(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 764 506**

(51) Int. CI.:

A61P 11/02	(2006.01)	***A61K 31/4174***	(2006.01)
A61K 9/00	(2006.01)	***A61K 31/505***	(2006.01)
A61K 47/34	(2007.01)		
A61K 47/36	(2006.01)		
A61K 31/164	(2006.01)		
A61K 31/352	(2006.01)		
A61K 47/02	(2006.01)		
A61K 47/18	(2007.01)		
A61K 47/44	(2007.01)		
A61K 31/197	(2006.01)		

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.06.2015 PCT/EP2015/064373**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **25.02.2016 WO16026600**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.06.2015 E 15733408 (7)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.10.2019 EP 3182957**

(54) Título: **Composición que contiene cineol para administración nasal**

(30) Prioridad:

18.08.2014 DE 102014012040
22.08.2014 DE 102014012278
10.09.2014 DE 102014013145
11.09.2014 DE 102014013189
19.11.2014 DE 102014116903

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.06.2020

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

UNKAUF, MARKUS

(74) Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

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 contiene cineol para administración nasal

La presente invención se refiere al sector técnico (es decir médico-terapéutico) del tratamiento de las rinitis.

La presente invención se refiere especialmente a una composición que contiene cineol, especialmente a una composición farmacéutica que contienen cineol, la cual es adecuada preferiblemente para la administración tópica, especialmente nasal, preferiblemente intranasal, especialmente para el tratamiento de las rinitis, y a la utilización de esta composición que contiene cineol, así como al dispositivo que contiene esta composición que contiene cineol. La composición que contiene cineol conforme a la invención se designará también, a continuación, eventualmente de forma sinónima, como combinación conforme a la invención, respectivamente combinación de principios activos conformes a la invención o como agente antirrinitis (antirrinítico) conforme a la invención.

Por rinitis (eventualmente también sinónimo de catarro nasal, constipado o coriza) se entiende en el marco de la presente invención especialmente una inflamación aguda o crónica de las mucosas nasales, pudiendo tener la rinitis especialmente un origen infeccioso (por ejemplo, viral o bacteriano), alérgico o pseudoalérgico. Lo más frecuentemente aparece una rinitis en el marco de un denominado enfriado.

Junto a la diferencia de rinitis aguda por un lado y rinitis crónica por otro, se diferencian también diferentes formas de rinitis tales como, por ejemplo, las siguientes formas de rinitis: *Rhinitis acuta, Rhinitis atrophicans, Rhinitis allergica, Rhinitis hypertrophica, Rhinitis medicamentosa, Rhinitis pseudo membranacea, Rhinitis sicca, Rhinitis vasomotorica* y la rinitis condicionada por el medio ambiente.

En el caso de la denominada rinitis (*Rhinitis acuta*), es decir el catarro habitual, se trata por lo regular de una infección general inofensiva de las mucosas nasales y con ello de una rinitis infecciosa que es mayormente viral, que se puede desencadenar especialmente por un gran número de virus (especialmente rinovirus y/o adenovirus) pero también eventualmente bacterialmente. La característica principal de una rinitis aguda es una denominada nariz goteante y una nariz tapada por la congestión de las mucosas.

Se conocen en total mas de 200 “virus del constipado” como posibles detonantes de una rinitis viral que se puede presentar habitualmente en el marco de un enfriamiento habitual. En el marco de un enfriamiento, que comienza generalmente con una rinitis, desaparece en general la rinitis aguda. Sin embargo, a veces se puede llegar eventualmente a una cronificación, la cual cursa frecuentemente con un aumento de volumen de las mucosas, entre otras, en la zona de las mucosas nasales con impedimento de la respiración nasal.

Una rinitis (es decir una inflamación de la mucosa nasal), especialmente una rinitis aguda, se puede presentar también frecuentemente al mismo tiempo con una inflamación de la mucosa de los senos paranasales (sinusitis). En este caso se trata también de una rinosinusitis.

Para más detalles del concepto de rinitis se puede remitir especialmente a Pschyrembel, Medizinisches Wörterbuch, edición 257, páginas 1331/1332, especialmente las palabras clave: “*Rhinitis”, “Rhinitis allergica, Rhinitis atrophicans, Rhinitis hyperplastica, Rhinitis pseudo membranacea, Rhinitis sicca, Rhinitis vasomotorica”*

Puesto que hay un gran número de diferentes tipos de virus que pueden desencadenar una rinitis vírica aguda, y como existe un gran número de causas para que aparezca una rinitis, las rinitis, especialmente las rinitis agudas, no se pueden tratar en general casualmente, si no sintomáticamente, especialmente de forma tópica.

Por este motivo se administran en la mayoría de los casos composiciones de aplicación intranasal, las cuales contienen los denominados simpaticomiméticos (designados también sinónimamente “antiinflamatorios”, “descongestivos” o análogos), preferiblemente alfa-simpaticomiméticos tales como por ejemplo, xylometazolina u oxymetazolina o sus sales fisiológicamente tolerables, respectivamente inocuas).

Ciertamente, estos simpaticomiméticos conducen sin embargo, en virtud de sus propiedades vasoconstrictoras, después de su administración local o tópica en la nariz, primero a una descongestión de la mucosa nasal, pero en el caso de una administración repetida provocan frecuentemente una desecación de las mucosas nasales, junto con irritaciones inflamatorias de las mucosas nasales (lo que frecuentemente conduce a un incrementado riesgo de infección, puesto que la mucosa nasal en estado seco e inflamado no pueden mantener ya en su total amplitud su función de protección ni de filtro y, por consiguiente, agentes patógenos pueden entrar libremente en las vías respiratorias.

Además de esto, los simpaticomiméticos no actúan ni antibacterial ni antiviralmente. En parte, los simpaticomiméticos tienen también graves efectos sistémicos secundarios (por ejemplo, cardiovasculares), sobre todo en el caso de sobredosis o en la terapia de determinados pacientes (por ejemplo, niños pequeños, pacientes con enfermedades cardiovasculares previas, etc.).

Hasta ahora, para contrarrestar al menos parcialmente los numerosos efectos secundarios de los simpaticomiméticos y para mejorar al menos de alguna manera el perfil de acción en parte insuficiente de los

simpaticomiméticos en el tratamiento de las rinitis, se incorporan en determinadas composiciones que contienen simpaticomiméticos para la administración nasal otros principios activos o componentes, por ejemplo, extractos vegetales o componentes vegetales, aditivos humectantes o para el cuidado de las mucosas, antihistamínicos, sales, etc. (véanse, por ejemplo, los documentos DE 195 41 919 A1, DE 195 49 421 A1 y DE 103 56 248 A1).

Además, el documento EP 2 320 870 B1 describe una composición intranasal tópica para su utilización en caso de congestión nasal, conteniendo la composición carboximetil-β-glucano, respectivamente fosfoglucano con ácido 18α-, respectivamente β-oycyrrético y lactoferrina para evitar la congestión nasal. Además de esto, la composición puede contener junto a un gran número de aceites etéricos también eucalipto, respectivamente aroma natural de eucalipto.

El documento DE 10 2013 001 151 A1 se refiere a un preparado para la administración nasal tópica sobre mucosas a base de sal cloruro sódico en solución acuosa, debiendo presentar también la composición un alcohol, un tensioactivo poloxámero y eventualmente otros aditivos. A este respecto, se puede haber previsto que la composición, junto a vitaminas, reguladores del valor del pH y conservantes presente también aceites etéricos, en donde junto a un gran número de aceites etéricos se presente también aceite de eucalipto.

Además de esto, el documento US 2004/081699 A1 se refiere a una composición medicinal mucoadhesiva para la administración de sustancias activas en medicina veterinaria o humana, debiendo presentar la composición al menos una sustancia activa. La composición presenta, además, una matriz mucoadhesiva que es soluble en un medio acuoso, presentando la matriz un polímero formador de matrices y en la cual la sustancia activa se presenta en forma soluble o dispersa. La composición, máximo 15 minutos después de la ingesta en un medio acuoso o en líquidos corporales, se debe desintegrar o disolver.

Finalmente, el documento DE 20 2012 002 792 U1, referido nuevamente a la solicitante se refiere a una composición farmacéutica especialmente para el tratamiento de las rinitis, conteniendo la composición junto a pantotenol, respectivamente ácido pantoténico, al menos un alfa-simpaticomimético basado en imidazolina.

Además de esto, a partir del estado de la técnica se conocen también determinadas composiciones para administración intranasal, exentas de simpaticomiméticos, las cuales sin embargo no presentan suficiente eficacia en relación con un tratamiento eficaz de las rinitis.

Por lo tanto, el problema en el que se basa la presente invención consiste en la puesta a punto de una composición adecuada, especialmente una composición farmacéutica, para la administración tópica, especialmente nasal, preferiblemente intranasal, especialmente para el tratamiento de las rinitis, que evite al menos en gran medida las desventajas del estado de la técnica anteriormente citada o al menos las mitigue.

Especialmente, una composición de este tipo debe presentar una eficacia mejorada frente a determinados preparados convencionales que contienen simpaticomiméticos para el tratamiento de las rinitis mediante su administración tópica o intranasal, y/o un mejor perfil de efectos segundarios.

Para la solución del problema anteriormente mencionado, la presente invención propone – conforme a un primer aspecto de la presente invención – una composición que contiene cineol, especialmente una composición farmacéutica conforme la reivindicación 1; otras ejecuciones especialmente ventajosas de la composición conforme a la invención son objeto de las reivindicaciones subordinadas que a esto se refieren.

Además, la presente invención se refiere – conforme a un segundo aspecto de la presente invención – a un dispositivo para la administración de la composición que contiene cineol conforme a la invención, conforme a la respectiva reivindicación.

A partir de las siguientes explicaciones se entiende por sí mismo que las formas de ejecución, de exposición, de las ventajas y análogos que a continuación se exponen solo para un aspecto de la invención para evitar repeticiones, naturalmente son también válidas en cuanto a los demás aspectos de la invención, sin que esto requiera una mención particular.

En el caso de todos los datos relativos, respectivamente porcentuales que se indican a continuación, especialmente datos cuantitativos, hay que tener en cuenta, además, que estos se deben seleccionar en el marco de la presente invención por el experto en la materia, de tal manera que sumados, incluyendo todos los componentes, respectivamente sustancias contenidas, definidas especialmente a continuación, siempre se complementen, respectivamente sumen 100%, respectivamente 100% en peso; pero esto lo entiende por si mimo el experto en la materia.

Además, es válido que todos los datos de valores o de parámetros o análogos citados a continuación se pueden obtener o determinar con procedimientos de detección normalizados o estandarizados o indicados explícitamente o, en otro caso, con métodos de medición o de determinación habituales para el experto en esta materia.

Dicho esto, de ahora en adelante se va a explicar detalladamente la presente invención.

Objeto de la presente invención – conforme a un **primer** aspecto de la presente invención – es por lo tanto una composición que contiene cineol, conteniendo la composición en combinación y en cada caso en cantidades eficaces, especialmente en cantidades farmacéuticamente eficaces:

(a) 1,8-cineol, en donde el cineol se encuentra como sustancia pura, presentando el cineol una pureza de al menos 95% en peso referida al cineol y en donde el cineol está exento de otros terpenos, y en donde la composición contiene el componente (a), en relación con la composición, en cantidades relativas en el intervalo de 0,001 a 10% en peso;

y

(b)

(b1) pantotenol, preferiblemente dexpantenol (D-pantotenol) o sus ésteres fisiológicamente inocuos y/o

(b2) ácido pantoténico o sus sales fisiológicamente inocuas,

en donde la composición contiene el componente (b) referido a la composición en cantidades relativas en el intervalo de 0,01 a 10% en peso;

presentando la composición un valor del pH en el intervalo de 5,0 a 6,5.

La presente invención va ligada a numerosas ventajas y particularidades, las cuales se exponen a continuación de forma no limitativa y que se han de valorar como indicio de aptitud para patente.

En el marco de la presente invención se pone a disposición un agente antirrinitis (antirrinítico) que actúa eficientemente, el cual se basta sin la forzosa necesidad de alfa-simpaticomiméticos, de manera que se pueden evitar los no deseados efectos secundarios de los alfa-simpaticomiméticos.

La composición conforme a la invención, en virtud de la presencia del componente (a), es decir de cineol, especialmente en forma de 1,8-cineol, en su utilización según lo indicado no solo posee un efecto antibacteriano (es decir bactericida o bacteriostático), si no además - tal como lo ha descubierto sorprendentemente la solicitante – también un efecto antiviral (es decir virucida o virustático).

Además, la composición conforme a la invención actúa también de forma inhibidora de inflamaciones, respectivamente antiinflamatoria y, además, sectretolítica, respectivamente expectorante. De esta manera, la composición conforme a la invención puede contrarrestar de forma eficaz las inflamaciones de la mucosa nasal (como las que aparecen siempre en caso de las rinitis). Además, la composición conforme a la invención provoca una buena humectación de la mucosa nasal.

Como consecuencia de la actuación sinérgica conjunta de los componentes (a) y (b) se consigue globalmente un efecto antirrinítico. Se contrarrestan eficazmente los síntomas de las rinitis, también especialmente el denominado constipado fluido (rinorrea) (es decir, la composición respectivamente combinación conforme a la invención posee también un perfil, respectivamente potencial de acción antirinorreico).

También la composición conforme a la invención contrarresta de forma eficiente la discapacidad respiratoria nasal que aparece en el caso de las rinitis.

Sin embargo, la composición conforme a la invención no solo actúa de forma inhibidora de la inflamación, respectivamente intiinflamatoria, sino que en virtud de la presencia del componente (b) posee también efectos protectores de las mucosas y fomentadores de la curación de heridas, en donde se contrarrestan eficientemente las inflamaciones de la mucosa nasal como las que aparecen siempre en las rinitis. Además, el componente (b) cuida y humecta la mucosa nasal, por lo que contrarresta también de esta manera el resecado de la mucosa nasal y la formación de una costra.

Especialmente debido al potencial de acción antimicrobiano, especialmente bactericida, respectivamente bacteriostático del cineol se alcanza también una buena estabilidad, especialmente una estabilidad de almacenamiento y de almacenamiento de larga duración de la composición conforme a la invención. Por medidas adicionales (por ejemplo, ajuste del valor del pH, respectivamente el control del valor del pH, así como la utilización de sistemas tampón químicos, emulsionantes, espesantes, etc.) se puede aumentar ampliamente la estabilidad de la composición conforme a la invención.

Por la incorporación opcional de más principios activos y/o componentes se puede controlar y ajustar de forma precisa el perfil de acción y el comportamiento de la estabilidad de la composición conforme a la invención.

Tal como se indicó anteriormente, la composición que contiene cineol según la presente invención contiene como componente (a) 1,8-cineol.

En lo referente al principio activo 1,8-cineol, hay que explicar aquí lo siguiente: 1,8-cineol pertenece a los epoxi-monoterpenos bicíclicos, mejor dicho a los óxidos de limoneno. Designaciones sinónimas del 1,8-cineol con la siguiente fórmula empírica $C_{10}H_{18}O$ son cineol, eucaliptol, óxido de 1,8-limoneno, 1,8-epoxi-p-mentano o 1,3,3-trimetil-2-oxabiciclo[2.2.2]octano. Se trata de un líquido incoloro con olor picante parecido al alcanfor, con un punto de fusión de +1,5ºC y un punto de ebullición de 176 a 177ºC, el cual es insoluble en agua pero miscible con la mayoría de los disolventes orgánicos. De forma natural, el 1,8-cineol se encuentra como componente principal del aceite de eucalipto (el aceite de eucalipto contiene hasta 85% en peso de 1,8-cineol) pero también en otras plantas así, por ejemplo, en la menta, salvia, tomillo, basilico y té verde; además de esto, el 1,8-cineol está contenido, por ejemplo, en el aceite de niaouli, junípero, piper, cannabis, kajebut, aceite de salvia, de mirto y de otros aceites aromáticos. El 1,8-cineol técnico, que generalmente es del 99,6% a 99,8%, se obtiene por destilación fraccionada del aceite de eucalipto.

Para más detalle respecto al principio activo 1,8-cineol se puede remitir, por ejemplo, al RÖMPP Chemielexikon, editor Georg Thieme, Stuttgart/Nueva York, 10º edición, tomo 1, 1996, página 752 bajo la clave “Cineol”, así como a la bibliografía allí reseñada.

Tal como ya se ha indicado anteriormente, el cineol, especialmente el 1,8-cineol, despliega en la composición conforme a la invención, en su utilización conforme a lo indicado, no solo un efecto antibacteriano (es decir bactericida respectivamente bacteriostático) sino además (tal como lo ha descubierto la solicitante de forma totalmente sorprendente) también un efecto antiviral (es decir antivirucida respectivamente virustático). Además, en el marco de la presente invención, el cineol, especialmente 1,8-cineol, actúa globalmente como inhibidor de inflamaciones, respectivamente antiinflamatorio y, además, secretolíticamente, respectivamente como expectorante; de esta manera – en combinación sinérgica con el componente (b) (es decir pantotenol respectivamente ácido pantoténico) – contrarresta eficazmente las inflamaciones de la mucosa nasal y procura una buena humectación de la mucosa nasal. En combinación sinérgica con el componente (b) se consigue globalmente un efecto antirrinítico y además se contrarrestan eficazmente los síntomas de las rinintis, especialmente también el denominado constipado fluido (rinorrea), es decir la composición, respectivamente combinación conforme a la invención posee también un perfil, respectivamente potencial de efecto antirinorreico). También en la actuación conjunta con el componente (b) el cineol actúa contrarrestando de modo eficaz la discapacidad respiratoria nasal que aparece en las rinitis. En razón de su potencial de efecto antimicrobiano, especialmente bactericida, respectivamente bacteriostático, el cineol también en relación de la estabilidad fomenta especialmente la estabilidad de almacenamiento y almacenamiento de larga duración de la composición conforme a la invención.

Conforme a la invención, se ha previsto que el componente (a) contenga el cineol como sustancia pura exenta de otros terpenos, preferiblemente con una pureza de al menos 96% en peso, preferiblemente al menos 97% en peso, de modo particularmente preferido al menos 98%, muy particularmente preferido al menos 99% en peso, aún más preferido al menos 99,5% referido al cineol. Esto significa que la composición, aparte de cineol, no contiene ningún otro terpeno.

Con otras palabras, en la composición que contiene cineol según la presente invención, el cineol se presenta como sustancia pura, es decir que el cineol incorporado en la composición que contiene cineol conforme la presente invención está exento de otros terpenos, respectivamente no contiene otros terpenos.

De modo preferido el cineol utilizado como componente (a) presenta una pureza de al menos 95% en peso, especialmente de al menos 96% en peso, preferiblemente 97% en peso, de modo particularmente preferido al menos 98% en peso, muy particularmente preferido al menos 99% en peso y aún más preferido al menos 99,5 % en peso referido al cineol.

Conforme a una forma de ejecución especial de la presente invención la composición conforme a la invención contiene el cineol como 1,8-cineol, respectivamente el cineol se presenta como 1,8-cineol (es decir, con otras palabras, conforme a esta particular forma de ejecución el componente (a) contiene el cineol en forma de 1,8-cineol).

Por la utilización de cineol como sustancia pura, especialmente en forma de 1,8-cineol, se garantiza un perfil de acción definido o controlable. Especialmente, como consecuencia de la ausencia de otros terpenos se evitan efectos secundarios o interactivos no deseados o imprevisibles.

Conforme a una forma de ejecución especial de la presente invención el componente (a), respectivamente el cineol se puede presentar, respectivamente formular en forma rodeada de liposomas y/o en forma liposomal compacta. De este modo se puede alcanzar especialmente una mejor solubilidad, respectivamente emulsionabilidad del cineol con al mismo tiempo buena estabilización del cineol en la composición, y buena biodisponibilidad.

La cantidad de componente (a), respectivamente cineol en la composición que contiene cineol según la presente invención puede variar o se puede ajustar en amplios intervalos. Conforme a la invención, se ha previsto que la composición contenga el componente (a), respectivamente el cineol, referido a la composición, en cantidades relativas en el intervalo de 0,001 a 10% en peso, especialmente 0,002 a 5% en peso, preferiblemente 0,01 a 3% en peso, preferiblemente 0,05 a 3% en peso, particularmente preferido 0,1 a 2,5% en peso, muy particularmente preferido 0,2 a 2% en peso, aún más preferido 0,3 a 1% en peso, al máximo preferido 0,4 a 0,8% en peso.

En relación con la aplicación, respectivamente administración del componente (a) (es decir, cineol, preferiblemente en forma de 1,8-cineol) es preferido conforme a la invención que el componente (a) se administre preferiblemente en una dosis única en el intervalo de 0,01 mg a 50 mg, especialmente en el intervalo de 0,1 mg a 25 mg, preferiblemente en el intervalo de 0,5 mg a 20 mg, preferiblemente en el intervalo de 1 mg a 15 mg, particularmente preferido en el intervalo de 2 mg a 10 mg, respectivamente que el componente (a), para su administración en una dosis única se prepare en el intervalo de 0,01 mg a 50 mg, especialmente en el intervalo de 0,1 mg a 25 mg, preferiblemente en el intervalo de 0,5 mg a 20 mg, preferido en el intervalo de 1 mg a 15 mg, particularmente preferido en el intervalo de 2 mg a 10 mg. En relación con las dosis únicas anteriormente citadas es, además, habitual conforme a la invención que se administren 2 a 10 dosis únicas por día, especialmente 3 a 5 dosis únicas por día, preferiblemente distribuidas a lo largo del día, respectivamente que el componente (a), para su administración se prepare en 2 a 10 dosis únicas por día, especialmente 3 a 5 dosis únicas por día, distribuidas preferiblemente a lo largo del día.

En lo que respecta al componente (b) de la composición conforme a la invención, este componente (b) – tal como ya se ha expuesto anteriormente – comprende (b1) pantotenol, preferiblemente dexpantenol (D-pantotenol) o sus ésteres fisiológicamente inocuos y/o (b2) ácido pantoténico o sus sales fisiológicamente inocuas (pantotenatos).

Tal como se ha expuesto anteriormente, la composición que contiene cineol según la presente invención contiene por lo tanto como componente (b) pantotenol, preferiblemente dexpantenol (D-pantotenol), respectivamente sus ésteres fisiológicamente inocuos y/o ácido pantoténico respectivamente sus sales fisiológicamente inocuas. El principio activo pantotenol pertenece en sentido químico a los polioles y amidas y en sentido fisiológico es una provitamina (es decir un precursor de una vitamina del grupo de vitaminas B), la cual en el cuerpo se transforma en ácido pantoténico (vitamina B5). El principio activo ácido pantoténico es de nuevo un componente de la coencima A y, por ello, juega un papel importante en el metabolismo de las mucosas.

Como ya se ha mencionado anteriormente, el componente (b) (es decir pantotenol, preferiblemente dexpantenol o sus ésteres fisiológicamente inocuos, respectivamente ácido pantoténico o sus sales fisiológicamente inocuas) en la composición conforme a la invención en su utilización conforme a lo indicado no solo despliega un efecto protector de la mucosa y fomentador de la curación de heridas, sino que también actúa individualmente como inhibidor de inflamaciones, respectivamente como antiinflamatorio. En combinación sinérgica con el cineol, especialmente 1,8-cineol, contrarresta por lo tanto eficazmente las inflamaciones de la mucosa nasal como aparecen siempre en las rinitis. Además, el componente (b) actúa cuidando y humectando la mucosa nasal, en donde de esta manera se procura una buena humectación de la mucosa nasal, respectivamente se contrarresta un desecado de la mucosa nasal y la formación de una costra. Por el componente (b), en la acción conjunta con el componente (a) se alcanza también una mejor respiración nasal. Por lo tanto, en la acción sinérgica conjunta con el componente (a) se consigue globalmente un efecto antirrinítico y, además, se contrarrestan eficazmente los síntomas de las rinitis, especialmente también el constipado fluido (rinorrea) (es decir la composición, respectivamente combinación conforme a la invención posee también – tal como se ha indicado anteriormente - un perfil, respectivamente un potencial de acción antirinorreico).

Es preferido conforme a la invención, que la composición contenga como componente (b) pantotenol, preferiblemente dexpantenol (D-pantotenol) o sus ésteres fisiológicamente inocuos.

Particularmente preferido conforme a la invención es que la composición contenga como componente (b) pantotenol, preferiblemente en forma de dexpantenol (D-pantotenol).

La cantidad de componente (b) en la composición que contiene cineol según la presente invención puede variar o se puede ajustar en amplios intervalos. Conforme a la invención, se ha previsto que la composición conforme a la invención contenga el componente (b), referido a la composición, en cantidades relativas en el intervalo de 0,01 a 10% en peso, especialmente 0,1 a 8% en peso, preferiblemente 0,5 a 7% en peso, preferido 1 a 6,5% en peso, particularmente preferido 2 a 6% en peso, muy particularmente preferido 4 a 6% en peso, aún más preferido 4,5 a 5,5% en peso.

En relación con la aplicación, respectivamente administración del componente (b) (es decir pantotenol, respectivamente ácido pantoténico) es preferido conforme a la invención que el componente (b) se administre preferiblemente en forma de pantotenol, particularmente preferido dexpantenol con una dosis única en el intervalo de 0,1 mg a 50 mg, especialmente en el intervalo de 0,5 mg a 25 mg, preferiblemente en el intervalo de 1 mg a 20 mg, preferido en el intervalo de 2,5 mg a 10 mg, particularmente preferido en el intervalo de 4 mg a 8 mg, respectivamente que el componente (b) preferiblemente en forma de pantotenol, particularmente preferido dexpantenol, para su administración con una dosis única se prepare en el intervalo de 0,1 mg a 50 mg, especialmente en el intervalo de 0,5 mg a 25 mg, particularmente preferido en el intervalo de 1 mg a 20 mg, preferido en el intervalo de 2,5 mg a 10 mg, particularmente preferido en el intervalo de 4 mg a 8 mg. En relación con las dosis únicas anteriormente citadas es, además, habitual conforme a la invención, que se administren 2 a 10 dosis únicas por día, especialmente 3 a 5 dosis únicas por día, preferiblemente distribuidas a lo largo del día, respectivamente que el componente (b) preferiblemente en forma de pantotenol, particularmente preferido dexpantenol, para su administración se prepare en 2 a 10 dosis únicas por día, especialmente 3 a 5 dosis únicas por día, distribuidas preferiblemente a lo largo del día.

Para la eficacia de los componentes (a) y (b) en la composición conforme a la invención es también importante su relación cuantitativa. Conforme a una forma de ejecución preferida conforme a la invención se puede haber previsto que la composición conforme a la invención contenga los componentes (a) y (b) en una relación cuantitativa de componente (a) a componente (b) en el intervalo de 1:1 a 1:500, especialmente 1:1,25 a 1:100, preferiblemente 1:1,5 a 1: 75, preferido 1:2 a 1:50, de modo particularmente preferido 1:2,5 a 1:25, muy particularmente preferido 1:2,75 a 1:20, aún más preferido 1:3 a 1:10. A pesar de ello, condicionado al caso único o referido a la administración puede ser necesario el desviarse de los valores anteriormente citados, sin abandonar por ello el marco de la invención (esto entra en el criterio del experto en la materia).

Conforme a una forma de ejecución particular de la presente invención se puede haber previsto que la composición según la presente invención contenga como componente (c) al menos un emulsionante.

Un emulsionante en el sentido de la presente invención es un coadyuvante de formulación, el cual sirve para que dos sustancias, respectivamente líquidos no miscibles o solo poco miscibles entre sí se mezclen para dar una mezcla finamente distribuida (es decir, una emulsión) y para estabilizarla. En el marco de la presente invención se debe mejorar especialmente la miscibilidad, respectivamente solubilidad del componente (a), es decir del cineol, pero también eventualmente del componente (b) con, respectivamente en el excipiente acuoso (vehículo) de la composición conforme a la invención, y estabilizar la emulsión resultante. De esta manera, no solo se mejoran la miscibilidad, respectivamente emulsionabilidad de los principios activos en los excipientes basados en agua y se incrementa la estabilidad de la composición resultante conforme a la invención, sino que se mejora también la biodisponibilidad de los principios activos, especialmente del cineol.

Fundamentalmente, la utilización de un emulsionante en relación con la composición conforme a la invención es ciertamente opcional, pero representa por los motivos antes mencionados una forma de ejecución preferida.

La cantidad de componente (c) respectivamente de emulsionante en la composición que contiene cineol según la presente invención se puede variar, respectivamente ajustar en amplios intervalos. Se puede haber previsto especialmente que la composición conforme a la invención contenga el componente (c) y/o el emulsionante, referido a la composición en cantidades relativas en el intervalo de 0,0001 a 10% en peso, especialmente 0,001 a 5% en peso, preferiblemente 0,005 a 4% en peso, preferido 0,01 a 3% en peso, de modo particularmente preferido 0,05 a 2,5% en peso, muy particularmente preferido 0,1 a 2% en peso, aún más preferido 0,2 a 1,8% en peso y máximo preferido 0,5 a 1,5% en peso.

A pesar de ello, condicionado al caso único o referido a la administración, puede ser necesario desviarse de los valores anteriormente citados sin abandonar por ello el marco de la invención (esto entra en el criterio del experto en la materia).

El componente (c) respectivamente el emulsionante se puede seleccionar fundamentalmente a partir de un gran número de diferentes compuestos. Conforme a una forma de ejecución preferida se puede haber previsto que el componente (c), respectivamente el emulsionante se seleccionen del grupo de (i) ácidos grasos, sales de ácidos grasos, amidas de ácidos grasos y ésteres de ácidos grasos, especialmente ésteres de ácidos grasos, (ii) eventualmente de aceites de ricino (= aceites de castor) (poli)etoxilados y/o hidrogenados (es decir, parcial o totalmente hidrogenados), (iii) ácidos carboxílicos orgánicos y sus sales y ésteres, especialmente ácido cítrico y sus sales (citratos), (iv) betaínas orgánicas, (v) compuestos de amonio orgánicos, (vi) tensioactivos iónicos o no iónicos fisiológicamente inocuos, (vii) fosfolípidos, especialmente fosfatidilcolinas y lecitinas, (viii) poloxámeros (copolímeros de bloque de óxido de etileno/óxido de propileno, (ix) ésteres de alcoholes polivalentes (polialcoholes), especialmente esteres de glicerina, (x) glicoles, especialmente polialquilenglicoles, preferiblemente polietilenglicoles y sus (poli)éteres y (poli)ésteres, así como combinaciones de dos o más compuestos anteriormente citados.

De manera particularmente preferida, el componente (c), respectivamente el emulsionante se puede seleccionar a partir del grupo de (i) ácidos grasos, sales de ácidos grasos, amidas de ácidos grasos y ésteres de ácidos grasos, especialmente ésteres de ácidos grasos, y (ii) eventualmente aceites de ricino(poli)etoxilados y/o hidrogenados, así como de sus combinaciones.

Además, se puede haber previsto que la composición según la invención contenga, además, como componente (d) al menos un sistema tampón químico, especialmente en forma de sal(es) tampón.

Para el concepto de tampón químico, respectivamente de sistema tampón químico se puede remitir especialmente a RÖMPP Lexikon Chemie, 10º edición, editorial Georg-Thieme, Stuttgart/Nueva York, tomo 5, 1998, páginas 3618/3619, palabra clave “Puffer”, así como a la bibliografía allí referida.

El sistema tampón químico, especialmente en forma de sal(es) tampón sirve en el marco de la presente invención para estabilizar especialmente la composición conforme a la invención. El ajuste de un valor del pH constante mediante el sistema tampón conduce especialmente, de forma sorprendente, a contrarrestar eficazmente una degradación no deseada de los principios activos, especialmente de los componentes (a) y (b) en el almacenamiento también durante un espacio de tiempo más prolongado. De esta manera se mejora la capacidad de almacenamiento de la composición conforme a la invención.

La cantidad de componente (d), respectivamente de sistema tampón químico en la composición que contiene cineol según la presente invención se puede variar o ajustar en amplios intervalos. Conforme a la invención, se prefiere que la composición conforme a la invención contenga el componente (d), respectivamente el sistema tampón químico, referido a la composición y calculado como suma de todos los componentes del sistema tampón químico, en cantidades relativas en el intervalo de 0,001 a 4% en peso, especialmente 0,01 a 3% en peso, preferiblemente 0,05 a 2% en peso, preferido 0,1 a 1,5% en peso, particularmente preferido 0,2 a 1% en peso.

En el marco de la presente invención el componente (d), respectivamente el sistema tampón químico sirve especialmente para el ajuste y/o mantenimiento del valor del pH de la composición conforme a la invención. Tal como se expuso anteriormente, esto conduce a contrarrestar eficazmente una degradación no deseada de los principios activos, especialmente de los componentes (a) y (b) en el almacenamiento también durante un espacio de tiempo más prolongado y mejorar de esta manera la capacidad de almacenamiento de la composición conforme a la invención.

De modo preferido conforme a la invención se puede haber previsto que el componente (d), respectivamente el sistema tampón químico se presente como un sistema tampón de dihidrógenofosfato/monohidrógenofosfato (designado sinónimamente hasta ahora también como "(sistema) tampón $H_2PO_4^-/HPO_4^{2-}$)" respectivamente "(sistema) tampón fosfato), especialmente como un sistema tampón alcalidihidrógenofosfato/alcalimonohidrógenofosfato, especialmente en una relación molar dihidrógenofosfato/monohidrógenofosfato superior a 5:1, especialmente en el intervalo de 5:1 a 110:1, particularmente preferido en el intervalo de 6:1 a 105:1, muy particularmente preferido en el intervalo de 7:1 a 200:1, aún más preferido en el intervalo de 7:1 a 100:1. Al utilizar este sistema tampón especial, especialmente al mismo tiempo que se mantienen las citadas relaciones molares, se contrarresta en particular medida una degradación no deseada de los principios activos, especialmente de los componentes (a) y (b) en el almacenamiento también durante una espacio de tiempo más prolongado y se mejora en particular medida la capacidad de almacenamiento de la composición conforme a la invención.

Fundamentalmente, el valor del pH de la composición puede variar en amplios intervalos. Conforme a la invención se ha previsto que la composición conforme a la invención presente un valor del pH en el intervalo de 5,0 a 6,5, preferido en el intervalo de 5,0 a 6,2, preferiblemente en el intervalo de 5,0 a 6,0, aún más preferiblemente en el intervalo de 5,1 a 6,0, muy particularmente preferido en el intervalo de 5,2 a 5,9, máximo preferido en el intervalo de 5,3 a 5,9, respectivamente que el valor del pH de la composición conforme a la invención se ajuste y/o se mantenga constante en el intervalo de 4,5 a 8,0, especialmente en el intervalo de 5,0 a 6,5, preferiblemente en el intervalo de 5,0 a 6,2, preferiblemente en el intervalo de 5,0 a 6,0, aún más preferiblemente en el intervalo de 5,1 a 6,0, muy particularmente preferido en el intervalo de 5,2 a 5,9, máximo preferido en el intervalo de 5,3 a 5,9, (preferiblemente mediante al menos un sistema tampón químico, especialmente como el antes definido). Manteniendo los intervalos de valores del pH antes citados se contrarresta de manera particular una degradación no deseada de los principios activos, especialmente de los componentes (a) y (b) en el almacenamiento también durante un espacio de tiempo más prolongado y se mejora en particular medida la capacidad de almacenamiento de la composición conforme a la invención.

En el marco de la presente invención la determinación del valor del pH puede tener lugar con métodos en sí conocidos por el experto en la materia. Especialmente, la determinación del valor del pH se puede efectuar conforme al método según F. Eur. [Farmacopea Europea], 7ª edición, tomó básico 2011, sección 2.2.3.

Conforme a una forma de ejecución particular de la presente invención se puede haber previsto que la composición conforme a la invención contenga, además, como componente (e) al menos un conservante y/o un desinfectante (antiséptico).

Un conservante y/o un desinfectante (antiséptico) en el sentido de la presente invención es un coadyuvante de formulación, el cual sirve para contrarrestar microorganismos y/o desplegar un efecto antimicrobiano, respectivamente desinfectante de heridas. En el marco de la presente invención, por la utilización del componente (e) se debe contrarrestar un ataque desmesurado de microorganismos a la composición conforme a la invención y actuar en contra de una contaminación con gérmenes, no deseada. De esta manera, la estabilidad de la composición resultante conforme a la invención mejora, también en el sentido de un almacenamiento durante un espacio de tiempo más prolongado. Tal como ha descubierto sorprendentemente la solicitante, la presencia de un conservante y/o desinfectante (antiséptico) apoya también tanto el perfil de acción antiinflamatorio y antibacteriano como el antivírico del cineol en el marco de la administración de la composición conforme a la invención en el tratamiento de las rinitis.

Fundamentalmente, en relación con la composición conforme a la invención la utilización de un conservante y/o desinfectante (antiséptico) es ciertamente opcional, pero por los motivos antes citados representa una forma preferida de ejecución.

La cantidad de componente (e), respectivamente conservante y/o desinfectante (antiséptico) en la composición que contiene cineol según la presente invención se puede variar o ajustar en amplios intervalos. Especialmente, se puede haber previsto que la composición conforme a la invención contenga el componente (e), respectivamente el

conservante y/o desinfectante (antiséptico), referido a la composición, en cantidades relativas en el intervalo de 0,001 a 10% en peso, especialmente 0,005 a 5% en peso, preferiblemente 0,01 a 2% en peso, preferiblemente 0,01 a 1% en peso, particularmente preferido 0,01 a 0,5% en peso, aún más preferido 0,02 a 0,1% en peso. Sin embargo, en función del caso aislado o en relación con la administración puede ser necesario discrepar de los valores antes citados sin por ello abandonar el marco de la presente invención. Esto depende del criterio del experto en la materia.

El componente (e), respectivamente el conservante y/o el desinfectante (antiséptico) se puede seleccionar fundamentalmente a partir de un gran número de muy diferentes compuestos. Conforme a una forma de ejecución preferida se puede prever que el componente (e), respectivamente conservante y/o el desinfectante (antiséptico) se elija del grupo de (i) cloruros de alquilbencildimetilamonio, especialmente cloruros de C_8-C_{18}-alquilbencildimetilamonio, y mezclas de diferentes cloruros de alquilbencildimetilamonio, preferiblemente cloruro de benzalconio, (ii) polihexanida, (iii) ácido sórbico y sus sales (sorbatos), especialmente sorbato de potasio, (iv) clorohexidina, (v) ésteres del ácido para-hidroxibenzoico y mezclas de diferentes ésteres del ácido para-hidroxibenzoico, preferiblemente ésteres Nipa, así como combinaciones de dos o más de los compuestos antes citados, preferiblemente de los del grupo de (i) cloruros de alquilbencildimetilamonio, especialmente cloruros de C_8-C_{18}-alquilbencildimetilamonio, y mezclas de diferentes cloruros de alquilbencildimetilamonio, preferiblemente cloruro de benzalconio, (ii) polihexanida,(iii) ácido sórbico y sus sales (sorbatos), especialmente sorbato de potasio, así como combinaciones de dos o más de los compuestos antes citados. De manera particularmente preferida el componente (e), respectivamente el conservante y/o el desinfectante (antiséptico) se selecciona del grupo de cloruro de benzalconio, polihexanida y sorbatos (por ejemplo, sorbato de potasio), así como sus combinaciones. Conforme a la invención, como componente (e) de modo muy particularmente es preferido el cloruro de benzalconio (es decir una mezcla de cloruros de alquilbencildimetilamonio, cuya parte alquílica se compone de cadenas C_8-C_{18}).

Además se puede haber previsto que la composición conforme a la invención contenga, además, como componente (f) al menos un espesante.

En el sentido de la presente invención, un espesante es un coadyuvante de formulación, el cual sirve para incrementar la viscosidad de la composición conforme a la invención (es decir, hacer que la composición sea más densa, respectivamente con menos capacidad de fluencia). En el marco de la presente invención, por la utilización del componente (f) se debe alcanzar que la composición conforme a la invención en su administración intranasal se adhiera más tiempo a la mucosa nasal y prolongue de esta manera la duración del efecto. De esta manera, se mejora especialmente la denominada bioadhesión. De esta manera se puede controlar también de forma precisa la liberación del principio activo. En virtud del efecto mucoadhesivo mejorado como consecuencia de la presencia del espesante se pueden alcanzar un tiempo de permanencia más prolongado en el lugar de acción y una mejor humectación de la mucosa nasal.

La cantidad de componente (f) respectivamente de espesante en la composición que contiene cineol según la presente invención se puede variar o ajustar en amplios intervalos. Especialmente, se puede haber previsto que la composición conforme a la invención contenga el componente (f), respectivamente el espesante, referido a la composición, en cantidades relativas en el intervalo de 0,0001 a 10% en peso, especialmente 0,001 a 8% en peso, preferiblemente 0,005 a 5% en peso, preferido 0,01 a 3% en peso, particularmente preferido 0,05 a 2% en peso, aún más preferido 0,1 a 1% en peso. Sin embargo, en función del caso aislado o en relación con la administración puede ser necesario discrepar de los valores antes citados sin por ello abandonar el marco de la presente invención. Esto depende del criterio del experto en la materia.

El componente (f), respectivamente el espesante se puede seleccionar fundamentalmente a partir de un gran número de muy diferentes compuestos. Conforme a una forma de ejecución preferida se puede haber previsto que el compuesto (f), respectivamente el espesante se seleccione del grupo de (i) preferiblemente glucosaminoglucanos ácidos o de sus sales o derivados fisiológicamente inocuos, especialmente ácidos hialurónicos o de sus sales fisiológicamente inocuas (hialuronatos), (ii) polisacáridos e hidrocoloides, especialmente carragenanos, (iii) celulosas y derivados de celulosa, especialmente ésteres de celulosa y éteres de celulosa, (iv) ácidos algínicos y sus sales (alginatos), (v) ácidos poli(meta)acrílicos y poli(meta)acrilatos, (vi) polialquilenglicoles, especialmente polietilenglicoles, (vii) xantanos así como combinaciones de dos o más de los compuestos antes citados.

De manera particularmente preferida el componente (f), respectivamente el espesante se selecciona del grupo de los ácidos hialurónicos o de sus sales fisiológicamente inocuas (hialuronatos), carragenanos, así como de sus combinaciones.

En el caso en que como componente (f), respectivamente espesante se utilice una celulosa o derivado de celulosa, se emplea especialmente hidroxipropilmetilcelulosa (designada también sinónimamente como “HPMC”, “hipromelosa” etc.) o sus derivados (especialmente éteres y/o ésteres). La hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) es una mezcla de sustancias de diferentes celulosas, en parte celulosas alquilsustituidas. Se puede adquirir comercialmente en diferentes grados de polimerización y diferentes grados de sustitución.

Además, se puede haber previsto que la composición conforme a la invención como componente (g) contenga al menos una ectoína o un derivado de ectoína, especialmente una hidroxiectoína, especialmente en cantidades

relativas en el intervalo de 0,0001 a 10% en peso, especialmente 0,001 a 5% en peso, preferiblemente 0,01 a 2%, referida a la composición.

Igualmente, se puede haber previsto que la composición conforme a la invención contenga, además, como componente (h) al menos un alfa-simpaticomimético preferiblemente basado en imidazolina, o sus sales fisiológicamente inocuas; este es especialmente el caso cuando en particular medida se desea adicionalmente un efecto descongestionante, respectivamente desinflamatorio de la composición conforme a la invención (aun cuando la presencia de un alfa-simpaticomimético no sea fundamentalmente necesaria para el éxito terapéutico de la composición conforme a la invención). En el caso de esta forma de ejecución, el alfa-simpaticomimético preferiblemente basado en imidazolina se puede seleccionar especialmente a partir de xilometazolina u oximetazolina, especialmente en forma de sus sales fisiológicamente inocuas, de modo particularmente preferido en forma de sus sales hidrocloruros, y particularmente preferido es el hidrocloruro de xilometazolina. En esta forma de ejecución la composición conforme a la invención puede contener el alfa-simpaticomimético preferiblemente basado en imidazolina, referido a la composición, en cantidades relativas en el intervalo de 0,001 a 2% en peso, especialmente 0,005 a 1,5% en peso, preferiblemente 0,01 a 1,2% en peso, preferido 0,02 a 1,0% en peso, particularmente preferido 0,03 a 0,5% en peso, muy particularmente preferido 0,04 a 0,2% en peso.

Aparte de esto, se puede haber previsto que la composición conforme a la invención contenga, además, cloruro de sodio, especialmente en cantidades relativas en el intervalo de 0,001 a 5% en peso, especialmente 0,01 a 2% en peso, preferiblemente 0,1 a 1% en peso referido a la composición. Esto puede ser especialmente el caso cuando se pretenda una humectación adicional de la mucosa nasal.

Conforme a una forma de ejecución particular de la invención la presente invención se refiere a una composición que contiene cineol, especialmente una composición farmacéutica, la cual es preferiblemente adecuada para la administración tópica, especialmente nasal, preferiblemente intranasal, especialmente para el tratamiento de las rinitis, especialmente una composición como se ha descrito anteriormente según la presente invención, conteniendo la composición en combinación y siempre en cantidades eficaces, especialmente farmacéuticamente eficaces:

(a) cineol, preferiblemente 1,8-cineol, en cantidades relativas en el intervalo de 0,001 a 10% en peso, especialmente 0,002 a 5% en peso, preferiblemente 0,01 a 3% en peso, preferido 0,05 a 3% en peso, particularmente preferido 0,1 a 2,5% en peso, muy particularmente preferido 0,2 a 2% en peso, aún más preferido 0,3 a 1% en peso, al máximo preferido 0,4 a 0,8% en peso;

(b) pantotenol, preferiblemente dexpantenol (D-pantotenol) o sus ésteres fisiológicamente inocuos, en cantidades relativas en el intervalo de 0,01 a 10% en peso, especialmente 0,1 a 8% en peso, preferiblemente 0,5 a 7% en peso, preferido 1 a 6,5% en peso, particularmente preferido 2 a 6% en peso, muy particularmente preferido 4 a 6% en peso, aún más preferido 4,5 a 5,5% en peso;

(c) eventualmente al menos un emulsionante, especialmente en cantidades relativas en el intervalo de 0,0001 a 5% en peso, especialmente 0,001 a 2,5% en peso, preferiblemente 0,005 a 2% en peso, preferido 0,01 a 1,5% en peso, de modo particularmente preferido 0,01 a 1% en peso, muy particularmente preferido 0,01 a 0,5% en peso, aún más preferido 0,02 a 0,08% en peso;

(d) eventualmente al menos un sistema tampón químico, especialmente en forma de sal(es) tampón, especialmente en cantidades relativas, calculado como suma de todos los componentes del sistema tampón químico, en el intervalo de 0,001 a 4% en peso, especialmente 0,01 a 3% en peso, preferiblemente 0,05 a 2% en peso, preferido 0,1 a 1,5% en peso, particularmente preferido 0,2 a 1% en peso;

(e) eventualmente al menos un conservante y/o desinfectante (antiséptico) especialmente en cantidades relativas en el intervalo de 0,001 a 10% en peso, especialmente 0,005 a 5% en peso, preferiblemente 0,01 a 2% en peso, preferido 0,01 a 1% en peso, particularmente preferido 0,01 a 0,5% en peso, aún más preferido 0,02 a 0,1% en peso;

(f) eventualmente al menos un espesante especialmente en cantidades relativas en el intervalo de 0,0001 a 10% en peso, especialmente 0,001 a 8% en peso, preferiblemente 0,005 a 5% en peso, preferido 0,01 a 3% en peso, particularmente preferido 0,05 a 2% en peso, aún más preferido 0,1 a 1% en peso;

(g) eventualmente al menos una ectoína o derivado de ectoína, especialmente una hidroxiectoína, especialmente en cantidades relativas en el intervalo de 0,0001 a 10% en peso, especialmente 0,001 a 5% en peso, preferiblemente 0,01 a 2% en peso;

(h) eventualmente al menos un alfa-simpaticomimético preferiblemente basado en imidazolina o sus sales fisiológicamente inocuas, especialmente en cantidades relativas en el intervalo de 0,001 a 2% en peso, especialmente 0,005 a 1,5% en peso, preferiblemente 0,01 a 1,2% en peso, preferido 0,02 a 1,0% en peso, particularmente preferido 0,03 a 0,5% en peso, máximo preferido 0,04 a 0,2% en peso;

(i) cloruro de sodio, especialmente en cantidades relativas en el intervalo de 0,001 a 5% en peso, especialmente 0,01 a 2% en peso, preferiblemente 0,1 a 1% en peso;

refiriéndose a la composición todos los datos cuantitativos relativos anteriormente citados.

La composición que contiene cineol según la presente invención se puede presentar fundamentalmente en las más variadas formas y/o en las más variadas formas de formulación.

En general, la composición según la presente invención se puede presentar como composición acuosa. Especialmente, la composición según la presente invención puede estar basada en agua y/o se puede presentar formulada en forma acuosa, especialmente en forma de una solución o solubilización acuosa. De esta manera se asegura una buena compatibilidad fisiológica y una buena capacidad de administración.

Conforme a una forma de ejecución preferida la composición que contiene cineol conforme a la invención se puede presentar en forma de sistema acuoso, especialmente como sistema acuoso de una sola fase, preferiblemente como solución acuosa o solubilización acuosa. En general, la composición conforme a la presente invención presenta un excipiente o vehículo en base de agua. De modo preferido, la composición según la invención se presenta en forma de líquido transparente, incoloro. Esto garantiza por una parte una buena tolerancia fisiológica, así como una buena capacidad de administración y, por otra parte, una buena estabilidad, especialmente estabilidad de almacenamiento, y ciertamente también durante espacios de tiempo más prolongados.

En el marco de la presente invención la determinación del aspecto de la composición conforme a la invención se puede hacer con los métodos conocidos por el experto en la materia. Especialmente la determinación del aspecto de la composición conforme a la invención se puede hacer conforme al método según F. Eur. [Farmacopea Europea], 7ª edición, tomo básico 2011, sección 2.2.1 y 2.2.2.

También la osmolalidad de la composición que contiene cineol según la presente invención puede variar en amplios márgenes. Para garantizar una buena compatibilidad fisiológica al mismo tiempo que una buena capacidad de administración se ha acreditado que la composición conforme a la invención presente una osmolalidad en el intervalo de 300 a 600 mosm/kg, especialmente en el intervalo de 310 a 550 mosm/kg, preferiblemente en el intervalo de 300 a 525 mosm/kg, preferiblemente en el intervalo de 325 a 510 mosm/kg, particularmente preferido en el intervalo de 350 a 500 mosm/kg. Sin embargo, en función del caso individual o en relación con la administración puede ser necesario discrepar de los valores antes indicados sin por ello abandonar el marco de la presente invención. Esto depende del criterio del experto en la materia.

En el marco de la presente invención la determinación de la osmolalidad de la composición conforme a la invención se puede hacer con los métodos conocidos por el experto en la materia. Especialmente la determinación de la osmolalidad de la composición conforme a la invención se puede hacer conforme al método según F. Eur. [Farmacopea Europea], 7ª edición, tomo básico 2011, sección 2.2.35, cap. 5.3.9.

Igualmente, la densidad de la composición que contiene cineol según la presente invención puede variar en amplios márgenes. Especialmente se puede haber previsto que la composición que contiene cineol conforme a la invención, a una temperatura de 20ºC y una presión de 1.013,25 mbar (presión atmosférica), presente una densidad relativa, referida al agua pura, en el intervalo de 1,001 a 1,2, especialmente en el intervalo de 1,005 a 1,15, preferiblemente en el intervalo d 1,005 a 1,105. Sin embargo, en función del caso individual o en relación con la administración puede ser necesario discrepar de los valores antes indicados sin por ello abandonar el marco de la presente invención.

En el marco de la presente invención la determinación de la densidad relativa de la composición conforme a la invención se puede hacer con los métodos conocidos por el experto en la materia. Especialmente la determinación de la densidad relativa de la composición conforme a la invención se puede hacer conforme al método según F. Eur. [Farmacopea Europea], 7ª edición, tomo básico 2011, sección 2.2.5.

En función de la administración, también la viscosidad de la composición que contiene cineol según la presente invención se puede ajustar respectivamente seleccionar en amplios márgenes.

Conforme a una forma de ejecución particular según la cual la composición conforme a la invención se presenta en ausencia de un espesante (es decir, cuando la composición conforme a la invención se ha formulado sin un espesante, respectivamente no contiene ningún espesante), la composición según la presente invención a una temperatura de 20ºC puede presentar una viscosidad dinámica en el intervalo de 1,001 a 2 mPas, especialmente 1,01 a 1,9 mPas, preferiblemente 1,05 a 1,8 mPas, particularmente preferido 1,1 a 1,5 mPas (pudiéndose determinar la viscosidad dinámica especialmente conforme al método según F. Eur. [Farmacopea Europea], 7ª edición, tomo básico 2011, sección 2.2.9. Viscosímetro capilar [preferiblemente viscosímetro Ubbelohde]). Se prefiere una forma de ejecución de este tipo cuando en primer término se encuentre una buena capacidad de administración de la composición mediante pulverización.

Conforme a otra forma de ejecución particular, aquí alternativa, según la cual la composición conforme a la invención se presenta en presencia de un espesante (es decir, cuando la composición conforme a la invención se ha formulado con un espesante, respectivamente contiene un espesante), la composición según la presente invención puede presentar a una temperatura de 20ºC una viscosidad dinámica de al menos 1,5 mPas, especialmente en el intervalo de 1,5 a 10^5 mPas, preferiblemente 1,6 a 10^4 mPas, particularmente preferido 1,7 a 10^3 mPas, aún más

preferido 2 a 100 mPas (pudiéndose determinar la viscosidad dinámica especialmente conforme al método según F. Eur. [Farmacopea Europea], 7ª edición, tomo básico 2011, sección 2.2.9. Viscosímetro capilar [preferiblemente viscosímetro Ubbelohde]). Una forma de ejecución de este tipo se prefiere especialmente cuando en primer lugar se sitúa un prolongado tiempo de acción y/o una mejor bioadhesión de la composición.

Igualmente, el índice de refracción de la composición que contiene cineol conforme a la invención puede variar en amplios márgenes. Especialmente se puede haber previsto que la composición que contiene cineol conforme a la invención, a una temperatura de 20ºC y una presión de 1.013,25 mbar (presión atmosférica) presente un índice de refracción en el intervalo de 1,10 a 1,50, especialmente en el intervalo de 1,20 a 1,40, preferiblemente en el intervalo de 1,25 a 1,39. Sin embargo, en función del caso aislado o en relación con la administración puede ser necesario discrepar de los valores antes citados sin por ello abandonar el marco de la presente invención.

En el marco de la presente invención la determinación del índice de refracción de la composición conforme a la invención se puede hacer con los métodos conocidos por el experto en la materia. Especialmente, la determinación del índice de refracción de la composición conforme a la invención se puede hacer conforme al método según F. Eur. [Farmacopea Europea], 7ª edición, tomo básico 2011, sección 2.2.6.

Como ya se ha mencionado anteriormente, la composición que contiene cineol según la presente invención dispone de una buena estabilidad, especialmente estabilidad de almacenamiento y de almacenamiento de larga duración. Conforme a una forma de ejecución particular, la composición a temperaturas en el intervalo de 20ºC a 50ºC, a una presión de 1.013,25 mbar (presión atmosférica) y con una humedad relativa del aire en el intervalo de 50% a 90% se encuentra en forma estable, especialmente estable en el almacenamiento al menos 6 meses, especialmente al menos 12 meses, preferiblemente al menos 24 meses, preferido al menos 36 meses.

Además, conforme a la invención se puede haber previsto que la composición que contiene cineol conforme a la invención presente al menos una ulterior sustancia aditiva, especialmente un coadyuvante y/o aditivo. La ulterior sustancia aditiva, especialmente coadyuvante y/o aditivo se puede seleccionar del grupo de coadyuvantes de elaboración, estabilizantes, emulsionantes, antioxidantes, conservantes de la humedad, espesantes, antisépticos, colorantes, sustancias aromáticas, sustancias olorosas, aromas, extensores, aglutinantes, reticulantes, vitaminas, elementos traza, sustancias minerales, micronutrientes y/o aceites etéricos, así como sus combinaciones (es decir, combinaciones de dos o más de los componentes antes citados).

Tal como se expuso anteriormente, la composición que contiene cineol según la presente invención dispone de un amplio perfil de aplicación. Especialmente, la presente invención se refiere a una composición que contiene cineol tal como se mencionó anteriormente para su utilización en el tratamiento tópico profiláctico y/o curativo de las rinitis, especialmente de la rinitis aguda.

Además de esto, la presente invención se refiere – conforme a un segundo aspecto de la presente invención – a un dispositivo de aplicación, el cual contiene una composición que contiene cineol según la presente invención, tal como se ha descrito anteriormente, siendo adecuado el dispositivo de apllcación conforme a la invención especialmente para la administración tópica, especialmente nasal, preferiblemente intranasal y que se presenta preferiblemente en forma de un envase con dispositivo de goteo o pulverización.

Conforme a la invención, se prefiere que el dispositivo de aplicación conforme a la invención presente un mecanismo de pulverización para la expulsión preferiblemente uniforme de la composición según la presente invención, en una cantidad por empuje de pulverización en el intervalo de 25 µl a 300 µl, especialmente en el intervalo de 50 µl a 200 µl, preferiblemente en el intervalo de 75 µl a 125 µl.

En este caso, se ha previsto especialmente que el dispositivo de aplicación conforme a la invención presente un recipiente, respectivamente un depósito de almacenamiento con un volumen en el intervalo de 5 ml a 100 ml, especialmente 10 ml a 50 ml. Este recipiente, respectivamente este envase de almacenamiento sirve entonces para recibir la composición conforme a la invención.

Para más detalles respecto al dispositivo de aplicación conforme a la invención podemos remitir a las exposiciones anteriores respecto a la composición conforme a la invención, las cuales en el sentido del dispositivo de aplicación conforme a la invención son correspondientemente válidas.

Además de esto, la composición conforme a la invención es adecuada para su utilización en el tratamiento tópico profiláctico y/o curativo de las rinitis de cualquier tipo, especialmente de la rinitis aguda, respectivamente para su utilización en la preparación de un medicamento para el tratamiento tópico profiláctico y/o curativo de las rinitis de cualquier tipo, especialmente de la rinitis aguda.

El concepto del medicamento (sinónimamente también fármaco) tal como se utiliza en el marco de la presente invención, se debe entender en sentido muy amplio y comprende no sólo fármacos, respectivamente sustancias farmacéuticas como tales (es decir, en sentido legal de los medicamentos), sino también sobre todo los denominados productos medicinales pero, además de eso, también sustancias homeopáticas y suplementarias de la alimentación, así como cosméticos y artículos de uso. Con otras palabras, la composición que contiene cineol

conforme a la invención se puede presentar, por lo tanto, en forma de un medicamento (fármaco), producto medicinal, homeopático, sustancia suplementaria de la nutrición, cosmético o artículos de uso.

Otro objeto de la presente invención – conforme a un **tercer** aspecto de la presente invención – es la utilización de la composición conforme a la invención para el tratamiento de las rinitis de todo tipo, especialmente rinitis aguda, rinitis alérgica, rinitis atrófica, rinitis hiperplásica o hipertrófica, rinitis mutilante, rinitis nerviosa o vasomotora, rinitis condicionada al medio ambiente o rinitis pseudomembranosa, preferiblemente rinitis aguda.

Tal como se ha descrito antes, en el marco de su utilización la composición conforme a la invención, tal como se ha descrito antes, se puede administrar de forma tópica, especialmente nasal, preferiblemente intranasal. Para ello, se puede utilizar especialmente el dispositivo de aplicación conforme a la invención tal como se ha descrito anteriormente

Los siguientes ejemplos de ejecución sirven únicamente para la ilustración de la presente invención, pero sin por ello limitar a estos la presente invención.

Ejemplos de ejecución

1. Ejemplos de preparación

Prescripción general de preparación

Para la preparación de respectivamente 1.000 g de una solución acuosa transparente de la composición conforme a la invención se procede de manera en sí conocida por el experto en la materia: primero, en un correspondiente recipiente de vidrio con dispositivo de agitación se dispone previamente a la temperatura ambiente y presión ambiente una cantidad definida de agua purificada y, continuación, con una solución del sistema tampón elegido se ajusta a un valor del pH previamente dado en el intervalo entre 5,3 y 5,9 (por ejemplo, valor del pH de aproximadamente 5,5), con subsiguiente control del pH alcanzado. A continuación, se añaden a esto las siguientes cantidades especificadas en los ejemplos de receta de los demás principios activos y componentes (1,8-cineol, dexpantenol, así como eventualmente, por ejemplo, emulsionantes, conservantes/desinfectantes (antisépticos), espesantes, etc), y el conjunto se disuelva hasta la transparencia por agitación profunda. A continuación, el conjunto se repleta con agua hasta el peso final de 1.000 g y se agita homogéneamente. Eventualmente, la solución se filtra a través de filtros neutros de celulosa. A continuación, se controla de nuevo el valor del pH. También las demás especificaciones respectivas de la solución se examinan en cuanto a los intervalos de los valores ajustados, respectivamente preseleccionados (por ejemplo, osmolalidad; densidad relativa; pureza microbiológica y esterilidad; exclusión de impurezas, especialmente productos de degradación de los componentes y principios activos; viscosidad; aspecto; índice de refracción). Una parte de la solución obtenida se envasa finalmente en frascos de cuello estrecho de vidrio marrón de 10 ml o 20 ml, los cuales arbitrariamente se pueden equipar con una pipeta de goteo o una bomba de dosificación de vaporización; para la administración conforme a las indicaciones se pueden instilar varias veces al día una a tres gotas, respectivamente uno o dos empujes de vaporización en cada orificio nasal, y aspirar. Otra parte de la solución obtenida se utiliza para los ensayos de estabilidad.

Según esta prescripción preparativa general se preparan las recetas especificadas a continuación. Todas las recetas son estables al almacenamiento durante 36 meses.

Receta 1 (Indicación para 1.000 g de composición)

Componente	Cantidad/% en peso	Calidad
Cineol	2,000	F. Eur.
Dexpantenol	5,000	F. Eur.
Sistema tampón: dihidrógenofosfato de potasio/ monohidrógenofosfato de sodio (dodecahidrato)	 0,853 0,027	F. Eur.
Conservante/desinfectante (antiséptico) (cloruro de benzalconio)	0,040	F. Eur.
Emulsionante (Peg-40- aceite de ricino etoxilado e hidrogenado	0,200	F. Eur.
Agua depurada	91,880	F. Eur.
Viscosidad (20ºC): 1,10-1,20 mPas		

Receta 2 (Indicación para 1.000 g de composición)

Componente	Cantidad/% en peso	Calidad
Cineol	2,000	F. Eur.
Dexpantenol	5,000	F. Eur.
Sistema tampón:		F. Eur.

dihidrógenofosfato de potasio/ monohidrógenofosfato de sodio (dodecahidrato)	0,853 0,027	
Conservante/desinfectante (antiséptico) (cloruro de benzalconio)	0,040	F. Eur.
Emulsionante (Peg-40- aceite de ricino etoxilado e hidrogenado	4,000	F. Eur.
Agua depurada	88,080	F. Eur.
Viscosidad (20ºC): 1,20-1,25 mPas		

Receta 3 (Indicación para 1.000 g de composición)

Componente	Cantidad/% en peso	Calidad
Cineol	2,000	F. Eur.
Dexpantenol	5,000	F. Eur.
Sistema tampón: dihidrógenofosfato de potasio/ monohidrógenofosfato de sodio (dodecahidrato)	 0,853 0,027	F. Eur.
Conservante/desinfectante (antiséptico) (cloruro de benzalconio)	0,040	F. Eur.
Emulsionante (Peg-40- aceite de ricino etoxilado e hidrogenado	2,000	F. Eur.
Agua depurada	91,080	F. Eur.
Viscosidad (20ºC): 1,18 mPas		

Receta 4 (Indicación para 1.000 g de composición)

Componente	Cantidad/% en peso	Calidad
Cineol	0,100	F. Eur.
Dexpantenol	5,000	F. Eur.
Sistema tampón: dihidrógenofosfato de potasio/ monohidrógenofosfato de sodio (dodecahidrato)	 0,853 0,027	F. Eur.
Conservante/desinfectante (antiséptico) (cloruro de benzalconio)	0,040	F. Eur.
Emulsionante (Peg-40- aceite de ricino etoxilado e hidrogenado	0,200	F. Eur.
Agua depurada	93,780	F. Eur.
Viscosidad (20ºC): 1,15-1,20 mPas		

Receta 5 (Indicación para 1.000 g de composición)

Componente	Cantidad/% en peso	Calidad
Cineol	0,600	F. Eur.
Dexpantenol	5,000	F. Eur.
Sistema tampón: dihidrógenofosfato de potasio/ monohidrógenofosfato de sodio (dodecahidrato)	 0,853 0,027	F. Eur.
Conservante/desinfectante (antiséptico) (cloruro de benzalconio)	0,040	F. Eur.
Emulsionante (Peg-40- aceite de ricino etoxilado e hidrogenado	1,200	F. Eur.
Agua depurada	92,880	F. Eur.
Viscosidad (20ºC): 1,10-1,22 mPas		

Receta 6 (Indicación para 1.000 g de composición)

Componente	Cantidad/% en peso	Calidad
Cineol	0,600	F. Eur.
Dexpantenol	5,000	F. Eur.
Sistema tampón:dihidrógenofosfato de potasio/ monohidrógenofosfato de sodio (dodecahidrato)	 0,853	F. Eur.

	0,027	
Conservante/desinfectante (antiséptico) (cloruro de benzalconio)	0,040	F. Eur.
Emulsionante (Peg-40- aceite de ricino etoxilado e hidrogenado	1,200	F. Eur.
Sustancia aromática con transmisión de frío (aromas refrescantes solubles en agua o correspondientes aceites etéreos	0,040	
Agua depurada	92,240	F. Eur.
Viscosidad (20ºC): 1,10-1,22 mPas		

Receta 7 (Indicación para 1.000 g de composición)

Componente	Cantidad/% en peso	Calidad
Cineol	0,600	F. Eur.
Dexpantenol	5,000	F. Eur.
Sistema tampón: dihidrógenofosfato de potasio/ monohidrógenofosfato de sodio (dodecahidrato)	 0,853 0,027	F. Eur.
Conservante/desinfectante (antiséptico) (cloruro de benzalconio)	0,040	F. Eur.
Emulsionante (Peg-40- aceite de ricino etoxilado e hidrogenado	1,200	F. Eur.
Sustancia aromática con transmisión de frío (aromas refrescantes solubles en agua o correspondientes aceites etéreos	0,080	
Agua depurada	92,200	F. Eur.
Viscosidad (20ºC): 1,10-1,22 mPas		

Receta 8 (Indicación para 1.000 g de composición)

Componente	Cantidad/% en peso	Calidad
Cineol	0,600	F. Eur.
Dexpantenol	5,000	F. Eur.
Sistema tampón: dihidrógenofosfato de potasio/ monohidrógenofosfato de sodio (dodecahidrato)	 0,853 0,027	F. Eur.
Conservante/desinfectante (antiséptico) (cloruro de benzalconio)	0,040	F. Eur.
Emulsionante (undecilenamidopropilbetaína)	0,100	F. Eur.
Agua depurada	93,380	F. Eur.
Viscosidad (20ºC): 1,10-1,22 mPas		

Receta 9 (Indicación para 1.000 g de composición)

Componente	Cantidad/% en peso	Calidad
Cineol	0,600	F. Eur.
Dexpantenol	5,000	F. Eur.
Sistema tampón: dihidrógenofosfato de potasio/ monohidrógenofosfato de sodio (dodecahidrato)	 0,853 0,027	F. Eur.
Conservante/desinfectante (antiséptico) (polihexanida)	0,100	F. Eur.
Emulsionante (undecilenamidopropilbetaína)	0,100	F. Eur.
Agua depurada	93,320	F. Eur.
Viscosidad (20ºC): 1,10-1,22 mPas		

Receta 10 (Indicación para 1.000 g de composición)

Componente	Cantidad/% en peso	Calidad
Cineol	0,600	F. Eur.
Dexpantenol	5,000	F. Eur.
Sistema tampón: dihidrógenofosfato de potasio/ monohidrógenofosfato de sodio (dodecahidrato)	 0,853 0,027	F. Eur.
Conservante/desinfectante (antiséptico) (polihexanida)	0,100	F. Eur.
Emulsionante (undecilenamidopropilbetaína)	0,100	F. Eur.
Espesante (poloxámero)	5,000	
Agua depurada	88,320	F. Eur.
Viscosidad (20ºC): 10^3 mPas		

Receta 11 (Indicación para 1.000 g de composición)

Componente	Cantidad/% en peso	Calidad
Cineol	0,600	F. Eur.
Dexpantenol	5,000	F. Eur.
Sistema tampón: dihidrógenofosfato de potasio/ monohidrógenofosfato de sodio (dodecahidrato)	 0,853 0,027	F. Eur.
Emulsionante (undecilenamidopropilbetaína)	0,100	F. Eur.
Vitamina A y C (micelar)	0,1000	F. Eur.
Agua depurada	92,420	F. Eur.
Viscosidad (20ºC): 1,15-1,25 mPas		

Receta 12 (Indicación para 1.000 g de composición)

Componente	Cantidad/% en peso	Calidad
Cineol (liposomas)	0,600	F. Eur.
Dexpantenol	5,000	F. Eur.
Sistema tampón: dihidrógenofosfato de potasio/ monohidrógenofosfato de sodio (dodecahidrato)	 0,853 0,027	F. Eur.
Emulsionante (undecilenamidopropilbetaína)	0,100	F. Eur.
Agua depurada	93,420	F. Eur.
Viscosidad (20ºC): 1,20-1,30 mPas		

Receta 13 (Indicación para 1.000 g de composición)

Componente	Cantidad/% en peso	Calidad
Cineol	0,600	F. Eur.
Dexpantenol	5,000	F. Eur.
Sistema tampón: dihidrógenofosfato de potasio/ monohidrógenofosfato de sodio (dodecahidrato)	 0,853 0,027	F. Eur.
Emulsionante (undecilenamidopropilbetaína)	0,100	F. Eur.
Espesante (hialuronato de sodio)	0,020	F. Eur.
Conservante/desinfectante (antiséptico) (sorbato de potasio)	0,020	F. Eur.
Agua depurada	93,380	F. Eur.
Viscosidad (20ºC): $5 \cdot 10^2$ mPas		

Receta 14 (Indicación para 1.000 g de composición)

Componente	Cantidad/% en peso	Calidad
Cineol	0,600	F. Eur.
Dexpantenol	5,000	F. Eur.
Sistema tampón: dihidrógenofosfato de potasio/ monohidrógenofosfato de sodio (dodecahidrato)	 0,853 0,027	F. Eur.
Emulsionante (undecilenamidopropilbetaína)	0,100	F. Eur.
Espesante (carragenano)	0,400	F. Eur.
Agua depurada	93,020	F. Eur.
Viscosidad (20ºC): 10^3 mPas		

Receta 15 (Indicación para 1.000 g de composición)

Componente	Cantidad/% en peso	Calidad
Cineol	0,600	F. Eur.
Dexpantenol	5,000	F. Eur.
Hidrocloruro de xilometazolina	0,050	F. Eur.
Sistema tampón: dihidrógenofosfato de potasio/ monohidrógenofosfato de sodio (dodecahidrato)	 0,853 0,027	F. Eur.
Conservante/desinfectante (antiséptico) (cloruro de benzalconio)	0,050	F. Eur.
Emulsionante (poloxámero)	1,250	F. Eur.
Espesante (alginato de sodio)	1,500	F. Eur.
Agua depurada	90,670	F. Eur.
Viscosidad (20ºC): $1,5 \cdot 10^3$ mPas		

Receta 16 (Indicación para 1.000 g de composición)

Componente	Cantidad/% en peso	Calidad
Cineol	1,000	F. Eur.
Dexpantenol	5,000	F. Eur.
Hidrocloruro de oximetazolina	0,100	F. Eur.
Sistema tampón: dihidrógenofosfato de potasio/ monohidrógenofosfato de sodio (dodecahidrato)	 0,853 0,027	F. Eur.
Conservante/desinfectante (antiséptico) (cloruro de benzalconio)	0,050	F. Eur.
Emulsionante (poloxámero)	1,250	F. Eur.
Agua depurada	91,720	F. Eur.
Viscosidad (20ºC): 1,25-1,35 mPas		

Receta 17 (Indicación para 1.000 g de composición)

Componente	Cantidad/% en peso	Calidad
Cineol	1,000	F. Eur.
Pantotenato de sodio	5,000	F. Eur.
Hidrocloruro de oximetazolina	0,100	F. Eur.
Sistema tampón: dihidrógenofosfato de potasio/ monohidrógenofosfato de sodio (dodecahidrato)	 0,853 0,027	F. Eur.
Conservante/desinfectante (antiséptico) (cloruro de benzalconio)	0,050	F. Eur.
Emulsionante (poloxámero)	1,250	F. Eur.
Agua depurada	91,720	F. Eur.
Viscosidad (20ºC): 1,25-1,35 mPas		

Receta 18 (Indicación para 1.000 g de composición)

Componente	Cantidad/% en peso	Calidad
Cineol	1,000	F. Eur.
Dexpantenol	5,000	F. Eur.
Hidrocloruro de oximetazolina	0,050	F. Eur.
Sistema tampón: dihidrógenofosfato de potasio/ monohidrógenofosfato de sodio (dodecahidrato)	 0,853 0,027	F. Eur.
Conservante/desinfectante (antiséptico) (cloruro de benzalconio)	0,050	F. Eur.
Emulsionante (poloxámero)	1,250	F. Eur.
Agua depurada	91,770	F. Eur.
Viscosidad (20ºC): 1,25-1,30 mPas		

Receta 19 (Indicación para 1.000 g de composición)

Componente	Cantidad/% en peso	Calidad
Cineol	1,000	F. Eur.
Pantotenato de sodio	5,000	F. Eur.
Hidrocloruro de oximetazolina	0,050	F. Eur.
Sistema tampón: dihidrógenofosfato de potasio/ monohidrógenofosfato de sodio (dodecahidrato)	 0,853 0,027	F. Eur.
Conservante/desinfectante (antiséptico) (cloruro de benzalconio)	0,050	F. Eur.
Emulsionante (poloxámero)	1,250	F. Eur.
Agua depurada	91,770	F. Eur.
Viscosidad (20ºC): 1,30-1,35 mPas		

Receta 20 (Indicación para 1.000 g de composición)

Componente	Cantidad/% en peso	Calidad
Cineol	0,600	F. Eur.
Dexpantenol	5,000	F. Eur.
Hidrocloruro de xilometazolina	0,100	F. Eur.
Sistema tampón: dihidrógenofosfato de potasio/ monohidrógenofosfato de sodio (dodecahidrato)	 0,853 0,027	F. Eur.
Conservante/desinfectante (antiséptico) (cloruro de benzalconio)	0,050	F. Eur.
Emulsionante (poloxámero)	1,250	F. Eur.
Espesante (alginato de sodio)	1,500	
Agua depurada	90,620	F. Eur.
Viscosidad (20ºC): 1,5 10^3 mPas		

Receta 21 (Indicación para 1.000 g de composición)

Componente	Cantidad/% en peso	Calidad
Cineol	0,600	F. Eur.
Dexpantenol	5,000	F. Eur.
Sistema tampón: dihidrógenofosfato de potasio/ monohidrógenofosfato de sodio (dodecahidrato)	 0,008 0,100	F. Eur.
Cloruro de sodio	3,000	F. Eur.
Emulsionante (undecilenamidopropilbetaína)	0,100	F. Eur.
Agua depurada	91,192	F. Eur.
Viscosidad (20ºC): 1,30-1,35 mPas		

Receta 22 (Indicación para 1.000 g de composición)

Componente	Cantidad/% en peso	Calidad
Cineol	0,600	F. Eur.
Dexpantenol	5,000	F. Eur.
Sistema tampón: dihidrógenofosfato de potasio/ monohidrógenofosfato de sodio (dodecahidrato)	 0,008 0,100	F. Eur.
Cloruro de sodio	0,900	F. Eur.
Emulsionante (undecilenamidopropilbetaína)	0,100	F. Eur.
Agua depurada	93,292	F. Eur.
Viscosidad (20ºC): 1,25-1,30 mPas		

Receta 23 (Indicación para 1.000 g de composición)

Componente	Cantidad/% en peso	Calidad
Cineol	0,600	F. Eur.
Dexpantenol	5,000	F. Eur.
Sistema tampón: dihidrógenofosfato de potasio/ monohidrógenofosfato de sodio (dodecahidrato)	 0,008 0,100	F. Eur.
Ectoína	2,000	F. Eur.
Emulsionante (undecilenamidopropilbetaína)	0,100	F. Eur.
Agua depurada	92,192	F. Eur.
Viscosidad (20ºC): 1,35-1,40 mPas		

Receta 24 (Indicación para 1.000 g de composición)

Componente	Cantidad/% en peso	Calidad
Cineol	0,600	F. Eur.
Dexpantenol	5,000	F. Eur.
Sistema tampón: dihidrógenofosfato de potasio/ monohidrógenofosfato de sodio (dodecahidrato)	 0,008 0,100	F. Eur.
Ectoína	2,000	F. Eur.
Emulsionante (undecilenamidopropilbetaína)	0,100	F. Eur.
Hidrocloruro de xilometazolina	0,100	
Agua depurada	92,092	F. Eur.
Viscosidad (20ºC): 1,38-1,40 mPas		

2. Exámenes de estabilidad y otros exámenes

a) Comportamiento de la estabilidad en función del valor del pH

Conforme a la prescripción general anterior se preparan composiciones acuosas según la presente invención respectivamente con 0,600% en peso de 1,8-cineol y 5,000% en peso de dexpantenol (referido respectivamente a la composición.

Con diferentes cantidades de tampón y en caso necesario diferentes sistemas tampón se varía en cada caso el valor del pH de las composiciones y se examina el comportamiento de la estabilidad (almacenamiento en cada caso a 25ºC, a una presión de 1.013,25 mbar [presión atmosférica] y con una humedad relativa del aire de 75%). En el caso de composiciones con un valor del pH fuera del intervalo de 5 a 6,5 se trata composiciones comparativas no conformes a la invención.

Los siguientes datos se refieren a la capacidad de almacenamiento máximo a los diferentes valores del pH indicados (exigencia a la estabilidad: degradación del cineol ≤ 1%, referido al cineol; degradación del dexpantenol ≤ 1%, referido al dexpantenol):

Valor del pH de la composición	Capacidad de almacenamiento
3,0	27 meses
4,0	26 meses
4,5	28,5 meses
5,0	30,5 meses
5,3	> 36 meses
5,5	> 36 meses
5,9	> 36 meses
6,5	30,5 meses
7,5	29,5 meses
8,0	26,5 meses
9,0	23 meses

Tal como muestran los exámenes, la mejor capacidad de almacenamiento se alcanza en un intervalo de valores del pH de 5,0 a 6,5, especialmente 5,3 a 5,9. En estas composiciones se emplea, tal como se ha especificado antes, un sistema tampón de valores del pH en base de fosfato (es decir, sistema tampón dihidrógenofoshato/monohidrógenofosfato, respectivamente un tampón $H_2PO_4^-/HPO_4^{2-}$).

b) Comportamiento de la estabilidad en función de otros componentes

De forma correspondiente a la prescripción preparativa general, antes descrita, se preparan composiciones acuosas ("composiciones A1 a A6") según la presente invención, respectivamente con 0,800% en peso de 1,8-cineol y 4,750% en peso de dexpantenol (referido respectivamente a la composición). Con un sistema tampón del pH en base de fosfato, como anteriormente especificado, se ajusta respectivamente un valor del pH en el intervalo de 5,3 a 5,9 (0,853% en peso de dihidrógenofosfato de potasio y 0,027% en peso de monohidrógenofosfato de sodio-dodecahidrato, referidos respectivamente a la composición).

Una primera composición conforme a la invención ("composición A1") no contiene ningún componente más que los componentes citados anteriormente. Las demás composiciones conformes a la invención ("composiciones A2 a A6") se les añaden otros componentes más (es decir emulsionantes [aceite de ricino hidrogenado polietoxilado] y/o conservantes/desinfectantes [cloruro de benzalconio] y/o espesantes [hialuronato de sodio], y ciertamente tal como se indica a continuación (composición A2: 1,250% en peso de emulsionante; composición A3: 0,050% en peso de conservante/desinfectante; composición A4: 1,250% en peso de emulsionante y 0,050% en peso de conservante/desinfectante; composición A5: 1,500% en peso de espesante; composición A6: 1,250% en peso de emulsionante, 0,050% en peso de conservante/desinfectante y 1,500% en peso de espesante.

El comportamiento de la estabilidad de estas composiciones se examina bajo condiciones definidas (almacenamiento respectivamente a 25ºC, a una presión de 1,013,25 mbar [presión atmosférica] y con una humedad relativa del aire de 75%). Los siguientes datos se refieren a la máxima capacidad de almacenamiento (exigencia a la estabilidad: degradación del cineol ≤ 1%, referido al cineol; degradación del dexpantenol ≤ 1%, referido al dexpantenol):

Composición	Capacidad de almacenamiento
A1	37,5 meses
A2	40,5 meses
A3	39,5 meses
A4	44,5 meses
A5	38,5 meses
A6	45,5 meses

Tal como muestran los exámenes, se obtienen capacidades de almacenamiento particularmente buenas cuando a las composiciones conformes a la invención se añaden, junto a los propios principios activos (cineol y dexpantenol), otros componentes más en base de emulsionantes, conservantes/desinfectantes y/o espesantes.

c) Exámenes en cuanto a los comportamientos de acción antibacterianos y antivirales

Las composiciones conformes a la invención A1 a A6 descritas en el ejemplo de ejecución 2b) anterior se ensayan en cuanto a su comportamiento de acción antibacteriana y antiviral. Se ensaya otra composición más A7, pero no conforme a la invención, correspondiendo la composición A7 no conforme a la invención a la composición A1 conforme a la invención, en la cual el cineol se reemplaza por una correspondiente proporción de agua.

La actividad antibacteriana de las composiciones se prueba en un ensayo de difusión en placa, así como en una serie de ensayos de dilución en 18 cepas bacterianas (entre estas *Staphylococcus aureus, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, Streptococcus pneumoniae, Bacillus sp., Citrobacter sp., Escherichia coli, Klebsiella sp.,*

Salmonella sp., y Vibrio cholera) (obtención de las concentraciones MIC [*Minimal Inhibitory Concentrations*, respectivamente concentraciones de inhibición mínimas]). Las composiciones conformes a la invención A1 a A6 muestran una buena actividad antibacteriana, mostrando la composición A6 la mejor actividad antibacteriana, seguida de las composiciones A4, A3, A2, A5 y A1 (en la secuencia de la actividad antibacteriana); la composición no conforme a la invención A7 esencialmente no muestra ninguna actividad antibacteriana.

La actividad antiviral de las composiciones se prueba frente a IBV (virus de bronchitis infeccioso, IBV cepa Gray) en un ensayo denominado prueba MTT en Vero-E6 (*African green monkey kidney cells* [células renales de mono] (obtención de las concentraciones IC_{50}]. Las composiciones conformes a la invención A1 a A6 muestran una buena actividad antiviral (propiedades anti-IBV), siendo la composición A6 la que mejor actividad antiviral muestra, seguida de las composiciones A4, A3, A2, A5 y A1 (en la secuencia de la actividad antiviral); la composición no conforme a la invención A7 esencialmente no muestra ninguna actividad antiviral.

3. Observaciones de administración y exámenes clínicos

Parte A

Las composiciones conformes a la invención A1 a A6 descritas en el ejemplo de ejecución 2b), así como la composición no conforme a la invención A7 descrita en el anterior ejemplo de ejecución 2c) se ensayan en administraciones clínicas (estudios doble ciego randomizados controlados por placebo).

Respectivamente 12 personas de un colectivo de prueba de 96 pacientes en edades de 18 a 77 años (31 varones, 58 mujeres), respectivamente con rinitis virales agudas (“constipado por enfriamiento”) se tratan durante su enfermedad 5 días con las composiciones A1 a A7, administrándose las composiciones A1 a A7 por vía tópica varias veces al día en forma de espray. Otras 12 personas del colectivo de prueba se tratan con una composición A8 no conforme a la invención, en donde la composición A8 no conforme a la invención no contiene ningún principio activo (control placebo).

Como variables diana (parámetros diana) se documenta la evaluación de la discapacidad de respiración nasal, de la rinorrea (constipado fluido), del enrojecimiento de la mucosa nasal, de la sequedad de la mucosa nasal, de la formación de costras, del transcurso curativo y de la tolerancia.

Todas las composiciones examinadas manifiestan una excelente tolerancia. En relación con la aceleración del transcurso curativo, la composición A6 ofrece el mejor resultado, seguida de las composiciones A4, A3, A2, A5 y A1 (en la secuencia de la eficacia, respectivamente de la aceleración del transcurso curativo); las composiciones A7 y A8 no conformes a la invención no conducen esencialmente a ninguna aceleración del transcurso curativo.

En relación de las demás variables diana (parámetros diana), es decir evaluación de la discapacidad de la respiración nasal, evaluación de la rinorrea (constipado fluido) y evaluación del enrojecimiento de la mucosa nasal, las evaluaciones se indican en forma de los denominados “scores” (valores score) en la siguiente tabla para las diversas composiciones (0 = ninguna expresión, 1 = escasa expresión, 2 = moderada expresión, 3 = fuerte expresión, 4 = expresión muy fuerte); un “score” más elevado indica por lo tanto una actividad más elevada de la enfermedad, respectivamente una peor eficacia.

	Composición							
	A1	A2	A3	A4	A5	A6	A7*	A8*
Discapacidad respiratoria nasal								
Valor base	2,9±0,6	2,9±0,5	2,8±0,6	2,8±0,7	2,9±0,5	2,9±0,4	2,8±0,5	2,9±0,6
3 días	1,9±0,8	1,8±0,6	1,7±0,6	1,6±0,5	1,9±0,6	1,4±0,5	2,5±0,9	2,7±0,9
5 días	1,5±0,8	1,3±0,5	1,1±0,4	1,0±0,4	1,4±0,6	0,8±0,3	2,0±0,8	2,3±1,0
Rinorrea								
Valor base	3,1±0,6	3,0±0,5	2,9±0,7	3,0±0,4	3,2±0,7	3,1±0,6	2,9±0,5	3,0±0,7
3 días	1,7±0,7	1,4±0,5	1,3±0,4	1,2±0,3	1,6±0,5	1,0±0,3	2,6±0,8	2,7±1,0
5 días	1,0±0,6	0,8±0,4	0,7±0,3	0,6±0,3	0,9±0,5	0,4±0,1	2,0±0,9	2,1±1,1
Enrojecimiento de la mucosa nasal								
Valor base	3,0±0,5	3,2±0,7	2,9±0,6	2,9±0,5	3,0±0,4	3,1±0,5	3,0±0,4	3,0±0,4
3 días	1,7±0,8	1,5±0,6	1,4±0,5	1,3±0,4	1,6±0,7	1,1±0,4	2,2±0,7	2,7±1,1
5 días	0,9±0,6	0,8±0,3	0,6±0,2	0,5±0,2	0,9±0,5	0,3±0,1	1,5±0,6	2,2±0,9
5 días	1,3±0,7	1,0±0,4	0,9±0,4	0,7±0,3	1,1±0,5	0,5±0,2	1,6±0,9	2,1±1,0
* no conforme a la invención								

Todas las composiciones A1 a A6 ensayadas según la presente invención, muestran una extraordinaria eficacia en el tratamiento de las rinitis agudas. En relación con la eficacia la composición A6 conforme a la invención manifiesta el mejor resultado, seguida de las composiciones conformes a la invención A4, A3, A2, A5 y A1 (en la secuencia de la eficacia). Las composiciones A7 y A8 no conformes a la invención, por el contrario, no presentan esencialmente ninguna eficacia.

Exámenes clínicos más desarrollados, así como estudios más amplios doble ciego randomizados controlados por placebo confirman, además, una sinergia de la eficacia de los principios activos (es decir, cineol y dexpantenol) de las composiciones conformes a la invención, lo cual en el tratamiento de las rinitis conduce a una mejoría clínica más clara, respectivamente más significativa y, ciertamente, claramente mayor que el alcance de los principios activos individuales.

Parte B

Además, se preparan y ensayan otras dos composiciones que contienen respectivamente un descongestionante:

De forma correspondiente a la prescripción general de preparación anterior, se preparan dos composiciones acuosas (“composiciones A9 y A10”). La composición conforme a la invención A9 contiene 0,650% en peso de 1,8-cineol y 5,250% en peso de dexpantenol, así como también 0,050% en peso de hidrocloruro de xilometazolina como descongestionante, 1,500% en peso de emulsionante y 0,065% en peso de conservante/desinfectante (respectivamente en relación con la composición), ajustándose un valor del pH de aproximadamente 5,5 con un sistema tampón específico del valor del pH en base de fosfato (0,853% en peso de dihidrógenofosfato de potasio y 0,027% en peso de monohidrógenofosfato de sodio-dodecahidrato, respectivamente referidos a la composición). La composición A10 no conforme a la invención corresponde a la composición A9, pero con la discrepancia de que por un lado la parte de cineol se ha reemplazado totalmente por agua (es decir, la composición no conforme a la invención A10 no contiene 1,8-cineol) y por otro, la parte de hidrocloruro de xilometazolina se ha duplicado (es decir, la parte de hidrocloruro de xilometazolina es 0,100% en peso referido a la composición).

Las composiciones A9 y A10 se ensayan en administraciones clínicas (estudios doble ciego randomizados controlados por placebo): respectivamente 11 personas de prueba de un colectivo de 22 pacientes en edades de 19 a 79 años (10 varones, 12 mujeres) respectivamente con rinitis virales agudas (“constipado por enfrimiento”) se tratan durante su enfermedad 5 días con las composiciones A9 y A10, administrándose varias veces al día las composiciones por vía tópica en forma de espray. Como variables diana (parámetros diana) se documenta la evaluación de la discapacidad de respiración nasal, de la rinorrea (constipado fluido), del enrojecimiento de la mucosa nasal, de la sequedad de la mucosa nasal, de la formación de costras, del transcurso curativo y de la tolerancia.

En relación de las variables diana (parámetros diana) de la discapacidad de respiración nasal, que indica el efecto descongestivo, en la composición A9 conforme a la invención se alcanzan al cabo de 3 días, respectivamente 5 días, valores “score” de (1,0 ± 0,3) respectivamente (0,5 ± 0,2), mientras que en el caso de la composición A10 no conforme a la invención, a pesar de la doble cantidad de descongesionante los valores “score” al cabo de 3 respectivamente 5 días son (1,2 ± 0,4) respectivamente (0,7 ± 0,3) (valor de base: 3,0 ± 0,4).

Esto pone de manifiesto que la presencia de cineol provoca sorprendentemente una interacción sinérgica con el descongestionante, de manera que el efecto del descongesionante se incrementa significativamente. De esta manera se puede reducir la cantidad de descongestionante al mismo tiempo que se incrementa la eficacia, lo cual conduce a una significante mejora del perfil de las reacciones secundarias.

REIVINDICACIONES

1. Composición que contiene cineol,

en donde la composición en combinación y, en cada caso, en cantidades eficaces, especialmente en cantidades farmacéuticamente eficaces contiene:

(a) 1,8-cineol, en donde el cineol se encuentra como sustancia pura, presentando el cineol una pureza de al menos 95% en peso referida al cineol y en donde el cineol está exento de otros terpenos, y en donde la composición contiene el componente (a), referido a la composición, en cantidades relativas en el intervalo de 0,001 a 10% en peso;

y

(b)

(b1) pantotenol, preferiblemente dexpantenol (D-pantotenol) o sus ésteres fisiológicamente inocuos y/o

(b2) ácido pantoténico o sus sales fisiológicamente inocuas, en donde la composición contiene el componente (b), referido a la composición, en cantidades relativas en el intervalo de 0,01 a 10% en peso;

presentando la composición un valor del pH en el intervalo de 5,0 a 6,5.

2. Composición según la reivindicación 1

en donde el cineol presenta una pureza de al menos 96% en peso, preferiblemente al menos 97% en peso, de modo particularmente preferido al menos 98%, muy particularmente preferido al menos 99% en peso, aún más preferido al menos 99,5%, referido al cineol; y/o

en donde la composición contiene el componente (a), referido a la composición, en en el intervalo de 0,002 a 5% en peso, preferiblemente 0,01 a 3% en peso, preferiblemente 0,05 a 3% en peso, particularmente preferido 0,1 a 2,5% en peso, muy particularmente preferido 0,2 a 2% en peso, aún más preferido 0,3 a 1% en peso, al máximo preferido 0,4 a 0,8% en peso.

3. Composición según la reivindicación 1 o 2,

en donde la composición contiene como componente (b) pantotenol, preferiblemente dexpantenol (D-pantotenol) o sus ésteres fisiológicamente inocuos, preferiblemente pantotenol, preferiblemente en forma de dexpantenol (D-pantotenol); y/o

en donde la invención contiene el componente (b), referido a la composición, en cantidades relativas en el intervalo de 0,1 a 8% en peso, preferiblemente 0,5 a 7% en peso, preferido 1 a 6,5% en peso, particularmente preferido 2 a 6% en peso, muy particularmente preferido 4 a 6% en peso, aún más preferido 4,5 a 5,5% en peso; y/o

en donde la composición contiene los componentes (a) y (b) en una relación cuantitativa de componente (a) a componente (b) en el intervalo de 1:1 a 1:500, especialmente 1:1,25 a 1:100, preferiblemente 1:1,5 a 1: 75, preferido 1:2 a 1:50, de modo particularmente preferido 1:2,5 a 1:25, muy particularmente preferido 1:2,75 a 1:20, aún más preferido 1:3 a 1:10.

4. Composición según una de las reivindicaciones anteriores,

en donde la composición contiene, además, como componente (c) al menos un emulsionante;

especialmente en donde la composición contiene el componente (c) y/o el emulsionante, referido a la composición, en cantidades relativas en el intervalo de 0,0001 a 10% en peso, especialmente 0,001 a 5% en peso, preferiblemente 0,005 a 4% en peso, preferido 0,01 a 3% en peso, de modo particularmente preferido 0,05 a 2,5% en peso, muy particularmente preferido 0,1 a 2% en peso, aún más preferido 0,2 a 1,8% en peso, máximo preferido 0,5 a 1,5% en peso; y/o

especialmente en donde el componente (c) y/o el emulsionante se seleccionan del grupo de (i) ácidos grasos, sales de ácidos grasos, amidas de ácidos grasos y ésteres de ácidos grasos, especialmente ésteres de ácidos grasos, (ii) eventualmente de aceites de ricino (aceites de castor) (poli)etoxilados y/o hidrogenados (es decir, parcial o totalmente hidrogenados), (iii) ácidos carboxílicos orgánicos y sus sales y ésteres, especialmente ácido cítrico y sus sales (citratos), (iv) betaínas orgánicas, (v) compuestos de amonio orgánicos, (vi) tensioactivos iónicos o no iónicos fisiológicamente inocuos, (vii) fosfolípidos, especialmente fosfatidilcolinas y lecitinas, (viii) poloxámeros (copolímeros de bloque de óxido de etileno/óxido de propileno, (ix) ésteres de alcoholes polivalentes (polialcoholes), especialmente esteres de glicerina, (x) glicoles, especialmente polialquilenglicoles, preferiblemente polietilenglicoles y sus (poli)éteres y (poli)ésteres, así como combinaciones de dos o más

compuestos de los anteriormente citados, preferiblemente de grupo de (i) ácidos grasos, sales de ácidos grasos, amidas de ácidos grasos y ésteres de ácidos grasos, especialmente ésteres de ácidos grasos e (ii) aceites de ricino eventualmente (poli)etoxilados y/o hidrogenados, así como sus combinaciones.

5. Composición según una de las reivindicaciones anteriores,

en donde la composición contiene, además, como componente (d) al menos un sistema tampón químico, especialmente en forma de sal(es) tampón;

especialmente en donde la composición contiene el componente (d) y/o el sistema tampón químico, referido a la composición y calculado como suma de todos los componentes del sistema tampón químico, en cantidades relativas en el intervalo de 0,001 a 4% en peso, especialmente 0,01 a 3% en peso, preferiblemente 0,05 a 2% en peso, preferido 0,1 a 1,5% en peso, particularmente preferido 0,2 a 1% en peso; y/o

especialmente en donde el componente (d) y/o el sistema tampón químico sirve para el ajuste y/o el mantenimiento constante del valor del pH de la composición; y/o

especialmente en donde el componente (d) y/o el sistema tampón químico se presenta como un sistema tampón dihidrógenofosfato/monohidrógenofosfato ("sistema tampón $H_2PO_4^-/HPO_4^{2-}$)" respectivamente "(sistema) tampón fosfato), especialmente como un sistema tampón alcalidihidrógenofosfato/alcalimonohidrógenofosfato, preferiblemente en una relación molar dihidrógenofosfato/monohidrógenofosfato superior a 5:1, especialmente en el intervalo de 5:1 a 110:1, particularmente preferido en el intervalo de 6:1 a 105:1, muy particularmente preferido en el intervalo de 7:1 a 200:1, aún más preferido en el intervalo de 7:1 a 100:1.

6. Composición según una de las reivindicaciones anteriores,

en donde la composición presenta un valor del pH en el intervalo de 5,0 a 6,2, preferiblemente en el intervalo de 5,0 a 6,0, aún más preferiblemente en el intervalo de de 5,1 a 6,0, muy particularmente preferido en el intervalo de 5,2 a 5,9, máximo preferido en el intervalo de 5,3 a 5,9, y/o en donde el valor del pH de la composición conforme a la invención se ajusta y/o se mantiene constante en el intervalo de 4,5 a 8,0, especialmente en el intervalo de 5,0 a 6,5, preferiblemente en el intervalo de 5,0 a 6,2, preferido en el intervalo de 5,0 a 6,0, aún más preferiblemente en el intervalo de 5,1 a 6,0, muy particularmente preferido en el intervalo de 5,2 a 5,9, máximo preferido en el intervalo de 5,3 a 5,9, preferiblemente mediante un sistema tampón químico.

7. Composición según una de las reivindicaciones anteriores,

en donde la composición contiene, además, como componente (e) al menos un conservante y/o desinfectante (antiséptico);

especialmente en donde la composición contiene el componente (e) y/o el conservante y/o desinfectante (antiséptico) referido a la composición, en cantidades relativas en el intervalo de 0,001 a 10% en peso, especialmente 0,005 a 5% en peso, preferiblemente 0,01 a 2% en peso, preferido 0,01 a 1% en peso, particularmente preferido 0,01 a 0,5% en peso, aún más preferido 0,02 a 0,1% en peso; y/o

especialmente, en donde el conservante y/o desinfectante se selecciona del grupo de (i) cloruros de alquilbencildimetilamonio, especialmente cloruros de C_8-C_{18}-alquilbencildimetilamonio, y mezclas de diferentes cloruros de alquilbencildimetilamonio, preferiblemente cloruro de benzalconio, (ii) polihexanida, (iii) ácido sórbico y sus sales (sorbatos), especialmente sorbato de potasio, (iv) clorohexidina, (v) ésteres del ácido para-hidroxibenzoico y mezclas de diferentes ésteres del ácido para-hidroxibenzoico, preferiblemente ésteres Nipa, así como combinaciones de dos o más de los compuestos antes citados, preferiblemente de los del grupo de (i) cloruros de alquilbencildimetilamonio, especialmente cloruros de C_8-C_{18}-alquilbencildimetilamonio, y mezclas de diferentes cloruros de alquilbencildimetilamonio, preferiblemente cloruro de benzalconio, (ii) polihexanida, (iii) ácido sórbico y sus sales (sorbatos), especialmente sorbato de potasio, así como combinaciones de dos o más de los compuestos antes citados, de modo particularmente preferido del grupo de cloruro de benzalconio, polihexanida y sorbatos, así como sus combinaciones.

8. Composición según una de las reivindicaciones anteriores,

en donde la composición contiene, además, como componente (f) al menos un espesante;

especialmente en donde la composición contiene el componente (f) y/o el espesante, referido a la composición, en cantidades relativas en el intervalo de 0,0001 a 10% en peso, especialmente 0,001 a 8% en peso, preferiblemente 0,005 a 5% en peso, preferido 0,01 a 3% en peso, particularmente preferido 0,05 a 2% en peso, aún más preferido 0,1 a 1% en peso; y/o

especialmente, en donde el compuesto (f) y/o el espesante se seleccione del grupo de (i) preferiblemente glucosaminoglucanos ácidos o sus sales o derivados fisiológicamente inocuos, especialmente ácidos hialurónicos o sus sales fisiológicamente inocuas (hialuronatos), (ii) polisacáridos e hidrocoloides, especialmente

carragenanos, (iii) celulosas y derivados de celulosa, especialmente ésteres de celulosa y éteres de celulosa, (iv) ácidos algínicos y sus sales (alginatos), (v) ácidos poli(meta)acrílicos y poli(meta)acrilatos, (vi) polialquilenglicoles, especialmente polietilenglicoles, (vii) xantanos así como combinaciones de dos o más de los compuestos antes citados, preferiblemente del grupo de ácidos hialurónicos o sus sales fisiológicamente inocuas (hialuronatos), carragenanos, así como sus combinaciones.

9. Composición según una de las reivindicaciones anteriores,

en donde la composición contiene, además, como componente (g) al menos una ectoína o derivado de ectoína, especialmente una hidroxiectoína, especialmente en cantidades relativas en el intervalo de 0,0001 a 10% en peso, especialmente 0,001 a 5% en peso, preferiblemente 0,01 a 2%, referida a la composición; y/o

en donde la composición contiene, además, como componente (h) al menos un alfa-simpaticomimético basado preferiblemente en imidazolina, o sus sales fisiológicamente inocuas;

especialmente en donde el alfa-simpaticomimético preferiblemente basado en imidazolina se selecciona de xilometazolina u oximetazolina, especialmente en forma de sus sales fisiológicamente inocuas, de modo particularmente preferido en forma de sus sales hidrocloruros, y particularmente es preferido el hidrocloruro de xilometazolina; y/o

especialmente en donde la composición contiene el alfa-simpaticomimético preferiblemente basado en imidazolina, referido a la composición, en cantidades relativas en el intervalo de 0,001 a 2% en peso, especialmente 0,005 a 1,5% en peso, preferiblemente 0,01 a 1,2% en peso, preferido 0,02 a 1,0% en peso, particularmente preferido 0,03 a 0,5% en peso, muy particularmente preferido 0,04 a 0,2% en peso; y/o

en donde la composición contiene, además, cloruro de sodio, especialmente en cantidades relativas en el intervalo de 0,001 a 5% en peso, especialmente 0,01 a 2% en peso, preferiblemente 0,1 a 1% en peso referido a la composición.

10. Composición según una de las reivindicaciones anteriores,

en donde la composición en combinación y en cada caso en cantidades eficaces, especialmente farmacéuticamente eficaces contiene:

(a) cineol, preferiblemente 1,8-cineol, en cantidades relativas en el intervalo de 0,001 a 10% en peso, especialmente 0,002 a 5% en peso, preferiblemente 0,01 a 3% en peso, preferido 0,05 a 3% en peso, particularmente preferido 0,1 a 2,5% en peso, muy particularmente preferido 0,2 a 2% en peso, aún más preferido 0,3 a 1% en peso, al máximo preferido 0,4 a 0,8% en peso;

(b) pantotenol, preferiblemente dexpantenol (D-pantotenol) o sus ésteres fisiológicamente inocuos, en cantidades relativas en el intervalo de 0,01 a 10% en peso, especialmente 0,1 a 8% en peso, preferiblemente 0,5 a 7% en peso, preferido 1 a 6,5% en peso, particularmente preferido 2 a 6% en peso, muy particularmente preferido 4 a 6% en peso, aún más preferido 4,5 a 5,5% en peso;

(c) eventualmente al menos un emulsionante, especialmente en cantidades relativas en el intervalo de 0,0001 a 5% en peso, especialmente 0,001 a 2,5% en peso, preferiblemente 0,005 a 2% en peso, preferido 0,01 a 1,5% en peso, de modo particularmente preferido 0,01 a 1% en peso, muy particularmente preferido 0,01 a 0,5% en peso, aún más preferido 0,02 a 0,08% en peso;

(d) eventualmente al menos un sistema tampón químico, especialmente en forma de sal(es) tampón, especialmente en cantidades relativas, calculado como suma de todos los componentes del sistema tampón químico, en el intervalo de 0,001 a 4% en peso, especialmente 0,01 a 3% en peso, preferiblemente 0,05 a 2% en peso, preferido 0,1 a 1,5% en peso, particularmente preferido 0,2 a 1% en peso;

(e) eventualmente al menos un conservante y/o desinfectante (antiséptico) especialmente en cantidades relativas en el intervalo de 0,001 a 10% en peso, especialmente 0,005 a 5% en peso, preferiblemente 0,01 a 2% en peso, preferido 0,01 a 1% en peso, particularmente preferido 0,01 a 0,5% en peso, aún más preferido 0,02 a 0,1% en peso;

(f) eventualmente al menos un espesante, especialmente en cantidades relativas en el intervalo de 0,0001 a 10% en peso, especialmente 0,001 a 8% en peso, preferiblemente 0,005 a 5% en peso, preferido 0,01 a 3% en peso, particularmente preferido 0,05 a 2% en peso, aún más preferido 0,1 a 1% en peso;

(g) eventualmente al menos una ectoína o derivado de ectoína, especialmente una hidroxiectoína, especialmente en cantidades relativas en el intervalo de 0,0001 a 10% en peso, especialmente 0,001 a 5% en peso, preferiblemente 0,01 a 2% en peso;

(h) eventualmente al menos un alfa-simpaticomimético preferiblemente basado en imidazolina o sus sales fisiológicamente inocuas, especialmente en cantidades relativas en el intervalo de 0,001 a 2% en peso, especialmente 0,005 a 1,5% en peso, preferiblemente 0,01 a 1,2% en peso, preferido 0,02 a 1,0% en peso, particularmente preferido 0,03 a 0,5% en peso, máximo preferido 0,04 a 0,2% en peso;

(i) cloruro de sodio, especialmente en cantidades relativas en el intervalo de 0,001 a 5% en peso, especialmente 0,01 a 2% en peso, preferiblemente 0,1 a 1% en peso;

en donde todos los datos cuantitativos relativos anteriormente citados se refirieren a la composición.

11. Composición según una de las reivindicaciones anteriores,

en donde la composición se presenta como composición acuosa y/o en donde la composición está basada en agua y/o se presenta formulada de forma acuosa, especialmente en forma de una solución o solubilización acuosa.

12. Composición según una de las reivindicaciones anteriores,

en donde la composición, a una temperatura de 20ºC en ausencia de un espesante presenta una viscosidad dinámica en el intervalo de 1,001 a 2 mPas, especialmente 1,01 a 1,9 mPas, preferiblemente 1,05 a 1,8 mPas, particularmente preferido 1,1 a 1,5 mPas pudiéndose determinar la viscosidad dinámica especialmente conforme al método según F. Eur. [Farmacopea Europea], 7ª edición, tomo básico 2011, sección 2.2.9. Viscosímetro capilar; o también

en donde la composición, a una temperatura de 20ºC en presencia de un espesante presenta una viscosidad dinámica de al menos 1,5 mPas, especialmente en el intervalo de 1,5 a 10^5 mPas, preferiblemente 1,6 a 10^4 mPas, particularmente preferido 1,7 a 10^3 mPas, aún más preferido 2 a 100 mPas (determinada especialmente conforme al método según F. Eur. [Farmacopea Europea], 7ª edición, tomo básico 2011, sección 2.2.9. Viscosímetro capilar]).

13. Composición según una de las reivindicaciones anteriores,

en donde la composición comprende al menos otro componente, especialmente coadyuvante y/o aditivo, seleccionado especialmente del grupo de coadyuvantes de elaboración, estabilizantes, emulsionantes, antioxidantes, conservantes de la humedad, espesantes, antisépticos, colorantes, sustancias aromáticas, sustancias olorosas, aromas, extensores, aglutinantes, reticulantes, vitaminas, elementos traza, sustancias minerales, micronutrientes y/o aceites etéricos, así como sus combinaciones.

14. Composición según una de las reivindicaciones anteriores,

para su utilización en el tratamiento tópico profiláctico y/o curativo de rinitis aguda; o

para su utilización en el tratamiento tópico profiláctico y/o curativo de las rinitis de todo tipo, especialmente *rinitis aguda, rinitis alérgica, rinitis atrófica, rinitis hiperplásica* o *hipertrófica, rinitis mutilante, rinitis nerviosa* o *vasomotora,* rinitis condicionada al medio ambiente o *rinitis pseudomembranosa,* preferiblemente *rinitis aguda*.

15. Dispositivo de aplicación, especialmente para la administración tópica, especialmente nasal, preferiblemente intranasal, preferiblemente en forma de un recipiente con dispositivo de goteo o de pulverización, que contiene la composición según una de las reivindicaciones anteriores.