en cuenta la presente divulgación.

En determinadas realizaciones de la invención, un sujeto también se trata con fototerapia. Algunos ejemplos de fototerapia adecuados para su uso con la invención incluyen, entre otros, exposición a la luz solar. El inventor también ha obtenido el resultado sorprendente e inesperado de que cierta fotoexposición o fototerapia con luz solar u otra luz visible para el paciente mejora aún más los resultados obtenidos con el fármaco nasal (S)-(1-metil-2-pirrolidinil)-piridina. La luz visible puede estar en el intervalo aproximado de 380 a 780 nm. La luz utilizada puede proceder de la luz solar o de fuentes artificiales fabricadas por el ser humano.

Como alternativa, el sujeto puede ser tratado con otras fuentes de energía, tales como luz ultravioleta o radiación; luz o radiación infrarroja; campos magnéticos; sonido, incluidas ondas audibles y ultrasónicas; radiación electromagnética, etc. La luz o radiación ultravioleta puede estar en los intervalos aproximados de 315 a 400 nm para el ultravioleta-A (UVA) y aproximadamente de 280 a 315 nm para el ultravioleta-B (UVB), así como en un intervalo general aproximado de 380 a 280 nm. Se puede utilizar luz o radiación infrarroja en el intervalo aproximado de 730 nm a 1 mm. El mecanismo propuesto para la mejora adicional observada con fotoexposición o fototerapia, o el tratamiento con otras fuentes de energía, se describe en detalle a continuación.

Se ha demostrado que algunos pacientes pueden comunicar que reciben una dosis suficiente de luz solar y obtienen una mayor sensación de bienestar. Se ha observado que aproximadamente de media hora a dos horas de caminata bajo la luz del sol pueden ser suficientes. Otros pacientes pueden lograr el mismo efecto sentándose al sol durante un

período de tiempo similar. Como alternativa, el paciente puede sentarse a la sombra de una terraza, invernadero, árbol o similar para recibir luz solar indirecta. Se apreciará sin inconveniente que el nivel de exposición a la luz para un paciente concreto puede variar en función de su tipo racial, pigmentación de la piel, cantidad de piel expuesta a la luz, intensidad de la luz, así como afección concreta que se está tratando. También se apreciará que al paciente se le puedan realizar pruebas de diagnóstico para el nivel de alfa-MSH secretada y/o pruebas de sus membranas mucosas nasales para permitir determinar una cantidad suficiente de luz.

Sin desear quedar ligado a teoría alguna, se cree que el mecanismo por el cual la administración de agonistas de nAChR, tal como (S)-(1-metil-2-pirrolidinil)-piridina, ejerce sus efectos terapéuticos es mediante la inducción o estimulación de la liberación de alfa-MSH (hormona estimulante de los melanocitos alfa), tal como se describe en la publicación de solicitud de patente PCT WO2007129879 y las publicaciones de solicitud de patente de EE. UU. US2012270907 y US2009197921, que se incorporan en el presente documento como referencia en su totalidad. El mismo mecanismo o similar propuesto para los efectos terapéuticos observados en otras partes del cuerpo con una mayor secreción de alfa-MSH también puede aplicarse a los efectos terapéuticos observados en una o más membranas mucosas ubicadas en la cavidad nasal y/o los senos paranasales en respuesta a la aplicación de una composición farmacéutica que comprende un agonista de nAChR, tal como (S)-(1-metil-2-pirrolidinil)-piridina tal como se describe en el presente documento.

Brevemente, la alfa-MSH es una hormona endógena tridecapeptídica derivada de la propiomelanocortina que se expresa en varias regiones del sistema nervioso central y en células periféricas, melanocitos, fagocitos, macrófagos, condrocitos, queratocitos, células gliales, queratinocitos, células de la piel y folículos pilosos, etc. Además, las células de la membrana mucosa de la cavidad nasal y los senos paranasales también pueden expresar o secretar alfa-MSH. La alfa-MSH tiene efectos antiinflamatorios, principalmente a través del antagonismo de mediadores proinflamatorios, incluido el factor de necrosis tumoral α, interleucina 6 (IL-6) y óxido nítrico (NO). La alfa-MSH también puede tener fuertes efectos en todos los tejidos.

El mecanismo de acción de la alfa-MSH es extenso, lo que el inventor cree que puede explicarse por un aumento en la generación de energía química a partir de la melanina en forma de hidrógeno molecular y electrones de alta energía. Este proceso tiene muchos efectos fisiológicos, tales como inhibir la inflamación, inhibir los efectos citotóxicos e inhibir las vías apoptóticas activadas por la isquemia renal. También se cree que la administración de nicotina a un paciente también puede inducir y/o aumentar la secreción de alfa-MSH de los melanotrofos ubicados en la porción intermedia de la hipófisis (glándula pituitaria) en estrecho contacto o asociación con mamotrofos. La liberación de alfa-MSH puede provocar la "fotosíntesis" en un paciente humano y/o animal al provocar un aumento en la síntesis de melanina. La melanina, a su vez, puede aumentar la liberación o disponibilidad de oxígeno e hidrógeno en el tejido a partir del agua, tal como se describe en la publicación de solicitud de patente PCT WO2007129879 y las publicaciones de solicitud de patente de EE. UU. US2012270907 y US2009197921, que se incorporan en el presente documento como referencia. El uso de la expresión "fotosíntesis humana" es una vaga analogía con el proceso emprendido por las plantas de síntesis de carbohidratos mediante la combinación de dióxido de carbono, agua y luz solar en presencia de clorofila. La liberación de oxígeno e hidrógeno a través de la melanina en la presente solicitud aumenta la energía disponible para una célula eucariota, especialmente en las membranas mucosas nasales y/o paranasales, energizando aún más muchas de las reacciones intracelulares. Esta fuente adicional de energía puede formar una parte sustancial de los requisitos energéticos de una célula eucariota y proporcionar una respuesta de crecimiento o reparación espectacular y positiva en todos los tejidos, incluyendo el sorprendente e inesperado resultado de un efecto beneficioso sobre las mucosas nasales y paranasales.

Se describen más detalles sobre las interacciones entre la melanina y la luz en el artículo de la revista Gjumrakch Aliev *et al.*, "Human photosynthesis, the ultimate answer to the long term mystery of Kleiber's law or $E = M^{3/4}$: Implication in the context of gerontology and neurodegenerative diseases", *Open Journal of Psychiatry,* 2013, 3, 408-421, cuyo contenido se incorpora en el presente documento como referencia.

Respecto a las mucosas nasales y paranasales, la aplicación tópica de (S)-(1-metil-2-pirrolidinil)-piridina, por ejemplo, a las membranas mucosas nasales y paranasales puede inducir la liberación y/o aumento de la secreción de alfa-MSH en muchas de las células de las membranas nasales y paranasales. Tal como se ha descrito anteriormente, muchas células eucariotas tienen receptores nicotínicos y pueden sintetizar y/o secretar alfa-MSH. Además, las membranas mucosas nasales y paranasales tienen un suministro de sangre altamente vascularizado, de modo que las células alejadas de la cavidad nasal y los senos paranasales puedan estimularse con facilidad para liberar y/o aumentar la secreción de alfa-MSH en respuesta a la (S)-(1-metil-2-pirrolidinil)-piridina introducida en el plasma sanguíneo circulante por vía nasal. Es decir, la administración nasal de (S)-(1-metil-2-pirrolidinil)-piridina puede producir una respuesta circunscrita y generalizada de niveles crecientes de alfa-MSH en el cuerpo con los consiguientes beneficios como se describe en el presente documento.

La (S)-(1-metil-2-pirrolidinil)-piridina en dosis sorprendentemente muy bajas, tal como de aproximadamente 0,1 mg/ml a 2 mg/ml, en una solución acuosa y aplicada por vía tópica a la cavidad nasal y/o los senos paranasales como se describe en el presente documento, puede inducir varios procesos en las membranas nasales y/o paranasales. Una de las respuestas terapéuticas es la intensificación de la disociación de la molécula de agua en hidrógeno y oxígeno como se describió anteriormente. Las reacciones consiguientes con oxígeno e hidrógeno dependen en gran medida

de la primera reacción de disociación de la molécula de agua dentro de las células de las membranas mucosas de la cavidad nasal y/o de los senos paranasales. Las reacciones consiguientes con oxígeno e hidrógeno dentro de las células de las membranas mucosas pueden proporcionar mayor energía a esas células en el tratamiento terapéutico y profiláctico de las enfermedades y síntomas descritos anteriormente.

Además del uso de la luz solar para la fotoexposición y/o la fototerapia, el inventor también ha descubierto que la luz visible en el espectro de la luz solar puede ser especialmente beneficiosa, así como la luz infrarroja y la luz ultravioleta. La fotoexposición puede inducir o estimular una mayor liberación de alfa-MSH, así como interacciones luminosas con la melanina para la liberación de energía del oxígeno e hidrógeno del agua intracelular, como se describe anteriormente.

Ejemplos

Ejemplos clínicos

Tratamiento de un paciente con antecedentes de hemorragia nasal y sequedad

El paciente fue una mujer de 68 años con antecedentes de sangrado nasal leve y sensación de sequedad en nariz y ojos. El paciente también refirió una larga historia de dolor en las articulaciones, pero ningún otro antecedente destacable. El paciente presentó al examen una atrofia de las membranas mucosas de la cavidad nasal, que se determinó que no era reciente.

El tratamiento del paciente dos comenzó con una solución acuosa de (S)-(1-metil-2-pirrolidinil)-piridina en una concentración de 2,0 mg/ml y ácido salicílico en una concentración de 0,5 mg/ml en una dosis de una a dos gotas (aproximadamente 50 µl por gota), seguidas de una inhalación forzada. La dosis se repitió de tres a cuatro veces al día. En una visita de seguimiento un mes después, el paciente refirió que el sangrado nasal había cesado y la sensación de sequedad en nariz y ojos había disminuido notablemente desde la primera semana de tratamiento. El médico recomendó un tratamiento continuo con la solución acuosa de (S)-(1-metil-2-pirrolidinil)-piridina con visitas de seguimiento potencialmente hasta un año, dada la presencia inicial de membranas mucosas atrofiadas en la cavidad nasal. La mejora inicial fue sorprendentemente rápida en cuanto a cese del sangrado y el alivio de la sensación de sequedad. La regeneración o restablecimiento adicional de las membranas mucosas atrofiadas probablemente requerirá de muchos meses a potencialmente algunos años de tratamiento.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende un agonista del receptor nicotínico de acetilcolina (nAChR) seleccionado del grupo que consiste en (S)-(1-metil-2-pirrolidinil)-piridina, (R)-(1-metil-2-pirrolidinil)-piridina, o una mezcla de las mismas, o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas y al menos un diluyente, excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable para su uso en un método para tratar o prevenir una afección de una membrana mucosa nasal o paranasal en un sujeto que lo necesita, comprendiendo el método administrar a la membrana mucosa nasal o paranasal del sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de dicha composición farmacéutica, en donde la afección de la mucosa nasal o paranasal se selecciona del grupo que consiste en hemorragias y sangrados leves.

2. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el agonista de nAChR es (S)-(1-metil-2-pirrolidinil)-piridina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

3. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde el sujeto es un sujeto humano.

4. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde una concentración del agonista de nAChR es de 0,1 mg/ml a 2,0 mg/ml, preferentemente de 0,1 mg/ml a 0,5 mg/ml.

5. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde dicha composición farmacéutica es una solución acuosa.

6. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la composición farmacéutica se administra por vía nasal.

7. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde la composición farmacéutica se administra en forma de gotas, un pulverizado en aerosol nasal, una pomada o un gel.

8. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde la composición farmacéutica se administra por vía nasal mediante aplicación tópica a:
   a. una o más membranas mucosas de la cavidad nasal de un cornete superior, un cornete intermedio y un cornete inferior o bulbo olfativo; y/o
   b. una o más membranas mucosas de los senos paranasales de un seno frontal, un seno esfenoidal, un seno maxilar y un seno etmoidal.

9. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde la composición farmacéutica es una composición farmacéutica acuosa que comprende de 0,1 mg/ml a 2,0 mg/ml de (S)-(1-metil-2-pirrolidinil)-piridina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y al menos un diluyente, excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

10. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde el vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable comprende metilcelulosa en una concentración del 0,5 % en peso al 1 % en peso sobre el peso total de la composición.

11. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde la composición farmacéutica acuosa se administra mediante gotas o un pulverizado en aerosol nasal.

12. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde la composición farmacéutica se administra en una dosis de una o dos gotas por fosa nasal, teniendo cada gota un volumen de 0,01 ml a 0,1 ml, y la administración se repite opcionalmente de dos a cuatro veces al día.

13. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, que comprende además tratar al sujeto con una fototerapia.

14. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, comprendiendo dicha composición farmacéutica:
   a. (S)-(1-metil-2-pirrolidinil)-piridina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en una concentración de 0,1 mg/ml a 2 mg/ml; y
   b. un diluyente, un excipiente o vehículo adecuado para una administración nasal que comprende metilcelulosa en una concentración del 0,5 % en peso al 1 % en peso sobre el peso total de la composición; y opcionalmente ácido salicílico en una concentración de 0,5 mg/ml.