

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 612 652**

51 Int. Cl.:

A61K 31/164 (2006.01)

A61K 31/415 (2006.01)

A61K 31/4174 (2006.01)

A61K 31/525 (2006.01)

A61P 11/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.09.2012 PCT/EP2012/003995**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.07.2013 WO13097911**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.09.2012 E 12766592 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.11.2016 EP 2766008**

54 Título: **Composición para la aplicación nasal con estabilidad mejorada**

30 Prioridad:

30.12.2011 DE 102011122588

20.03.2012 DE 102012005452

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

18.05.2017

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:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 612 652 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

Composición para la aplicación nasal con estabilidad mejorada

La presente invención se refiere al sector del tratamiento de rinitis.

5 En particular, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica con estabilidad mejorada que se adecua para la aplicación tópica, en particular nasal, preferiblemente intranasal, para el tratamiento de rinitis, así como a un dispositivo de aplicación que contiene esta composición.

10 Por una rinitis (ocasionalmente sinónimo también de catarro nasal, resfriado o coriza) se entiende en el marco de la presente invención, en particular, una inflamación aguda o crónica de las mucosas de la nariz, pudiendo ser la rinitis, en particular, de origen infeccioso, alérgico o pseudo-alérgico. De la forma más frecuente, una rinitis se manifiesta en el marco de un denominado enfriamiento.

Junto a una diferenciación de rinitis aguda, por una parte, y rinitis crónica, por otra, se diferencian también diferentes formas de rinitis, por ejemplo la *Rhinitis acuta*, *Rhinitis atrophicans*, *Rhinitis allergica*, *Rhinitis hypertrophica*, *Rhinitis medicamentosa*, *Rhinitis pseudo-membranacea*, *Rhinitis sicca* y *Rhinitis vasomotorica*.

15 En la denominada rinitis aguda (*Rhinitis acuta*), es decir, el resfriado común, se trata, por norma general, de una infección en general inofensiva de las mucosas de la nariz y, con ello, de una rinitis infecciosa que puede ser desencadenada por una pluralidad de virus (en particular rinovirus y/o adenovirus); la característica principal de una rinitis aguda es una denominada nariz destilante y una obstrucción de la nariz por la hinchazón de las mucosas.

20 En conjunto son conocidos más de 200 "virus del enfriamiento" como posibles desencadenantes de una rinitis viral tal como se puede manifestar habitualmente en el marco de un enfriamiento común. En el marco de un enfriamiento que comienza, por lo general, con una rinitis, desaparece, por lo general, sin embargo la *Rhinitis acuta*. Ocasionalmente, puede producirse también, sin embargo, una cronicación, la cual va acompañada, a menudo, de un aumento de volumen de las mucosas, entre otros en la zona de los cornetes, con impedimento de la respiración nasal.

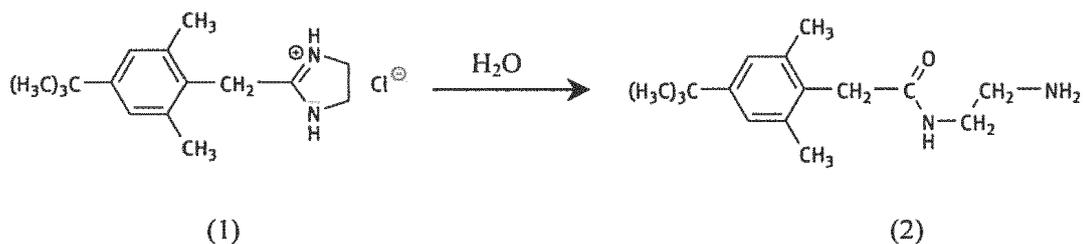
25 Para particularidades más detalladas del término de la rinitis puede remitirse, en particular, a Pschyrembel, Medizinisches Wörterbuch, 257. Edición, Páginas 1331/1332, en particular, palabras claves: "*Rhinitis*", "*Rhinitis allergica*", "*Rhinitis atrophicans*", "*Rhinitis hyperplastica*", "*Rhinitis pseudomembranacea*", "*Rhinitis sicca*" y "*Rhinitis vasomotorica*".

30 Dado que, por lo tanto, existe una pluralidad de diferentes tipos de virus que pueden desencadenar una rinitis y dado que existe una pluralidad de motivos para la aparición de la rinitis, las rinitis, en particular rinitis agudas, pueden ser tratadas, por lo general, no de forma causal, sino sólo sintomáticamente, preferiblemente por vía tópica, la mayoría de las veces aplicando simpatomiméticos (sinónimo también como los denominados "descongestionantes" o "descongestivos"), preferiblemente alfa-simpatomiméticos tales como xilometazolina y oxametazolina o sus sales fisiológicamente compatibles.

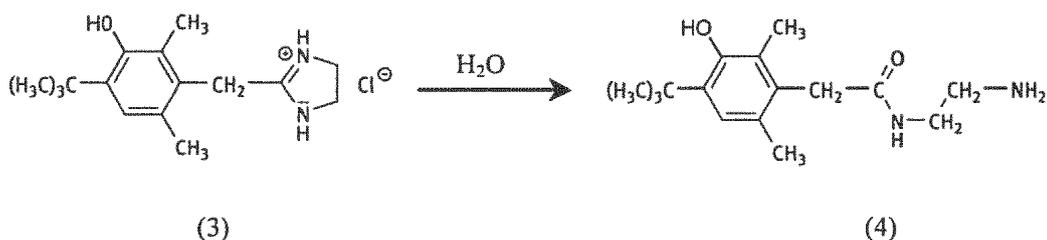
35 Estos simpatomiméticos conducen, en virtud de sus propiedades vasoconstrictoras, después de la aplicación local o bien tópica en la nariz, ciertamente a una descongestión de las mucosas de la nariz, pero determinan, en el caso de aplicación repetida, a menudo una sequedad de las mucosas de la nariz, que va acompañada de irritaciones inflamatorias de las mucosas de la nariz - lo cual conduce no raras veces a un riesgo de infección incrementado, dado que las mucosas de la nariz en estado secado e inflamado ya no pueden mantener sus funciones protectoras y de filtración en toda su extensión y, como consecuencia, los gérmenes patógenos pueden acceder sin impedimentos a las vías respiratorias.

Además, estos simpatomiméticos, en particular xilometazolina y oximetazolina, así como sus sales fisiológicamente compatibles, no son almacenables en disolución acuosa de manera ilimitada, de forma que pueden resultar productos de degradación de estos principios activos de forma indeseada e incontrolada, los cuales pueden oponerse entonces a una aplicación de correspondientes disoluciones acuosas de estos principios activos.

45 Así, por ejemplo, para el alfa-simpatomimético hidrocloreuro de xilometazolina es conocido que puede ser disociado hidrolíticamente en disolución acuosa. Tal como muestra la siguiente ecuación de reacción, hidrocloreuro de xilometazolina (1) en disolución acuosa es disociado hidrolíticamente bajo apertura del anillo de imidazolina, de modo que como producto de degradación se forma la amida (2), la cual se designa en la monografía de la farmacopea europea (Ph. Eur.) también como la denominada "impureza A":



Para el hidrocloreto de oximetazolinol es válido un mecanismo análogo que puede ser representado por la siguiente ecuación de reacción, siendo transformado el hidrocloreto de oximetazolinol (3) hidrolíticamente en la amida (4) como producto de degradación:



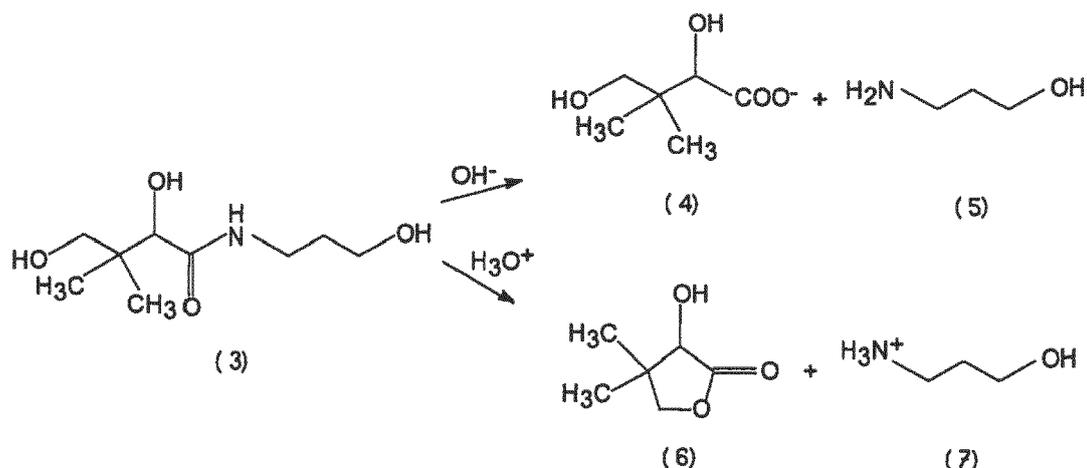
5 Con el fin de oponerse a una degradación indeseada de los descongestionantes a base de simpatomiméticos, en particular a base de xilometazolinol y/u oximetazolinol, así como a sus sales, en el estado de la técnica se tomaron diferentes medidas las cuales, sin embargo, se han manifestado como insuficientes o bien están ligadas a inconvenientes indeseados:

10 Así, la adición de estabilizadores externos conduce a menudo a una estabilización sólo insuficiente de estos principios activos. Una adición de sales complejantes, en particular de sales de zinc, conduce ciertamente a una determinada mejora de la estabilidad (véanse los documentos DE 103 37 186 A1 y WO 2005/018601 A1) pero en el caso de la aplicación nasal, conduce a una irritación indeseada de las mucosas de la nariz como consecuencia de las sales de zinc, que va acompañada de irritaciones inflamatorias.

15 Por lo tanto, los intentos o bien estrategias de disolución mostrados en el estado de la técnica para la estabilización de los principios activos basados en simpatomiméticos antes mencionados en sistemas acuosos sólo pueden ser considerados como un compromiso puesto en práctica a falta de una mejor alternativa. Además, las estrategias de disolución antes mencionadas no tienen en cuenta el efecto secante de estos principios activos en relación con las mucosas de la nariz.

20 Con el fin de contrarrestar, por otra parte, una sequedad de las mucosas de la nariz por la aplicación de alfa-simpatomiméticos, en el estado de la técnica se propuso la administración combinada de pantotenol y/o ácido pantoténico (véanse los documentos pertenecientes a la misma familia de patentes DE 195 41 919 A1, DE 195 49 421 A1 y EP 1 663 141 B1), o bien ácido hialurónico (véase el documento DE 103 56 248 A1), dado que estos principios activos (es decir, pantotenol o bien ácido pantoténico o bien ácido hialurónico y sus sales fisiológicamente compatibles respectivas) contrarrestan de una manera eficaz un secado de las mucosas de la nariz mediante la aplicación de los alfa-simpatomiméticos. A este respecto, se ha acreditado, en particular, la aplicación de pantotenol o bien ácido pantoténico.

30 En particular, el principio activo pantotenol (designado también de manera sinónima como "dexpantenol") puede ser disociado hidrolíticamente, sin embargo, en disolución acuosa según la siguiente ecuación de reacciones, formándose a partir del principio activo pantotenol (3) en disolución ácida - junto a la sal de amonio del 3-aminopropanol (7) - la lactona D-pantolactona (6) como producto de degradación, mientras que en disolución alcalina - junto a 3-aminopropanol (5) - se forma la sal del ácido pantoico (4):



5 En disolución acuosa común de alfa-simpatomiméticos, en particular, a base de xilometazolina y/u oximetazolina, por una parte, y pantenol o bien ácido pantoténico, por otra parte, es particularmente difícil una estabilización de las distintas sustancias constitutivas, dado que los distintos principios activos (es decir, xilometazolina o bien oximetazolina, por una parte, y pantenol o bien dexpanenol, por otra) presentan su óptimo de estabilidad a diferentes intervalos del pH.

El documento EP 0 773 022 A2 se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento de rinitis agudas, conteniendo la composición farmacéutica un simpatomimético adecuado para la aplicación tópica con estructura de 2-imidazolina, por una parte, y pantenol o bien ácido pantoténico, por otra.

10 La información científica conforme a *Cassella Med. "nasic® für Kinder"*, 1 de junio de 2008, páginas 1 a 2, se refiere a una composición con un simpatomimético y con dexpanenol.

El documento WO 2005/018601 A1 se refiere a una disolución acuosa que contiene oximetazolina o bien xilometazolina, una sal de zinc y una sal tampón, siendo adecuada la disolución acuosa, en particular, para la administración local a la nariz para la descongestión de las mucosas.

15 El documento EP 1 532 986 A2 se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento tópico profiláctico o bien curativo de rinitis, conteniendo la composición un simpatomimético adecuado para la aplicación tópica con efecto vasoconstrictor o bien descongestionante de las mucosas, así como un glucosaminoglucano de carácter ácido.

20 El documento DE 20 2008 012 494 U1 se refiere a un preparado farmacéutico, en particular para el tratamiento profiláctico o bien curativo de la mucosa nasal seca o bien de rinitis, conteniendo la composición como componente del principio activo ectoína en combinación con pantotenol.

El documento DE 100 00 612 A1 se refiere a preparados líquidos para gotas de ojos y nariz o bien a un pulverizador nasal sin agentes conservantes, presentando obligatoriamente los preparados sal común o bien NaCl y pudiendo contener, además, un vasoconstrictor.

25 El documento de disertación "*Einfluss von Rezepturverbesserungen auf die Zytoxizität von Nasalia*, Claudia Sikora" se refiere a realizaciones generales o bien a investigaciones con medicamentos y productos medicinales aplicables nasalmente.

30 El problema en el que se fundamenta la presente invención consiste, por lo tanto, en proporcionar una composición, en particular una composición farmacéutica adecuada para la aplicación tópica, en particular nasal, preferiblemente intranasal, en particular para el tratamiento de rinitis, que al menos evita ampliamente los inconvenientes precedentemente descritos del estado de la técnica o bien los debilita al menos, en particular presenta una estabilidad mejorada (p. ej., estabilidad al almacenamiento). En particular, una composición de este tipo no debe, tampoco después de almacenamiento prolongado, presentar cantidades o bien cantidades significativas de productos de degradación de las sustancias constitutivas, en particular cantidades significativas de productos de degradación de la xilometazolina y/u oximetazolina y del pantenol.

35 Para la solución del problema precedentemente expuesto, la presente invención propone - conforme a un primer aspecto de la presente invención - una composición farmacéutica según la reivindicación 1; otras ejecuciones particularmente ventajosas de la composición de acuerdo con la presente invención son objeto de las respectivas reivindicaciones dependientes.

Además, la presente invención se refiere - conforme a un segundo aspecto de la presente invención - a un dispositivo de aplicación que contiene la composición de acuerdo con la presente invención conforme a la respectiva reivindicación de dispositivo.

5 Finalmente, la presente invención se refiere - conforme a otro y tercer aspecto de la presente invención - al procedimiento de acuerdo con la presente invención tal como se define en la reivindicación de procedimiento correspondiente.

10 Se entiende por sí solo en las siguientes realizaciones que ejecuciones, formas de realización, ventajas y similares que en lo que sigue, con fines de evitar repeticiones, sólo se exponen para un aspecto de la invención, son de manera correspondiente válidas naturalmente también con los restantes aspectos de la invención, sin que esto requiera de una mención particular.

15 En el caso de todos los datos referidos al peso relativos o bien porcentuales mencionados en lo que sigue, en particular datos de cantidades, se ha de considerar, además, que éstos han de ser elegidos por el experto en la materia en el marco de la presente invención de modo que en suma y bajo inclusión de todos los componentes o bien sustancias constitutivas, en particular como se define en lo que sigue, siempre se completan o bien suman a 100% o bien 100% en peso. Esto se entiende por sí sólo, sin embargo, por el experto en la materia.

Por lo demás, se cumple que el experto en la materia - referido a la aplicación o condicionado por el caso particular - pueda desviarse de los datos en peso, cantidades e intervalos recogidos en lo que sigue, sin que abandone el marco de la presente invención.

20 Además, se cumple que todos los datos de valores o bien de parámetros o similares mencionados en lo que sigue se pueden calcular o bien determinar básicamente con procedimientos de determinación normalizados o bien estandarizados o explícitamente indicados o, en caso contrario, mediante métodos de determinación o bien medición habituales para el experto en la materia en este sector.

Dicho esto, en lo que sigue se explica en detalle entonces la presente invención.

25 Objeto de la presente invención - conforme a un **primer** aspecto de la presente invención - es, por consiguiente, una composición farmacéutica con una estabilidad mejorada para la aplicación tópica, en particular nasal, preferiblemente intranasal, para el tratamiento de rinitis, presentándose la composición como composición acuosa y en donde la composición contiene:

30 a) al menos un alfa-simpatomimético basado en imidazolina o su sal fisiológicamente inocua, en donde el alfa-simpatomimético basado en imidazolina se elige de xilometazolina y en donde la composición contiene el componente a), referido a la composición, en una cantidad de 0,02 a 1,0% en peso;

b) pantotenol (dexpantenol), en donde la composición contiene el componente b), referido a la composición, en una cantidad de 0,5 a 8% en peso;

y

35 c) al menos un agente conservante y/o agente de desinfección, eligiéndose el agente conservante y/o agente de desinfección de cloruro de benzalconio, y en donde la composición contiene el componente c), referido a la composición, en una cantidad de 0,001 a 10% en peso;

40 en donde el valor del pH de la composición se ajusta y/o se mantiene constante en el intervalo de 5,2 a 5,9, teniendo lugar el ajuste y/o el mantenimiento constante del valor del pH de la composición por medio de al menos un sistema tampón químico, empleándose como sistema tampón químico un sistema tampón de dihidrógeno-fosfato/monohidrógeno-fosfato (“(sistema) tampón $H_2PO_4^-/HPO_4^{2-}$ ”) o bien “(sistema(tampón fosfato))”,

en donde la composición contiene un contenido en producto o productos de degradación del principio activo a) de a lo sumo 2% en peso, referido al principio activo a), también después de almacenamiento de la composición a temperaturas en el intervalo de 20°C a 50°C, a una presión de 1.013,25 mbar y a una humedad relativa del aire en el intervalo de 50% a 90% de al menos 6 meses, y

45 en donde la composición contiene un contenido en producto o productos de degradación del principio activo b) de en cada caso a lo sumo 5% en peso, referido al principio activo b), también después de almacenamiento de la composición a temperaturas en el intervalo de 20°C a 50°C, a una presión de 1.013,25 mbar y a una humedad relativa del aire en el intervalo de 50% a 90% de al menos 6 meses.

50 Ya que, como ha encontrado de manera totalmente sorprendente la solicitante, en el caso del ajuste o bien el mantenimiento constante de este muy estrecho intervalo de pH de 5,2 a 5,9 se consigue estabilizar de manera eficiente, por una parte, el alfa-simpatomimético basado en imidazolina y, por otra parte, también el pantotenol (dexpantenol), sin que se manifieste una hidrólisis digna de mención o una degradación de otro tipo de estos dos principios activos o bien componentes de principios activos.

Con otras palabras, manteniendo el régimen de pH muy estrecho de 5,2 a 5,9 antes mencionado, se puede alcanzar una estabilización de ambos principios activos a) y b) también en disolución acuosa común, en particular sin el empleo adicional de estabilizadores o agentes conservantes.

5 Esto es tanto más sorprendente ya que en este intervalo de pH de 5,2 a 5,9 ligeramente ácido hubiera sido de esperar tanto una degradación hidrolítica del alfa-simpatomimético como del pantotenol, dado que este fenómeno se observa en disoluciones de los principios activos individuales. Sorprendentemente, sin embargo, no se manifiesta una degradación hidrolítica de los dos componentes de principios activos a) y b), en la medida en que, por una parte, los dos componentes de principio activo a) y b) antes mencionados se presentan en disolución común y, por otra parte, este intervalo de pH de 5,2 a 5,9 elegido de manera preestablecida y estrecha se mantiene constante o bien se ajusta. El hallazgo de este efecto, en particular en relación con la estabilización de la composición, es totalmente sorprendente y no era de esperar de este modo a la vista del estado de la técnica precedentemente expuesto. A ello se abordará todavía en detalle en lo que sigue.

15 En el marco de la presente invención, la determinación o bien medición del valor del pH tiene lugar con métodos en sí conocidos por o bien habituales para el experto en la materia o bien bajo métodos estandarizados, en particular a 20°C y una presión atmosférica (1.013,25 mbar). De manera conocida, el valor del pH mencionado designa un índice de medición adimensional, el cual se define según la norma DIN 19260:1971-03 como el logaritmo decimal negativo de la actividad de iones hidrógeno. En el marco de la presente invención, el dato del valor del pH se refiere, en particular, al método de determinación conforme a la norma DIN 19266: 2000-01, que reemplaza a la anterior norma DIN 19266: 1979-08. Para particularidades más amplias con respecto a la expresión del valor del pH y de su medición y determinación puede remitirse, en particular, a RÖMPP Lexikon Chemie, 10ª Edición, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart/Nueva York, Tomo 4, 1998, Páginas 3230 a 3232, palabra clave "pH", así como a la bibliografía allí referenciada, estando con ello incluida como referencia la cita bibliográfica total antes mencionada con la bibliografía allí referenciada.

20 Conforme a la presente invención, el componente a) o bien el alfa-simpatomimético basado en imidazolina se elige de xilometazolina, en particular en forma de sus sales fisiológicamente inocuas, de manera particularmente preferida en forma de su sal hidrocioruro (hidrocioruro de xilometazolina).

25 Conforme a la presente invención, el componente b) de la composición de acuerdo con la invención es pantotenol (dexpantenol).

De acuerdo con la invención, la composición conforme a la invención contiene, por consiguiente

30 a) xilometazolina o sus sales fisiológicamente inocuas, de manera particularmente preferida en forma de su sal hidrocioruro (hidrocioruro de xilometazolina);

y

b) pantotenol (dexpantenol).

35 Como se explica todavía en lo que sigue, en el caso de aplicación tópica, en particular nasal, preferiblemente intranasal, de la composición de acuerdo con la invención, en particular en el tratamiento de rinitis, el componente activo a) determina, en virtud de sus propiedades vasoconstrictoras, una descongestión de las mucosas nasales mientras que el componente activo b) contrarresta un secado y una irritación inflamatoria de las mucosas, en particular como consecuencia de la aplicación del alfa-simpatomimético.

40 La cantidad de componente a) en la composición de acuerdo con la invención puede variar dentro de amplios intervalos. Con el fin de garantizar un efecto suficiente del componente a) en la composición de acuerdo con la invención, está previsto, conforme a la invención, que la composición de acuerdo con la invención contenga el componente a), referido a la composición conforme a la invención en una cantidad de 0,02 a 1,0% en peso de manera particularmente preferida de 0,03 a 0,5% en peso, de manera muy particularmente preferida de 0,04 a 0,2% en peso. A pesar de ello, el experto en la materia, puede desviarse, referido a las aplicaciones o condicionado por el caso particular, de los datos cuantitativos antes mencionados, sin que abandone el marco de la presente invención.

45 De igual manera, también la cantidad de componente b) en la composición de acuerdo con la invención puede variar dentro de amplios límites. Con el fin de garantizar un efecto suficiente del componente b), está previsto, conforme a la invención, que la composición de acuerdo con la invención contenga el componente b), referido a la composición conforme a la invención en una cantidad de 0,5 a 8% en peso, preferiblemente de 1 a 7% en peso, de manera particularmente preferida de 2 a 6% en peso, de manera muy particularmente preferida de 3 a 6% en peso. A pesar de ello, el experto en la materia, puede desviarse, referido a las aplicaciones o condicionado por el caso particular, de los datos cuantitativos antes mencionados, sin que abandone el marco de la presente invención.

50 Para un efecto suficiente, por una parte, y una estabilización fiable de los dos componentes a) y b), por otra parte, también es de importancia la relación cuantitativa del componente a) al componente b). En particular, a este respecto es ventajoso que la composición de acuerdo con la invención contenga los componentes a) y b) en una relación cuantitativa de componente a) a componente b) en el intervalo de 1 : 10 a 1 : 1.000, en particular de 1 : 15 a

55

- 1 : 500, preferiblemente de 1 : 20 a 1 : 250, preferiblemente de 1 : 25 a 1 : 200, de manera particularmente preferida de 1 : 30 a 1 : 175, de manera muy particularmente preferida de 1 : 40 a 1 : 150, todavía más preferiblemente de 1 : 45 a 1 : 125. De este modo se garantiza la eficiencia de la acción y la estabilidad, en particular la estabilidad al almacenamiento de igual manera. A pesar de ello, no se excluye que el experto en la materia pueda desviarse, referido a las aplicaciones o condicionado por el caso particular, de los intervalos de valores antes mencionados, sin que abandone el marco de la presente invención.
- En general, la composición de acuerdo con la invención se presenta como composición acuosa. En particular, por lo tanto, la composición de acuerdo con la invención es de base acuosa o bien la composición de acuerdo con la invención se presenta formulada de manera acuosa, en particular en forma de una disolución acuosa o una solubilización acuosa.
- Preferiblemente, por consiguiente, la composición de acuerdo con la invención se presenta como un sistema acuoso, en particular como un sistema monofásico acuoso, preferiblemente como disolución acuosa o solubilización acuosa. En este caso, la composición de acuerdo con la invención presenta, por consiguiente, un excipiente o soporte a base de agua.
- En general, la composición de acuerdo con la invención se presenta en forma de una disolución acuosa transparente e incolora. Esto tiene, por una parte, la ventaja de una aplicación simplificada. Por otra parte, en una disolución acuosa transparente incolora se pueden percibir sin más variaciones.
- Como se ha expuesto anteriormente, la estabilización de la composición de acuerdo con la invención, en particular de los principios activos a) y b) de la composición de acuerdo con la invención se consigue mediante el ajuste y/o el mantenimiento constante del valor del pH de la composición de acuerdo con la invención en el intervalo de 5,2 a 5,9. También se obtienen resultados particularmente buenos, en particular en relación con la estabilidad, cuando el valor del pH de la composición de acuerdo con la invención se ajusta y/o mantiene constante en el intervalo de 5,2 a 5,9.
- Habitualmente, el ajuste y/o el mantenimiento constante del valor del pH de la composición de acuerdo con la invención tiene lugar mediante al menos un sistema tampón químico, en particular con ayuda de sal o sales tampón.
- Con respecto a la expresión del tampón químico del sistema tampón puede remitirse, en particular, a RÖMPP Lexikon Chemie, 10ª Edición, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart/Nueva York, Tomo 5, 1998, Páginas 3618/3619, palabra clave "tampón", así como a la bibliografía allí referenciada.
- Con otras palabras, la composición de acuerdo con la invención contiene, por lo tanto, al menos un sistema tampón químico, en particular sal o sales tampón.
- A este respecto se ha acreditado que para el ajuste y/o el mantenimiento constante del valor del pH de la composición de acuerdo con la invención se utilice un sistema tampón de dihidrógeno-fosfato/monohidrógeno-fosfato el cual se designa también como "(sistema) tampón $\text{H}_2\text{PO}_4^-/\text{HPO}_4^{2-}$ " o bien "(sistema) tampón fosfato"; conforme a la invención, se prefiere particularmente un sistema tampón de dihidrógeno-fosfato de metales alcalinos/monohidrógeno-fosfato de metales alcalinos.
- Ya que, como han mostrado de manera sorprendente las investigaciones de estabilidad de la solicitante, sólo un sistema tampón de este tipo determina - frente a otros sistemas tampón posibles empleables - la estabilización a largo plazo pretendida y fiable de la composición de acuerdo con la invención, también a lo largo de más de dos años. Con otros sistemas tampón, por el contrario, que se pueden emplear en un intervalo de valores del pH equiparable tales como, p. ej., un sistema tampón de ácido carbónico/bicarbonato, un sistema tampón de ácido carbónico/silicato, un sistema tampón de ácido acético/acetato, un sistema tampón de ácido cítrico/citrato o similares resultados de estabilidad buenos de este tipo no se pueden obtener o no siempre se pueden obtener de forma fiable. Sin querer limitarse a una determinada teoría, este efecto del sistema tampón fosfato empleado de acuerdo con la invención se ha de atribuir posiblemente a efectos secundarios tales como reacciones de complejación o similares.
- En relación con la estabilidad a largo plazo o bien estabilización a largo plazo pretendida de la composición de acuerdo con la invención, se ha acreditado particularmente emplear el sistema tampón dihidrógeno-fosfato/monohidrógeno-fosfato utilizado conforme a la invención para el ajuste o bien el mantenimiento constante del valor del pH con una relación molar de dihidrógeno-fosfato/monohidrógeno-fosfato mayor que 5 : 1, en particular en el intervalo de 5 : 1 a 110 : 1, de manera particularmente preferida en el intervalo de 6 : 1 a 105 : 1, de manera muy particularmente preferida en el intervalo de 7 : 1 a 100 : 1. Con otras palabras, la composición de acuerdo con la invención contiene, por los motivos antes mencionados, el sistema tampón dihidrógeno-fosfato/monohidrógeno-fosfato preferiblemente con una relación de dihidrógeno-fosfato/monohidrógeno-fosfato mayor que 5 : 1, en particular en el intervalo de 5 : 1 a 110 : 1, de manera particularmente preferida en el intervalo de 6 : 1 a 105 : 1, de manera muy particularmente preferida en el intervalo de 7 : 1 a 100 : 1.
- Conforme a la invención, está previsto que la composición de acuerdo con la invención contenga, como principio activo o bien sustancia constitutiva c) adicional, al menos un agente conservante y/o agente de desinfección. El agente conservante y/o agente de desinfección se elige en este caso de cloruro de benzalconio. Conforme a la invención, como agente conservante y/o agente de desinfección se emplea, por consiguiente, cloruro de

benzalconio; en el caso del cloruro de benzalconio se trata de una mezcla a base de cloruros de alquilbencildimetilamonio, cuya parte alquilo se compone de cadenas C₈-C₁₈, siendo conocido el cloruro de benzalconio, en particular, por su efecto desinfectante y conservante. La cantidad de agente conservante y/o agente de desinfección, referido a la composición de acuerdo con la invención, asciende en este caso a 0,001 hasta 10% en peso, en particular a 0,005 a 5% en peso, preferiblemente a 0,01 a 2% en peso, preferiblemente a 0,01 a 1% en peso, de manera particularmente preferida a 0,01 a 0,5% en peso.

En el marco de la presente invención, la solicitante pudo encontrar, de manera inesperada, que el uso de un agente conservante y/o agente de desinfección en forma de cloruro de benzalconio conduce a una estabilización adicional de los componentes de principio activo a) y b). Además de ello, el uso de un agente conservante o bien agente de desinfección tiene también ventajas referidas a la aplicación, dado que el efecto desinfectante del agente conservante o bien agente de desinfección sustenta el efecto de los componentes de principio activo a) y b) y, además de ello, contrarresta de manera eficiente una formación de gérmenes en la composición de acuerdo con la invención.

Además, puede estar previsto que la composición de acuerdo con la invención contenga, como principio activo o bien sustancia constitutiva d) adicional, al menos un glucosaminoglucano, preferiblemente de carácter ácido o sus sales o derivados fisiológicamente inocuos, en particular ácido hialurónico o sus sales fisiológicamente inocuas, en particular en una cantidad de 0,0001 a 10% en peso, en particular de 0,001 a 5% en peso, preferiblemente de 0,01 a 2% en peso, referido a la composición de acuerdo con la invención. Como ha encontrado de manera sorprendente la solicitante, los glucosaminoglucanos, en particular el ácido hialurónico o bien sus sales pueden sustentar el efecto de los principios activos o bien sustancias constitutivas restantes, en particular del pantenol. En particular, los glucosaminoglucanos, preferiblemente el ácido hialurónico, pueden actuar favorablemente en relación con el alivio de infecciones e inflamaciones de la mucosa de la nariz y, además de ello, determinar una aceleración de la regeneración de tejidos inflamados.

Además, conforme a la invención puede estar previsto que la composición de acuerdo con la invención contenga, como principio activo o bien sustancia constitutiva e) adicional, ectoína o al menos un derivado de ectoína, en particular una hidroxiectoína, en particular en una cantidad de 0,0001 a 10% en peso, en particular de 0,001 a 5% en peso, preferiblemente de 0,01 a 2% en peso, referido a la composición. Como ha encontrado sorprendentemente la solicitante, es ventajoso el uso de ectoína o bien de derivados de ectoína en relación con una aceleración de la regeneración de la mucosa nasal inflamada.

Además, puede estar previsto, conforme a la invención, que la composición de acuerdo con la invención contenga como principio activo o bien sustancia constitutiva f) adicional cloruro sódico, en particular en una cantidad de 0,001 a 5% en peso, en particular de 0,01 a 2% en peso, preferiblemente de 0,1 a 1% en peso, referido a la composición. El cloruro sódico determina, en particular, una humectación de las mucosas de la nariz y, por consiguiente, una aceleración de la regeneración de la mucosa nasal inflamada.

De igual manera, puede estar previsto que la composición de acuerdo con la invención presente al menos otra sustancia constitutiva. Esta otra sustancia constitutiva puede elegirse, en particular, del grupo de coadyuvantes de tratamiento, estabilizadores, emulsionantes, antioxidantes, humectantes, agentes espesantes, antisépticos, colorantes, sustancias aromatizantes, perfumes, sustancias aromáticas, agentes extendedores, aglutinantes, humectantes, vitaminas, oligoelementos, sustancias minerales, sustancias nutricias micrométricas y/o aceites esenciales, así como sus combinaciones.

Además de ello, es importante la osmolalidad de la composición de acuerdo con la invención. La osmolalidad de la composición de acuerdo con la invención puede variar dentro de amplios límites. Con el fin de garantizar una buena compatibilidad de la composición de acuerdo con la invención en relación con la mucosa nasal, es ventajoso que la composición según la presente invención presente una osmolalidad en el intervalo de 300 a 600 mosm/kg, en particular en el intervalo de 310 a 550 mosm/kg, preferiblemente en el intervalo de 300 a 525 mosm/kg, preferiblemente en el intervalo de 325 a 510 mosm/kg, de manera particularmente preferida en el intervalo de 350 a 500 mosm/kg. De este modo, en el caso de la aplicación tópica de la composición de acuerdo con la invención sobre las mucosas nasales se garantiza una buena compatibilidad.

Para una buena manipulabilidad de la composición de acuerdo con la invención es, además, ventajoso que la composición de acuerdo con la invención presente, a una temperatura de 20°C y a una presión de 1.013,25 mbar, una densidad relativa, referida al agua pura, en el intervalo de 1,001 a 1,2, en particular en el intervalo de 1,005 a 1,15, preferiblemente en el intervalo de 1,005 a 1,105.

Como se ha expuesto anteriormente, la composición de acuerdo con la invención posee, en virtud de las medidas conformes a la invención tal como han sido expuestas anteriormente, una extraordinaria estabilidad o estabilidad a largo plazo, en particular estabilidad al almacenamiento. En particular, la composición de acuerdo con la invención es estable, en particular estable al almacenamiento a temperaturas en el intervalo de 20°C a 50°C, a una presión de 1.013,25 mbar y a una humedad relativa del aire en el intervalo de 50% a 90% durante al menos 6 meses, en particular al menos 12 meses, preferiblemente al menos 24 meses, especialmente al menos 36 meses.

La estabilidad de la composición de acuerdo con la invención se puede determinar y caracterizar mediante la presencia o bien el contenido de los productos de degradación de los principios activos a) y b). Como se ha expuesto al comienzo, el producto de degradación característico de xilometazolina o bien hidrocloreuro de xilometazolina es la denominada impureza A. Como se ha expuesto de igual manera al comienzo, los productos de degradación típicos del principio activo b), en particular de pantotenol, son el aminopropanol o bien su sal de amonio y D-pantolactona.

A este respecto, la composición de acuerdo con la invención contiene un contenido en producto o productos de degradación del principio activo a), en particular la impureza A, de a lo sumo 2% en peso, de manera particularmente preferida de a lo sumo 1% en peso, referido al principio activo a); este contenido extremadamente bajo en el mejor de los casos de producto o productos de degradación del principio activo a) se mantiene también después de almacenamiento de la composición de acuerdo con la invención a temperaturas en el intervalo de 20°C a 50°C, a una presión de 1.013,25 mbar y a una humedad relativa del aire en el intervalo de 50% a 90% durante al menos 6 meses, en particular al menos 12 meses, preferiblemente al menos 24 meses, especialmente al menos 36 meses.

Además, a este respecto la composición de acuerdo con la invención presenta un contenido en producto o productos de degradación del principio activo b), en particular aminopropanol y/o D-pantolactona de en cada caso a lo sumo 5% en peso, especialmente de en cada caso a lo sumo 3% en peso, preferiblemente de en cada caso a lo sumo 2% en peso, de manera particularmente preferida de en cada caso a lo sumo 1% en peso, referido al principio activo b); este contenido extremadamente bajo en el mejor de los casos de producto o productos de degradación del principio activo b) se mantiene también después de almacenamiento de la composición a temperaturas en el intervalo de 20°C a 50°C, a una presión de 1.013,25 mbar y a una humedad relativa del aire en el intervalo de 50% a 90% durante al menos 6 meses, en particular al menos 12 meses, preferiblemente al menos 24 meses, especialmente al menos 36 meses.

En particular, la presente invención se refiere a una composición tal como se ha expuesto anteriormente para uso en el tratamiento tópico, profiláctico y/o curativo de rinitis, en particular para uso en el tratamiento de *Rhinitis acuta*, *Rhinitis allergica*, *Rhinitis atrophicans*, *Rhinitis hyperplastica* o *hypertrophicans*, *Rhinitis mutilans*, *Rhinitis nervosa* o *vasomotorica*, *Rhinitis pseudomembranacea*, preferiblemente *Rhinitis acuta*.

Además de ello, la presente invención - conforme a un **segundo** aspecto de la presente invención - se refiere a un dispositivo de aplicación que contiene una composición como se ha descrito precedentemente según la presente invención, siendo el dispositivo de aplicación de acuerdo con la invención adecuado para la aplicación tópica, en particular nasal, preferiblemente intranasal, y presentándose preferiblemente en forma de un recipiente con dispositivo de goteo o de pulverización.

Conforme a la invención, se prefiere que el dispositivo de aplicación de acuerdo con la invención presente un dispositivo de pulverización para la expulsión, preferiblemente uniforme de la composición según la presente invención en una pequeña cantidad por cada pulverización, en el intervalo de 25 µl a 300 µl, en particular en el intervalo de 50 µl a 200 µl, preferiblemente en el intervalo de 75 µl a 125 µl.

En este caso está previsto en particular que el dispositivo de aplicación de acuerdo con la invención presente un recipiente o bien un recipiente de reserva con un volumen en el intervalo de 5 ml a 100 ml, en particular de 10 ml a 50 ml. Este recipiente o bien este recipiente de reserva sirve entonces para el alojamiento de la composición de acuerdo con la invención.

Para particularidades más amplias con respecto al dispositivo de aplicación de acuerdo con la invención puede remitirse a las realizaciones precedentes con respecto a la composición de acuerdo con la invención que son correspondientemente válidas en relación con el dispositivo de aplicación de acuerdo con la invención.

La composición previamente descrita según la presente invención se adecua para uso para el tratamiento tópico, profiláctico y/o curativo de rinitis de todo tipo, en particular *Rhinitis acuta*, o bien para el uso para la preparación de un medicamento para el tratamiento tópico profiláctico y/o curativo de rinitis de todo tipo, en particular *Rhinitis acuta*.

En particular, la composición de acuerdo con la invención puede emplearse para el tratamiento de rinitis de todo tipo, en particular *Rhinitis acuta*, *Rhinitis allergica*, *Rhinitis atrophicans*, *Rhinitis hyperplastica* o *hypertrophicans*, *Rhinitis mutilans*, *Rhinitis nervosa* o *vasomotorica*, *Rhinitis pseudomembranacea*, preferiblemente *Rhinitis acuta*.

Tal como se ha descrito previamente, en el marco del uso recogido, la composición de acuerdo con la invención puede aplicarse, tal como se ha descrito previamente, por vía tópica, en particular nasal, preferiblemente intranasal. En este caso, en particular el dispositivo de aplicación de acuerdo con la invención puede pasar a emplearse tal como se ha descrito previamente.

Para particularidades más amplias al uso expuesto, puede remitirse a las realizaciones que anteceden con respecto a los restantes aspectos de la invención que son correspondiente válidas en relación con el uso mencionado.

La presente invención se refiere además - conforme a un **tercer** aspecto de la presente invención - a un procedimiento para la estabilización de un principio activo a) y un principio activo b) en disolución acuosa común de

una composición farmacéutica con estabilidad mejorada para la aplicación tópica para el tratamiento de rinitis mediante el ajuste y/o el mantenimiento constante del valor del pH en el intervalo de 5,2 a 5,9, en donde la composición se presenta como composición acuosa y en donde la composición contiene:

5 a) al menos un alfa-simpatomimético basado en imidazolina o su sal fisiológicamente inocua, en donde el alfa-simpatomimético basado en imidazolina se elige de xilometazolina y en donde la composición contiene el componente a), referido a la composición, en una cantidad de 0,02 a 1,0% en peso;

b) pantotenol (dexpantenol), en donde la composición contiene el componente b), referido a la composición, en una cantidad de 0,5 a 8% en peso;

y

10 c) al menos un agente conservante y/o agente de desinfección, eligiéndose el agente conservante y/o agente de desinfección de cloruro de benzalconio, y en donde la composición contiene el componente c), referido a la composición, en una cantidad de 0,001 a 10% en peso;

15 en donde el valor del pH de la composición se ajusta y/o se mantiene constante en el intervalo de 5,2 a 5,9, teniendo lugar el ajuste y/o el mantenimiento constante del valor del pH de la composición por medio de al menos un sistema tampón químico, empleándose como sistema tampón químico un sistema tampón de dihidrógeno-fosfato/monohidrógeno-fosfato (“(sistema) tampón $\text{H}_2\text{PO}_4^-/\text{HPO}_4^{2-}$ ”) o bien “(sistema(tampón fosfato))”,

20 en donde la composición contiene un contenido en producto o productos de degradación del principio activo a) de a lo sumo 2% en peso, referido al principio activo a), también después de almacenamiento de la composición a temperaturas en el intervalo de 20°C a 50°C, a una presión de 1.013,25 mbar y a una humedad relativa del aire en el intervalo de 50% a 90% de al menos 6 meses, y

en donde la composición contiene un contenido en producto o productos de degradación del principio activo b) de en cada caso a lo sumo 5% en peso, referido al principio activo b), también después de almacenamiento de la composición a temperaturas en el intervalo de 20°C a 50°C, a una presión de 1.013,25 mbar y a una humedad relativa del aire en el intervalo de 50% a 90% de al menos 6 meses.

25 Otras ejecuciones, modificaciones y variaciones así como ventajas de la presente invención se pueden reconocer y realizar sin más por el experto en la materia al leer la memoria descriptiva sin que en ese caso abandone el marco de la presente invención.

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

30 Ejemplos de realización:

1. Ejemplos de preparación:

Prescripción de preparación general

35 Para la preparación de en cada caso 1.000 g de una disolución acuosa transparente de la composición de acuerdo con la invención, se procede de manera en sí conocida por el experto en la materia: primeramente, se dispone, a la temperatura ambiente y a la presión atmosférica en un recipiente de vidrio correspondiente con dispositivo agitador, una cantidad definida de agua purificada (p. ej. 300 ml a 600 ml) y seguidamente, con una disolución del sistema tampón elegido, se ajusta a un valor del pH predeterminado en el intervalo entre 5,2 y 5,9 (p. ej. valor del pH de aprox. 5,5) bajo el subsiguiente control del valor del pH alcanzado. A continuación, a ello se añade la cantidad de dexpantenol especificada en lo que sigue en los ejemplos de la receta, y todo ello se disuelve hasta transparencia 40 mediante una agitación a fondo. A la disolución se añade entonces, eventualmente, un agente conservante o bien de desinfección, en particular cloruro de benzalconio, preferiblemente en forma de una disolución acuosa y se disuelve asimismo bajo agitación. Seguidamente, se añade la cantidad deseada de hidrocloreto de xilometazolina o bien de oximetazolina, se precipita con agua adicional hasta un peso final de 1.000 g y se agita homogéneamente. Eventualmente, la disolución se filtra a través de filtros de celulosa neutros. Finalmente, el valor del pH se controla 45 todavía una vez. También las restantes especificaciones correspondientes de la disolución se examinan en cuanto a los intervalos de valores ajustados o bien previamente elegidos (p. ej., osmolalidad: 400 a 490 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 las sustancias constitutivas y principios activos). Una parte de la disolución obtenida se incorpora finalmente en frasquitos de cuello estrecho de vidrio ambarino de 10 ml o 20 ml que pueden ser dotados a elección 50 con una pipeta de goteo o una bomba dosificadora por pulverización; para la aplicación pretendida pueden añadirse e instilarse en cada orificio nasal una a tres gotas o bien una a dos pulverizaciones. Otra parte de la disolución obtenida se utiliza para los ensayos de estabilidad descritos más adelante.

Según esta prescripción de preparación general se preparan las recetas especificadas en lo que sigue

ES 2 612 652 T3

Receta 1* (Datos por cada 10 g de composición, para aplicación en adultos):

Sustancia constitutiva	Cantidad /mg	Calidad
Hidrocloruro de xilometazolina	10,00	Ph. Eur.
Dexpantenol	500,00	Ph. Eur.
Sistema tampón: dihidrógeno-fosfato de potasio/ monohidrógeno-fosfato de sodio (dodecahidrato)	85,30 2,70	Ph. Eur.
Agua purificada	9.402,00	Ph. Eur.

Receta 2* (Datos por cada 10 g de composición, para aplicación en adultos):

Sustancia constitutiva	Cantidad /mg	Calidad
Hidrocloruro de oximetazolina	10,00	Ph. Eur.
Dexpantenol	500,00	Ph. Eur.
Sistema tampón: dihidrógeno-fosfato de potasio/ monohidrógeno-fosfato de sodio (dodecahidrato)	85,30 2,70	Ph. Eur.
Agua purificada	9.402,00	Ph. Eur.

Receta 3* (Datos por cada 10 g de composición, para aplicación en niños):

Sustancia constitutiva	Cantidad /mg	Calidad
Hidrocloruro de xilometazolina	5,00	Ph. Eur.
Dexpantenol	500,00	Ph. Eur.
Sistema tampón: dihidrógeno-fosfato de potasio/ monohidrógeno-fosfato de sodio (dodecahidrato)	85,30 2,70	Ph. Eur.
Agua purificada	9.407,00	Ph. Eur.

Receta 4* (Datos por cada 10 g de composición, para aplicación en niños):

Sustancia constitutiva	Cantidad /mg	Calidad
Hidrocloruro de oximetazolina	5,00	Ph. Eur.
Dexpantenol	500,00	Ph. Eur.
Sistema tampón: dihidrógeno-fosfato de potasio/ monohidrógeno-fosfato de sodio (dodecahidrato)	85,30 2,70	Ph. Eur.
Agua purificada	9.407,00	Ph. Eur.

5 Receta 5 (Datos por cada 10 g de composición, para aplicación en adultos):

Sustancia constitutiva	Cantidad /mg	Calidad
Hidrocloruro de xilometazolina	10,00	Ph. Eur.
Dexpantenol	500,00	Ph. Eur.
Sistema tampón: dihidrógeno-fosfato de potasio/ monohidrógeno-fosfato de sodio (dodecahidrato)	85,30 2,70	Ph. Eur.

ES 2 612 652 T3

Sustancia constitutiva	Cantidad /mg	Calidad
Agente conservante/de desinfección: cloruro de benzalconio (en forma de disolución al 50%)	4,00	Ph. Eur.
Agua purificada	9.398,00	Ph. Eur.

Receta 6* (Datos por cada 10 g de composición, para aplicación en adultos):

Sustancia constitutiva	Cantidad /mg	Calidad
Hidrocloruro de oximetazolina	10,00	Ph. Eur.
Dexpantenol	500,00	Ph. Eur.
Sistema tampón: dihidrógeno-fosfato de potasio/ monohidrógeno-fosfato de sodio (dodecahidrato)	85,30 2,70	Ph. Eur.
Agente conservante/de desinfección: cloruro de benzalconio (en forma de disolución al 50%)	4,00	Ph. Eur.
Agua purificada	9.398,00	Ph. Eur.

Receta 7 (Datos por cada 10 g de composición, para aplicación en niños):

Sustancia constitutiva	Cantidad /mg	Calidad
Hidrocloruro de xilometazolina	5,00	Ph. Eur.
Dexpantenol	500,00	Ph. Eur.
Sistema tampón: dihidrógeno-fosfato de potasio/ monohidrógeno-fosfato de sodio (dodecahidrato)	85,30 2,70	Ph. Eur.
Agente conservante/de desinfección: cloruro de benzalconio (en forma de disolución al 50%)	4,00	Ph. Eur.
Agua purificada	9.403,00	Ph. Eur.

Receta 8* (Datos por cada 10 g de composición, para aplicación en niños):

Sustancia constitutiva	Cantidad /mg	Calidad
Hidrocloruro de oximetazolina	5,00	Ph. Eur.
Dexpantenol	500,00	Ph. Eur.
Sistema tampón: dihidrógeno-fosfato de potasio/ monohidrógeno-fosfato de sodio (dodecahidrato)	85,30 2,70	Ph. Eur.
Agente conservante/de desinfección: cloruro de benzalconio (en forma de disolución al 50%)	4,00	Ph. Eur.
Agua purificada	9.403,00	Ph. Eur.

Receta 9 (Datos por cada 10 g de composición, para aplicación en adultos):

Sustancia constitutiva	Cantidad /mg	Calidad
Hidrocloruro de xilometazolina	10,00	Ph. Eur.
Dexpantenol	500,00	Ph. Eur.

Sustancia constitutiva	Cantidad /mg	Calidad
Sistema tampón: dihidrógeno-fosfato de potasio/ monohidrógeno-fosfato de sodio (dodecahidrato)	85,30 2,70	Ph. Eur.
Agente conservante/de desinfección: cloruro de benzalconio (en forma de disolución al 50%)	4,00	Ph. Eur.
Ácido hialurónico (sal sódica)	50,00	
Cloruro sódico	90,00	
Hidroxiectoína	50,00	
Agua purificada	9.208,00	Ph. Eur.

Receta 10 (Datos por cada 10 g de composición, para aplicación en niños):

Sustancia constitutiva	Cantidad /mg	Calidad
Hidrocloruro de xilometazolina	5,00	Ph. Eur.
Dexpantenol	500,00	Ph. Eur.
Sistema tampón: dihidrógeno-fosfato de potasio/ monohidrógeno-fosfato de sodio (dodecahidrato)	85,30 2,70	Ph. Eur.
Agente conservante/de desinfección: cloruro de benzalconio (en forma de disolución al 50%)	4,00	Ph. Eur.
Ácido hialurónico (sal sódica)	50,00	
Cloruro sódico	90,00	
Hidroxiectoína	50,00	
Agua purificada	9.213,00	Ph. Eur.

* = no conforme a la invención

2. Observaciones de aplicación y ensayos clínicos:

5 En cada caso 20 voluntarios de un colectivo de voluntarios consistente en 100 pacientes de edades de 28 a 79 años (56 varones, 44 hembras) que padecían rinitis agudas fueron tratados con las recetas 1 o bien 2 o bien 5 o bien 6 o bien 9 determinadas para la terapia de adultos, durante el tiempo de la enfermedad (por lo general 3 a 10 días); las recetas se aplicaron tópicamente varias veces al día en forma de spray. El efecto vasoconstrictor de hidrocloruro de xilometazolina o bien hidrocloruro de oximetazolina, referido a la mejora sintomática de la descongestión de la nariz e impedimento de la respiración por la nariz, pudo demostrarse de manera significativa en todos los pacientes.

10 En virtud de la presencia del componente de dexpantenol así como, eventualmente, de otros componentes (p. ej., ácido hialurónico o bien hidroxiectoína o bien cloruro sódico), no se observaron ningún tipo de efectos irritantes de las mucosas de la nariz como consecuencia del hidrocloruro de xilometazolina o bien del hidrocloruro de oximetazolina. En particular, tampoco se observaron irritaciones de las mucosas nasales como consecuencia de un denominado "efecto de rebote" tal como se manifiesta habitualmente en el caso de emplear hidrocloruro de xilometazolina o bien

15 hidrocloruro de oximetazolina como única sustancia activa (es decir, sin la presencia de dexpantenol) después de aplicación repetida.

20 De manera análoga y con un éxito de tratamiento equiparable, en cada caso 5 voluntarios de un colectivo de voluntarios consistente en 25 pacientes de edades de 3 a 12 años (14 varones, 11 hembras) que padecían de igual manera de rinitis agudas, fueron tratados con las recetas 3 o bien 4 o bien 7 o bien 8 o bien 10, determinadas para la terapia infantil durante el tiempo de la enfermedad (por lo general, asimismo 3 a 10 días).

Ensayos clínicos más amplios, así como estudios doble ciego de la solicitante controlados por placebo aleatorizados continuos, confirman, además de ello, una sinergia de los efectos de los principios activos de las composiciones de acuerdo con la invención, lo cual conduce en el caso del tratamiento de rinitis a una mejora clínicamente más inequívoca, a saber, que va claramente más allá de la magnitud de los principios activos individuales.

3. Ensayos de estabilidad:

En lo que sigue se reproducen los resultados de una pluralidad de ensayos de estabilidad.

Para este fin se llevaron en cada caso bajo condiciones de almacenamiento definidas, tal como se indican en lo que sigue, respectivamente ensayos de estabilidad a largo plazo en las composiciones correspondientes, midiéndose después de intervalos de tiempo definidos parámetros de examen especiales en las composiciones y comparándolos con la especificación correspondiente (p. ej. aspecto de la composición, valor del pH, densidad relativa, osmolalidad, así como contenido de principios activos así como de impurezas). En la medida en que en lo que sigue no se indique expresamente lo contrario, el almacenamiento tuvo lugar a una temperatura definida de $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, y a una humedad relativa del aire del entorno de $60\% \pm 5\%$.

Una medida característica de la estabilidad de una composición es, por una parte, la constancia del valor del pH, así como la constancia del contenido de principios activos (es decir, hidrocloreto de xilometazolina o bien hidrocloreto de oximetazolina, así como dexpanthenol). Además, se puede determinar el contenido de productos de degradación de los principios activos, con el fin de evaluar la estabilidad de la composición.

Como se ha explicado al comienzo, la denominada impureza A es un producto de degradación típico del hidrocloreto de xilometazolina, mientras que como producto de degradación del dexpanthenol son característicos aminopropanol o bien su sal de amonio y D-pantolactona. En la siguiente descripción de los resultados de los ensayos de estabilidad, los datos en porcentaje de los principios activos hidrocloreto de xilometazolina o bien hidrocloreto de oximetazolina y dexpanthenol se refieren a datos en porcentaje en peso con respecto a la composición, mientras que, por el contrario, los datos de contenido porcentuales de todas las impurezas están referidos como datos de porcentaje en peso con relación al principio activo original, es decir, por ejemplo el contenido de impureza A como dato de porcentaje en peso en relación con el hidrocloreto de xilometazolina y el contenido en aminopropanol o bien de D-pantolactona como dato de porcentaje en peso en relación con dexpanthenol.

Con otras palabras, en el caso de las impurezas, los datos en porcentaje en peso no se refieren precisamente a la composición, sino al contenido del principio activo correspondiente, de cuya degradación resulta la impureza correspondiente.

a) Ensayos de estabilidad

En una carga de una composición conforme a la receta 1 precedentemente descrita se llevaron a cabo ensayos de estabilidad. Para este fin se determinó, por una parte, tanto el contenido de hidrocloreto de xilometazolina (véase la Fig. 1) como también el contenido de su producto de degradación (impureza A) (véase la Fig. 2) y, a saber, en cada caso después de los tiempos de almacenamiento indicados en las Figs. 1 y 2 de 3 meses, 6 meses, 9 meses, 12 meses, 18 meses, 24 meses y 36 meses. Por otra parte, a lo largo del mismo espacio de tiempo de almacenamiento para los tiempos de almacenamiento antes mencionados también se determinó el valor del pH (véase la Fig. 3) como también el contenido en dexpanthenol (véase la Fig. 4). El almacenamiento tuvo lugar a una temperatura definida de $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ y a una humedad relativa del aire del entorno de $60\% \pm 5\%$. Los resultados obtenidos están representados en las representaciones de las figuras conforme a las Figs. 1 a 4.

La Fig. 1 muestra el contenido relativo en xilometazolina en porcentaje en peso, referido a la composición, a lo largo del espacio de tiempo de almacenamiento de 36 meses. Se observa una extraordinaria estabilidad del hidrocloreto de xilometazolina, es decir, no tiene lugar esencialmente degradación alguna.

Esto se correlaciona con los resultados tal como se representan en la Fig. 2, representando la Fig. 2 el contenido relativo de impurezas A en porcentaje en peso, referido al hidrocloreto de xilometazolina a lo largo del tiempo de almacenamiento. A lo largo de los primeros 12 meses de tiempo de almacenamiento no se comprueba contenido alguno de impureza A. Tampoco en los restantes 24 meses aumenta el contenido de impureza A de forma significativa y se encuentra bastante por debajo del límite de especificación tolerable de 2% en peso referido al hidrocloreto de xilometazolina.

Tal como muestra, además, la Fig. 3, también el valor del pH de la composición de acuerdo con la invención permanece durante todo el espacio de tiempo de almacenamiento de 36 meses claramente dentro de los límites de especificación entre 5,0 y 6,2.

Finalmente, la Fig. 4 confirma también la estabilidad de la composición de acuerdo con la invención, reflejada en el contenido en dexpanthenol en la composición de acuerdo con la invención en porcentaje en peso, referido a la composición, disminuyendo ligeramente el contenido respectivo del dexpanthenol a lo largo de todo el tiempo de almacenamiento de 36 meses, pero permanece siempre todavía claramente dentro de los límites de especificación entre 4,75% y 5,25% en peso, referido a la composición.

Los resultados confirman la excelente estabilidad a largo plazo de la composición de acuerdo con la invención.

b) Otros ensayos de estabilidad

En otra carga de una composición conforme a la receta 1, se llevó a cabo asimismo un ensayo de estabilidad a largo plazo. Los resultados están reproducidos en la Tabla 1.

c) Influencia de diferentes parámetros sobre la estabilidad de la composición

5 Influencia del valor del pH

Se prepararon diferentes composiciones análogamente a la receta 1, pero, desviándose de la receta 1, el valor del pH se varió al intervalo de 4,5 a 7,5. Los resultados están recopilados en la Tabla 2. Tal como muestran los resultados, por debajo de un valor del pH de 5,0 y por encima de un valor del pH de 6,2 se manifiesta una rápida descomposición de la composición de acuerdo con la invención. En el intervalo de pH previsto conforme a la invención entre 5,0 y 6,2 se obtienen, por el contrario, buenos resultados. Resultados particularmente buenos se pueden obtener en el intervalo de pH de 5,0 a 6,0, en particular de 5,1 a 6,0, especialmente de 5,2 a 5,9.

Influencia del tipo del sistema de tampón

Además, se llevaron a cabo ensayos con diferentes sistemas de tampón. Junto al sistema de tampón fosfato empleado de acuerdo con la invención, se examinaron también sistemas de tampón a base de ácido carbónico/bicarbonato, ácido acético/acetato, ácido carbónico/silicato y ácido cítrico/citrato. El valor del pH inicial de todas las composiciones se ajustó a aprox. 5,5. Sólo con el sistema de tampón fosfato utilizado de acuerdo con la invención se puede alcanzar una estabilidad a largo plazo fiable. Los resultados están representados en la Tabla 3.

Influencia de la presencia de agentes conservantes o bien de desinfección

Además, se examinó la influencia de agentes conservantes o bien de desinfección en relación con la estabilidad de la composición. Tal como demuestran las investigaciones, mediante la presencia de un agente conservante o bien de desinfección (cloruro de benzalconio) se mejora todavía de forma continua la estabilidad al almacenamiento de la composición. Los resultados correspondientes están reproducidos en la Tabla 4.

Influencia de la relación molar dihidrógeno-fosfato/monohidrógeno-fosfato

Además, se examinó la influencia de la relación molar dihidrógeno-fosfato/monohidrógeno-fosfato. Solamente con la relación molar elegida conforme a la invención se puede obtener una estabilización a largo plazo particularmente eficiente de la composición.

Tal como confirman los resultados precedentemente referidos de los ensayos de estabilidad de la solicitante, para el hallazgo de una composición estable para el tratamiento de rinitis según el tipo de la presente invención se requirió de una intensa complejidad de investigación por parte de la solicitante.

Los ensayos de estabilidad precedentemente referidos muestran la complejidad de la tanda de disolución encontrada por la solicitante. A ellas pertenecen la presencia común de los principios activos a) y b) en una relación cuantitativa definida bajo el mantenimiento o bien mantenimiento constante simultáneo del valor del pH de la composición en el intervalo previamente definido - al igual que otros cofactores tales, como en particular, la elección del sistema tampón adecuado, así como de la relación molar adecuada de los componentes de este sistema tampón. Una mejora de la estabilidad adicional se puede alcanzar mediante agentes conservantes y/o de desinfección a base de cloruro de benzalconio.

La tanda de disolución de acuerdo con la invención se contenta como resultado, de manera sorprendente, con sólo unas pocas sustancias sustitutivas adicionales, las cuales, sin embargo, no perjudican al efecto de los principios activos propiamente dichos; esto es de una importancia decisiva en relación con el efecto farmacéutico pretendido.

Tabla 1

Parámetro de examen	Especificación	Comienzo	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses	36 meses
Aspecto	Líquido incoloro, transparente (Claridad: <Susp. ref.; Coloración:< B9)	cumplido							
Densidad relat. (20°C)	1,005-1,105	1,0153	1,0153	1,0153	1,0153	1,0154	1,0149	1,0155	1,0153
Osmolalidad (mosm/kg)	350-495	413	420	414	417	425	429	427	430
Hidrocloreuro de xilometazolina (% en peso)	0,100 (0,095-0,105)	0,1013	0,1036	0,1028	0,1020	0,1032	0,1017	0,1044	0,1015
Impureza A (% en peso)	max. 1,0	n.d.	n.d.	0,013	0,068	0,070	0,075	0,092	0,160
Dexpanfenol (% en peso)	5,00 (4,50-5,25)	5,21	5,24	5,24	5,15	5,25	5,17	5,19	5,15
3-aminopropanol (% en peso)	max. 3,0	0,32	0,51	0,67	0,76	0,83	0,90	0,94	0,99
D-pantolactona (% en peso)	max. 3,0	n.d.	n.d.	0,0100	0,0186	0,0210	0,0330	0,0450	0,0600
Esterilidad	Ph.Eur. 5.1.4.2 Kat. 1	cumplida							

n.d. = no determinable (por debajo del límite de análisis); no conforme a la invención

Tabla 2

N° de serie	Parámetro de examen	Especificación	Comienzo	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses
2A*	Hidrocloreuro de xilometazolina (% en peso)	0,100 (0,095-0,105)	0,1011	0,1000	0,0998	0,0980	0,0945	0,0890	0,0802
	Impureza A (% en peso)	max. 1,0	0,071	0,441	> 1	> 1	> 1	> 1	> 1
	Dexpanatenol (% en peso)	5,00(4,50-5,25)	5,19	5,01	4,83	4,69	< 4,50	< 4,50	< 4,50
	3-aminopropanol (% en peso)	max. 3,0	0,41	1,12	> 3	> 3	> 3	> 3	> 3
2B*	Hidrocloreuro de xilometazolina (% en peso)	0,100 (0,095-0,105)	0,1013	0,1029	0,1021	0,1022	0,1030	0,1019	0,1033
	Impureza A (% en peso)	max. 1,0	n.d.	n.d.	0,019	0,070	0,079	0,089	0,090
	Dexpanatenol (% en peso)	5,00(4,50-5,25)	5,21	5,20	5,23	5,19	5,24	5,13	5,10
	3-aminopropanol (% en peso)	max. 3,0	0,35	0,45	0,67	0,81	0,93	1,02	1,12
2C*	Hidrocloreuro de xilometazolina (% en peso)	0,100 (0,095-0,105)	0,1013	0,1036	0,1028	0,1020	0,1032	0,1017	0,1044
	Impureza A (% en peso)	max. 1,0	n.d.	n.d.	n.d.	0,068	0,070	0,075	0,092
	Dexpanatenol (% en peso)	5,00(4,50-5,25)	5,21	5,24	5,24	5,15	5,25	5,17	5,19
	3-aminopropanol (% en peso)	max. 3,0	0,29	0,37	0,52	0,65	0,75	0,82	0,99

n.d. = no determinable (por debajo del limite de análisis)

* = no conforme a la invención

Tabla 2 (continuación)

Nº de serie	Parámetro de ensayo	Especificación	Comienzo	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses
2D*	Hidrocloreto de xilometazolina (% en peso)	0,100 (0,095-0,105)	0,1013	0,1016	0,1018	0,1022	0,1033	0,1019	0,1010
	Impureza A (% en peso)	max. 1,0	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,055	0,061	0,071
	Dexpanthenol (% en peso)	5,00(4,50-5,25)	5,21	5,21	5,21	5,20	5,24	5,20	5,19
	3-aminopropanol (% en peso)	max. 3,0	0,31	0,43	0,51	0,63	0,72	0,88	0,98
2E*	Hidrocloreto de xilometazolina (% en peso)	0,100 (0,095-0,105)	0,1011	0,1000	0,1018	0,0999	0,0955	0,0901	0,0802
	Impureza A (% en peso)	max. 1,0	0,056	0,260	0,988	> 1	> 1	> 1	> 1
	Dexpanthenol (% en peso)	5,00(4,50-5,25)	5,21	5,01	4,90	4,80	4,70	< 4,50	< 4,50
	3-aminopropanol (% en peso)	max. 3,0	0,15	0,99	1,90	> 3	> 3	> 3	> 3
2F*	Hidrocloreto de xilometazolina (% en peso)	0,100 (0,095-0,105)	0,1010	0,1000	0,1018	0,0999	0,0955	0,0901	0,0802
	Impureza A (% en peso)	max. 1,0	0,075	0,489	> 1	> 1	> 1	> 1	> 1
	Dexpanthenol (% en peso)	5,00(4,50-5,25)	5,20	4,99	4,80	4,60	< 4,50	< 4,50	< 4,50
	3-aminopropanol (% en peso)	max. 3,0	0,22	1,20	> 3	> 3	> 3	> 3	> 3

n.d. = no determinable (por debajo del límite de análisis)

* = no conforme a la invención

Valor inicial pH de composición 2A: 4,0 / Valor inicial pH de composición 2B: 5,0 / Valor inicial pH de composición 2C: 5,2

Valor inicial pH de composición 2D: 5,5 / Valor inicial pH de composición 2B: 6,5 / Valor inicial pH de composición 2C: 7,5

Tabla 3

N° en serie	Parámetro de examen	Especificación	Comienzo	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses
3A*	Hidrocloreuro de xilometazolina (% en peso)	0,100 (0,095-0,105)	0,1013	0,1011	0,0997	0,0988	0,0942	0,0890	0,0800
	Impureza A (% en peso)	max. 1,0	0,039	0,342	0,663	0,897	> 1	> 1	> 1
	Dexpanatenol (% en peso)	5,00(4,50-5,25)	5,21	5,10	5,00	4,86	4,57	< 4,50	< 4,50
	3-aminopropanol (% en peso)	max. 3,0	0,19	1,29	2,30	2,99	> 3	> 3	> 3
3B*	Hidrocloreuro de xilometazolina (% en peso)	0,100 (0,095-0,105)	0,1013	0,1012	0,1010	0,1003	0,0995	0,0978	0,0922
	Impureza A (% en peso)	max. 1,0	n.d.	0,220	0,362	0,443	0,677	> 1	> 1
	Dexpanatenol (% en peso)	5,00(4,50-5,25)	5,21	5,20	5,08	4,98	4,67	< 4,50	< 4,50
	3-aminopropanol (% en peso)	max. 3,0	n.d.	1,11	1,70	2,99	> 3	> 3	> 3

n.d. = no determinable (por debajo del límite de análisis)

* = no conforme a la invención

Tabla 3 (continuación)

Nº en serie	Parámetro de examen	Especificación	Comienzo	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses
3C*	Hidrocloreuro de xilometazolina (% en peso)	0,100 (0,095-0,105)	0,1013	0,1016	0,1018	0,1022	0,1033	0,1019	0,1010
	Impureza A (% en peso)	max. 1,0	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,055	0,061	0,071
	Dexpanthenol (% en peso)	5,00(4,50-5,25)	5,21	5,21	5,21	5,20	5,24	5,20	5,19
	3-aminopropanol (% en peso)	max. 3,0	0,33	0,41	0,52	0,63	0,77	0,87	0,95
3D*	Hidrocloreuro de xilometazolina (% en peso)	0,100 (0,095-0,105)	0,1011	0,1009	0,1000	0,0999	0,0955	0,0940	0,0902
	Impureza A (% en peso)	max. 1,0	0,046	0,255	0,560	0,789	0,999	> 1	> 1
	Dexpanthenol (% en peso)	5,00(4,50-5,25)	5,22	5,11	5,01	4,99	4,67	< 4,50	< 4,50
	3-aminopropanol (% en peso)	max. 3,0	0,15	0,99	1,90	2,90	> 3	> 3	> 3
3E*	Hidrocloreuro de xilometazolina (% en peso)	0,100 (0,095-0,105)	0,1012	0,1014	0,1011	0,1001	0,0990	0,0980	0,0902
	Impureza A (% en peso)	max. 1,0	n.d.	0,190	0,370	0,489	0,789	0,999	> 1
	Dexpanthenol (% en peso)	5,00(4,50-5,25)	5,21	5,19	5,11	5,00	4,78	< 4,50	< 4,50
	3-aminopropanol (% en peso)	max. 3,0	n.d.	0,99	1,90	2,90	> 3	> 3	> 3

n.d. = no determinable (por debajo del límite de análisis)

* = no conforme a la invención

Tampón: 3A: ácido carbónico/bicarbonato / 3B: ácido acético/acetato / 3C: tampón fosfato (invención)
 3D: ácido carbónico/silicato / 3E: ácido cítrico/citrato

Tabla 4

Nº en serie	Parámetro de examen	Especificación	Comienzo	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses
4A*	Hidrocloreto de xilometazolina (% en peso)	0,100 (0,095-0,105)	0,1013	0,1016	0,1018	0,1022	0,1033	0,1019	0,1010
	Impureza A (% en peso)	max. 1,0	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,055	0,061	0,071
	Dexpantenol (% en peso)	5,00(4,50-5,25)	5,21	5,21	5,21	5,20	5,24	5,20	5,19
	3-aminopropanol (% en peso)	max. 3,0	0,33	0,43	0,52	0,66	0,73	0,87	0,98
4B	Hidrocloreto de xilometazolina (% en peso)	0,100 (0,095-0,105)	0,1013	0,1016	0,1016	0,1020	0,1029	0,1020	0,1015
	Impureza A (% en peso)	max. 1,0	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,033	0,049
	Dexpantenol (% en peso)	5,00(4,50-5,25)	5,21	5,21	5,21	5,20	5,20	5,20	5,20
	3-aminopropanol (% en peso)	max. 3,0	0,32	0,42	0,51	0,64	0,73	0,86	0,97

Composición 4A: sin cloruro de benzalconio

Composición 4B: como la composición 4A, pero con cloruro de benzalconio (0,02% en peso)

* = no conforme a la invención

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica con estabilidad mejorada para la aplicación tópica para el tratamiento de rinitis, presentándose la composición como composición acuosa y en donde la composición contiene:
- 5 a) al menos un alfa-simpatomimético basado en imidazolina o su sal fisiológicamente inocua, en donde el alfa-simpatomimético basado en imidazolina se elige de xilometazolina y en donde la composición contiene el componente a), referido a la composición, en una cantidad de 0,02 a 1,0% en peso;
- b) pantotenol (dexpantenol), en donde la composición contiene el componente b), referido a la composición, en una cantidad de 0,5 a 8% en peso;
- y
- 10 c) al menos un agente conservante y/o agente de desinfección, eligiéndose el agente conservante y/o agente de desinfección de cloruro de benzalconio, y en donde la composición contiene el componente c), referido a la composición, en una cantidad de 0,001 a 10% en peso;
- en donde el valor del pH de la composición se ajusta y/o se mantiene constante en el intervalo de 5,2 a 5,9, teniendo lugar el ajuste y/o el mantenimiento constante del valor del pH de la composición por medio de al menos un sistema tampón químico, empleándose como sistema tampón químico un sistema tampón de dihidrógeno-fosfato/monohidrógeno-fosfato (“(sistema) tampón $H_2PO_4^-/HPO_4^{2-}$ ”) o bien “(sistema(tampón fosfato))”,
- 15 en donde la composición contiene un contenido en producto o productos de degradación del principio activo a) de a lo sumo 2% en peso, referido al principio activo a), también después de almacenamiento de la composición a temperaturas en el intervalo de 20°C a 50°C, a una presión de 1.013,25 mbar y a una humedad relativa del aire en el intervalo de 50% a 90% de al menos 6 meses, y
- 20 en donde la composición contiene un contenido en producto o productos de degradación del principio activo b) de en cada caso a lo sumo 5% en peso, referido al principio activo b), también después de almacenamiento de la composición a temperaturas en el intervalo de 20°C a 50°C, a una presión de 1.013,25 mbar y a una humedad relativa del aire en el intervalo de 50% a 90% de al menos 6 meses.
- 25 2. Composición según la reivindicación 1, caracterizada por que el componente a) y/o el alfa-simpatomimético basado en imidazolina se elige de xilometazolina en la forma de su sal hidrocioruro (hidrocioruro de xilometazolina).
3. Composición según la reivindicación 1 ó 2, caracterizada por que
- la composición contiene el componente a), referido a la composición, en una cantidad de 0,03 a 0,5% en peso, de manera muy particularmente preferida de 0,04 a 0,2% en peso, y/o
- 30 por que la composición contiene el componente b), referido a la composición, en una cantidad de 1 a 7% en peso, de manera muy particularmente preferida de 2 a 6% en peso, de manera muy particularmente preferida de 3 a 6% en peso, y/o
- por que la composición contiene los componentes a) y b) en una relación cuantitativa de componente a) a componente b) en el intervalo de 1 : 20 a 1 : 250, preferiblemente de 1 : 25 a 1 : 200, de manera particularmente preferida de 1 : 30 a 1 : 175, de manera muy particularmente preferida de 1 : 40 a 1 : 150, todavía más preferiblemente de 1 : 45 a 1 : 125, y/o
- 35 por que la composición contiene el agente conservante y/o agente de desinfección, referido a la composición, en una cantidad de 0,005 a 5% en peso, preferiblemente 0,01 a 2% en peso, preferiblemente 0,01 a 1% en peso, de manera particularmente preferida 0,01 a 0,5% en peso, y/o
- 40 por que la composición se presenta como composición acuosa en forma de una disolución acuosa o solubilización acuosa y/o
- por que la composición se presenta como sistema acuoso, en particular como sistema monofásico acuoso, preferiblemente como disolución acuosa o solubilización acuosa, y/o por que la composición presenta un excipiente o soporte a base de agua, y/o por que la composición se presenta en forma de una disolución acuosa transparente e incolora.
- 45 4. Composición según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por que
- la composición contiene al menos un sistema tampón químico, en particular sal o sales tampón, conteniendo la composición como sistema tampón químico un sistema tampón de dihidrógeno-fosfato/monohidrógeno-fosfato (“(sistema) tampón $H_2PO_4^-/HPO_4^{2-}$ ”) o bien “(sistema(tampón fosfato))”, en particular un sistema tampón de dihidrógeno-fosfato de metal alcalino/monohidrógeno-fosfato de metal alcalino, y/o
- 50

- por que el sistema tampón de dihidrógeno-fosfato/monohidrógeno-fosfato se emplea con una relación molar de dihidrógeno-fosfato/monohidrógeno-fosfato mayor que 5 : 1, en particular en el intervalo de 5 : 1 a 110 : 1, de manera particularmente preferida en el intervalo de 6 : 1 a 105 :1, de manera muy particularmente preferida en el intervalo de 7 : 1 a 100 : 1, y/o por que la composición contiene el sistema tampón dihidrógeno-fosfato/monohidrógeno-fosfato con una relación molar de dihidrógeno-fosfato/monohidrógeno-fosfato mayor que 5 : 1, en particular en el intervalo de 5 : 1 a 110: 1, de manera particularmente preferida en el intervalo de 6 : 1 a 105 : 1, de manera muy particularmente preferida en el intervalo de 7 : 1 a 100 : 1.
- 5
5. Composición según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por que
- la composición contiene d) al menos un glucosaminoglucano, preferiblemente de carácter ácido o sus sales o derivados fisiológicamente inocuos, en particular ácido hialurónico o sus sales fisiológicamente inocuas, en particular en una cantidad de 0,0001 a 10% en peso, en particular de 0,001 a 5% en peso, preferiblemente de 0,01 a 2% en peso, referido a la composición, y/o
- 10
- por que la composición contiene e) ectoína o al menos un derivado de ectoína, en particular una hidroxiectoína, en particular en una cantidad de 0,0001 a 10% en peso, en particular en una cantidad de 0,001 a 5% en peso, preferiblemente de 0,01 a 2% en peso, referido a la composición, y/o
- 15
- por que la composición contiene f) cloruro sódico, en particular en una cantidad de 0,001 a 5% en peso, en particular de 0,01 a 2% en peso, preferiblemente de 0,1 a 1% en peso, referido a la composición, y/o
- por que la composición presenta al menos otra sustancia constitutiva, en particular elegida del grupo de coadyuvantes de tratamiento, estabilizadores, emulsionantes, antioxidantes, humectantes, agentes espesantes, antisépticos, colorantes, sustancias aromatizantes, perfumes, sustancias aromáticas, agentes extendedores, aglutinantes, humectantes, vitaminas, oligoelementos, sustancias minerales, sustancias nutricias micrométricas y/o aceites esenciales, así como sus combinaciones.
- 20
6. Composición según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por que
- la composición presenta una osmolalidad en el intervalo de 300 a 600 mosm/kg, en particular en el intervalo de 310 a 550 mosm/kg, preferiblemente en el intervalo de 300 a 525 mosm/kg, preferiblemente en el intervalo de 325 a 510 mosm/kg, de manera particularmente preferida en el intervalo de 350 a 500 mosm/kg, y/o
- 25
- por que la composición presenta, a una temperatura de 20°C y a una presión de 1.013,25 mbar, una densidad relativa, referida al agua pura, en el intervalo de 1,001 a 1,2, en particular en el intervalo de 1,005 a 1,15, preferiblemente en el intervalo de 1,005 a 1,105, y/o
- 30
- por que la composición es estable, en particular estable al almacenamiento, a temperaturas en el intervalo de 20°C a 50°C, a una presión de 1.013,25 mbar y a una humedad relativa del aire en el intervalo de 50% a 90% durante al menos 6 meses, en particular al menos 12 meses, preferiblemente al menos 24 meses, especialmente al menos 36 meses.
7. Composición según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por que
- 35
- la composición contiene un contenido en producto o productos de degradación del principio activo a), en particular de la impureza A, de a lo sumo 1% en peso, referido al principio activo a), en particular también después de almacenamiento de la composición a temperaturas en el intervalo de 20°C a 50°C, a una presión de 1.013,25 mbar y a una humedad relativa del aire en el intervalo de 50% a 90% de al menos 6 meses, en particular al menos 12 meses, preferiblemente al menos 24 meses, preferiblemente al menos 36 meses, y/o
- 40
- en donde la composición contiene un contenido en producto o productos de degradación del principio activo b), en particular aminopropanol y/o D-pantenol, de en cada caso a lo sumo 3% en peso, preferiblemente de en cada caso a lo sumo 2% en peso, de manera particularmente preferida de en cada caso a lo sumo 1% en peso, referido al principio activo b), en particular también después de almacenamiento de la composición a temperaturas en el intervalo de 20°C a 50°C, a una presión de 1.013,25 mbar y a una humedad relativa del aire en el intervalo de 50% a 90% durante al menos 6 meses, en particular al menos 12 meses, preferiblemente al menos 24 meses, especialmente al menos 36 meses.
- 45
8. Composición según una de las reivindicaciones precedentes, para uso en el tratamiento tópico profiláctico y/o curativo de rinitis.
9. Composición según la reivindicación 8 para uso en el tratamiento de *Rhinitis acuta*, *Rhinitis allergica*, *Rhinitis atrophicans*, *Rhinitis hyperplastica* o *hypertrophicans*, *Rhinitis mutilans*, *Rhinitis nervosa* o *vasomotorica* o *Rhinitis pseudomembranacea*, preferiblemente *Rhinitis acuta*.
- 50
10. Dispositivo de aplicación, en particular para la aplicación intranasal tópica, en particular nasal, preferiblemente intranasal, preferiblemente en forma de un recipiente con dispositivo de goteo o de pulverización que contiene una composición según una de las reivindicaciones precedentes.

11. Dispositivo de aplicación según la reivindicación 10, caracterizado por que

el dispositivo de aplicación presenta un dispositivo de pulverización para la expulsión uniforme de la composición en una cantidad por cada pulverización en el intervalo de 25 μ l a 300 μ l, en particular en el intervalo de 50 μ l a 200 μ l, preferiblemente en el intervalo de 75 μ l a 125 μ l, y/o

5 por que el dispositivo de aplicación 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.

12. Procedimiento para la estabilización de un principio activo a) y un principio activo b) en disolución acuosa común de una composición farmacéutica con estabilidad mejorada para la aplicación tópica para el tratamiento de rinitis mediante el ajuste y/o el mantenimiento constante del valor del pH en el intervalo de 5,2 a 5,9, en donde la
10 composición se presenta como composición acuosa y en donde la composición contiene:

a) al menos un alfa-simpatomimético basado en imidazolina o su sal fisiológicamente inocua, en donde el alfa-simpatomimético basado en imidazolina se elige de xilometazolina y en donde la composición contiene el componente a), referido a la composición, en una cantidad de 0,02 a 1,0% en peso;

15 b) pantotenol (dexpantenol), en donde la composición contiene el componente b), referido a la composición, en una cantidad de 0,5 a 8% en peso;

y

c) al menos un agente conservante y/o agente de desinfección, eligiéndose el agente conservante y/o agente de desinfección de cloruro de benzalconio, y en donde la composición contiene el componente c), referido a la composición, en una cantidad de 0,001 a 10% en peso;

20 en donde el valor del pH de la composición se ajusta y/o se mantiene constante en el intervalo de 5,2 a 5,9, teniendo lugar el ajuste y/o el mantenimiento constante del valor del pH de la composición por medio de al menos un sistema tampón químico, empleándose como sistema tampón químico un sistema tampón de dihidrógeno-fosfato/monohidrógeno-fosfato (“(sistema) tampón $H_2PO_4^-/HPO_4^{2-}$ ”) o bien “(sistema(tampón fosfato))”,

25 en donde la composición contiene un contenido en producto o productos de degradación del principio activo a) de a lo sumo 2% en peso, referido al principio activo a), también después de almacenamiento de la composición a temperaturas en el intervalo de 20°C a 50°C, a una presión de 1.013,25 mbar y a una humedad relativa del aire en el intervalo de 50% a 90% de al menos 6 meses, y

30 en donde la composición contiene un contenido en producto o productos de degradación del principio activo b) de en cada caso a lo sumo 5% en peso, referido al principio activo b), también después de almacenamiento de la composición a temperaturas en el intervalo de 20°C a 50°C, a una presión de 1.013,25 mbar y a una humedad relativa del aire en el intervalo de 50% a 90% de al menos 6 meses.

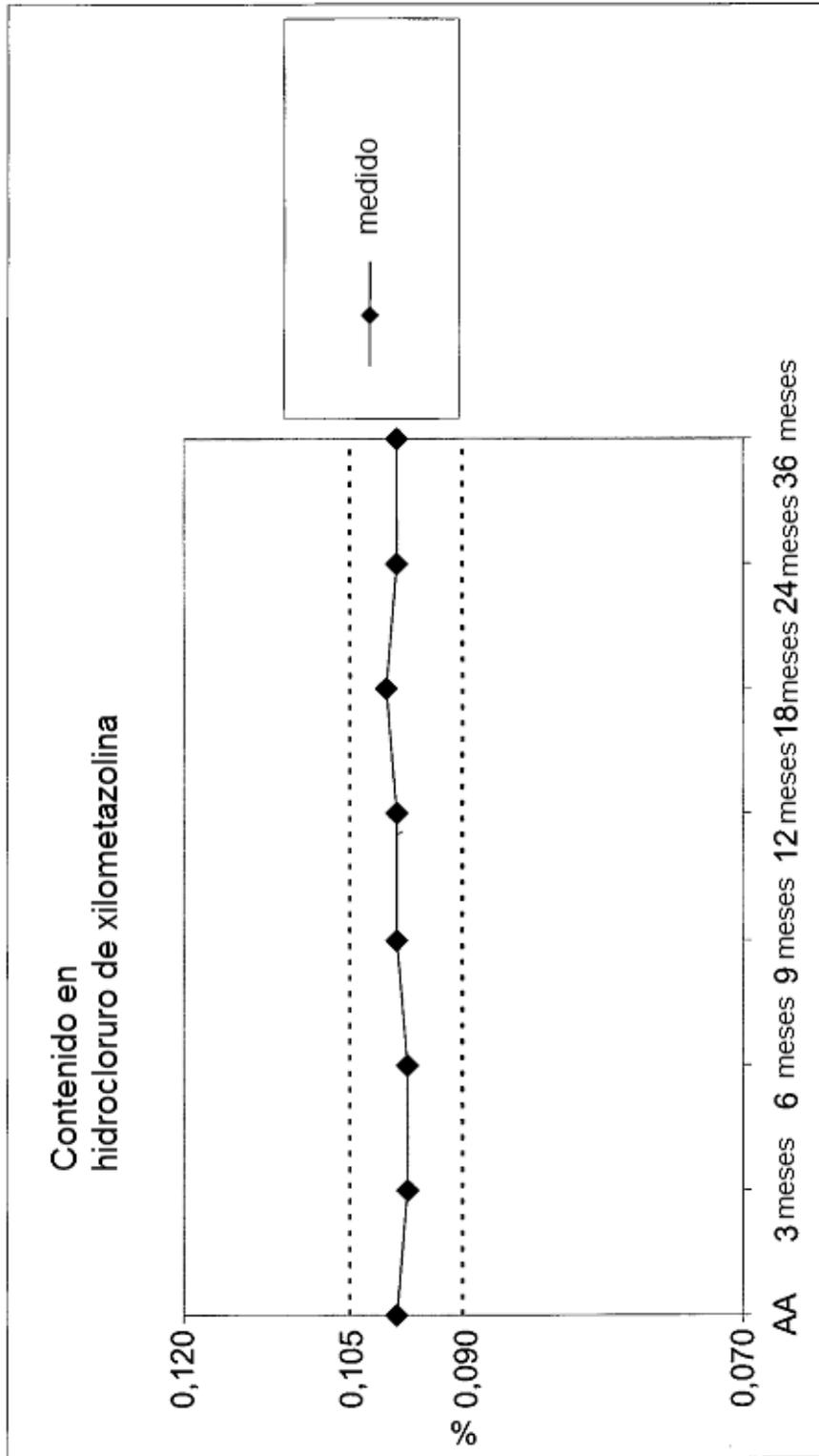


Fig. 1

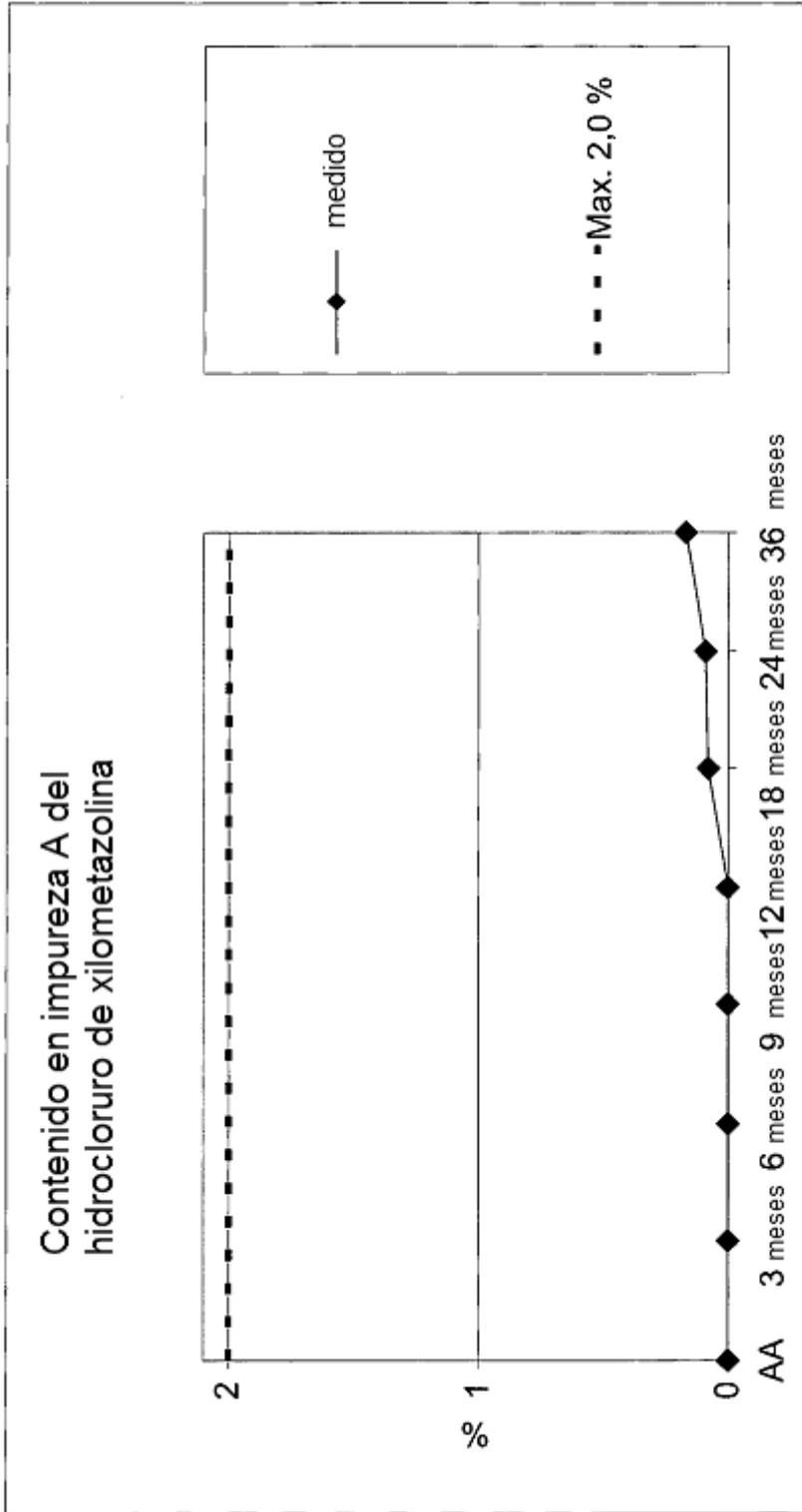


Fig. 2

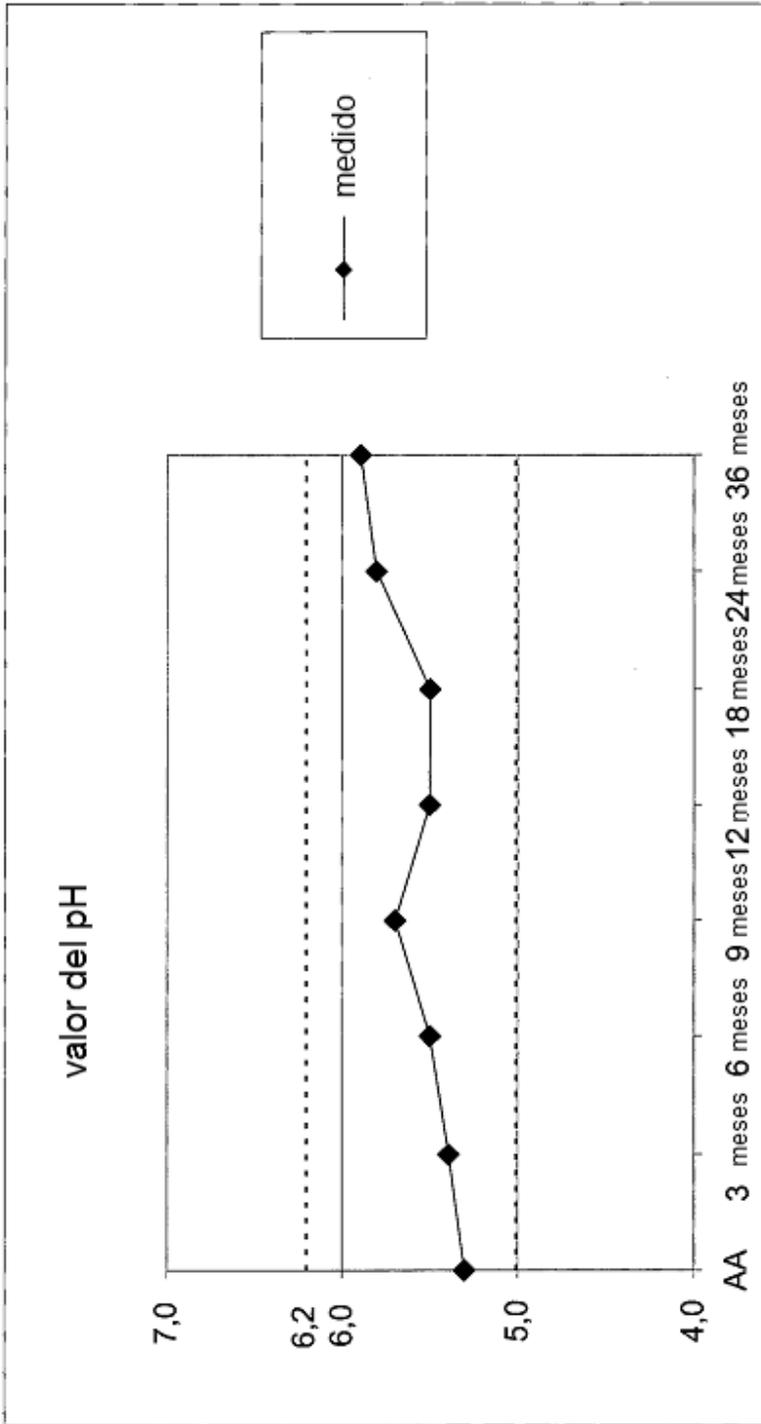


Fig. 3

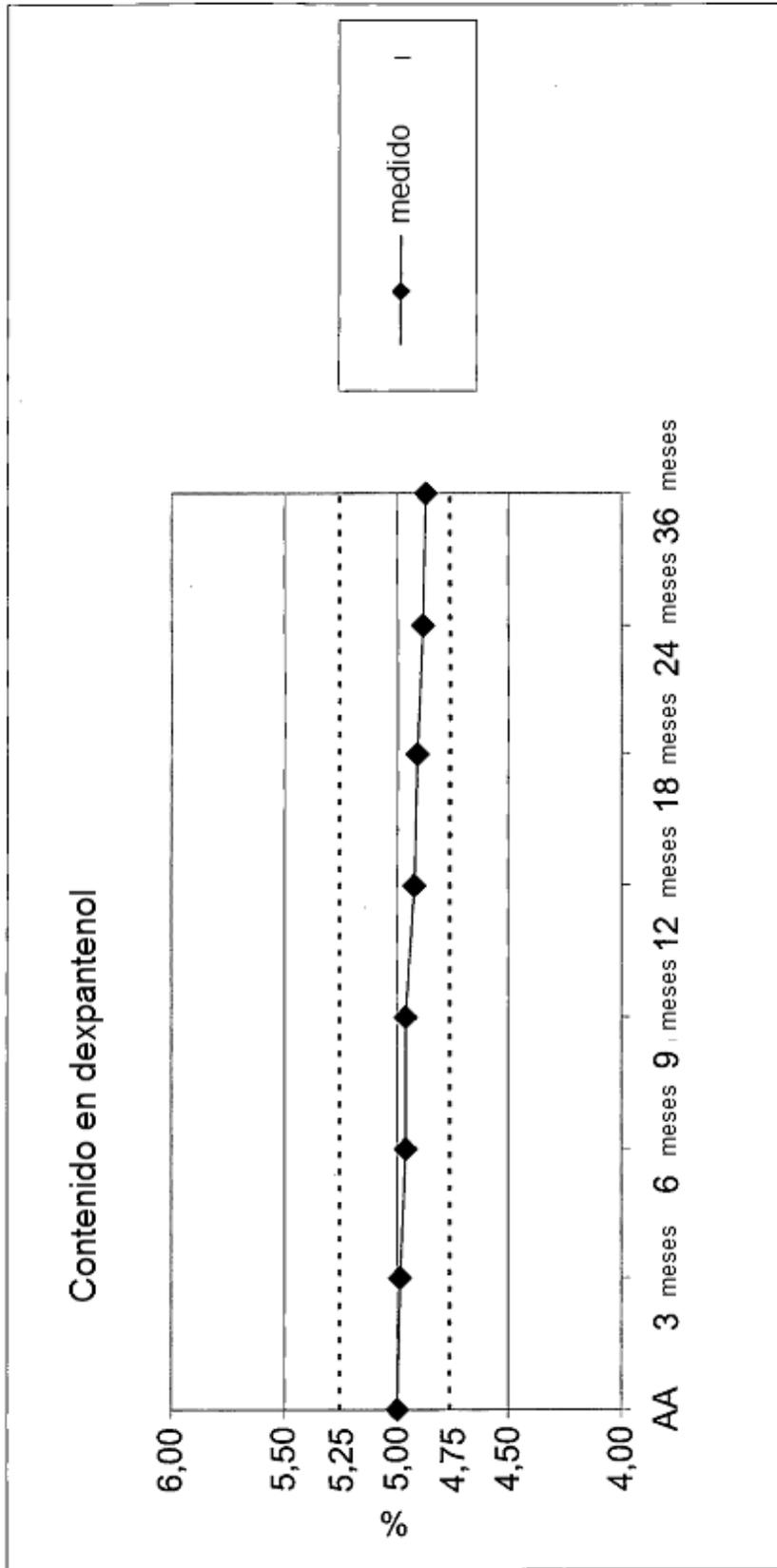


Fig. 4