

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 561 380**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/00** (2006.01)  
**A61K 31/00** (2006.01)  
**A61K 31/164** (2006.01)  
**A61K 31/4174** (2006.01)  
**A61K 31/505** (2006.01)  
**A61K 31/728** (2006.01)  
**A61P 11/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.04.2013 E 13727040 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.12.2015 EP 2822537**

54 Título: **Agente terapéutico de combinación para el tratamiento de rinitis**

30 Prioridad:

**14.05.2012 DE 102012009495**  
**15.05.2012 DE 102012011447**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**25.02.2016**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**GREVE, HARALD**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**ES 2 561 380 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Agente terapéutico de combinación para el tratamiento de rinitis

5 La presente invención se refiere al ámbito del tratamiento de rinitis.

La presente invención se refiere a un agente terapéutico de combinación en forma de una composición farmacéutica para el uso en el tratamiento tópico nasal, con preferencia intranasal, de rinitis con el fin de la reducción de la reabsorción sistémica de alfa-simpaticomiméticos a base de imidazolina.

10 Por una rinitis (en ocasiones denominada de forma sinónima también catarro nasal, constipado o coriza) se entiende, en el marco de la presente invención, en particular una inflamación aguda o crónica de las mucosas nasales, pudiendo tener la rinitis en particular un origen infeccioso, alérgico o pseudoalérgico. Una rinitis aparece con la mayor frecuencia en el marco de las denominadas afecciones de tipo resfriado o infecciones gripales.

15 Además de una diferenciación de rinitis aguda por un lado y rinitis crónica por otro lado, se diferencian también distintas formas de rinitis, por ejemplo, rinitis aguda, rinitis atrófica, rinitis alérgica, rinitis hipertrófica, rinitis medicamentosa, rinitis pseudomembranosa, rinitis seca y rinitis vasomotora.

20 En el caso de la denominada rinitis aguda (*Rhinitis acuta*), es decir, el constipado común, por norma general se trata de una infección generalmente inocua de las mucosas nasales y, por tanto, de una rinitis infecciosa que se puede desencadenar por una pluralidad de virus (en particular rinovirus y/o adenovirus); la característica principal de una rinitis aguda es una denominada nariz con secreciones y un taponamiento de la nariz por la hinchazón de las mucosas nasales.

25 En total, son conocidos más de 200 "virus de constipado" como posibles desencadenantes de una rinitis vírica, tal como puede aparecer habitualmente en el marco de un resfriado común. En el marco de un resfriado que, en general, comienza con una rinitis, no obstante, en general desaparece la rinitis aguda. Sin embargo, ocasionalmente se puede producir también una cronificación que, con frecuencia, va asociada a un aumento del volumen de las mucosas, entre otras, en la zona de los cornetes nasales con obstaculización de la respiración nasal.

30 Para particularidades más detalladas en relación con el término de la rinitis se puede hacer referencia, en particular, a Pschyrembel, Medizinisches Wörterbuch, 257ª edición, páginas 1331/1332, en particular las palabras clave: "rinitis", "rinitis alérgica", "rinitis atrófica", "rinitis hiperplásica", "rinitis pseudomembranosa", "rinitis seca" y "rinitis vasomotora".

35 Ya que, por tanto, hay una pluralidad de distintos tipos de virus que pueden desencadenar una rinitis y existe una pluralidad de causas para la aparición de una rinitis, en general las rinitis, en particular las rinitis agudas, no se pueden tratar en cuanto a la causa, sino solo sintomáticamente, con preferencia por vía tópica, la mayoría de las veces con aplicación de simpaticomiméticos (denominados de manera sinónima también como los denominados "agentes de deshinchazón" o "descongestionantes"), preferentemente alfa-simpaticomiméticos, tales como xilometazolina y oximetazolina y sus sales fisiológicamente compatibles.

40 Los simpaticomiméticos conducen, a causa de sus propiedades vasoconstrictoras después de la aplicación local o tópica en la nariz, a una descongestión de la mucosa nasal y una perfusión reducida de los vasos nasales. Habitualmente, los simpaticomiméticos actúan mediante la unión directa o indirecta a los receptores adrenérgicos, en particular los receptores alfa-adrenérgicos. En el caso de los simpaticomiméticos a base de derivados de imidazolina, en particular xilo- u oximetazolina, se trata de simpaticomiméticos de acción directa que causan una contracción de la musculatura lisa. En total existen numerosos productos en el mercado que contienen simpaticomiméticos, en particular xilo- u oximetazolina o sus sales fisiológicamente compatibles, en particular sus clorhidratos, como principio activo descongestionante para el tratamiento de rinitis (por ejemplo Olynth<sup>®</sup>, Nasenspray-ratiopharm<sup>®</sup>, Nasivin<sup>®</sup> etc.).

45 En el caso del empleo de simpaticomiméticos del tipo que se han mencionado anteriormente es problemático, aparte de un secado y una hinchazón de las mucosas, no obstante, también su reabsorción sistémica en el cuerpo (y esto a pesar de una administración puramente tópica o local) como consecuencia de un paso a través de las mucosas. Esto puede conducir a efectos secundarios graves, ya que el efecto vasoconstrictor no se limita exclusivamente a los vasos nasales. De este modo, en el caso de la reabsorción sistémica excesiva de los simpaticomiméticos en el cuerpo se pueden producir dolores de cabeza, insomnio, fatiga, alteraciones visuales y reacciones alérgicas.

50 Además, una reabsorción sistémica excesiva de simpaticomiméticos, en particular de xilo- u oximetazolina, debido a los estrechamientos de los vasos causados como consecuencia de esto, puede tener una influencia importante sobre el sistema cardiovascular, ya que se tiene que compensar el torrente sanguíneo reducido: entre otras cosas se puede producir un aumento general de la presión sanguínea así como una taquicardia. También es desventajoso que los simpaticomiméticos lleguen mediante propagación sistémica a los acros, es decir partes del cuerpo muy alejadas del tronco, y por tanto, menos profundas, tales como dedos de las manos, dedos de los pies, barbilla y manos y causen allí un estrechamiento de los vasos en las regiones corporales ya naturalmente menos profundas.

Como consecuencia, los simpaticomiméticos del tipo que se ha mencionado anteriormente se deben administrar incluso por vía tópica solo en dosis extremadamente reducidas para descartar una reabsorción sistémica en cantidades significativas, ya que, tal como se ha expuesto anteriormente, incluso con la administración tópica o intranasal de los simpaticomiméticos se produce siempre una cierta reabsorción sistémica como consecuencia del paso a través de las mucosas nasales. Como consecuencia de esto no se pueden administrar siempre las cantidades necesarias para un efecto terapéutico óptimo.

La publicación de Internet de acuerdo con *Open Drug Data Base / Medikamente / Fachinformationen* (<http://ch.oddb.org/de/gcc/fachinfo/reg/56839>) se refiere al producto del mercado "Nasic®", que se debe al propio solicitante, que se debe emplear para descongestionar la mucosa nasal en el caso de constipado con secreciones que aparece por ataques (*rinitis vasomotora*) y para el tratamiento del impedimento de la respiración nasal después de intervenciones quirúrgicas en la nariz. Esta composición se basa a este respecto, en xilometazolina por un lado y dexpanthenol por otro.

El documento WO 2010/015253 A1 se refiere a una composición, en particular para el tratamiento profiláctico o curativo de mucosa nasal seca o de rinitis, debiendo contener esta composición, en combinación y en cantidades en cada caso farmacéuticamente eficaces, por un lado, ectoína o al menos un derivado de ectoína y, por otro lado, pantotenol o al menos un derivado de pantotenol o ácido pantoténico así como sus sales fisiológicamente aceptables. Además, la composición puede contener también un simpaticomimético.

Además, el documento WO 03/049747 A1 se refiere a una composición farmacéutica que comprende pantotenol o ácido pantoténico y ácido hialurónico o hialuronato así como, dado el caso, coadyuvantes farmacéuticos adicionales.

Además, el documento EP 0 773 022 A2, que se debe al propio solicitante, se refiere a una preparación farmacéutica para el tratamiento de rinitis agudas, que en combinación y en concentración fisiológica contiene, por un lado, un simpaticomimético adecuado para la aplicación tópica con estructura de 2-imidazolina así como, por otro lado, pantotenol o ácido pantoténico.

En lo referente finalmente al documento DE 20 2012 022 792 U1 que, del mismo modo, se debe al propio solicitante, publicado posteriormente y que, como consecuencia de la reivindicación de prioridad eficaz no representa estado de la técnica, este documento se refiere a una composición farmacéutica para la administración nasal tópica para el tratamiento de rinitis, estando aumentada la estabilidad de la composición mediante el uso de sistemas de tampón especiales y el ajuste de un valor de pH especial.

El problema en el que se basa la presente invención, por lo tanto, consiste en la facilitación de una composición adecuada para la administración tópica, en particular nasal, con preferencia intranasal, en particular para el tratamiento de rinitis, en particular una composición farmacéutica que evite al menos sustancialmente las desventajas que se han expuesto anteriormente del estado de la técnica, o que al menos las atenúe, en particular que cause una menor reabsorción sistémica de simpaticomiméticos, en particular de oxi- o xilometazolina con aplicación tópica o local.

Para resolver el problema que se ha expuesto anteriormente, la presente invención, de acuerdo con un primer aspecto de la presente invención, propone un agente terapéutico de combinación en forma de una composición farmacéutica para el uso en el tratamiento nasal tópico de rinitis con el fin de la reducción de la reabsorción sistémica de alfa-simpaticomiméticos a base de imidazolina de acuerdo con la reivindicación 1; son objeto de las reivindicaciones dependientes a este respecto en particular configuraciones ventajosas del agente terapéutico de combinación de acuerdo con la invención.

Además, la presente invención, de acuerdo con un segundo aspecto de la presente invención, se refiere a pantotenol para el uso en el tratamiento profiláctico o curativo de rinitis de acuerdo con la reivindicación independiente a este respecto.

En el caso de las siguientes explicaciones es evidente que las configuraciones, formas de realización, ventajas y similares, que a continuación se exponen con los fines de evitar repeticiones solo en relación con un aspecto de la invención, naturalmente se aplican de forma correspondiente también en relación con los restantes aspectos de la invención, sin que esto requiera una mención expresa.

En todas las indicaciones relativas o porcentuales relacionadas con el peso mencionadas a continuación, en particular, indicaciones de cantidades, además se tiene que tener en cuenta que las mismas se deben elegir en el marco de la presente invención por el experto en la materia de tal manera que en la suma, incluyendo todos los componentes o ingredientes, en particular como se define a continuación, siempre se complementen o sumen hasta dar el 100 % o el 100 % en peso; no obstante, esto es evidente para el experto en la materia.

Además se aplica que el experto en la materia, en relación con la aplicación o debido a casos individuales, se puede apartar de las indicaciones indicadas a continuación de peso, cantidades e intervalos sin apartarse del alcance de la presente invención.

Además, se aplica que todas las indicaciones de valores o parámetros mencionadas a continuación o similares fundamentalmente se pueden establecer o determinar con procedimientos de determinación normalizados o estandarizados o indicados de forma explícita o, en otro caso, con métodos de determinación o medición en sí habituales para el experto en este campo.

5

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

Por tanto, el objeto de la presente invención es, de acuerdo con un **primer** aspecto de la presente invención, un agente terapéutico de combinación en forma de una composición farmacéutica para el uso en el tratamiento nasal tópico de rinitis con el fin de la reducción de la reabsorción sistémica de alfa-simpaticomiméticos a base de imidazolina, conteniendo la composición farmacéutica, en combinación y en cada caso en cantidades farmacéuticamente eficaces

15

(a)

(a1) pantotenol (dexpantenol) o sus ésteres fisiológicamente aceptables y/o  
(a2) ácido pantoténico o sus sales fisiológicamente aceptables; y

(b) al menos un alfa-simpaticomimético a base de imidazolina o su sal fisiológicamente aceptable.

20

En otras palabras, el objeto de la presente invención es el uso de (a) (a1) pantotenol (dexpantenol) o sus ésteres fisiológicamente aceptables o (a2) de ácido pantoténico o sus sales fisiológicamente aceptables para la reducción de la reabsorción sistémica de un alfa-simpaticomimético a base de imidazolina en la administración nasal tópica, con preferencia intranasal, de un fármaco que contiene al menos un alfa-simpaticomimético a base de imidazolina durante el tratamiento de rinitis o en la preparación de un fármaco para el tratamiento de rinitis, administrándose el (a) (a1) pantotenol (dexpantenol) o sus ésteres fisiológicamente aceptables y/o el (a2) ácido pantoténico o sus sales fisiológicamente aceptables juntos y/o en combinación con (b) el alfa-simpaticomimético a base de imidazolina o sus sales fisiológicamente aceptables.

25

30

De acuerdo con la invención, por tanto, está previsto que (a) (a1) el pantotenol (dexpantenol) o sus ésteres fisiológicamente aceptables y/o el (a2) ácido pantoténico o sus sales fisiológicamente aceptables esté preparado para la administración junto con y/o en combinación con (b) el alfa-simpaticomimético a base de imidazolina o sus sales fisiológicamente aceptables.

35

En el marco de la presente invención, fue completamente sorprendente que mediante el empleo adicional de pantotenol (dexpantenol) y/o ácido pantoténico se pueda reducir significativamente la reabsorción sistémica de simpaticomiméticos, en particular simpaticomiméticos a base de imidazolina, en el torrente sanguíneo con la administración tópica, en particular nasal, con preferencia intranasal, en el marco del tratamiento de rinitis. Además fue sorprendente que el simpaticomimético en la eficacia tópica, es decir, en relación con su efecto vasoconstrictor o descongestionante en la mucosa nasal, incluso con el empleo de las cantidades previstas de acuerdo con la invención y relativamente grandes de pantotenol o ácido pantoténico, sin embargo, no se ve alterado. Hasta ahora únicamente se sabía que el pantotenol o ácido pantoténico en el caso de la administración conjunta nasal o intranasal con simpaticomiméticos, en particular simpaticomiméticos a base de imidazolina, contrarresta únicamente un secado de las mucosas nasales que aparece como consecuencia de la administración de simpaticomiméticos.

40

45

En otras palabras, en el marco de la presente invención se emplea pantotenol o ácido pantoténico en un uso completamente novedoso, en concreto para reducir una reabsorción sistémica indeseada de simpaticomiméticos, en particular de simpaticomiméticos a base de imidazolina, en el caso de su aplicación tópica o local (por ejemplo intranasal) en el torrente sanguíneo en un grado significativo, presuponiendo una optimización de este tipo relaciones de cantidades novedosas ajustadas entre sí de los componentes empleados y basándose en un nuevo enfoque con una forma de acción novedosa.

50

55

De hecho, tal como ha hallado el solicitante sorprendentemente en el marco de estudios clínicos, el uso conjunto de pantotenol o ácido pantoténico junto con simpaticomiméticos, tales como por ejemplo, xilometazolina y/u oximetazolina o sus sales, en el caso de la administración local o tópica (en particular intranasal) de los simpaticomiméticos conduce a un impedimento o una reducción significativa de la reabsorción sistémica de los simpaticomiméticos administrados que, de lo contrario, siempre se observa como consecuencia del paso a través de las mucosas nasales; mediante el ajuste especial de las relaciones de cantidades se puede, por tanto, evitar de forma eficaz o al menos limitar una reabsorción sistémica del simpaticomimético administrado por vía tópica.

60

La ventaja de una reabsorción sistémica reducida de los simpaticomiméticos radica en particular en que un efecto vasoconstrictor no se amplía al sistema cardiovascular y se evitan efectos secundarios, tales como hipertensión, taquicardia o una menor perfusión de partes periféricas del cuerpo.

65

Como muestran también los ejemplos de realización llevados a cabo por el solicitante y a los que se hace referencia de forma detallada a continuación, los efectos que se han mencionado anteriormente se deben al uso dirigido al fin y optimizado de pantotenol o ácido pantoténico en combinación con simpaticomiméticos, en particular

- 5 simpaticomiméticos a base de imidazolina, en la administración nasal, con preferencia intranasal, en el marco del tratamiento de rinitis. En particular, en este contexto ya en este lugar se hace referencia a los ejemplos de realización llevados a cabo por el solicitante, que demuestran de forma impresionante el efecto que se ha mencionado anteriormente. A continuación se exponen para una mejor comprensión formas de realización preferentes de la presente invención.
- En relación con el componente (a), el mismo se selecciona habitualmente de pantotenol (dexpantenol) o sus ésteres fisiológicamente aceptables y preferentemente es pantotenol (dexpantenol).
- 10 De acuerdo con la invención ha resultado particularmente ventajoso que el componente (b) o el alfa-simpaticomimético a base de imidazolina esté seleccionado de xilometazolina u oximetazolina, en particular en forma de sus sales fisiológicamente aceptables, de forma particularmente preferente en forma de sus sales de clorhidrato.
- 15 De acuerdo con una forma de realización particularmente preferente, el componente (b) o el alfa-simpaticomimético a base de imidazolina es xilometazolina, en particular en forma de sus sales fisiológicamente aceptables, de forma particularmente preferente en forma de su sal de clorhidrato (clorhidrato de xilometazolina).
- 20 Por lo tanto, de acuerdo con la invención está prevista una combinación de componente (a) y componente (b) para evitar o al menos reducir la reabsorción sistémica del componente (b) en el caso de la aplicación tópica o local.
- A este respecto, en el marco de la presente invención se prefiere que se emplee y/o se prepare para la administración (a) pantotenol (dexpantenol) o sus ésteres fisiológicamente aceptables junto con y/o en combinación con (b) al menos un alfa-simpaticomimético a base de imidazolina del grupo de xilometazolina y/u oximetazolina o sus sales fisiológicamente aceptables, de forma particularmente preferente en forma de sus sales de clorhidrato.
- 25 En particular, en el marco de la presente invención puede estar previsto que se emplee y/o se prepare para la administración (a) pantotenol (dexpantenol) o sus ésteres fisiológicamente aceptables, preferentemente pantotenol (dexpantenol), junto con y/o en combinación con (b) xilometazolina o sus sales fisiológicamente aceptables, de forma particularmente preferente en forma de su sal de clorhidrato (clorhidrato de xilometazolina). De hecho, en el marco de la presente invención se ha mostrado que el efecto reductor de la reabsorción de pantotenol o ácido pantoténico en relación con simpaticomiméticos aparece en particular en el caso del uso en combinación con simpaticomiméticos a base de imidazolina, preferentemente xilometazolina.
- 30 De acuerdo con la invención está previsto que el componente (a) por un lado y el componente (b) por otro lado estén presentes en una composición farmacéutica común. De acuerdo con la invención está previsto que el componente (a) por un lado y el componente (b) por otro lado estén presentes en una composición común, ya que esto garantiza una administración conjunta fiable de ambos componentes (a) y (b).
- 35 En otras palabras, en el marco de la presente invención está previsto que los componentes (a) y (b) que se ha mencionado anteriormente estén presentes en una composición común en forma de una preparación de combinación.
- 40 En relación con la aplicación o la administración de pantotenol o ácido pantoténico de acuerdo con la invención se prefiere que el componente (a), preferentemente en forma de pantotenol (dexpantenol), se administre con una monodosis en el intervalo de 0,1 mg a 50 mg, en particular en el intervalo de 0,5 mg a 25 mg, preferentemente en el intervalo de 1 mg a 20 mg, preferentemente en el intervalo de 2,5 mg a 10 mg, de forma particularmente preferente en el intervalo de 4 mg a 8 mg, o que el componente (a), preferentemente en forma de pantotenol (dexpantenol), esté preparado para la administración con una monodosis en el intervalo de 0,1 mg a 50 mg, en particular en el intervalo de 0,5 mg a 25 mg, preferentemente en el intervalo de 1 mg a 20 mg, preferentemente en el intervalo de 2,5 mg a 10 mg, de forma particularmente preferente en el intervalo de 4 mg a 8 mg. En relación con las monodosis que se han mencionado anteriormente además de acuerdo con la invención es habitual que se administren de 2 a 10 monodosis por día, en particular de 3 a 5 monodosis por día, preferentemente distribuidas a lo largo del día, o que el componente (a), preferentemente en forma de pantotenol (dexpantenol), esté preparado para la administración en de 2 a 10 monodosis por día, en particular de 3 a 5 monodosis por día, preferentemente distribuidas a lo largo del día.
- 45 En lo referente a la administración del simpaticomimético, en el marco de la presente invención se prefiere que el componente (b), preferentemente en forma de xilometazolina y/u oximetazolina o sus sales fisiológicamente aceptables, de forma particularmente preferente en forma de clorhidrato de xilometazolina, se administre con una monodosis en el intervalo de 0,001 mg a 10 mg, particularmente en el intervalo de 0,01 mg a 5 mg, preferentemente en el intervalo de 0,05 mg a 2 mg, preferentemente en el intervalo de 0,08 mg a 1 mg, de forma particularmente preferente en el intervalo de 0,1 mg a 0,8 mg, o que el componente (b), preferentemente en forma de xilometazolina y/u oximetazolina o sus sales fisiológicamente aceptables, de forma particularmente preferente en forma de clorhidrato de xilometazolina, esté preparado para la administración con una monodosis en el intervalo de 0,001 mg a 10 mg, en particular en el intervalo de 0,01 mg a 5 mg, preferentemente en el intervalo de 0,05 mg a 2 mg, de
- 50
- 55
- 60
- 65

forma preferente en el intervalo de 0,08 mg a 1 mg, de forma particularmente preferente en el intervalo de 0,1 mg a 0,8 mg. En relación con las monodosis que se han descrito anteriormente del simpaticomimético está previsto en el marco de la presente invención que se administren habitualmente de 2 a 10 monodosis por día, en particular de 3 a 5 monodosis por día, preferentemente distribuidas a lo largo del día, o que el componente (b), preferentemente en forma de xilometazolina y/u oximetazolina o sus sales fisiológicamente aceptables, de forma particularmente preferente en forma de clorhidrato de xilometazolina, esté preparado para la administración en de 2 a 10 monodosis por día, en particular de 3 a 5 monodosis por día, preferentemente distribuidas a lo largo del día.

Para un efecto suficiente por un lado y para una reabsorción sistémica disminuida o reducida del simpaticomimético por otro lado, además, en el marco de la presente invención se ha mostrado que es importante en particular la relación de cantidades del componente (a) en relación con el componente (b). En este contexto se prefiere que se emplee el componente (a) junto con y/o en combinación con el componente (b) en una proporción en peso del componente (a) al componente (b) en el intervalo de 10 : 1 a 1.000 : 1, en particular de 15 : 1 a 500 : 1, preferentemente de 20 : 1 a 250 : 1, preferentemente de 25 : 1 a 200 : 1, de forma particularmente preferente de 30 : 1 a 175 : 1, de forma muy particularmente preferente de 40 : 1 a 150 : 1, aún más preferentemente de 45 : 1 a 125 : 1, o que el componente (a) junto con y/o en combinación con el componente (b) esté preparado para la administración en una proporción en peso del componente (a) al componente (b) en el intervalo de 10 : 1 a 1.000 : 1, en particular de 15 : 1 a 500 : 1, preferentemente de 20 : 1 a 250 : 1, preferentemente de 25 : 1 a 200 : 1, de forma particularmente preferente de 30 : 1 a 175 : 1, de forma muy particularmente preferente de 40 : 1 a 150 : 1, aún más preferentemente de 45 : 1 a 125 : 1.

Gracias a las cantidades y las proporciones de cantidades que se han mencionado anteriormente se garantizan del mismo modo una eficacia de acción y la reducción de la reabsorción. A pesar de esto, no queda descartado que el experto en la materia, debido a casos individuales o en relación con la aplicación, se pueda apartar de los intervalos de valores que se han mencionado anteriormente sin alejarse del alcance de la presente invención.

La cantidad de componente (a) empleado se puede variar en amplios intervalos en el marco de la presente invención. Para garantizar un efecto suficiente del componente (a) durante su uso, de acuerdo con la invención está previsto que el componente (a) esté incorporado en la composición farmacéutica o se administre en la composición farmacéutica, conteniendo la composición, en relación con la composición, el componente (a) en una cantidad del 0,01 al 10 % en peso, en particular del 0,1 al 9 % en peso, preferentemente del 0,5 al 8 % en peso, preferentemente del 1 al 7 % en peso, de forma particularmente preferente del 2 al 6 % en peso, de forma muy particularmente preferente del 3 al 6 % en peso.

Si se superan claramente los intervalos de cantidades que se han mencionado anteriormente, la mucosa nasal, sin quedar limitado en este sentido a la teoría, se cubren o recubren de tal manera con pantoténol o ácido pantoténico que no se puede realizar una unión de los simpaticomiméticos, en particular de los simpaticomiméticos a base de imidazolina, a los receptores diana, ya que la difusión a través de la piel hacia los receptores no es posible o solo con dificultad. Sin embargo, si no se alcanzan las cantidades que se han mencionado anteriormente, no se puede garantizar un efecto reductor de la reabsorción, ya que, asimismo sin quedar ligado en este caso a la teoría, los simpaticomiméticos pueden difundir por completo sin obstáculos al torrente sanguíneo sistémico. En este contexto ya se hace referencia en este punto a los ejemplos de realización de acuerdo con la invención.

Del mismo modo, también la cantidad de componente (b) puede variar en amplios intervalos. En el marco de la presente invención está previsto que el componente (b) esté incorporado en la composición farmacéutica o se administre en la composición farmacéutica, conteniendo la composición, en relación con la composición, el componente (b) en una cantidad del 0,001 al 2 % en peso, en particular del 0,005 al 1,5 % en peso, preferentemente del 0,01 al 1,2 % en peso, preferentemente del 0,02 al 1,0 % en peso, de forma particularmente preferente del 0,03 al 0,5 % peso, de forma muy particularmente preferente del 0,04 al 0,2 % en peso.

Como ya se ha descrito anteriormente, el componente (a) y el componente (b) se encuentran básicamente en una composición común. De acuerdo con la invención se administran el componente (a) y el componente (b) partiendo de una composición común. En particular, de este modo se pueden evitar errores de dosificación cuando están presentes ambos componentes en una composición común, ya que se puede asegurar que el componente (a) y el componente (b) se emplean siempre en una proporción de cantidades óptima y optimizada de acuerdo con la invención uno con respecto a otro. De este modo, en el marco de la presente invención está previsto que el componente (a) y el componente (b) estén incorporados en una composición farmacéutica común o que se administren el componente (a) y el componente (b) en la composición farmacéutica común.

Además, en el marco de la presente invención se prefiere que se emplee y/o esté preparado para la administración el componente (a) junto con y/o en combinación con el componente (b) como composición acuosa (común) y/o en una composición acuosa (común). De acuerdo con la invención, por tanto, puede estar previsto que se emplee y/o esté preparado para la administración el componente (a) junto con y/o en combinación con el componente (b) de forma acuosa, en particular en forma de una solución acuosa (común) o solubilización acuosa (común).

Preferentemente, se emplea y/o se prepara para la administración el componente (a) junto con y/o en combinación con el componente (b) como sistema acuoso, en particular como sistema monofásico acuoso, preferentemente como solución acuosa o solubilización acuosa. En este contexto puede estar previsto asimismo que se emplee y/o esté preparado para la administración el componente (a) junto con y/o en combinación con el componente (b) con un excipiente o vehículo a base de agua. Además, puede estar previsto que se emplee y/o esté preparado para la administración el componente (a) junto con y/o en combinación con el componente (b) como solución acuosa incolora clara.

En relación con una estabilización de los componentes (a) y (b) en la solución o solubilización, sobre todo en relación con la estabilidad a largo plazo o estabilidad en almacenamiento, ha resultado particularmente ventajosa la observación de un régimen de pH muy estrecho en el intervalo de 5,0 a 6,2, en particular incluso sin el empleo adicional de estabilizantes o agentes conservantes. Así, en el marco de la presente invención es particularmente ventajoso que se emplee o esté preparado para la administración el componente (a) junto con y/o en combinación con el componente (b) en la composición farmacéutica con un valor de pH en el intervalo de 5,0 a 6,2, en particular en el intervalo de 5,0 a 6,0, preferentemente en el intervalo de 5,1 a 6,0, preferentemente en el intervalo de 5,2 a 5,9. Como muestran las anteriores explicaciones, así en particular mediante la observación de un valor de pH ligeramente ácido se puede conseguir una estabilización particularmente eficaz de ambos componentes (a) y (b) empleados. En particular, gracias al intervalo del pH ligeramente ácido que se ha mencionado anteriormente se evita una degradación hidrolítica de los componentes (a) y (b), lo que da como resultado una estabilidad en almacenamiento particularmente buena.

De acuerdo con la invención, en el marco de la presente invención se realiza la determinación o medición del valor de pH con métodos en sí conocidos o habituales por o para el experto en la materia o con métodos normalizados, en particular a 20 °C y presión atmosférica (1.013,25 mbar). Como es sabido, el denominado valor del pH indica un parámetro adimensional que se define de acuerdo con DIN 19260: 1971-03 como el logaritmo decimal negativo de la actividad de iones de hidrógeno. En el marco de la presente invención, la indicación del valor del pH se refiere en particular al método de determinación de acuerdo con DIN 19266: 2000-01, que reemplaza la anterior DIN 19266: 1979-08. En particular, para particularidades más detalladas en relación con el término del valor del pH y su medición y determinación se puede hacer referencia a RÖMPP Lexikon Chemie, 10. Edición, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart/New York, tomo 4, 1998, páginas 3230 a 3232, palabra clave: "*pH*", así como a la bibliografía a la que allí se hace referencia, quedando incluida por referencia la cita bibliográfica que se ha mencionado anteriormente en su totalidad con la bibliografía a la que allí se hace referencia.

En relación con la estabilización de los componentes (a) y (b) empleados, además es importante qué tipo de sistema de tampón se emplee. Así se encuentra en el marco de la presente invención cuando para el ajuste y/o el mantenimiento constante del valor del pH de la composición farmacéutica se emplea al menos un sistema de tampón químico, en particular una sal o sales de tampón. En relación con el término del tampón químico o de los sistemas de tampón se puede hacer referencia en particular a RÖMPP Lexikon Chemie, 10. Edición, Georg Thieme Verlag, Stuttgart/New York, tomo 5, 1998, páginas 3618/3619, palabra clave: "*tampón*" así como a la bibliografía a la que allí se hace referencia, quedando incluido por referencia así su contenido.

En este contexto puede estar previsto en particular que se emplee como sistema de tampón químico preferentemente un sistema de tampón dihidrogenofosfato/monohidrogenofosfato ("(sistema de) tampón  $\text{H}_2\text{PO}_4^-/\text{HPO}_4^{2-}$ " o "(sistema de) tampón fosfato"), en particular un sistema de tampón dihidrogenofosfato de metal alcalino/monohidrogenofosfato de metal alcalino.

A este respecto ha resultado particularmente ventajoso que se emplee el sistema de tampón dihidrogenofosfato/monohidrogenofosfato con una relación molar de dihidrogenofosfato/monohidrogenofosfato mayor de 5 : 1, en particular en el intervalo de 5 : 1 a 110 : 1, de forma particularmente preferente en el intervalo de 6 : 1 a 105 : 1, de forma muy particularmente preferente en el intervalo de 7 : 1 a 100 : 1, o que la composición farmacéutica comprenda el sistema de tampón dihidrogenofosfato/monohidrogenofosfato con una relación molar de dihidrogenofosfato/monohidrogenofosfato mayor de 5 : 1, en particular en el intervalo de 5 : 1 a 110 : 1, de forma particularmente preferente en el intervalo de 6 : 1 a 105 : 1, de forma muy particularmente preferente en el intervalo de 7 : 1 a 100 : 1. Como han mostrado los exámenes de estabilidad llevados a cabo por el solicitante, un sistema de tampón fosfato de este tipo causa una estabilización fiable a largo plazo de los componentes (a) y (b) incluso a lo largo de varios meses e incluso años.

En relación con una estabilización adicional o un impedimento del desarrollo de gérmenes, de acuerdo con la invención además puede estar previsto que la administración de los componentes (a) y (b) se realice junto con y/o en combinación con (c) al menos un agente conservante y/o agente desinfectante. Igualmente puede estar previsto que los componentes (a) y (b) estén preparados para la administración junto con y/o en combinación con (c) al menos un agente conservante y/o agente desinfectante. Además, los exámenes del solicitante ha dado como resultado sorprendentemente que la presencia adicional de un agente conservante o agente desinfectante, en particular a base de cloruro de benzalconio, causa una reducción adicional de la reabsorción sistémica del simpaticomimético administrado por vía local o tópica; un efecto de este tipo del agente conservante o agente desinfectante empleado adicionalmente era completamente sorprendente y no previsible.

En este contexto habitualmente está previsto que los componentes (a), (b), (c) estén incorporados o estén presentes en la composición farmacéutica o se administren en la composición farmacéutica común.

5 En lo referente al empleo de un agente conservante o agente desinfectante como componente (c) en especial, en el marco de la presente invención se prefiere que el agente conservante o agente desinfectante esté seleccionado del grupo de (i) cloruros de alquilbencildimetilamonio, en particular cloruros de alquil-C<sub>8</sub>-C<sub>18</sub>-bencildimetilamonio, y mezclas de distintos cloruros de alquilbencildimetilamonio, preferentemente cloruro de benzalconio, (ii) ésteres de ácido para-hidroxibenzoico y mezclas de distintos ésteres de ácido para-hidroxibenzoico, preferentemente ésteres de nipa, (iii) clorhexidina así como combinaciones de los compuestos que se han mencionado anteriormente y de  
10 forma particularmente preferente cloruro de benzalconio. De hecho, en el marco de la presente invención, el solicitante ha hallado sorprendentemente que el uso adicional de agentes conservantes o agentes desinfectantes, en particular cloruro de benzalconio, refuerza adicionalmente en su efecto a los componentes (a) y (b). En particular, el uso de agentes conservantes o agentes desinfectantes está asociado a la ventaja de que a causa del efecto agente desinfectante se refuerza el efecto de los componentes (a) y (b) y, además, se contrarresta de manera eficaz un desarrollo de gérmenes, tanto durante el almacenamiento como después de la administración sobre las mucosas.  
15

La cantidad empleada de componente (c), en particular cloruro de benzalconio, es del mismo modo variable. En particular puede estar previsto que el componente (c), preferentemente en forma de cloruro de benzalconio, se administre con una monodosis en el intervalo de 0,001 mg a 5 mg, en particular en el intervalo de 0,005 mg a 2 mg, preferentemente en el intervalo de 0,01 mg a 1 mg, o que el componente (c), preferentemente en forma de cloruro de benzalconio, esté preparado para la administración con una monodosis en el intervalo de 0,005 mg a 2 mg, preferentemente en el intervalo de 0,01 mg a 1 mg; a este respecto se pueden administrar en particular de 2 a 10 monodosis por día, en particular de 3 a 5 monodosis por día, preferentemente distribuidas a lo largo del día. En otras palabras, a este respecto en particular puede estar previsto que el componente (c), preferentemente en forma de  
20 cloruro de benzalconio, esté preparado para la administración en de 2 a 10 monodosis por día, en particular de 3 a 5 monodosis por día, preferentemente distribuidas a lo largo del día.  
25

Además, en el marco de la presente invención es habitual que el componente (c) esté incorporado en la composición farmacéutica o que el componente (c) se administre en la composición farmacéutica, conteniendo la composición, en relación con la composición, el componente (c) en una cantidad del 0,001 al 10 % peso, en particular del 0,005 al 5 % en peso, preferentemente del 0,01 al 2 % en peso, preferentemente del 0,01 al 1 % en peso, de forma particularmente preferente del 0,01 al 0,5 % peso. Por lo tanto, en este caso la composición contiene preferentemente los componentes (a), (b) y (c).  
30

35 Por tanto, en el marco de la presente invención es particularmente ventajoso que los componentes (a), (b) y (c) estén incorporados o estén presentes en la composición farmacéutica común y/o se administran en la composición farmacéutica común.

40 Como ha hallado sorprendentemente del mismo modo el solicitante, también pueden respaldar el efecto de los restantes componentes, en particular del pantotenol o del ácido pantoténico, los glucosaminoglucanos, en particular ácido hialurónico o sus sales. Además, los glucosaminoglucanos que anteriormente se han mencionado, preferentemente el ácido hialurónico, pueden tener un efecto favorecedor en relación con el alivio de infecciones e inflamaciones de la mucosa nasal, probablemente a causa de su capacidad de unirse a grandes cantidades de líquido, y causar por consiguiente una aceleración de la regeneración del tejido inflamado. Además, los  
45 glucosaminoglucanos causan, en particular el ácido hialurónico o sus sales, junto con el componente (a) una disminución o reducción adicional de una reabsorción sistémica indeseada de los simpaticomiméticos administrados por vía tópica o local.

50 En el marco de la presente invención, en este contexto ha resultado ventajoso que se realice la administración de los componentes (a) y (b) y, dado el caso, (c) junto con y/o en combinación con (d) al menos un glucosaminoglucano preferentemente ácido o sus sales o derivados fisiológicamente aceptables, en particular ácido hialurónico o sus sales fisiológicamente aceptables, o que los componentes (a) y (b) y, dado el caso, (c) estén preparados para la administración junto con y/o en combinación con (d) al menos un glucosaminoglucano preferentemente ácido o sus sales o derivados fisiológicamente aceptables, en particular ácido hialurónico o sus sales fisiológicamente  
55 aceptables. A este respecto es particularmente ventajoso que los componentes (a), (b), (c) y (d) estén incorporados o estén presentes en la composición farmacéutica común y/o se administren en la composición farmacéutica común.

60 En lo referente a las cantidades empleadas de los glucosaminoglucanos que se han mencionado anteriormente, también los mismos pueden variar en amplios intervalos. En particular, en el marco de la presente invención puede estar previsto que el componente (d) esté incorporado en la composición farmacéutica y/o el componente (d) se administre en la composición farmacéutica, conteniendo la composición, en relación con la composición, el componente (d) en una cantidad del 0,0001 al 10 % peso, en particular del 0,001 al 5 % en peso, preferentemente del 0,01 al 2 % en peso.

65 En el marco de la presente invención además puede estar previsto que la administración de los componentes (a) y (b) y, dado el caso, (c) y/o (d) se realice junto con y/o en combinación con (e) ectoína o al menos un derivado de

ectoína, en particular una hidroxiectoína, o que los componentes (a) y (b) y, dado el caso, (c) y/o (d) estén preparados para la administración junto con y/o en combinación con (e) ectoína o al menos un derivado de ectoína, en particular una hidroxiectoína. En este contexto puede estar previsto en particular que los componentes (a) y (b) así como dado el caso (c) y/o dado el caso (d) y el componente (e) estén incorporados o estén presentes en una composición farmacéutica común y/o se administren en una composición farmacéutica común.

De hecho, tal como ha encontrado sorprendentemente el solicitante, el uso de ectoína o de derivados de ectoína es ventajoso en relación con una aceleración de la regeneración de mucosa nasal inflamada y/o lesionada, tal como aparece con frecuencia en el marco de rinitis. También la ectoína o los derivados de ectoína respaldan la reducción de la reabsorción sistémica de simpaticomiméticos administrados por vía local.

La cantidad empleada de ectoína es variable en amplios intervalos. Habitualmente está previsto en el marco de la presente invención que el componente (e) esté incorporado en la composición farmacéutica y/o se administre el componente (e) en la composición farmacéutica, conteniendo la composición, en relación con la composición, el componente (e) en una cantidad del 0,0001 al 10 % peso, en particular del 0,001 al 5 % en peso, preferentemente del 0,01 al 2 % en peso.

Además, en el marco de la presente invención puede estar previsto que se realice la administración de los componentes (a) y (b) y, dado el caso, (c), (d) y/o (e) junto con y/o en combinación con (f) cloruro sódico o que los componentes (a) y (b) y, dado el caso, (c), (d) y/o (e) estén preparados para la administración junto con y/o en combinación con (f) cloruro sódico. También en este contexto es habitual que los componentes (a) y (b) así como dado el caso (c), (d) y/o (e) y el componente (f) estén incorporados o estén presentes en la composición farmacéutica común y/o se administren en la composición farmacéutica común. En particular, el cloruro sódico causa una humectación de las mucosas nasales y, por tanto, contribuye asimismo a una regeneración acelerada de la mucosa nasal inflamada.

En lo referente a la cantidad de cloruro sódico empleado, la misma puede variar en amplios intervalos. En particular, de acuerdo con la invención puede estar previsto que el componente (f) esté incorporado en la composición farmacéutica y/o que el componente (f) se administre en la composición farmacéutica, conteniendo la composición, en relación con la composición, el componente (e) en una cantidad del 0,001 al 5 % en peso, en particular del 0,01 al 2 % en peso, preferentemente del 0,1 al 1 % en peso.

Además, de acuerdo con la invención puede estar previsto que se emplee o esté preparado para la administración el componente (a) junto con y/o en combinación con el componente (b) con al menos otro ingrediente. En este contexto es particularmente preferente que el otro ingrediente se seleccione del grupo de coadyuvantes del procesamiento, estabilizantes, emulsionantes, antioxidantes, agentes de retención de la humedad, espesantes, antisépticos, colorantes, aromas, sustancias olorosas, perfumes, diluyentes, aglutinantes, humectantes, vitaminas, oligoelementos, minerales, micronutrientes y/o aceites esenciales así como sus combinaciones.

Además, en el marco de la presente invención se ha mostrado que mediante el ajuste de una osmolalidad en intervalos definidos se garantiza una buena compatibilidad en las mucosas nasales. La osmolalidad se puede variar en un amplio intervalo, tal como muestran las siguientes explicaciones. De acuerdo con la invención ha resultado ventajoso que todos los principios activos y/o ingredientes, en particular los componentes (a) y (b) y, dado el caso, (c), (d), (e) y/o (f), estén incorporados y/o se administren en la composición farmacéutica común, presentando la composición una osmolalidad en el intervalo de 300 a 600 mosm/kg, en particular en el intervalo de 310 a 550 mosm/kg, preferentemente en el intervalo de 300 a 525 mosm/kg, preferentemente en el intervalo de 325 a 510 mosm/kg, de forma particularmente preferente en el intervalo de 350 a 500 mosm/kg.

En el marco de la presente invención además se prefiere que los todos los principios activos y/o ingredientes, en particular los componentes (a) y (b) y, dado el caso, (c), (d), (e) y/o (f), estén incorporados y/o se administren en la composición farmacéutica común, presentando la composición a una temperatura de 20 °C y una presión de 1.013,25 mbar una densidad relativa, en relación con el agua pura, en el intervalo de 1,001 a 1,2, en particular en el intervalo de 1,005 a 1,15, preferentemente en el intervalo de 1,005 a 1,105.

Además, los componentes empleados, en particular los componentes (a) y (b), en el marco de la presente invención en condiciones normales son estables a lo largo de un periodo de tiempo extremadamente largo, en particular estables en almacenamiento. Así, de acuerdo con la invención es habitual que todos los principios activos y/o ingredientes, en particular los componentes (a) y (b) y, dado el caso, (c), (d), (e) y/o (f), estén incorporados o se administren en la composición farmacéutica común, siendo estable, en particular estable en almacenamiento, la composición a temperaturas en el intervalo de 20 °C a 50 °C, a una presión de 1.013,25 mbar y con una humedad relativa del aire en el intervalo del 50 % al 90 % durante al menos 6 meses, en particular al menos 12 meses, preferentemente al menos 24 meses, con preferencia al menos 36 meses.

Como muestran las anteriores explicaciones, por tanto, en el marco de la presente invención todos los principios activos o ingredientes, en particular el pantotenol o el ácido pantoténico así como el simpaticomimético basado imidazolina, se caracterizan por una excelente estabilidad o por un contenido extremadamente reducido de

productos de degradación.

En particular, incluso con almacenamiento a largo plazo se producen solo en un grado extremadamente reducido productos de degradación de los componentes (a) o (b):

5 Los simpaticomiméticos a base de imidazolina, tales como xilo- u oximetazolina, en general se degradan por la escisión hidrolítica del anillo imidazol con formación de la correspondiente amida. En lo sucesivo, tales productos de degradación se denominan "impureza A". Así, en el marco de la presente invención es habitual que todos los principios activos y/o ingredientes, en particular los componentes (a) y (b) y, dado el caso, (c), (d), (e) y/o (f),  
10 estén incorporados y/o se administren en la composición farmacéutica común, presentando la composición un contenido de producto o productos de degradación del componente (b), en particular impureza A, de como máximo el 5 % en peso, en particular de como máximo el 3 % en peso, preferentemente de como máximo el 2 % en peso, de forma particularmente preferente de como máximo el 1 % en peso en relación con el principio activo (b), en particular también después del almacenamiento del fármaco a temperaturas en el intervalo de 20 °C a 50 °C, a una presión de 1.013,25 mbar y con una humedad relativa del aire en el intervalo del 50 % al 90 % de al menos 6 meses, en particular al menos 12 meses, preferentemente al menos 24 meses, con preferencia al menos 36 meses.

20 En la degradación del componente (a) o pantotenol o ácido pantoténico, por el contrario, se produce como producto de degradación aminopropanol y/o D-pantolactona. Habitualmente, en el marco de la presente invención se produce de tal manera que todos los principios activos y/o ingredientes, en particular los componentes (a) y (b) y, dado el caso, (c), (d), (e) y/o (f), están incorporados y/o se administran en la composición farmacéutica común, presentando la composición un contenido de producto o productos de degradación del componente (a), en particular aminopropanol y/o D-pantolactona de, en cada caso, como máximo el 5 % en peso, en particular de, en cada caso, como máximo el 3 % en peso, preferentemente de, en cada caso, como máximo el 2 % en peso, de forma particularmente preferente de, en cada caso, como máximo el 1 % en peso en relación con el principio activo (a), en particular también después del almacenamiento del fármaco a temperaturas en el intervalo de 20 °C a 50 °C, a una presión de 1.013,25 mbar y una humedad relativa del aire en el intervalo del 50 % al 90 % de al menos 6 meses, en particular al menos 12 meses, preferentemente al menos 24 meses, con preferencia al menos 36 meses. Por tanto,  
30 también el componente (a) se caracteriza por una excelente estabilidad.

En el marco de la presente invención está previsto en particular el uso de la composición que se ha descrito anteriormente para el tratamiento de rinitis de cualquier tipo, en particular rinitis aguda, rinitis alérgica, rinitis atrófica, rinitis hiperplásica o hipertrófica, rinitis mutilante, rinitis nerviosa o vasomotora o rinitis pseudomembranosa,  
35 preferentemente rinitis aguda. En particular, el agente terapéutico de combinación de acuerdo con la invención, sin embargo, es adecuado para un tratamiento profiláctico y/o curativo tópico de rinitis, en particular de rinitis aguda.

La administración de las composiciones descritas en el marco de la presente invención se realiza con dispositivos habituales para la administración tópica, en particular nasal. Así, en el marco de la presente invención puede estar previsto que todos los principios activos y/o ingredientes, en particular los componentes (a) y (b) y, dado el caso, (c), (d), (e) y/o (f), estén incorporados y/o se administren en la composición farmacéutica común, administrándose la composición y/o estando preparada para la administración mediante un dispositivo de administración, preferentemente en forma de un recipiente con equipo de goteo o pulverización.

45 Para administrar una cantidad suficiente, de acuerdo con la invención se prefiere que el dispositivo de administración presente un equipo de pulverización para la distribución uniforme de la composición en una cantidad por golpe de pulverización en el intervalo de 25 µl a 300 µl, en particular en el intervalo de 50 µl a 200 µl, preferentemente en el intervalo de 75 µl a 125 µl.

50 De igual modo, en este contexto habitualmente está previsto que el dispositivo de administración presente un recipiente de reserva con un volumen en el intervalo de 5 ml a 100 ml, en particular de 10 ml a 50 ml.

Como muestran las anteriores explicaciones, se ha conseguido por primera vez en el marco de la presente invención facilitar un concepto completamente novedoso del empleo de pantotenol o ácido pantoténico en relación con una reducción de la reabsorción sistémica de simpaticomiméticos a base de imidazolina, en particular xilometazolina. Este concepto novedoso permite la administración de cantidades suficientes del simpaticomimético para la consecución de un excelente efecto vasoconstrictor con una reducción simultánea de la aparición de efectos secundarios, en particular efectos secundarios del sistema cardiovascular, en la administración nasal, en particular intranasal para el tratamiento de rinitis de cualquier tipo mediante reducción de la reabsorción sistémica del simpaticomimético.  
60

En relación con otras particularidades para el agente terapéutico de combinación de acuerdo con la invención se puede hacer referencia a las siguientes explicaciones en relación con el otro aspecto de la invención, que se aplican correspondientemente en relación con el agente terapéutico de combinación de acuerdo con la invención.

65

Además, la presente invención, de acuerdo con un **segundo** aspecto de la presente invención, se refiere a pantotenol (dexpantenol) o sus ésteres fisiológicamente aceptables y/o ácido pantoténico o sus sales fisiológicamente aceptables para el uso en el tratamiento profiláctico y/o curativo de rinitis mediante administración nasal, con preferencia intranasal, con el fin de la reducción de la reabsorción sistémica de un alfa-simpaticomimético a base de imidazolina, administrándose el pantotenol (dexpantenol) o sus ésteres fisiológicamente aceptables y/o el ácido pantoténico o sus sales fisiológicamente aceptables junto con y/o en combinación con el alfa-simpaticomimético a base de imidazolina o sus sales fisiológicamente aceptables.

Del mismo modo, la presente invención se refiere a pantotenol (dexpantenol) o sus ésteres fisiológicamente aceptables y/o ácido pantoténico o sus sales fisiológicamente aceptables para el uso en el tratamiento nasal, con preferencia intranasal, de rinitis junto con y/o en combinación con al menos una alfa-simpaticomimético a base de imidazolina o sus sales fisiológicamente aceptables con el fin de la reducción de la reabsorción sistémica del alfa-simpaticomimético a base de imidazolina.

Para otras particularidades con respecto al segundo aspecto de la presente invención se puede hacer referencia a las anteriores explicaciones con respecto al agente terapéutico de combinación de acuerdo con la invención, que se aplican correspondientemente en relación con el segundo aspecto de la invención.

En el presente documento además se describe un procedimiento para el tratamiento de rinitis mediante la administración nasal, con preferencia intranasal, de un fármaco, en particular un agente rinológico, que contiene al menos un alfa-simpaticomimético a base de imidazolina o sus sales fisiológicamente aceptables, administrándose para la reducción de la reabsorción sistémica del alfa-simpaticomimético a base de imidazolina junto con y/o en combinación con el alfa-simpaticomimético a base de imidazolina al menos un compuesto del grupo de pantotenol (dexpantenol) o sus ésteres fisiológicamente aceptables y/o ácido pantoténico o sus sales fisiológicamente aceptables.

Para otras particularidades con respecto al procedimiento se puede hacer referencia a las anteriores explicaciones en relación con los otros aspectos de la invención, que se aplican correspondientemente en relación con el procedimiento.

Por tanto, en el marco de la presente invención se ha facilitado por primera vez un concepto de terapia eficaz o agente terapéutico de combinación para la reducción de una reabsorción sistémica de simpaticomiméticos a base de imidazolina en su aplicación tópica. Como ha hallado sorprendentemente el solicitante, de hecho, la administración combinada de pantotenol (dexpantenol) o ácido pantoténico con simpaticomiméticos causa una reducción significativa, o incluso un impedimento, de una reabsorción sistémica del simpaticomimético administrado por vía local. Esto era completamente sorprendente y no previsible de este modo. Gracias al ajuste optimizado de las cantidades de principios activos de los dos componentes que se han mencionado anteriormente (a) y (b), por tanto, por primera vez se puede facilitar un agente terapéutico de combinación optimizado en cuanto a la acción que permite una administración óptima de simpaticomiméticos a lo largo del tratamiento de rinitis.

El experto en la materia puede reconocer y realizar sin más al leer la descripción otras configuraciones, modificaciones y variaciones así como ventajas de la presente invención, sin que a este respecto se aparte del alcance de la presente invención.

Los siguientes ejemplos de realización sirven únicamente para aclarar la presente invención, sin embargo, sin limitar la presente invención a los mismos.

### **Ejemplos de realización:**

#### **1. Ejemplos de preparación:**

##### **Instrucciones de preparación generales**

Para la preparación en cada caso de 1.000 g de una solución acuosa clara de la composición de acuerdo con la presente invención se procede de la forma conocida en sí por el experto en la materia: en primer lugar, a temperatura ambiente y presión ambiental se dispone en un recipiente de reacción o recipiente de vidrio correspondiente con equipo de agitación una cantidad definida de agua purificada (por ejemplo, 300 ml a 600 ml) y a continuación se ajusta con una solución de un sistema de tampón a base de dihidrogenofosfato de potasio/monohidrogenofosfato de sodio (dodecahidrato) a un valor de pH predefinido con posterior control del valor de pH alcanzado. Los valores de pH ajustados varían en los intervalos de valores indicados en los ejemplos de formulación. A continuación, para esto se añade una cantidad de dexpantenol especificada como a continuación en los ejemplos de formulación y se agita con agitación exhaustiva hasta que sea clara. Entonces, a la solución se le añade dado el caso un agente conservante o agente desinfectante, preferentemente cloruro de benzalconio, con preferencia en forma de una solución acuosa y asimismo se disuelve con agitación. A continuación se añade la cantidad deseada de clorhidrato de xilometazolina, se rellena con más agua hasta el peso final de 1.000 g y se agita hasta homogeneidad. Dado el caso se filtra la solución a través de filtros neutros de celulosa. Finalmente se vuelve a

controlar el valor de pH. También las restantes especificaciones de la solución se comprueban en relación con los intervalos de valores ajustados o preseleccionados (por ejemplo, osmolalidad: de 350 a 395 mosm/kg; densidad relativa a 20 °C: 1,01 a 1,05; pureza microbiológica y esterilidad; exclusión de impurezas, en particular productos de degradación de los componentes empleados). Finalmente, una parte de la solución obtenida se envasa en matracas de cuello estrecho de vidrio ambarino hasta 10 ml o 20 ml que, opcionalmente, se pueden equipar con una pipeta de goteo o una bomba de dosificación por pulverización; para la aplicación de acuerdo con lo determinado se pueden poner y aspirar varias veces al día de 1 a 3 gotas o de 1 a 3 golpes de pulverización de 75 a 125 µl cada uno en cada orificio nasal.

De acuerdo con estas instrucciones de preparación generales se preparan las siguientes formulaciones especificadas para el examen de la influencia de (a) la cantidad empleada de dexpanthenol, (b) la influencia del valor del pH y (c) la influencia de agentes conservantes.

a) Influencia de las cantidades empleadas de dexpanthenol

Para examinar la influencia de la cantidad empleada de dexpanthenol se facilitan seis composiciones de acuerdo con las instrucciones de preparación que se ha expuesto anteriormente, que contenían en cada caso el 0 % en peso (no de acuerdo con la invención, formulación A), el 0,1 % en peso (formulación B), el 3,0 % en peso (formulación C), el 5,0 % en peso (formulación D), el 6,0 % en peso (formulación E), así como el 9,0 % en peso (formulación F) de dexpanthenol. Además, las composiciones contienen cada una el 0,1 % en peso de clorhidrato de xilometazolina y se ajustan en cada caso a un valor de pH en el intervalo de 5,2 a 5,9, en cada caso una osmolalidad en el intervalo de 350 a 395 mosm/kg así como en cada caso una densidad relativa a 20 °C en el intervalo de 1,005 a 1,105. De las siguientes tablas se pueden obtener las indicaciones precisas en relación con las composiciones que se han mencionado anteriormente. Las indicaciones de las cantidades indicadas se refieren, en cada caso, a 10 g de composición.

Formulación A no de acuerdo con la invención (sin dexpanthenol) para la comparación:

Ingrediente	Cantidad/mg	Calidad
Clorhidrato de xilometazolina	10,00	Ph. Eur.
Dexpanthenol	0	Ph. Eur.
Sistema de tampón dihidrogenofosfato de potasio/monohidrogenofosfato de sodio (dodecahidrato)	89,30 2,70	Ph. Eur.
Agua purificada	9,902	Ph. Eur.

Formulaciones de acuerdo con la invención:

Formulación B (0,1 % en peso de dexpanthenol)

Ingrediente	Cantidad/mg	Calidad
Clorhidrato de xilometazolina	10,00	Ph. Eur.
Dexpanthenol	10	Ph. Eur.
Sistema de tampón dihidrogenofosfato de potasio/monohidrogenofosfato de sodio (dodecahidrato)	89,30 2,70	Ph. Eur.
Agua purificada	9,892	Ph. Eur.

Formulación C (3,0 % en peso de dexpanthenol)

Ingrediente	Cantidad/mg	Calidad
Clorhidrato de xilometazolina	10,00	Ph. Eur.
Dexpanthenol	300	Ph. Eur.
Sistema de tampón dihidrogenofosfato de potasio/monohidrogenofosfato de sodio (dodecahidrato)	89,30 2,70	Ph. Eur.
Agua purificada	9,602	Ph. Eur.

Formulación D (5,0 % en peso de dexpanterol)

Ingrediente	Cantidad/mg	Calidad
Clorhidrato de xilometazolina	10,00	Ph. Eur.
Dexpanterol	500	Ph. Eur.
Sistema de tampón dihidrogenofosfato de potasio/monohidrogenofosfato de sodio (dodecahidrato)	89,30 2,70	Ph. Eur.
Agua purificada	9,402	Ph. Eur.

Formulación E (6,0 % en peso de dexpanterol)

5

Ingrediente	Cantidad/mg	Calidad
Clorhidrato de xilometazolina	10,00	Ph. Eur.
Dexpanterol	600	Ph. Eur.
Sistema de tampón dihidrogenofosfato de potasio/monohidrogenofosfato de sodio (dodecahidrato)	89,30 2,70	Ph. Eur.
Agua purificada	9,302	Ph. Eur.

Formulación F (9,0 % en peso de dexpanterol)

Ingrediente	Cantidad/mg	Calidad
Clorhidrato de xilometazolina	10,00	Ph. Eur.
Dexpanterol	900	Ph. Eur.
Sistema de tampón dihidrogenofosfato de potasio/monohidrogenofosfato de sodio (dodecahidrato)	89,30 2,70	Ph. Eur.
Agua purificada	9,002	Ph. Eur.

10 b) Influencia del valor del pH

Para examinar la influencia del valor de pH en la eficacia de la composición se preparan dos composiciones adicionales (formulaciones G y H), que contienen una combinación de principios activos a base del 5 % en peso de dexpanterol y del 0,1 % en peso de clorhidrato de xilometazolina con una osmolalidad en el intervalo de 350 a 395 mosm/kg así como una densidad en el intervalo de 1,005 a 1,105 que presentan un valor de pH de 5,0 (formulación G) o de 6,2 (formulación H). Asimismo se emplea un sistema de tampón a base de dihidrogenofosfato de potasio/monohidrogenofosfato de sodio (dodecahidrato). Aparte de los valores de pH, las composiciones en relación con sus ingredientes, por tanto, se corresponden con la composición que ya se ha descrito anteriormente con una cantidad de dexpanterol del 5,0 % en peso (formulación D), a la que se hace referencia para evitar repeticiones innecesarias.

c) Influencia del empleo de cloruro de benzalconio

Para examinar la influencia de agentes conservantes o agentes desinfectantes a base de cloruro de benzalconio se prepara una composición que contiene el 5,0 % en peso de dexpanterol, el 0,1 % en peso de xilometazolina así como el 0,02 % en peso de cloruro de benzalconio como solución al 50 % (formulación I). El valor de pH de la composición se encuentra en el intervalo del 5,2 a 5,9, la densidad en el intervalo de 1,005 a 1,105 y la osmolalidad en el intervalo de 350 a 395 mosm/kg. La formulación de la composición se puede obtener de la siguiente tabla.

30 Formulación I (0,02 % en peso de cloruro de benzalconio)

Ingrediente	Cantidad/mg	Calidad
Clorhidrato de xilometazolina	10,00	Ph. Eur.
Dexpanterol	500	Ph. Eur.
Sistema de tampón dihidrogenofosfato de potasio/monohidrogenofosfato de sodio (dodecahidrato)	89,30 2,70	Ph. Eur.
Conservante/agente desinfectante: cloruro de benzalconio (como solución al 50 %)	4,00	Ph. Eur.
Agua purificada	9,398	Ph. Eur.

**2. Observaciones de aplicación:**

5 Para controlar la eficacia de las composiciones de ensayo se trataron respectivamente 12 personas de ensayo de un colectivo de personas de ensayo compuesto de 108 pacientes de 20 a 73 años de edad (66 hombres, 42 mujeres) que padecían de rinitis agudas con, en cada caso, una de las formulaciones A a I descritas en la sección 1.) del presente documento durante la enfermedad (en general de 3 a 7 días); las formulaciones se administraron por vía tópica varias veces al día como pulverización. En general, con todas las composiciones empleadas se pudo conseguir un buen efecto vasoconstrictor, es decir, una descongestión satisfactoria de las mucosas nasales.

10 Se han conseguido resultados particularmente buenos en relación con el efecto descongestionante por un lado así como la evitación del secado de la mucosa nasal por otro lado con las composiciones de acuerdo con la invención B, D, E, G y H.

15 En las personas de ensayo que ensayaron la composición de acuerdo con la formulación A no de acuerdo con la invención, a causa de la ausencia del efecto de dexpanterol se observó de acuerdo con la invención un secado más intenso de la mucosa nasal.

20 En las personas de ensayo que habían ensayado la composición de acuerdo con la formulación F de acuerdo con la invención que contenía dexpanterol en una cantidad del 9% en peso, en comparación con las restantes composiciones se pudo observar un efecto vasoconstrictor ligeramente disminuido. A pesar de esto, la eficacia globalmente se tuvo que valorar como buena.

**3. Estudio clínico para el análisis de la reabsorción de xilometazolina:**

25 En el marco de un estudio de monodosis aleatorizado, controlado con placebo, cruzado de dos vías se examinó la reabsorción sistémica de xilometazolina después de la administración intranasal tópica en presencia o ausencia de dexpanterol.

30 En este contexto se recurrió a un grupo de personas de ensayo con 108 personas con edad de 18 a 55 años, de las cuales 52 eran mujeres y 56 hombres. El índice de masa corporal (IMC) de las personas de ensayo se encontraba entre 19 y 28 kg/m<sup>2</sup>. Las personas de ensayo se encontraban, de acuerdo con las instrucciones, en un buen estado de salud. En el marco del estudio clínico, las 108 personas de ensayo se repartieron en 9 subgrupos de respectivamente 12 personas de ensayo, que obtuvieron en cada caso una de las composiciones que se han descrito anteriormente con fines de análisis. A continuación se describe la forma de proceder en el marco del estudio clínico.

35 Como se ha mencionado anteriormente, los ensayos se llevaron a cabo en el marco de un estudio de monodosis controlado por placebo, cruzado de 2 vías, con aleatorización en bloques, abierto, con dos periodos o dos secuencias. Las personas de ensayo se examinaron o supervisaron clínicamente hasta un momento de 24 horas después de la administración de la composición que se debía ensayar. La forma de proceder en el marco del estudio era tal que las personas de ensayo obtuvieron en el marco del primer periodo del estudio clínico en el momento 0 una monodosis (es decir, por orificio nasal un golpe de pulverización de respectivamente 75 a 125 µl) de la composición de ensayo. Antes de la administración de la composición (momento 0) se extrajeron de las personas de ensayo dos muestras de sangre de 5 ml y 20 ml. En los momentos 5 min, 10 min, 15 min y 0,5, 1,0, 1,5, 2,0, 2,5, 3,0, 3,5, 4,0, 5,0, 6,0, 8,0, 12,0 y 24,0 h después de la administración de la respectiva composición de ensayo se extrajeron muestras de sangre de respectivamente 5 ml para el análisis. El tiempo de reposo farmacológico a partir del momento de la administración ascendió a cinco días. Después se realizó el segundo periodo, en el marco del cual se administró de nuevo una monodosis de la respectiva composición. La extracción de muestras de sangre se realizó de manera equivalente al primer periodo. En total, por tanto, se llevaron a cabo dos periodos de administración con cada grupo de personas de ensayo. En las muestras de sangre se determinó mediante HPLC-EM/EM la concentración de xilometazolina. Además se determinaron los parámetros farmacocinéticos de la máxima concentración sistémica de xilometazolina (C<sub>máx</sub>) en la sangre así como el parámetro farmacocinético ABC<sub>0-t</sub>, que representa el área debajo de la curva de concentración integrada de xilometazolina en plasma entre el momento t<sub>0</sub> y la última muestra analizada (t<sub>24h</sub>). Los resultados están representados en la siguiente tabla, siendo valores reducidos de los parámetros C<sub>máx</sub> y ABC<sub>0-t</sub> un indicador de una reabsorción sistémica reducida deseada de la xilometazolina de acuerdo con la invención:

**Tabla:** resultados del estudio clínico en relación con la reabsorción sistémica de xilometazolina (forma clorhidrato)

Formulación	A	B	C	D	E	F	G	H	I
C <sub>máx</sub> [pg/ml]	62,7	60,3	59,9	56,4	55,4	52,2	57,3	56,9	55,2
ABC <sub>0-t</sub>	629,3	580,2	490,0	424,5	422,1	419,3	426,3	427,2	420,9

60 Para la valoración estadística de C<sub>máx</sub> o ABC<sub>0-t</sub> se llevó a cabo en primer lugar una transformación logarítmica de los valores medidos. A continuación se establecieron los parámetros farmacocinéticos que se han mencionado

anteriormente mediante análisis de varianza.

5 Los anteriores resultados en relación con las cantidades medidas y valoradas estadísticamente de xilometazolina en sangre, es decir, en relación con la reabsorción sistémica de xilometazolina, muestran que debido al empleo dirigido al objetivo de dexpanthenol en cantidades definidas se puede reducir de manera significativa la cantidad absorbida sistémicamente de xilometazolina.

10 En este contexto ha resultado óptima una cantidad de dexpanthenol del 5,0 % en peso (formulación D). En el caso del empleo del 5,0 % en peso de dexpanthenol se reabsorbe, frente al empleo no de acuerdo con la invención del 0 % en peso de dexpanthenol (formulación A), un 33 % menos de xilometazolina en relación con la cantidad total medida en el intervalo de ensayo de xilometazolina en sangre. Además, la máxima concentración de xilometazolina en el caso del empleo del 5 % en peso de dexpanthenol se encuentra más del 10 % por debajo de la máxima concentración de xilometazolina sin el empleo de dexpanthenol. Gracias al empleo de dexpanthenol en una cantidad del 5 % en peso no se ve perjudicada la eficacia de la xilometazolina, es decir, el efecto vasoconstrictor, tal como muestran en particular también los resultados descritos en la Sección 2.).

15 En el caso del empleo de solo el 0,1 % en peso de dexpanthenol (formulación B), la cantidad reabsorbida sistémicamente de xilometazolina en la sangre aumenta, sin embargo, a pesar de esto es bastante menor que sin el empleo de dexpanthenol.

20 El empleo del 9,0 % en peso de dexpanthenol (Formulación F) conduce ya solo a un ligero retroceso de la reabsorción sistémica de xilometazolina en comparación con el empleo del 5,0 % en peso o el 6,0 % en peso de dexpanthenol, alterándose ligeramente sin embargo el efecto vasoconstrictor de la xilometazolina debido al empleo de dexpanthenol en una cantidad del 9,0 % en peso (compárese con los resultados en la Sección 2.)).

25 Teniendo en cuenta todos los factores relevantes, es decir, eficacia por un lado así como reducción de la reabsorción por otro lado, parecen ser óptimas cantidades de dexpanthenol en el intervalo del 3,0 % en peso al 6,0 % en peso.

30 Además ha resultado óptimo un valor de pH en el intervalo de 5,2 a 5,9. Como muestran los resultados en relación con las formulaciones G y H, sin embargo, incluso con el empleo de un valor de pH menor o mayor de 5,0 o 6,2 se obtienen buenos resultados.

35 Gracias al empleo de cloruro de benzalconio como agente conservante o agente desinfectante (formulación I), se pueden mejorar todavía adicionalmente las propiedades de las composiciones para la administración intranasal, como se puede obtener de los anteriores resultados.

40 En total, los resultados a los que se ha hecho referencia anteriormente muestran que el dexpanthenol, de forma completamente sorprendente, posee una influencia significativa en la reabsorción sistémica de xilometazolina en el caso de la administración nasal. Por tanto, en el marco de la presente invención se ha hallado de manera sorprendente un punto de partida novedoso con una optimización propia, que conduce a una limitación o mitigación de los graves efectos secundarios de la xilometazolina. Además, el efecto farmacéutico, es decir, el efecto vasoconstrictor de xilometazolina o de los alfa-simpaticomiméticos, no se ve alterado por el empleo adicional de dexpanthenol, especialmente en los intervalos de cantidades seleccionados para mitigar la administración sistémica.

45

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Agente terapéutico de combinación en forma de una composición farmacéutica para el uso en el tratamiento nasal tópico de rinitis con el fin de la reducción de la reabsorción sistémica de alfa-simpaticomiméticos a base de imidazolina, conteniendo la composición farmacéutica, en combinación y en cada caso en cantidades farmacéuticamente eficaces
- 10 (a)  
 (a1) pantotenol (dexpantenol) o sus ésteres fisiológicamente aceptables y/o  
 (a2) ácido pantoténico o sus sales fisiológicamente aceptables;
- y  
 (b) al menos un alfa-simpaticomimético a base de imidazolina o su sal fisiológicamente aceptable.
- 15 2. Agente terapéutico de combinación de acuerdo con la reivindicación 1 para el uso de acuerdo con la reivindicación 1,  
 en el que el componente (a) se selecciona de pantotenol (dexpantenol) o sus ésteres fisiológicamente aceptables y preferentemente es pantotenol (dexpantenol); y/o  
 20 en el que el componente (b) y/o el alfa-simpaticomimético a base de imidazolina están seleccionados de xilometazolina u oximetazolina, en particular en forma de sus sales fisiológicamente aceptables, de forma particularmente preferente en forma de sus sales de clorhidrato; y/o  
 en el que el componente (b) y/o el alfa-simpaticomimético a base de imidazolina es xilometazolina, en particular en forma de sus sales fisiológicamente aceptables, de forma particularmente preferente en forma de su sal de clorhidrato (clorhidrato de xilometazolina).
- 25 3. Agente terapéutico de combinación de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2 para el uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2,  
 en el que el componente (a), preferentemente en forma de pantotenol (dexpantenol), se administra con una monodosis en el intervalo de 0,1 mg a 50 mg, en particular en el intervalo de 0,5 mg a 25 mg, preferentemente en el  
 30 intervalo de 1 mg a 20 mg, de modo preferente en el intervalo de 2,5 mg a 10 mg, de forma particularmente preferente en el intervalo de 4 mg a 8 mg, o en el que el componente (a), preferentemente en forma de pantotenol (dexpantenol), está preparado para la administración con una monodosis en el intervalo de 0,1 mg a 50 mg, en particular en el intervalo de 0,5 mg a 25 mg, preferentemente en el intervalo de 1 mg a 20 mg, de manera preferente en el intervalo de 2,5 mg a 10 mg, de forma particularmente preferente en el intervalo de 4 mg a 8 mg, en particular  
 35 en el que se administran de 2 a 10 monodosis por día, en particular de 3 a 5 monodosis por día, preferentemente distribuidas a lo largo del día, y/o en particular en el que el componente (a), preferentemente en forma de pantotenol (dexpantenol), está preparado para la administración en de 2 a 10 monodosis por día, en particular de 3 a 5 monodosis por día, preferentemente distribuidas a lo largo del día; y/o  
 en el que el componente (b), preferentemente en forma de xilometazolina y/u oximetazolina o sus sales  
 40 fisiológicamente aceptables, de forma particularmente preferente en forma de clorhidrato de xilometazolina, se administra con una monodosis en el intervalo de 0,001 mg a 10 mg, particularmente en el intervalo de 0,01 mg a 5 mg, preferentemente en el intervalo de 0,05 mg a 2 mg, de manera preferente en el intervalo de 0,08 mg a 1 mg, de forma particularmente preferente en el intervalo de 0,1 mg a 0,8 mg o en el que el componente (b), preferentemente en forma de xilometazolina y/u oximetazolina o sus sales fisiológicamente aceptables, de forma  
 45 particularmente preferente en forma de clorhidrato de xilometazolina, está preparado para la administración con una monodosis en el intervalo de 0,001 mg a 10 mg, en particular en el intervalo de 0,01 mg a 5 mg, preferentemente en el intervalo de 0,05 mg a 2 mg, de forma preferente en el intervalo de 0,08 mg a 1 mg, de forma particularmente preferente en el intervalo de 0,1 mg a 0,8 mg, en particular en el que se administran de 2 a 10 monodosis por día, en particular de 3 a 5 monodosis por día, preferentemente distribuidas a lo largo del día, y/o en particular en el que el  
 50 componente (b), preferentemente en forma de xilometazolina y/u oximetazolina o sus sales fisiológicamente aceptables, de forma particularmente preferente en forma de clorhidrato de xilometazolina, está preparado para la administración en de 2 a 10 monodosis por día, en particular de 3 a 5 monodosis por día, preferentemente distribuidas a lo largo del día; y/o  
 en el que se emplea el componente (a) junto con y/o en combinación con el componente (b) en una proporción en  
 55 peso del componente (a) al componente (b) en el intervalo de 10 : 1 a 1.000 : 1, en particular de 15 : 1 a 500 : 1, preferentemente de 20 : 1 a 250 : 1, de manera preferente de 25 : 1 a 200 : 1, de forma particularmente preferente de 30 : 1 a 175 : 1, de forma muy particularmente preferente de 40 : 1 a 150 : 1, aún más preferentemente de 45 : 1 a 125 : 1 y/o en el que el componente (a) junto con y/o en combinación con el componente (b) está preparado para la administración en una proporción en peso del componente (a) al componente (b) en el intervalo de 10 : 1 a  
 60 1.000 : 1, en particular de 15 : 1 a 500 : 1, preferentemente de 20 : 1 a 250 : 1, de manera preferente de 25 : 1 a 200 : 1, de forma particularmente preferente de 30 : 1 a 175 : 1, de forma muy particularmente preferente de 40 : 1 a 150 : 1, aún más preferentemente de 45 : 1 a 125 : 1.
- 65 4. Agente terapéutico de combinación de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores para el uso de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores,  
 en el que el componente (a) está incorporado en la composición farmacéutica, conteniendo la composición, en

relación con la composición, el componente (a) en una cantidad del 0,01 al 10 % en peso, en particular del 0,1 al 9 % en peso, preferentemente del 0,5 al 8 % en peso, de manera preferente del 1 al 7 % en peso, de forma particularmente preferente del 2 al 6 % en peso, de forma muy particularmente preferente del 3 al 6 % en peso; y/o en el que el componente (b) está incorporado en la composición farmacéutica, conteniendo la composición, en relación con la composición, el componente (b) en una cantidad del 0,001 al 2 % en peso, en particular del 0,005 al 1,5 % en peso, preferentemente del 0,01 al 1,2 % en peso, de manera preferente del 0,02 al 1,0 % en peso, de forma particularmente preferente del 0,03 al 0,5 % peso, de forma muy particularmente preferente del 0,04 al 0,2 % en peso; y/o en el que se emplea y/o está preparado para la administración el componente (a) junto con y/o en combinación con el componente (b) como sistema acuoso, en particular como sistema monofásico acuoso, preferentemente como solución acuosa o solubilización acuosa y/o en el que se emplea y/o está preparado para la administración el componente (a) junto con y/o en combinación con el componente (b) con un excipiente o vehículo a base de agua y/o en el que se emplea y/o está preparado para la administración el componente (a) junto con y/o en combinación con el componente (b) como solución acuosa incolora clara.

5. Agente terapéutico de combinación de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores para el uso de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, en el que se emplea y/o está preparado para la administración el componente (a) junto con y/o en combinación con el componente (b) en la composición farmacéutica con un valor de pH en el intervalo de 5,0 a 6,2, en particular en el intervalo de 5,0 a 6,0, preferentemente en el intervalo de 5,1 a 6,0, de manera preferente en el intervalo de 5,2 a 5,9; en particular en el que para el ajuste y/o el mantenimiento constante del valor del pH de la composición farmacéutica se emplea al menos un sistema de tampón químico, en particular una sal o sales de tampón, en el que se emplea como sistema de tampón químico preferentemente un sistema de tampón dihidrogenofosfato/monohidrogenofosfato ("(sistema de) tampón  $\text{H}_2\text{PO}_4/\text{HPO}_4^{2-}$  o "(sistema de) tampón fosfato"), en particular un sistema de tampón dihidrogenofosfato de metal alcalino/monohidrogenofosfato de metal alcalino, en particular en el que se emplea el sistema de tampón dihidrogenofosfato/monohidrogenofosfato con una relación molar de dihidrogenofosfato/monohidrogenofosfato mayor de 5 : 1, en particular en el intervalo de 5 : 1 a 110 : 1, de forma particularmente preferente en el intervalo de 6 : 1 a 105 : 1, de forma muy particularmente preferente en el intervalo de 7 : 1 a 100 : 1.

6. Agente terapéutico de combinación de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores para el uso de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, en el que los componentes (a) y (b) están preparados para la administración junto con y/o en combinación con (c) al menos un agente conservante y/o un agente desinfectante, en el que los componentes (a), (b) y (c) están incorporados o están presentes en la composición farmacéutica o en un fármaco; en particular en el que el agente conservante y/o el agente desinfectante están seleccionados del grupo de (i) cloruros de alquilbencildimetilamonio, en particular cloruros de alquil- $\text{C}_8$ - $\text{C}_{18}$ -bencildimetilamonio, y mezclas de distintos cloruros de alquilbencildimetilamonio, preferentemente cloruro de benzalconio, (ii) ésteres de ácido para-hidroxibenzoico y mezclas de distintos ésteres de ácido para-hidroxibenzoico, preferentemente ésteres de nipa, (iii) clorhexidina así como combinaciones de los compuestos que se han mencionado anteriormente y de forma particularmente preferente es cloruro de benzalconio; y/o en particular en el que el componente (c), preferentemente en forma de cloruro de benzalconio, se administra con una monodosis en el intervalo de 0,001 mg a 5 mg, en particular en el intervalo de 0,005 mg a 2 mg, preferentemente en el intervalo de 0,01 mg a 1 mg o en el que el componente (c), preferentemente en forma de cloruro de benzalconio, está preparado para la administración con una monodosis en el intervalo de 0,005 mg a 2 mg, preferentemente en el intervalo de 0,01 mg a 1 mg, en particular en el que se administran de 2 a 10 monodosis por día, en particular de 3 a 5 monodosis por día, preferentemente distribuidas a lo largo del día, y/o en particular en el que el componente (c), preferentemente en forma de cloruro de benzalconio, está preparado para la administración en de 2 a 10 monodosis por día, en particular de 3 a 5 monodosis por día, preferentemente distribuidas a lo largo del día; y/o en particular en el que el componente (c) está incorporado en la composición farmacéutica, conteniendo la composición, en relación con la composición, el componente (c) en una cantidad del 0,001 al 10 % peso, en particular del 0,005 al 5 % en peso, preferentemente del 0,01 al 2 % en peso, preferentemente del 0,01 al 1 % en peso, de forma particularmente preferente del 0,01 al 0,5 % peso.

7. Agente terapéutico de combinación de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores para el uso de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, en el que los componentes (a) y (b) y, dado el caso, (c) están preparados para la administración junto con y/o en combinación con (d) al menos un glucosaminoglucano preferentemente ácido o sus sales o derivados fisiológicamente aceptables, en particular ácido hialurónico o sus sales fisiológicamente aceptables, en el que los componentes (a), (b), (c) y (d) están incorporados o están presentes en la composición farmacéutica; en particular en el que el componente (d) está incorporado en la composición farmacéutica, conteniendo la composición, en relación con la composición, el componente (d) en una cantidad del 0,0001 al 10 % peso, en particular del 0,001 al 5 % en peso, preferentemente del 0,01 al 2 % en peso.

8. Agente terapéutico de combinación de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores para el uso de acuerdo

- con una de las reivindicaciones anteriores,  
en el que los componentes (a) y (b) y, dado el caso, (c) y/o (d) están preparados para la administración junto con y/o en combinación con (e) ectoína o al menos un derivado de ectoína, en particular una hidroxiectoína, en el que los componentes (a), (b), (c), (d) y (e) están incorporados o están presentes en la composición farmacéutica;
- 5 en particular en el que el componente (e) está incorporado en la composición farmacéutica, conteniendo la composición, en relación con la composición, el componente (e) en una cantidad del 0,0001 al 10 % peso, en particular del 0,001 al 5 % en peso, preferentemente del 0,01 al 2 % en peso.
9. Agente terapéutico de combinación de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores para el uso de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores,  
en el que los componentes (a) y (b) y, dado el caso, (c), (d) y/o (e) están preparados para la administración junto con y/o en combinación con (f) cloruro sódico, en particular en el que los componentes (a), (b), (c), (d), (e) y (f) están incorporados o están presentes en la composición farmacéutica;
- 10 en particular en el que el componente (f) está incorporado en la composición farmacéutica, conteniendo la composición, en relación con la composición, el componente (e) en una cantidad del 0,001 al 5 % en peso, en particular del 0,01 al 2 % en peso, preferentemente del 0,1 al 1 % en peso.
- 15
10. Agente terapéutico de combinación de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores para el uso de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, en el que todos los principios activos y/o ingredientes, en particular los componentes (a) y (b) y, dado el caso, (c), (d), (e) y/o (f), están incorporados en la composición farmacéutica, presentando la composición una osmolalidad en el intervalo de 300 a 600 mosm/kg, en particular en el intervalo de 310 a 550 mosm/kg, preferentemente en el intervalo de 300 a 525 mosm/kg, de manera preferente en el intervalo de 325 a 510 mosm/kg, de forma particularmente preferente en el intervalo de 350 a 500 mosm/kg.
- 20
11. Agente terapéutico de combinación de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores para el uso de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores,  
en el que todos los principios activos y/o ingredientes, en particular los componentes (a) y (b) y, dado el caso, (c), (d), (e) y/o (f), están incorporados en la composición farmacéutica, presentando la composición a una temperatura de 20 °C y una presión de 1.013,25 mbar una densidad relativa, en relación con el agua pura, en el intervalo de 1,001 a 1,2, en particular en el intervalo de 1,005 a 1,15, preferentemente en el intervalo de 1,005 a 1,105; y/o
- 25 en el que todos los principios activos y/o ingredientes, en particular los componentes (a) y (b) y, dado el caso, (c), (d), (e) y/o (f), están incorporados en la composición farmacéutica, siendo estable, en particular estable en almacenamiento, la composición a temperaturas en el intervalo de 20 °C a 50 °C, a una presión de 1.013,25 mbar y con una humedad relativa del aire en el intervalo del 50 % al 90 % durante al menos 6 meses, en particular al menos 12 meses, preferentemente al menos 24 meses, con preferencia al menos 36 meses.
- 30
- 35
12. Agente terapéutico de combinación de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores para el uso de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores,  
en el que todos los principios activos y/o ingredientes, en particular los componentes (a) y (b) y, dado el caso, (c), (d), (e) y/o (f), están incorporados en la composición farmacéutica, presentando la composición un contenido de producto o productos de degradación del componente (b), en particular impureza A, de como máximo el 5 % en peso, en particular de como máximo el 3 % en peso, preferentemente de como máximo el 2 % en peso, de forma particularmente preferente de como máximo el 1 % en peso en relación con el principio activo (b), en particular también después del almacenamiento del fármaco a temperaturas en el intervalo de 20 °C a 50 °C, a una presión de 1.013,25 mbar y con una humedad relativa del aire en el intervalo del 50 % al 90 % de al menos 6 meses, en particular al menos 12 meses, preferentemente al menos 24 meses, con preferencia al menos 36 meses y/o
- 40 en el que todos los principios activos y/o ingredientes, en particular los componentes (a) y (b) y, dado el caso, (c), (d), (e) y/o (f), están incorporados en la composición farmacéutica, presentando la composición un contenido de producto o productos de degradación del componente (a), en particular aminopropanol y/o D-pantolactona de, en cada caso, como máximo el 5 % en peso, en particular de, en cada caso, como máximo el 3 % en peso, preferentemente de, en cada caso, como máximo el 2 % en peso, de forma particularmente preferente de, en cada caso, como máximo el 1 % en peso en relación con el principio activo (a), en particular también después del almacenamiento del fármaco a temperaturas en el intervalo de 20 °C a 50 °C, a una presión de 1.013,25 mbar y una humedad relativa del aire en el intervalo del 50 % al 90 % de al menos 6 meses, en particular al menos 12 meses, preferentemente al menos 24 meses, con preferencia al menos 36 meses.
- 45
- 50
- 55
13. Agente terapéutico de combinación de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores para el uso en el tratamiento de rinitis de cualquier tipo, en particular rinitis aguda, rinitis alérgica, rinitis atrófica, rinitis hiperplásica o hipertrófica, rinitis mutilante, rinitis nerviosa o vasomotora o rinitis pseudomembranosa, preferentemente rinitis aguda; y/o
- 60 para el uso en el tratamiento profiláctico y/o curativo tópico de rinitis, en particular de rinitis aguda.
14. Agente terapéutico de combinación de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores para el uso de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores,  
en el que todos los principios activos y/o ingredientes, en particular los componentes (a) y (b) y, dado el caso, (c), (d), (e) y/o (f), están incorporados en la composición farmacéutica, administrándose la composición y/o estando
- 65

5 preparada para la administración mediante un dispositivo de administración, preferentemente en forma de un recipiente con equipo de goteo o pulverización; en particular en el que el dispositivo de administración presenta un equipo de pulverización para la distribución uniforme de la composición en una cantidad por golpe de pulverización en el intervalo de 25  $\mu$ l a 300  $\mu$ l, en particular en el intervalo de 50  $\mu$ l a 200  $\mu$ l, preferentemente en el intervalo de 75  $\mu$ l a 125  $\mu$ l; y/o en el que el dispositivo de administración presenta un recipiente de reserva con un volumen en el intervalo de 5 ml a 100 ml, en particular de 10 ml a 50 ml.

10 15. Pantotenol (dexpantenol) o sus ésteres fisiológicamente aceptables y/o ácido pantoténico o sus sales fisiológicamente aceptables para el uso en el tratamiento profiláctico y/o curativo de rinitis mediante administración nasal con el fin de la reducción de la reabsorción sistémica de un alfa-simpatomimético a base de imidazolina, administrándose el pantotenol (dexpantenol) o sus ésteres fisiológicamente aceptables y/o el ácido pantoténico o sus sales fisiológicamente aceptables junto con y/o en combinación con el alfa-simpatomimético a base de imidazolina o sus sales fisiológicamente aceptables.