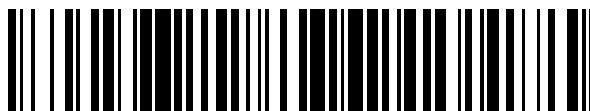


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 733 903**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)
A61K 47/10 (2007.01)
A61K 47/14 (2007.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 31/164 (2006.01)
A61K 31/19 (2006.01)
A61K 31/351 (2006.01)
A61K 31/4174 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.05.2016 PCT/EP2016/061430**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **09.03.2017 WO17036617**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.05.2016 E 16724629 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.05.2019 EP 3297603**

54 Título: **Composición acuosa que contiene cineol para la aplicación nasal**

30 Prioridad:

01.09.2015 DE 102015011158
03.09.2015 DE 102015011331
08.09.2015 DE 102015115107

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.12.2019

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

UNKAUF, MARKUS;
PLOCH, MICHAEL y
GALAN-SOUSA, JOSÉ

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 733 903 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 acuosa que contiene cineol para la aplicación nasal

La presente invención se refiere al campo técnico (es decir, médico-terapéutico) del tratamiento de episodios de rinitis.

5 La presente invención se refiere además a una composición que contiene cineol, en especial a una composición farmacéutica que contiene cineol, que es apropiada para la aplicación tópica, en especial nasal, preferentemente intranasal, es decir, para el tratamiento de episodios de rinitis. Por lo demás, la presente invención se refiere también a un procedimiento de estabilización (es decir, a un procedimiento para la estabilización de una
10 composición que contiene cineol según la presente invención). A continuación, la composición que contiene cineol según la invención también se denomina ocasionalmente combinación inventiva, o bien combinación de principios activos inventiva, o agente antirrinitis inventivo (antirrinítico), como sinónimo.

En el ámbito de la presente invención, se entiende por una rinitis (ocasionalmente también denominada catarro nasal, resfriado o koryza) en especial una inflamación aguda o crónica de la mucosa nasal, pudiendo ser la rinitis en especial de origen infeccioso (por ejemplo viral o bacteriana), alérgico o pseudoalérgico. En el más frecuente
15 de los casos se produce una rinitis en el ámbito de un denominado enfriamiento, pero también en el caso de rinitis alérgica.

Además de una diferenciación de rinitis aguda por una parte y rinitis crónica por otra parte, también se diferencia entre diversas formas de rinitis, de este modo, por ejemplo, las siguientes formas de rinitis: *Rhinitis acuta*, *Rhinitis atrophicans*, *Rhinitis allergica*, *Rhinitis hypertrophica*, *Rhinitis medicamentosa*, *Rhinitis pseudomembranacea*,
20 *Rhinitis sicca*, *Rhinitis vasomotorica*, y la rinitis medioambiental.

En el caso de la denominada rinitis aguda (*Rhinitis acuta*), es decir, el resfriado habitual, se trata de una infección generalmente inofensiva de la mucosa nasal, y con ello de una rinitis infecciosa, que se puede desencadenar viralmente en la mayor parte de los casos, en especial debido a una variedad de virus (en especial rinovirus y/o
25 adenovirus), pero también por vía bacteriana ocasionalmente. La característica principal de una rinitis aguda es una denominada secreción nasal y una congestión de la nariz debido a la hinchazón de la mucosa.

En total son conocidos más de 200 "virus de la gripe" como posibles desencadenantes de una rinitis viral, como se puede producir habitualmente en el ámbito de un resfriado habitual. No obstante, en el ámbito de un resfriado, que comienza generalmente con una rinitis, la *Rhinitis aguda* desaparece generalmente. Sin embargo, ocasionalmente también se puede producir una cronificación, que va acompañada frecuentemente de un aumento
30 de volumen de la mucosa, entre otras en la zona de los músculos nasales, con una obstrucción de la respiración nasal.

En el caso de una rinitis alérgica (*Rhinitis allergica*) se puede tratar en especial de una rinopatía alérgica estacional, en especial provocada, por ejemplo, por polen de plantas, conidias de hongos extramurales, etc, o bien de una rinopatía permanente, que no se produce de manera acrecentada estacionalmente, en especial
35 provocada por alérgenos domésticos (por ejemplo ácaros del polvo, hongos intramurales, epitelios de animales domésticos, etc), o por alérgenos del lugar de trabajo (por ejemplo polvos de harina, madera, medicamentos, plantas, etc).

Con frecuencia, una rinitis (es decir, una inflamación de la mucosa nasal), en especial una rinitis aguda, también se puede presentar simultáneamente con una inflamación de la mucosa de los senos paranasales (sinusitis). En tal caso se habla también de una rinosinusitis.
40

Para una información ulterior respecto al concepto de rinitis se puede remitir en especial a Pschyrembel, Medizinisches Wörterbuch, edición 257, páginas 1331/1332, en especial palabras clave: "*Rhinitis*", "*Rhinitis allergica*", "*Rhinitis atrophicans*", "*Rhinitis hyperplastica*", "*Rhinitis pseudomembranacea*", "*Rhinitis sicca*" y "*Rhinitis vasomotorica*".

45 Por lo tanto, ya que existe una variedad de tipos diferentes que pueden desencadenar una rinitis viral aguda, o bien ya que existen una variedad de causas para la aparición de una rinitis, los episodios de rinitis, en especial episodios de rinitis agudos, pero también alérgicos, no se pueden tratar generalmente de manera causal, sino solo sintomática, en especial tópica.

Con este fin, en la mayor parte de los casos se usan composiciones a aplicar por vía intranasal, que contienen frecuentemente los denominados simpatomiméticos (también denominados como "antiinflamatorios", "descongestivos", o similares como sinónimo), preferentemente alfa-simpatomiméticos (como por ejemplo xilometazolina y oximetazolina, o sus sales compatibles, o bien inofensivas desde el punto de vista fisiológico).
50

Si bien estos simpatomiméticos conducen primeramente a una hinchazón de la mucosa de la nariz debido a sus propiedades vasoconstrictoras tras aplicación local, o bien tópica, en el caso de aplicación reiterada éstos provocan frecuentemente un desecado de la mucosa nasal, acompañado de irritaciones inflamatorias de la
55

mucosa nasal (lo que conduce frecuentemente a un peligro de infección, ya que la mucosa nasal en estado desecado e inflamado ya no puede mantener completamente su función protectora y filtrante y, por consiguiente, los agentes patógenos pueden llegar a las vías respiratorias sin impedimento).

5 Además, los simpatomiméticos no presentan acción antibacteriana ni antiviral. Los simpatomiméticos tienen también en parte efectos secundarios sistémicos graves (por ejemplo cardiovasculares), en especial en el caso de sobredosis o en la terapia de determinados pacientes, en especial sensibles (por ejemplo niños pequeños, pacientes con enfermedades cardiovasculares previas, etc).

10 Para contrarrestar al menos parcialmente los numerosos efectos secundarios de los simpatomiméticos, y para mejorar en cierta manera el perfil de simpatomiméticos, deficiente en parte, en el tratamiento de episodios de rinitis, en las composiciones que contienen simpatomiméticos determinadas para la aplicación intranasal se incorporan otros principios activos, o bien otras sustancias constitutivas, a modo de ejemplo extractos vegetales o sustancias constitutivas vegetales, aditivos humectantes o para el tratamiento de la mucosa, antihistamínicos, sales, etc (véase, por ejemplo, los documentos DE 195 41 919 A1, DE 195 49 421 y DE 103 56 248 A1).

15 Además, por el estado de la técnica para el tratamiento de episodios de rinitis, también son conocidas determinadas composiciones exentas de simpatomiméticos para la aplicación intranasal, que no presentan frecuentemente, no obstante, una eficacia suficiente respecto a un tratamiento eficiente de episodios de rinitis.

20 En el tratamiento de episodios de rinitis, especialmente alérgicos, pero ocasionalmente también en el caso de resfriado, se emplean en parte determinadas composiciones farmacéuticas para la aplicación intranasal, que contienen antihistamínicos (antialérgicos), presentando muchos de los antihistamínicos empleados por vía tópica efectos secundarios indeseables, como por ejemplo fatiga, dolor de cabeza, sabor amargo, desecado de las mucosas o similares.

25 De este modo, el documento DE 20 2014 105 553 U1 se refiere a una composición que contiene cineol, que , además de cineol como componente activo (a), debe contener además pantotenol, o bien sus ésteres inofensivas desde el punto de vista fisiológico y/o ácido pantoténico, o sus sales inofensivas desde el punto de vista fisiológico como componente activo (b).

30 El documento DE 10 2013 001 151 A1 se refiere además a un preparado nasal goteable, o bien pulverizable, y líquido a temperatura ambiente, así como gelificante en la aplicación, que, además de sales minerales y alcoholes, así como agentes tensioactivos de poloxámero, contiene otros aditivos, como aceites etéricos, vitaminas hidrosolubles, enzimas, proteínas y sales de cinc, reguladores del valor de pH, agentes conservantes, agentes de consistencia. Como aceite etérico se puede emplear aceite de eucalipto.

Además, en lo que relativo al empleo de aceites etéricos con fines cosméticos, o bien médicos, en general, el documento US 6 482 397 B1 se refiere a una composición que, además de un agente autobronceador y un soporte aceptable desde el punto de vista cosmético, debe contener un colorante, debiendo ser la composición apropiada para aplicación sobre la piel. En las composiciones puede estar contenido aceite de eucalipto.

35 Por lo tanto, el problema que motiva la presente invención consiste en la puesta a disposición de una composición apropiada para la aplicación tópica, en especial nasal, preferentemente intranasal, esto es, para el tratamiento de episodios de rinitis, en especial una composición farmacéutica que evite sensiblemente, o bien al menos atenúe los inconvenientes del estado de la técnica expuestos anteriormente.

40 En especial se debe poner a disposición una composición que presente una eficacia de acción mejorada y/o un perfil de efectos secundarios mejorado frente a preparados convencionales, determinados para el tratamiento de episodios de rinitis por medio de aplicación tópica, o bien intranasal, en especial preparados farmacéuticos simpatomiméticos.

45 Además, otra tarea de la presente invención consiste en la puesta a disposición de una composición apropiada para la aplicación tópica, en especial nasal, preferentemente intranasal, esto es, para el tratamiento de episodios de rinitis, que dispone de una buena estabilidad, en especial una buena estabilidad a largo plazo y/o estabilidad al almacenamiento.

50 Para la solución del problema descrito anteriormente, la presente invención – según un primer aspecto de la presente invención – propone una composición que contiene cineol, en especial una composición farmacéutica, según la reivindicación 1; otras configuraciones ventajosas de la composición según la invención son objeto de las reivindicaciones a este respecto.

Finalmente, la presente invención – según un aspecto adicional y segundo de la presente invención – se refiere a un procedimiento de estabilización según la invención (es decir, un procedimiento para la estabilización de una composición que contiene cineol según la presente invención), como se define en las correspondientes reivindicaciones de procedimiento.

55 En las siguientes configuraciones es evidente que las configuraciones, formas de realización, ventajas y similares,

que se indican a continuación solo en un aspecto de la invención con el fin de evitar repeticiones, se consideran correspondientemente también en relación con los demás aspectos de la invención, sin que esto requiera una mención especial.

5 En todos los datos ponderales relativos, o bien porcentuales, citados a continuación, en especial datos cuantitativos, se debe considerar además que éstos se pueden seleccionar por el especialista en el ámbito de la presente invención de modo que éstos se complementen, o bien se añadan en la suma, siempre para dar 100 %, o bien 100 % en peso, con inclusión de todos los componentes, o bien todas las sustancias constitutivas; no obstante, esto es evidente para el especialista.

10 Por lo demás – respecto a la aplicación o debido al caso individual – se considera que el especialista se puede desviar de los datos ponderales, cuantitativos y de intervalos indicados a continuación, sin abandonar el ámbito de la invención.

15 Además se considera que todos los datos de valores, o bien parámetros, o similares citados a continuación se pueden calcular, o bien determinar en principio con procedimientos de determinación normalizados, o bien estandarizados, o indicados explícitamente, o, en caso contrario, con métodos de determinación, o bien medición, comunes en sí para el especialista en este campo.

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

Por consiguiente – según un primer aspecto de la presente invención –, es objeto de la presente invención una composición que contiene cineol para la aplicación tópica para el tratamiento de episodios de rinitis, conteniendo la composición en combinación, y respectivamente en cantidades efectivas,

- 20 (a) Cineol, presentándose el cineol como sustancia pura y estando éste exento de otros terpenos;
- (b) Pantotenol o sus ésteres y/o sales inofensivas desde el punto de vista fisiológico; y
- (c) Al menos un agente conservante y/o agente desinfectante (antiséptico) en cantidades relativas en el intervalo de 0,05 a 2 % en peso, referido a la composición, comprendiendo el agente conservante y/o el agente desinfectante (antiséptico) una combinación de ácido sórbico (ácido hexa-2,4-dienoico) por una parte, y sal de ácido sórbico (sorbato) por otra parte (“combinación de ácido sórbico/sorbato”), o estando constituido el mismo por ésta,
- 25

Comprendiendo el componente (c) la combinación de ácido sórbico por una parte y sorbato por otra parte, con una proporción ponderal de ácido sórbico/sorbato en el intervalo de 9:1 a 1:9.

30 La presente invención está vinculada a numerosas ventajas y particularidades, que se discuten a continuación de modo no limitante, y se deben valorar como indicio de patentabilidad.

En el ámbito de la presente invención se pone a disposición un agente antirritis eficaz (antirritínico), que no requiere la presencia obligatoria de alfa-simpatomiméticos y antihistamínicos, de modo que se pueden evitar los efectos secundarios indeseables de alfa-simpatomiméticos y antihistamínicos.

35 Debido a la presencia del componente (a), es decir, de cineol, en especial en forma de 1,8-cineol, en su empleo según lo prescrito, la composición según la invención posee no solo una acción antibacteriana (es decir, bactericida, o bien bacteriostática), sino además – como ha descubierto la solicitante de manera completamente sorprendente – también una acción antiviral (es decir, virucida, o bien virustática).

40 La composición según la invención presenta también acción inhibidora de la inflamación, o bien antiinflamatoria, y además secretolítica, o bien expectorante. De este modo, la composición según la invención puede contrarrestar eficazmente inflamaciones de la mucosa nasal (como se producen siempre en el caso de episodios de rinitis). La composición según la invención provoca además una buena humectación de la mucosa nasal.

También respecto a formas alérgicas de rinitis, la composición según la invención muestra una acción extremadamente positiva de modo sorprendente.

45 Debido a la interacción sinérgica de los componentes (a) y (b), en total se obtiene una acción antirritínica. En especial se contrarrestan eficazmente los síntomas de episodios de rinitis, en especial también la denominada secreción nasal (rinorrea) (es decir, la composición, o bien la combinación según la invención, posee también un perfil de acción, o bien potencial de acción antirritínico).

La composición según la invención también actúa eficazmente en la congestión de las vías respiratorias que se produce en el caso de episodios de rinitis.

50 No obstante, la composición según la invención no solo presenta acción inhibidora de la inflamación, o bien antiinflamatoria, sino que posee además, debido a la presencia del componente (b), acción protectora de la mucosa nasal y cicatrizante, de modo que contrarresta eficientemente inflamaciones de la mucosa nasal, como

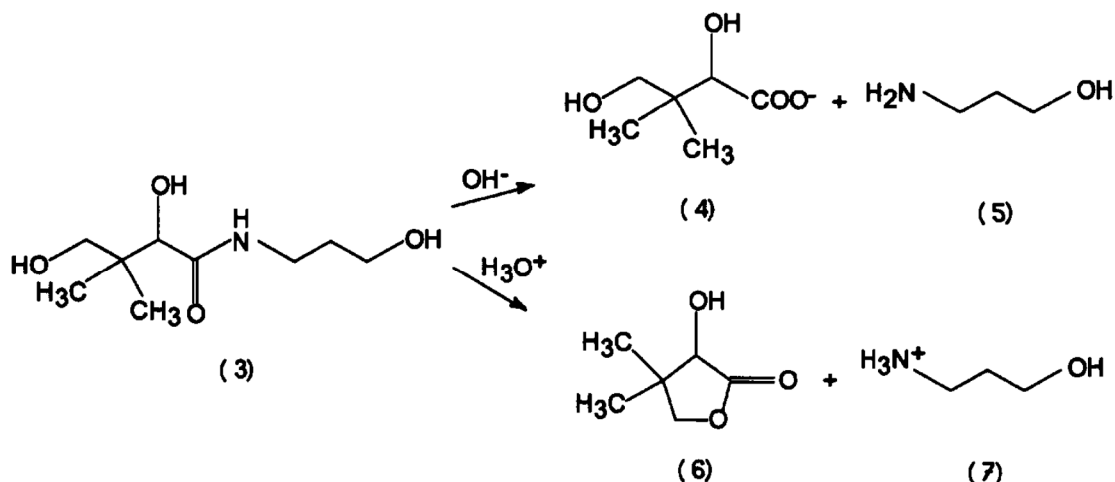
se producen siempre en el caso de episodios de rinitis. Además, el componente (b) actúa cuidando y humedeciendo la mucosa nasal, de forma que también contrarresta el desecado de la mucosa nasal y una formación de costras de este modo.

5 En especial debido al potencial de acción antimicrobiano del cineol, en especial bactericida, o bien bacteriostático, también se obtiene una buena estabilidad, en especial estabilidad al almacenaje y a largo plazo, de la composición según la invención. Mediante medidas adicionales (por ejemplo ajuste del valor de pH, o bien control del valor de pH, así como empleo de sistemas tampón químicos, emulsionantes, agentes espesantes, etc) se puede mejorar adicionalmente la estabilidad de la composición según la invención. En especial mediante la selección especial del componente (c) se obtiene una excelente estabilización de modo completamente sorprendente.

10 En ausencia de aditivos, o bien medidas estabilizantes, los componentes de principio activo (a) y (b) están sujetos a una degradación oxidativa y/o hidrolítica, en especial en intervalos de tiempo más largos:

De este modo, en una composición líquida, en especial acuosa, el principio activo cineol está sujeto a una degradación hidrolítica y/u oxidativa para dar los correspondientes derivados de hidroxilo, oxo y/o ácido, en especial bajo apertura de anillo, o bien apertura del anillo de epóxido.

15 Además, el principio activo pantotenol se puede disociar hidrolíticamente en fase acuosa según la siguiente ecuación de reacción, formándose la lactona D-pantolactona (6) como producto de degradación a partir del principio activo pantotenol (3) en disolución acuosa – además de la sal amónica de 3-aminopropanol (7) –, mientras que en disolución alcalina se forma la sal de ácido pantoténico (4) – además de 3-aminopropanol (5) –:



20 En la disolución común, en especial acuosa, de cineol por una parte y pantotenol por otra parte, la estabilización simultánea de ambas sustancias constitutivas es especialmente difícil, ya que los principios activos individuales (es decir, cineol por una parte y pantotenol por otra parte) presentan un comportamiento lipófilo, o bien hidrófilo, claramente diferente, y su óptimo de estabilidad en intervalos de pH diferentes.

25 No obstante, de modo completamente sorprendente – a pesar de este comportamiento de estabilidad tan diferente de los componentes (a) y (b) –, en total se puede provocar una estabilización simultánea de ambos componentes (a) y (b), y de este modo de la composición según la invención, si se incorpora el componente (c) definido anteriormente en la composición. En otras palabras – de modo completamente inesperado – un agente conservante, o bien agente desinfectante (antiséptico), a base de una combinación, en especial de una mezcla de ácido sórbico (ácido hexa-2,4-dienoico) por una parte y sal de ácido sórbico (sorbato) por otra parte, es decir, a base de una combinación de ácido sórbico/sorbato, provoca que ambos componentes (a) y (b) se puedan estabilizar del mismo modo. Por el contrario, en comparación con un empleo individual de ácido sórbico o sorbato en cada caso, a base de una combinación de ácido sórbico/sorbato se obtiene sorprendentemente un aumento de estabilidad significativo de la composición, que sobrepasa incluso la acción estabilizante de agentes conservantes, o bien agentes desinfectantes de otro tipo (antisépticos), como por ejemplo cloruro de benzalconio o polihexanida.

De este modo resulta en total una composición apropiada para la aplicación tópica, en especial nasal, preferentemente intranasal, esto es, para el tratamiento de episodios de rinitis, en especial una composición farmacéutica, que presenta una estabilidad mejorada (por ejemplo estabilidad al almacenamiento, o bien estabilidad a largo plazo).

40 Mediante incorporación opcional de otros principios activos y/u otras sustancias constitutivas, en especial a base

de emulsionantes (véase aún las siguientes explicaciones), el perfil de acción y el comportamiento de estabilidad de la composición según la invención se pueden controlar, o bien ajustar selectivamente.

Como se ha indicado anteriormente, la composición que contiene cineol según la presente invención contiene cineol, preferentemente 1,8-cineol, como componente (a).

5 En lo que se refiere al principio activo cineol, en especial 1,8-cineol, se debe indicar lo siguiente: cineol, en especial en forma de 1,8-cineol, pertenece a los monoterpenos epoxi bicíclicos, más exactamente a los óxidos de limoneno. Son denominaciones sinónimas de 1,8-cineol, con la fórmula molecular química $C_{10}H_{18}O$, eucaliptol, 1,8-óxido de limoneno, 1,8-epoxi-p-mentano o 1,3,3-trimetil-2-oxabicyclo[2.2.2]octano. Se trata de un líquido incoloro con olor ácido, similar a alcanfor, con un punto de fusión de $+1,5^{\circ}C$ y un punto de ebullición de 176 a $177^{\circ}C$, que es insoluble en agua, pero miscible con la mayor parte de disolventes orgánicos. Naturalmente, 1,8-cineol se presenta como componente principal de aceite de eucalipto (el aceite de eucalipto contiene hasta 85 % en peso de 1,8-cineol), pero también en otras plantas, por ejemplo en menta, salvia cicatrizante, tomillo, albahaca y en el árbol del té; además, 1,8-cineol está contenido, por ejemplo, en aceite de niauli, junípero, piper, cannabis, cajeput, salvia, aceite de mirto, y otros aceites etéricos. En general se obtiene 1,8-cineol, que es generalmente al 99,6 % hasta al 99,8 %, mediante destilación fraccionada de aceite de eucalipto.

Para la información ulterior respecto al principio activo 1,8-cineol se puede remitir, por ejemplo, a RÖMPP Chemielexikon, editorial Georg Thieme, Stuttgart/Nueva York, 10ª edición, tomo 1, 1996, página 752, palabra clave: "Cineol", así como a la literatura referida en el mismo

20 Como ya se ha indicado anteriormente, en la composición según la invención, el cineol, en especial 1,8-cineol, desarrolla no solo una acción antibacteriana (es decir, bactericida, o bien bacteriostática), sino además (como ha descubierto la solicitante de modo completamente sorprendente) también una acción antiviral (es decir, virucida, o bien virustática), en su empleo según lo prescrito. Además, el cineol, en especial 1,8-cineol, presenta en total acción inhibidora de la inflamación, o bien antiinflamatoria, y además secretolítica, o bien expectorante, en el ámbito de la composición según la invención; de este modo, 1,8-cineol – en combinación sinérgica con el componente (b) (es decir, pantotenol, o bien ácido pantoténico) – contrarresta eficazmente inflamaciones de la mucosa nasal, y proporciona además una humectación de la mucosa nasal. En interacción sinérgica con el componente (b) se obtiene en total una acción antirrinítica, y además se contrarrestan eficazmente los síntomas de episodios de rinitis, en especial también la denominada secreción nasal (rinorrea) (es decir, la composición, o bien la combinación según la invención, posee también un perfil de acción, o bien un potencial de acción antirrinorreico). El cineol en interacción con el componente (b) también contrarresta eficazmente la congestión de las vías respiratorias que se produce en el caso de episodios de rinitis. Debido a su potencial de acción antimicrobiano, en especial bactericida, o bien bacteriostático, el cineol es beneficioso también en relación con la estabilidad, en especial estabilidad al almacenaje y a largo plazo, de la composición según la invención.

35 Según la invención está previsto que el componente (a) contenga el cineol como sustancia pura, es decir, exenta de otros terpenos, preferentemente con una pureza de al menos 95 % en peso, en especial al menos 96 % en peso, preferentemente al menos 97 % en peso, de modo especialmente preferente al menos 98 % en peso, de modo muy especialmente preferente al menos 99 % en peso, de modo aún más preferente al menos 99,5 % en peso, referido a cineol. Esto significa que la composición no contiene otro terpeno, aparte de cineol.

40 En otras palabras, en la composición que contiene cineol según la presente invención, el cineol se presenta como sustancia pura, es decir, el cineol empleado en la composición que contiene cineol según la presente invención está exento de otros terpenos, o bien no contienen ningún otro terpeno.

45 De modo preferente, el cineol empleado como componente (a) presenta una pureza de al menos 95 % en peso, en especial al menos 96 % en peso, preferentemente al menos 97 % en peso, de modo especialmente preferente al menos 98 % en peso, de modo muy especialmente preferente al menos 99 % en peso, de modo aún más preferente al menos 99,5 % en peso, referido al cineol.

Según una forma especial de realización de la presente invención, la composición según la invención contiene el cineol como 1,8-cineol, o bien el cineol se presenta como 1,8-cineol (es decir, en otras palabras, según esta forma de realización especial, el componente (a) contiene el cineol en forma de 1,8-cineol).

50 Mediante el empleo de cineol como sustancia pura, en especial en forma de 1,8-cineol, se garantiza un perfil de acción definido o controlable. Debido a la ausencia de otros terpenos se evitan en especial interacciones y efectos secundarios indeseables o imprevisibles.

55 Según una forma especial de realización de la presente invención, el componente (a), o bien el cineol, se puede presentar, o bien formular en forma rodeada de liposomas y/o en envasado liposomal. De este modo se obtiene en especial una solubilidad, o bien emulsionabilidad de cineol mejorada, con estabilización simultáneamente conveniente de cineol en la composición, y con buena biocompatibilidad.

La cantidad de componente (a), o bien cineol, en la composición que contiene cineol según la presente invención, se puede variar, o bien ajustar en amplios intervalos. En especial puede estar previsto que la composición según

la invención contenga el componente (a), o bien el cineol, referido a la composición, en cantidades relativas en el intervalo de 0,001 a 10 % en peso, en especial 0,002 a 5 % en peso, preferentemente 0,01 a 3 % en peso, de modo preferente 0,05 a 3 % en peso, de modo especialmente preferente 0,1 a 2,5 % en peso, de modo muy especialmente preferente 0,2 a 2 % en peso, de modo aún más preferente 0,5 a 1,8 % en peso, del modo más preferente 0,7 a 1,5 % en peso. Sin embargo, debido al caso individual o en función de la aplicación puede ser necesario diferir de los valores citados anteriormente, sin que se abandone el ámbito de la presente invención. No obstante, esto se deja al criterio del especialista.

En relación con la aplicación, o bien la administración del componente (a) (es decir, cineol, preferentemente en forma de 1,8-cineol), según la invención es preferente que el componente (a) se administre con una dosis individual en el intervalo de 0,01 mg a 50 mg, en especial en el intervalo de 0,02 mg a 25 mg, preferentemente en el intervalo de 0,05 mg a 20 mg, preferentemente en el intervalo de 0,05 mg a 15 mg, o bien que el componente (a) se prepare para administración con una dosis individual en el intervalo de 0,01 mg a 50 mg, en especial en el intervalo de 0,02 mg a 25 mg, preferentemente en el intervalo de 0,05 mg a 20 mg, preferentemente en el intervalo de 0,05 mg a 15 mg. Además, respecto a las dosis individuales citadas anteriormente, según la invención es habitual que se administren 2 a 10 dosis individuales por día, en especial 3 a 5 dosis individuales por día, preferentemente distribuidas a lo largo del día, o bien que el componente (a) se prepare para administración en 2 a 10 dosis individuales por día, en especial 3 a 5 dosis individuales por día, preferentemente distribuidas a lo largo del día.

En lo que se refiere al componente (b) de la composición según la invención – como ya se ha expuesto anteriormente – este componente (b) comprende pantotenol, preferentemente dexpanantenol (D-pantotenol), o sus ésteres y/o sales inofensivas desde el punto de vista fisiológico.

Por lo tanto, como ya se ha expuesto, la composición que contiene cineol según la presente invención contiene como componente (b) pantotenol, preferentemente dexpanantenol (D-pantotenol), o sus ésteres y/o sales inofensivas desde el punto de vista fisiológico. Desde el punto de vista químico, el principio activo pantotenol pertenece a los polioles y a las amidas y, desde el punto de vista fisiológico, es una provitamina (es decir, un precursor de una vitamina del grupo de vitamina B), que se transforma en ácido pantoténico (vitamina B5) en el cuerpo. A su vez, el ácido pantoténico es un componente de la coenzima A y, de este modo, juega un papel esencial en el metabolismo de la piel (mucosa).

Como ya se ha expuesto anteriormente, el componente (b) (es decir, pantotenol, preferentemente dexpanantenol, o sus ésteres y/o sales inofensivas desde el punto de vista fisiológico) en la composición según la invención no solo desarrolla una acción protectora de mucosa y cicatrizante, sino que también presenta independientemente una acción inhibidora de la inflamación, o bien antiinflamatoria, en su empleo según lo prescrito. Consecuentemente, en combinación sinérgica con el cineol, en especial 1,8-cineol, se contrarrestan eficazmente inflamaciones de la mucosa nasal, como se producen siempre en el caso de episodios de rinitis. Además, el componente (b) actúa cuidando y humedeciendo la mucosa nasal, de forma que provoca una buena humectación de la mucosa nasal, o bien contrarresta un desecado de la mucosa nasal y una formación de costras de este modo. También mediante el componente (b) en interacción con el componente (a) se obtiene una respiración nasal mejorada. Consecuentemente, en interacción sinérgica con el componente (a) se obtiene en total una acción antirrinítica, y además se contrarrestan eficazmente los síntomas de episodios de rinitis, en especial también la secreción nasal (rinorrea) (es decir, la composición, o bien la combinación según la invención, posee también un perfil de acción, o bien un potencial de acción antirrinorreico – como se ha indicado anteriormente –).

Por consiguiente, según la invención está previsto que la composición contenga como componente (b) pantotenol, preferentemente dexpanantenol (D-pantotenol), o sus ésteres inofensivas desde el punto de vista fisiológico.

Según la invención es especialmente preferente que la composición contenga pantotenol, preferentemente en forma de dexpanantenol (D-pantotenol), como componente (b).

La cantidad de componente (b) en la composición que contiene cineol según la invención se puede variar, o bien ajustar en amplios intervalos. En especial puede estar previsto que la composición según la invención contenga el componente (b), referido a la composición, en cantidades relativas en el intervalo de 0,01 a 10 % en peso, en especial 0,1 a 8 % en peso, preferentemente 0,5 a 7 % en peso, preferentemente 1 a 6,5 % en peso, de modo especialmente preferente 2 a 6 % en peso, de modo muy especialmente preferente 4 a 6 % en peso, de modo aún más preferente 4,5 a 5,5 % en peso. Sin embargo, debido al caso individual o en función de la aplicación puede ser necesario diferir de los valores citados anteriormente, sin que se abandone el ámbito de la presente invención. Esto se deja al criterio del especialista.

En relación con la aplicación, o bien la administración del componente (b) (es decir, pantotenol, o bien sus ésteres y/o sales), según la invención es preferente que el componente (b) se administre preferentemente en forma de pantotenol, de modo especialmente preferente dexpanantenol, con una dosis individual en el intervalo de 0,01 mg a 50 mg, en especial en el intervalo de 0,05 mg a 25 mg, preferentemente en el intervalo de 0,1 mg a 20 mg, preferentemente en el intervalo de 0,5 mg a 10 mg, de modo especialmente preferente en el intervalo de 1 mg a 10 mg, o bien que el componente (b), preferentemente en forma de pantotenol, de modo especialmente preferente

dexpantenol, se prepare para administración con una dosis individual en el intervalo de 0,01 mg a 50 mg, en especial en el intervalo de 0,05 mg a 25 mg, preferentemente en el intervalo de 0,1 mg a 20 mg, de modo preferente en el intervalo de 0,5 mg a 10 mg, de modo especialmente preferente en el intervalo de 1 mg a 10 mg. Además, en relación con las dosis individuales citadas anteriormente, según la invención es habitual que se administren 2 a 10 dosis individuales por día, en especial 3 a 5 dosis individuales por día, preferentemente distribuidas a lo largo del día, o bien que el componente (b), preferentemente en forma de pantotenol, de modo especialmente preferente dexpantenol, se prepare para administración en 2 a 10 dosis individuales por día, en especial 3 a 5 dosis individuales por día, preferentemente distribuidas a lo largo del día.

Para la eficacia de los componentes (a) y (b) en la composición según la invención también es de importancia su proporción cuantitativa. Según una forma de realización preferente según la invención puede estar previsto que la composición según la invención contenga los componentes (a) y (b) en una proporción cuantitativa de componente (a) respecto a componente (b) en el intervalo de 1:1 a 1:500, en especial 1:1,25 a 1:100, preferentemente 1:1,5 a 1:75, de modo preferente 1:2 a 1:50, de modo especialmente preferente 1:2,5 a 1:25, de modo muy especialmente preferente 1:2,75 a 1:20, de modo aún más preferente 1:3 a 1:10. Sin embargo, debido al caso individual o en función de la aplicación puede ser necesario diferir de los valores citados anteriormente, sin abandonar el ámbito de la presente invención (lo que se deja al criterio del especialista).

En lo que se refiere al componente (c) de la composición según la invención, - como ya se ha expuesto anteriormente - el componente (c) comprende al menos un agente conservante y/o un agente desinfectante (antiséptico), comprendiendo, o bien conteniendo el agente conservante y/o el agente desinfectante (antiséptico) una combinación, en especial una mezcla de ácido sórbico (ácido hexa-2,4-dienoico) por una parte, y sal de ácido sórbico (sorbato) por otra parte ("combinación de ácido sórbico/sorbato"), o estando constituido el mismo por ésta.

Un agente conservante y/o un agente desinfectante (antiséptico) en el sentido de la presente invención es un adyuvante de formulación, que sirve para contrarrestar microorganismos y/o desarrollar acción antimicrobiana, o bien desinfectante de heridas. En el ámbito de la presente invención, mediante el empleo del componente (c) se contrarrestará un ataque (excesivo) de la composición según la invención con microorganismos y, por consiguiente, una contaminación indeseable. De este modo se mejora la estabilidad de la composición resultante según la invención, en especial también respecto a un almacenamiento durante intervalos de tiempo más largos. No obstante, como ha descubierto la solicitante de modo completamente sorprendente, la presencia de un agente conservante y/o agente desinfectante (antiséptico) favorece también el perfil de acción antiinflamatorio y antibacteriano, así como antiviral, de cineol en el ámbito de la aplicación de la composición según la invención en el tratamiento de episodios de rinitis.

Como ha descubierto la solicitante de modo completamente sorprendente, la selección especial de la combinación de ácido sórbico/sorbato citada anteriormente como componente (c), o bien como agente conservante y/o agente desinfectante (antiséptico) conduce de modo inesperado a que se establezcan simultáneamente de manera eficaz tanto el componente (a) como también el componente (b) en la composición según la invención, en especial también durante intervalos de tiempo más largos, y a que se pueda contrarrestar eficazmente una degradación, en especial una degradación oxidativa y/o hidrolítica de ambos componentes (a) y (b) del mismo modo. Esto era completamente sorprendente para el especialista y, por consiguiente, no era de esperar de ningún modo. Por el contrario, las sustancias individuales (es decir, ácido sórbico por una parte y sorbato por otra parte) se muestran claramente eficaces a este respecto; no obstante, según estudios de la solicitante, también se han mostrado claramente menos eficaces otros agentes conservantes o desinfectantes (por ejemplo cloruro de benzalconio o polihexanida).

En el caso del ácido sórbico que se emplea según la invención (denominado también ácido hexadienoico o ácido 2,4-dienoico como sinónimo) se trata de un ácido carboxílico doblemente insaturado; éste se emplea tanto como ácido libre, bajo la denominación vigente en la Unión Europea "E 200", como también en forma de sus sales (sorbatos) como agente conservante; empleándose como ácido sórbico en especial ácido (2E,4E)-hexa-2,4-dienoico según la invención. El sorbato potásico es la sal potásica de ácido sórbico, que es admitido en la Unión Europea como aditivo alimentario en el número "E 202". La particularidad de la presente invención consiste en el empleo combinado de ácido sórbico por una parte y sales de ácido sórbico (sorbatos) por otra parte, acompañado del modo de acción especial en el ámbito de la presente invención.

La cantidad de componente (c) en la composición según la presente invención se puede variar, o bien ajustar en amplios intervalos. Según la invención está previsto que la composición según la invención contenga el componente (c), referido a la composición (y calculado como suma de todos los integrantes del componente (c)), en cantidades relativas en el intervalo de 0,05 a 2 % en peso, de modo muy especialmente preferente 0,05 a 1 % en peso, de modo aún más preferente 0,08 a 0,8 % en peso, del modo más preferente 0,1 a 0,5 % en peso.

Para la eficacia de los componentes (c) en la composición según la invención también es de importancia la proporción cuantitativa de ácido sórbico respecto a sal de ácido sórbico (sorbato). Según la invención está previsto que el componente (c) de la composición según la invención comprenda, o bien contenga la combinación de ácido sórbico por una parte y sorbato por otra parte con una proporción ponderal de ácido sórbico/sorbato en el intervalo de 9:1 a 1:9, en especial en el intervalo de 8:2 a 2:8, preferentemente en el intervalo de 7:3 a 3:7, de modo

especialmente preferente en el intervalo de 6:4 a 4:6, de modo muy especialmente preferente en el intervalo de 5,5:4,5 a 4,5:5,5, de modo aún más preferente con una proporción ponderal de ácido sórbico/sorbato de aproximadamente 1:1.

5 En lo que se refiere al sorbato o a los sorbatos (sales de ácido sórbico) empleados en el componente (c) de la composición según la invención, en este caso se puede emplear cualquier sal metálica, en tanto estas sales metálicas presenten configuración inofensiva desde el punto de vista fisiológico, o bien aceptable desde el punto de vista fisiológico, y compatible respecto a la composición según la invención. Según una forma de realización preferente según la invención puede estar previsto que el componente (c) de la composición según la invención contenga el sorbato (sal de ácido sórbico) en forma de una sal alcalina y/o alcalinotérrea, en especial en forma de una sal alcalina, preferentemente en forma de una sal sódica y/o potásica, de modo especialmente preferente en forma de sorbato potásico.

Según una forma especial de realización de la presente invención puede estar previsto que la composición según la presente invención contenga además al menos un emulsionante como componente (d).

15 Como ha descubierto la solicitante sorprendentemente, la incorporación adicional de un componente emulsionante (d) conduce a una estabilización adicional, en especial estabilización a largo plazo, o bien estabilización en el caso de almacenaje de la composición según la invención. El emulsionante asegura en especial que tanto el componente (a) como también el componente (b) permanezcan emulsionados, o bien disueltos de manera estable en la composición total, en especial en entorno acuoso. En este caso se obtienen resultados de estabilización especialmente buenos en el caso de empleo de los emulsionantes especificados a continuación, en especial en el caso de empleo de aceites de ricino (aceites de castor) o ácido ricinoleico, o bien sus respectivos derivados, como componente emulsionante (d).

20 Un emulsionante en el sentido de la presente invención es un adyuvante de formulación que sirve para mezclar y estabilizar dos sustancias, o bien líquidos no miscibles, o apenas miscibles entre sí, para dar una mezcla de distribución fina (es decir, emulsión). No obstante, en el ámbito de la presente invención se debe mejorar en especial la miscibilidad, o bien solubilidad del componente (a), es decir, de cineol, pero en caso dado también del componente (b), con, o bien en los excipientes acuosos (soportes) de la composición según la invención, y estabilizar la emulsión resultante. No obstante, de este modo no solo se mejoran la miscibilidad, o bien la emulsionabilidad de los principios activos en los excipientes basados en agua, y se aumenta la estabilidad de la composición resultante según la invención, sino que también se mejora la biodisponibilidad de los principios activos, en especial de cineol.

25 En principio, el empleo de un emulsionante en relación con la composición según la invención es ciertamente opcional, pero representa una forma de realización preferente por los motivos citados anteriormente.

30 El componente (d), o bien el emulsionante, se puede seleccionar básicamente a partir de una variedad de los más diversos compuestos. Según una forma de realización preferente está previsto que el componente (d), o bien el emulsionante, se seleccione a partir del grupo de (i) aceites de ricino, en caso dado (poli)etoxilados y/o hidrogenados (= aceites de castor) y sus sales y/o ésteres inofensivos desde el punto de vista fisiológico; (ii) ácidos ricinoleicos, en caso dado (poli)etoxilados y/o hidrogenados y sus sales y/o ésteres inofensivos desde el punto de vista fisiológico; así como sus mezclas y combinaciones. Preferentemente, el componente (d), o bien el emulsionante, se selecciona a partir de aceites de ricino, en caso dado (poli)etoxilados y/o hidrogenados (= aceites de castor) y sus sales y/o ésteres inofensivos desde el punto de vista fisiológico. De modo especialmente preferente, el componente (d), o bien el emulsionante, se selecciona a partir de ricinoleato de macroglicérol.

35 El aceite de ricino es un aceite vegetal que se obtiene a partir de las semillas de ricino tropical (*Ricinus communis*), de una euforbiácea, y está constituido por diversos triglicéridos, y también se llama *Oleum Ricini s. Castoris*, *Oleum Ricini virginale*, *Castoröl*, aceite de castor, en farmacia. El aceite de ricino es incoloro a ligeramente amarillento, transparente, espeso, combustible, presenta un sabor suave pero desagradable, y tiene un efecto fuertemente laxante. El olor es ligero, pero característico. Con una densidad de 0,922 a 0,938 g.cm⁻³, es uno de los aceites con la mayor densidad. El aceite de ricino es claramente polar y se diferencia en esto de otros aceites con una buena solubilidad en etanol, pero con una miscibilidad reducida con hidrocarburos alifáticos. Generalmente, el aceite de ricino está constituido en especial en 80 a 85 % en peso por el triglicérido de ácido ricinoleico, también llamado trirricinoleína, además especialmente por otros glicéridos de diversos ácidos grasos C₁₈, así como varios compuestos volátiles. Los datos de composición varían dependiendo de la procedencia y la bibliografía. La proporción de éster glicérico de ácido graso se sitúa en aproximadamente 77 a 83 % en peso de ácido ricinoleico, 3 a 5 % en peso de ácido linoleico, 4 a 9 % en peso de ácido oleico, 1 a 2 % en peso de ácido palmítico, 1 a 3 % en peso de ácido esteárico, así como cantidades reducidas de ácido vaccénico, ácido alfa-linolénico, ácido aráquico y ácido eicosénico. La proporción de ácidos grasos libres asciende aproximadamente a 0,75 hasta 3,0 % en peso, y el contenido en agua a 0,25 hasta 0,5 % en peso, mientras que las demás impurezas se sitúan entre 0,01 y 0,2 % en peso, según calidad.

40 El ácido ricinoleico (también denominado ácido 9Z,12R-12-hidroxi-9-octadecenoico como sinónimo) es un ácido graso omega-9 insaturado, de estructura lineal, con la fórmula molecular C₁₈H₃₄O₃, que se presenta como líquido

oleaginoso, amarillo, insoluble en agua a temperatura ambiente; el ácido ricinoleico es el único graso natural que porta un grupo hidroxilo disponible comercialmente en mayores cantidades. La obtención se efectúa mediante hidrólisis de aceite de ricino, en el que la sustancia se presenta en forma de triglicéridos en 85 a 92 %. El ácido ricinoleico es responsable de los efectos del aceite de ricino.

5 El ricinoleato de macroglicerol (véase Ph. Eur. [Pharmacopea Europaea], 8ª edición, obra básica 2014, páginas 3951/3952) contiene principalmente ricinoleato de glicerol, etoxilado con 30 a 50 moléculas de óxido de etileno (valor nominal), cantidades reducidas de ricinoleato de macrogol y glicoles libres. El ricinoleato de macroglicerol se produce mediante reacción de aceite de ricino con óxido de etileno. El ricinoleato de macroglicerol se encuentra disponible comercialmente, por ejemplo en BASF SE (por ejemplo Kolliphor™ EL, o bien Cremphor™ EL).

10 La cantidad de componente (d), o bien emulsionante, en la composición que contiene cineol según la presente invención se puede variar, o bien ajustar en amplios intervalos. En especial puede estar previsto que la composición según la invención contenga el componente (d) y/o el emulsionante, referido a la composición, en cantidades relativas en el intervalo de 0,0001 a 10 % en peso, en especial 0,001 a 8 % en peso, preferentemente 0,005 a 6 % en peso, de modo preferente 0,01 a 4 % en peso, de modo especialmente preferente 0,05 a 3,5 % en peso, de modo muy especialmente preferente 0,1 a 3 % en peso, de modo aún más preferente 0,2 a 2,5 % en peso, del modo más preferente 0,5 a 2 % en peso. Sin embargo, debido al caso individual o en función de la aplicación puede ser necesario diferir de los valores citados anteriormente, sin que se abandone el ámbito de la presente invención. No obstante, esto se deja al criterio del especialista.

20 Por lo demás, puede estar previsto que la composición según la invención contenga además al menos un sistema tampón químico, en especial en forma de sal(es) tampón, como componente (d).

Respecto al concepto de tampón químico, o bien de sistema tampón químico, se puede remitir especialmente a RÖMPP Lexikon Chemie, 10ª edición, editorial Georg Thieme, Stuttgart/Nueva York, tomo 5, 1998, páginas 3618/3619, palabra clave: "Tampón", así como a la literatura referida en el mismo

25 En el ámbito de la presente invención, el sistema tampón químico, en especial en forma de sal(es) tampón, sirve en especial para la estabilización de la composición según la invención. En especial, el ajuste de un valor de pH constante por medio del sistema tampón conduce sorprendentemente a que se contrarreste de manera eficaz una degradación indeseable de principios activos, en especial de los componentes (a) y (b), en el caso de almacenamiento, también durante un intervalo de tiempo más largo. De este modo se mejora la almacenabilidad de la composición según la invención.

30 La cantidad de componente (e), o bien de sistema tampón químico, en la composición que contiene cineol según la presente invención se puede variar, o bien ajustar en amplios intervalos. Según la invención es preferente que la composición según la invención contenga el componente (e), o bien el sistema tampón químico, referido a la composición y calculado como suma de todos los componentes del sistema tampón químico, en cantidades relativas en el intervalo de 0,001 a 4 % en peso, en especial 0,01 a 3 % en peso, preferentemente 0,05 a 2 % en peso, preferentemente 0,1 a 1,5 % en peso, de modo especialmente preferente 0,2 a 1 % en peso.

40 En el ámbito de la presente invención, el componente (e), o bien el sistema tampón químico, sirve en especial para el ajuste y/o el mantenimiento del valor de pH de la composición según la invención. Como se ha expuesto anteriormente, esto conduce a que se contrarreste eficazmente una degradación indeseable de los principios activos, en especial de los componentes (a) y (b), en el caso de almacenamiento durante un intervalo de tiempo más largo, y a que se mejore de este modo la almacenabilidad de la composición según la invención.

45 De modo preferente puede estar previsto que el componente (e), o bien el sistema tampón químico, se presente como un sistema tampón de dihidrogenofosfato/monohidrogenofosfato (hasta el momento también denominado "(sistema) tampón $H_2PO_4^-/HPO_4^{2-}$ " o bien (sistema) tampón fosfato" como sinónimo), en especial como un sistema tampón de dihidrogenofosfato alcalino/monohidrógenofosfato alcalino, preferentemente con una proporción molar de dihidrogenofosfato/monohidrogenofosfato mayor que 5:1, en especial en el intervalo de 5:1 a 110:1, de modo especialmente preferente en el intervalo de 6:1 a 105:1, de modo muy especialmente preferente en el intervalo de 7:1 a 200:1, de modo aún más preferente en el intervalo de 7:1 a 100:1, de modo muy especialmente preferente en el intervalo de 7:1 a 75:1, de modo aún más preferente en el intervalo de 7:1 a 50:1, y/o preferentemente con una proporción ponderal de dihidrogenofosfato/monohidrogenofosfato mayor que 5:1, en especial en el intervalo de 5:1 a 200:1, en especial en el intervalo de 6:1 a 150:1, preferentemente en el intervalo de 7:1 a 100:1, de modo especialmente preferente en el intervalo de 10:1 a 50:1. En el caso de empleo de este sistema tampón especial, en especial en el caso de mantenimiento simultáneo de las proporciones ponderales y/o molares citadas anteriormente, se contrarresta en medida especial una degradación indeseable de los principios activos, en especial de los componentes (a) y (b), en el caso de almacenamiento también durante un intervalo de tiempo más largo, y se mejora en medida especial la almacenabilidad de la composición según la invención.

En principio, el valor de pH de la composición según la invención puede variar en amplios intervalos. No obstante, según la invención es preferente que la composición según la invención presente un valor de pH en el intervalo

de 4,5 a 8,0, en especial en el intervalo de 5,0 a 6,5, preferentemente en el intervalo de 5,0 a 6,2, preferentemente en el intervalo de 5,0 a 6,0, de modo aún más preferente en el intervalo de 5,1 a 6,0, de modo muy especialmente preferente en el intervalo de 5,2 a 5,9, del modo más preferente en el intervalo de 5,3 a 5,9, o bien que el valor de pH de la composición según la invención se ajuste y/o se mantenga en el intervalo de 4,5 a 8,0, en especial en el intervalo de 5,0 a 6,5, preferentemente en el intervalo de 5,0 a 6,2, de modo preferente en el intervalo de 5,0 a 6,0, de modo aún más preferente en el intervalo de 5,1 a 6,0, de modo muy especialmente preferente en el intervalo de 5,2 a 5,9, del modo más preferente en el intervalo de 5,3 a 5,9 (preferentemente por medio de al menos un sistema tampón químico, en especial como se define anteriormente). Con el mantenimiento de los intervalos de valores de pH citados anteriormente se contrarresta en medida especial una degradación indeseable de los principios activos, en especial de los componentes (a) y (b), en el caso de almacenamiento, también durante un intervalo de tiempo más largo, y también se mejora en medida especial la almacenabilidad de la composición según la invención.

En el ámbito de la presente invención, la determinación del valor de pH se puede efectuar con métodos conocidos en sí por el especialista. En especial se puede efectuar la determinación del valor de pH según el método conforme a Ph. Eur. [Pharmacopea Europaea], 7ª edición, obra básica 2011, sección 2.2.3.

Según una forma especial de realización de la presente invención puede estar previsto que la composición según la invención contenga además al menos otro agente conservante y/o agente desinfectante (antiséptico) como componente (f).

La cantidad de componente (f), o bien de agente conservante y/o agente desinfectante (antiséptico) adicional en la composición que contiene cineol según la presente invención se puede variar, o bien ajustar en amplios intervalos. En especial puede estar previsto que la composición según la invención contenga el componente (f), o bien el agente conservante y/o agente desinfectante (antiséptico) adicional, referido a la composición, en cantidades relativas en el intervalo de 0,001 a 10 % en peso, en especial 0,005 a 5 % en peso, preferentemente 0,01 a 2 % en peso, de modo preferente 0,01 a 1 % en peso, de modo especialmente preferente 0,01 a 0,5 % en peso, de modo aún más preferente 0,02 a 0,1 % en peso. Sin embargo, debido al caso individual o en función de la aplicación puede ser necesario diferir de los valores citados anteriormente, sin que se abandone el ámbito de la presente invención. No obstante, esto se deja al criterio del especialista.

El componente (f), o bien el agente conservante y/o agente desinfectante (antiséptico) adicional, se puede seleccionar en principio a partir de una variedad de los más diversos compuestos. Según una forma de realización preferente puede estar previsto que el componente (f), o bien el agente conservante y/o agente desinfectante (antiséptico) adicional, se seleccione a partir del grupo de (i) cloruros de alquilbencildimetilamonio, en especial cloruros de C₈-C₁₈-alquilbencildimetilamonio, y mezclas de diversos cloruros de alquilbencildimetilamonio, preferentemente cloruro de benzalconio, (ii) polihexanida, (iii) clorhexidina, (iv) para-hidroxibenzoatos y mezclas de diversos para-hidroxibenzoatos, preferentemente ésteres Nipa, así como combinaciones de dos o más de los compuestos citados anteriormente, preferentemente del grupo de (i) cloruros de alquilbencildimetilamonio, en especial cloruros de C₃-C₁₈-alquilbencildimetilamonio, y mezclas de diversos cloruros de alquilbencildimetilamonio, preferentemente cloruro de benzalconio, (ii) polihexanida, así como combinaciones de dos o más de los compuestos citados anteriormente. De modo especialmente preferente, el componente (f), o bien el agente conservante y/o agente desinfectante (antiséptico) adicional, se selecciona a partir del grupo de cloruro de benzalconio, polihexanida, así como sus combinaciones. Según la invención, como componente (f) es muy especialmente preferente cloruro de benzalconio (es decir, una mezcla de cloruros de alquilbencildimetilamonio, cuya parte alquilo está constituida por cadenas C₈-C₁₈).

Además puede estar previsto que la composición según la invención contenga además al menos un agente espesante como componente (g).

Un agente espesante en el sentido de la presente invención es un adyuvante de formulación que sirve para aumentar la viscosidad de la composición según la invención (es decir, configurar la composición más viscosa, o bien menos fluida). En el ámbito de la presente invención, mediante el empleo del componente (g) se debe conseguir que la composición según la invención se adhiera más tiempo a la mucosa nasal en su aplicación intranasal, y que el tiempo de acción se prolongue de este modo. De esta manera se mejora en especial la denominada bioadhesión. También de este modo se puede controlar selectivamente la liberación de principios activos. Como consecuencia de la acción mucoadhesiva, mejorada debido a la presencia de agente espesante, se pueden conseguir un tiempo de permanencia prolongado en el lugar de acción y una humectación mejorada de la mucosa nasal.

La cantidad de componente (g), o bien agente espesante, en la composición que contiene cineol según la presente invención se puede variar, o bien ajustar en amplios intervalos. En especial puede estar previsto que la composición según la invención contenga el componente (g), o bien el agente espesante, referido a la composición total, en cantidades relativas en el intervalo de 0,0001 a 10 % en peso, en especial 0,001 a 8 % en peso, preferentemente 0,005 a 5 % en peso, de modo preferente 0,01 a 3 % en peso, de modo especialmente preferente 0,05 a 2 % en peso, de modo aún más preferente 0,1 a 1 % en peso. Sin embargo, debido al caso individual o en función de la aplicación puede ser necesario diferir de los valores citados anteriormente, sin que se abandone el

ámbito de la presente invención. Esto se deja al criterio del especialista.

El componente (g), o bien el agente espesante, se puede seleccionar en principio a partir de una variedad de los más diversos compuestos. Según una forma de realización preferente puede estar previsto que el componente (g), o bien el agente espesante, se seleccione a partir del grupo de (i) glicosaminoglicanos preferentemente ácidos o sus sales o derivados inofensivos desde el punto de vista fisiológico, en especial ácidos hialurónicos o sus sales inofensivas desde el punto de vista fisiológico (hialuronatos), (ii) polisacáridos e hidrocoloideos, en especial carragenano (carragenanos), (iii) celulosas y derivados de celulosa, en especial ésteres de celulosa y éteres de celulosa, (iv) ácidos alginicos y sus sales (alginatos), (v) ácidos poli(met)acrílicos y poli(met)acrilatos, (vi) polialquilenglicoles, en especial polietilenglicoles, (vii) xantanos, así como combinaciones de dos o más de los compuestos citados anteriormente.

De modo especialmente preferente, el componente (g), o bien el agente espesante, se selecciona a partir del grupo de ácidos hialurónicos o sus sales inofensivas desde el punto de vista fisiológico (hialuronatos), carragenano (carragenanos), así como sus combinaciones.

En el caso de que se emplee una celulosa o un derivado de celulosa como componente (g), o bien como agente espesante, en especial se emplea hidroxipropilmetilcelulosa (también denominada "HPMC", "hipromelosa", etc. como sinónimo), o sus derivados (en especial éteres y/o ésteres). La hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) es una mezcla de sustancias constituida por diversas celulosas, parcialmente alquilsustituidas. Ésta se encuentra disponible comercialmente en diversos grados de polimerización y diferentes grados de sustitución.

Además puede estar previsto que la composición según la invención contenga además al menos una ectoína o un derivado de ectoína, en especial una hidroxiectoína, como componente (h), en especial en cantidades relativas en el intervalo de 0,0001 a 10 % en peso, en especial 0,001 a 5 % en peso, preferentemente 0,01 a 2 % en peso, referido a la composición.

Asimismo puede estar previsto que la composición según la invención contenga además al menos un alfa-simpatomimético, preferentemente basado en imidazolina, o sus sales inofensivas desde el punto de vista fisiológico; éste es el caso en especial si adicionalmente se desea en medida especial una acción descongestiva, o bien antiinflamatoria, de la composición según la invención (también cuando no es necesaria en principio la presencia de un alfa-simpatomimético para el éxito de la terapia de la composición según la invención). En esta forma de realización, el alfa-simpatomimético, preferentemente basado en imidazolina, se puede seleccionar en especial a partir de xilometazolina u oximetazolina, en especial en forma de sus sales inofensivas desde el punto de vista fisiológico, de modo especialmente preferente en forma de sus sales de hidrocloreto, y ser hidrocloreto de xilometazolina de modo especialmente preferente. En esta forma de realización, la composición según la invención puede contener el alfa-simpatomimético, preferentemente basado en imidazolina, referido a la composición, en cantidades relativas en el intervalo de 0,001 a 2 % en peso, en especial 0,005 a 1,5 % en peso, preferentemente 0,01 a 1,2 % en peso, de modo preferente 0,02 a 1,0 % en peso, de modo especialmente preferente 0,03 a 0,5 % en peso, de modo muy especialmente preferente 0,04 a 0,2 % en peso.

Además puede estar previsto que la composición según la invención contenga además cloruro sódico, en especial en cantidades relativas en el intervalo de 0,001 a 5 % en peso, en especial 0,01 a 2 % en peso, preferentemente 0,1 a 1 % en peso, referido a la composición. Éste puede ser el caso en especial cuando no se pretende una humectación adicional de la mucosa nasal.

Según una forma de realización especial, la presente invención se refiere a una composición que contiene cineol, en especial una composición farmacéutica, que es apropiada para la aplicación tópica, en especial nasal, preferentemente intranasal, para el tratamiento de episodios de rinitis en la presente invención, en especial una composición como la descrita anteriormente según la presente invención, conteniendo la composición en combinación, y respectivamente en cantidades eficaces, en especial eficaces desde el punto de vista farmacéutico:

(a) Cineol, preferentemente 1,8-cineol, en especial en cantidades relativas en el intervalo de 0,001 a 10 % en peso, en especial 0,002 a 5 % en peso, preferentemente 0,01 a 3 % en peso, de modo preferente 0,05 a 3 % en peso, de modo especialmente preferente 0,1 a 2,5 % en peso, de modo muy especialmente preferente 0,2 a 2 % en peso, de modo aún más preferente 0,5 a 1,8 % en peso, del modo más preferente 0,7 a 1,5 % en peso;

(b) Pantotenol, preferentemente dexpanthenol (D-pantotenol), o sus ésteres y/o sales inofensivas desde el punto de vista fisiológico, en especial en cantidades relativas en el intervalo de 0,01 a 10 % en peso, en especial 0,1 a 8 % en peso, preferentemente 0,5 a 7 % en peso, preferentemente 1 a 6,5 % en peso, de modo especialmente preferente 2 a 6 % en peso, de modo muy especialmente preferente 4 a 6 % en peso, de modo aún más preferente 4,5 a 5,5 % en peso;

(c) Al menos un agente conservante y/o agente desinfectante (antiséptico), comprendiendo el agente conservante y/o agente desinfectante (antiséptico) una combinación, en especial una mezcla, de ácido sórbico (ácido hexa-2,4-dienoico) por una parte, y sal de ácido sórbico (sorbato) por otra parte ("combinación

de ácido sórbico/sorbato”), o estando constituido el mismo por ésta, en cantidades relativas en el intervalo de 0,05 a 2 % en peso, de modo muy especialmente preferente 0,05 a 1 % en peso, de modo aún más preferente 0,08 a 0,8 % en peso, del modo más preferente 0,1 a 0,5 % en peso;

- 5 (d) En caso dado al menos un emulsionante, en especial en cantidades relativas en el intervalo de 0,0001 a 10 % en peso, en especial 0,001 a 8 % en peso, preferentemente 0,005 a 6 % en peso, de modo preferente 0,01 a 4 % en peso, de modo especialmente preferente 0,05 a 3,5 % en peso, de modo muy especialmente preferente 0,1 a 3 % en peso, de modo aún más preferente 0,2 a 2,5 % en peso, del modo más preferente 0,5 a 2 % en peso;
- 10 (e) En caso dado al menos un sistema tampón químico, en especial en forma de sal(es) tampón, en especial en cantidades relativas, calculadas como suma de todos los componentes del sistema tampón químico, en el intervalo de 0,001 a 4 % en peso, en especial 0,01 a 3 % en peso, preferentemente 0,05 a 2 % en peso, de modo preferente 0,1 a 1,5 % en peso, de modo especialmente preferente 0,2 a 1 % en peso;
- 15 (f) En caso dado al menos un agente conservante y/o agente desinfectante (antiséptico) adicional, en especial en cantidades relativas en el intervalo de 0,001 a 10 % en peso, en especial 0,005 a 5 % en peso, preferentemente 0,01 a 2 % en peso, de modo preferente 0,01 a 1 % en peso, de modo especialmente preferente 0,01 a 0,5 % en peso, de modo aún más preferente 0,02 a 0,1 % en peso;
- 20 (g) En caso dado al menos un agente espesante, en especial en cantidades relativas en el intervalo de 0,0001 a 10 % en peso, en especial 0,001 a 8 % en peso, preferentemente 0,005 a 5 % en peso, de modo preferente 0,01 a 3 % en peso, de modo especialmente preferente 0,05 a 2 % en peso, de modo aún más preferente 0,1 a 1 % en peso;
- (h) En caso dado al menos una ectoína o un derivado de ectoína, en especial una hidroxietoína, en especial en cantidades relativas en el intervalo de 0,0001 a 10 % en peso, en especial 0,001 a 5 % en peso, preferentemente 0,01 a 2 % en peso;
- 25 (i) En caso dado al menos un alfa-simpatomimético, preferentemente basado en imidazolina, o sus sales inofensivas desde el punto de vista fisiológico, en especial en cantidades relativas en el intervalo de 0,001 a 2 % en peso, en especial 0,005 a 1,5 % en peso, preferentemente 0,01 a 1,2 % en peso, de modo preferente 0,02 a 1,0 % en peso, de modo especialmente preferente 0,03 a 0,5 % en peso, de modo muy especialmente preferente 0,04 a 0,2 % en peso;
- 30 (j) Cloruro sodico, en especial en cantidades relativas en el intervalo de 0,001 a 5 % en peso, en especial 0,01 a 2 % en peso, preferentemente 0,1 a 1 % en peso;

Refiriéndose todos los datos cuantitativos citados anteriormente a la composición.

Según otra forma de realización especial, la presente invención se refiere a una composición que contiene cineol, en especial una composición farmacéutica, que es apropiada para la aplicación tópica, en especial nasal, preferentemente intranasal, para el tratamiento de episodios de rinitis en la presente invención, en especial una
35 composición como la descrita anteriormente según la presente invención, conteniendo la composición en combinación, y respectivamente en cantidades eficaces, en especial eficaces desde el punto de vista farmacéutico:

- 40 (a) Cineol, preferentemente 1,8-cineol, en especial en cantidades relativas en el intervalo de 0,001 a 10 % en peso, en especial 0,002 a 5 % en peso, preferentemente 0,01 a 3 % en peso, de modo preferente 0,05 a 3 % en peso, de modo especialmente preferente 0,1 a 2,5 % en peso, de modo muy especialmente preferente 0,2 a 2 % en peso, de modo aún más preferente 0,5 a 1,8 % en peso, del modo más preferente 0,7 a 1,5 % en peso;
- 45 (b) Pantotenol, preferentemente dexpanthenol (D-pantotenol), o sus ésteres y/o sales inofensivas desde el punto de vista fisiológico, en especial en cantidades relativas en el intervalo de 0,01 a 10 % en peso, en especial 0,1 a 8 % en peso, preferentemente 0,5 a 7 % en peso, preferentemente 1 a 6,5 % en peso, de modo especialmente preferente 2 a 6 % en peso, de modo muy especialmente preferente 4 a 6 % en peso, de modo aún más preferente 4,5 a 5,5 % en peso;
- 50 (c) Al menos un agente conservante y/o agente desinfectante (antiséptico), comprendiendo el agente conservante y/o agente desinfectante (antiséptico) una combinación, en especial una mezcla, de ácido sórbico (ácido hexa-2,4-dienoico) por una parte, y sal de ácido sórbico (sorbato) por otra parte (“combinación de ácido sórbico/sorbato”), o estando constituido el mismo por ésta, en cantidades relativas en el intervalo de 0,05 a 2 % en peso, de modo muy especialmente preferente 0,05 a 1 % en peso, de modo aún más preferente 0,08 a 0,8 % en peso, del modo más preferente 0,1 a 0,5 % en peso;
- 55 (d) En caso dado al menos un emulsionante, en especial en cantidades relativas en el intervalo de 0,0001 a 10 % en peso, en especial 0,001 a 8 % en peso, preferentemente 0,005 a 6 % en peso, de modo preferente

0,01 a 4 % en peso, de modo especialmente preferente 0,05 a 3,5 % en peso, de modo muy especialmente preferente 0,1 a 3 % en peso, de modo aún más preferente 0,2 a 2,5 % en peso, del modo más preferente 0,5 a 2 % en peso;

- 5 (e) En caso dado al menos un sistema tampón químico, en especial en forma de sal(es) tampón, en especial en cantidades relativas, calculadas como suma de todos los componentes del sistema tampón químico, en el intervalo de 0,001 a 4 % en peso, en especial 0,01 a 3 % en peso, preferentemente 0,05 a 2 % en peso, de modo preferente 0,1 a 1,5 % en peso, de modo especialmente preferente 0,2 a 1 % en peso;

Refiriéndose todos datos cuantitativos relativos citados anteriormente a la composición.

10 Según otra forma de realización especial a su vez, la presente invención se refiere a una composición que contiene cineol, en especial una composición farmacéutica, que es apropiada para la aplicación tópica, en especial nasal, preferentemente intranasal, para el tratamiento de episodios de rinitis en la presente invención, en especial una composición como la descrita anteriormente según la presente invención, conteniendo la composición en combinación, y respectivamente en cantidades eficaces, en especial eficaces desde el punto de vista farmacéutico:

- 15 (a) 1,8-cineol en cantidades relativas en el intervalo de 0,2 a 2 % en peso;
- (b) Dexpantenol (D-pantotenol) en cantidades relativas en el intervalo de 2 a 6 % en peso;
- 20 (c) Al menos un agente conservante y/o agente desinfectante (antiséptico) en cantidades relativas en el intervalo de 0,05 a 1 % en peso, comprendiendo el agente conservante y/o agente desinfectante (antiséptico) una combinación, en especial una mezcla, de ácido sórbico (ácido hexa-2,4-dienoico) por una parte, y sal de ácido sórbico (sorbato) por otra parte ("combinación de ácido sórbico/sorbato"), con una proporción ponderal de ácido sórbico/sorbato en el intervalo de 6:4 a 4:6, o estando constituido el mismo por ésta;
- 25 (d) Al menos un emulsionante en cantidades relativas en el intervalo de 0,1 a 3 % en peso, seleccionándose el emulsionante a partir del grupo de (i) aceites de ricino, en caso dado (poli)etoxilados y/o hidrogenados (aceites de castor) y sus sales y/o ésteres inofensivas desde el punto de vista fisiológico; (ii) ácidos ricinoleicos, en caso dado (poli)etoxilados y/o hidrogenados y sus sales y/o ésteres inofensivas desde el punto de vista fisiológico; así como sus mezclas y combinaciones, preferentemente aceites de ricino, en caso dado (poli)etoxilados y/o hidrogenados (aceites de castor) y sus sales y/o ésteres inofensivas desde el punto de vista fisiológico, de modo especialmente ricinoleato de macroglicérol;
- 30 (e) Al menos un sistema tampón químico, en especial en forma de sal(es) tampón en cantidades relativas, calculadas como suma de todos los componentes del sistema tampón químico, en el intervalo de 0,001 a 4 % en peso, presentándose el sistema tampón químico como un sistema tampón de dihidrogenofosfato/monohidrogenofosfato;

Refiriéndose todos datos cuantitativos relativos citados anteriormente a la composición.

35 En principio, la composición que contiene cineol según la presente invención se puede presentar en las más diversas apariencias y/o estar configurada en las más diversas formas de formulación.

En general, la composición según la presente invención se puede presentar como composición acuosa. La composición según la invención puede tener base acuosa y/o presentarse en formulación acuosa, en especial en forma de una disolución acuosa o solubilización acuosa. De este modo se asegura una buena compatibilidad fisiológica y una buena aplicabilidad.

40 Según una forma de realización preferente, la composición que contiene cineol según la invención se puede presentar como sistema acuoso, en especial como sistema acuoso monofásico, preferentemente como disolución acuosa o solubilización acuosa. En general, la composición según la presente invención contiene un excipiente o soporte a base de agua. La composición según la invención se presenta preferentemente como disolución acuosa clara, incolora. Esto garantiza por una parte una buena compatibilidad fisiológica, así como una buena aplicabilidad, y por otra parte una buena estabilidad, en especial estabilidad al almacenaje, y precisamente también durante intervalos de tiempo más largos.

50 En el ámbito de la presente invención, la determinación de la apariencia de la composición según la invención se puede efectuar con métodos conocidos en sí por el especialista. La determinación de la apariencia de la composición según la invención se puede efectuar en especial según el método conforme a Ph. Eur. [Pharmacopea Europaea], 7ª edición, obra básica 2011, secciones 2.2.1 y 2.2.2.

También la osmolalidad de la composición que contiene cineol según la presente invención puede variar en amplios intervalos. Para garantizar una buena compatibilidad fisiológica con aplicabilidad simultáneamente buena ha dado buen resultado que la composición según la invención presente una osmolalidad en el intervalo de 300 a 600 mosm/kg, en especial en el intervalo de 310 a 550 mosm/kg, preferentemente en el intervalo de 300 a 525

mosm/kg, de modo preferente en el intervalo de 325 a 510 mosm/kg, de modo especialmente preferente en el intervalo de 350 a 500 mosm/kg. Sin embargo, debido al caso individual o en función de la aplicación puede ser necesario diferir de los valores citados anteriormente, sin que se abandone el ámbito de la presente invención; esto se deja al libre criterio del especialista responsable.

- 5 En el ámbito de la presente invención, la determinación de la osmolalidad de la composición según la invención se puede efectuar con métodos conocidos en sí por el especialista. La determinación de la osmolalidad de la composición según la invención se puede efectuar en especial según el método conforme a Ph. Eur. [Pharmacopea Europaea], 7ª edición, obra básica 2011, sección 2.2.35, Cap. 5.3.9.

- 10 La densidad de la composición que contiene cineol según la presente invención puede variar igualmente en amplios intervalos. En especial puede estar previsto que la composición que contiene cineol según la invención, a una temperatura de 20°C y a una presión de 1.013,25 mbar (presión atmosférica), presente una densidad relativa, referida a agua pura, en el intervalo de 1,001 a 1,2, en especial en el intervalo de 1,005 a 1,15, preferentemente en el intervalo de 1,005 a 1,105. Sin embargo, debido al caso individual o en función de la aplicación puede ser necesario diferir de los valores citados anteriormente, sin que se abandone el ámbito de la presente invención.

En el ámbito de la presente invención, la determinación de la densidad relativa de la composición según la invención se puede efectuar con métodos conocidos en sí por el especialista. La determinación de la densidad relativa de la composición según la invención se puede efectuar en especial según el método conforme a Ph. Eur. [Pharmacopea Europaea], 7ª edición, obra básica 2011, sección 2.2.5.

- 20 Dependiendo de la aplicación, la viscosidad de la composición que contiene cineol según la presente invención se puede ajustar, o bien seleccionar en amplios intervalos.

- Según una forma de realización especial, según la cual la composición según la invención se presenta en ausencia de un agente espesante (es decir, cuando la composición según la invención se formula sin un agente espesante, o bien no contiene agente espesante), la composición según la presente invención, a una temperatura de 20°C, puede presentar una viscosidad dinámica en el intervalo de 1,001 a 2 mPas, en especial 1,01 a 1,9 mPas, preferentemente 1,05 a 1,8 mPas, de modo especialmente preferente 1,1 a 1,5 mPas (pudiéndose efectuar la determinación de la viscosidad dinámica en especial según el método conforme a Ph. Eur. [Pharmacopea Europaea], 7ª edición, obra básica 2011, sección 2.2.9 viscosímetro capilar [preferentemente viscosímetro de Ubbelohde]). Tal forma de realización es preferente en especial cuando es determinante una buena aplicabilidad de la composición por medio de aplicación por pulverización.

- Según otra forma de realización especial alternativa, según la cual la composición según la invención se presenta en presencia de un agente espesante (es decir, cuando la composición según la invención se formula con un agente espesante, o bien contiene un agente espesante), la composición según la presente invención, a una temperatura de 20°C, puede presentar una viscosidad dinámica de al menos 1,5 mPas, en especial en el intervalo de 1,5 a 10⁵ mPas, preferentemente 1,6 a 10⁴ mPas, de modo especialmente preferente 1,7 a 10³ mPas, de modo aún más preferente 2 a 100 mPas (pudiéndose efectuar la determinación de la viscosidad dinámica en especial según el método conforme a Ph. Eur. [Pharmacopea Europaea], 7ª edición, obra básica 2011, sección 2.2.9 viscosímetro capilar [preferentemente viscosímetro de Ubbelohde]). Tal forma de realización es preferente en especial cuando es determinante un tiempo de acción prolongado y/o una bioadhesión mejorada de la composición.

- Asimismo, el índice de refracción de la composición que contiene cineol según la presente invención puede variar en amplios intervalos. En especial puede estar previsto que la composición que contiene cineol según la invención, a una temperatura de 20°C y a una presión de 1.013,25 mbar (presión atmosférica), presente un índice de refracción en el intervalo de 1,10 a 1,50, en especial en el intervalo de 1,20 a 1,40, preferentemente en el intervalo de 1,25 a 1,39. Sin embargo, debido al caso individual o en función de la aplicación puede ser necesario diferir de los valores citados anteriormente, sin que se abandone el ámbito de la presente invención.

- En el ámbito de la presente invención, la determinación del índice de refracción se puede efectuar con métodos conocidos en sí por el especialista. La determinación del índice de refracción de la composición según la invención se puede efectuar en especial según el método conforme a Ph. Eur. [Pharmacopea Europaea], 7ª edición, obra básica 2011, sección 2.2.6.

- Como ya se ha expuesto anteriormente, la composición que contiene cineol según la presente invención dispone de una buena estabilidad, en especial estabilidad al almacenaje y a largo plazo. Según una forma de realización especial, la composición presenta configuración estable, en especial estable al almacenamiento, al menos 6 meses, en especial al menos 12 meses, preferentemente al menos 24 meses, preferentemente al menos 36 meses, a temperaturas en el intervalo de 10°C a 40°C, en especial en el intervalo de 20°C a 30°C, y a una presión de 1.013,25 mbar (presión atmosférica) y a una humedad relativa del aire en el intervalo de 50 % a 90 %, en especial en el intervalo de 50 % a 75 %.

Por lo demás, según la invención puede estar previsto que la composición que contiene cineol según la invención

5 presente al menos una sustancia constitutiva adicional, en especial un adyuvante y/o aditivo. La sustancia constitutiva adicional, en especial el adyuvante y/o aditivo, se puede seleccionar en especial a partir del grupo de adyuvantes de elaboración, estabilizadores, emulsionantes, antioxidantes, agentes hidratantes, agentes espesantes, antisépticos, colorantes, aromatizantes, sustancias aromáticas, sustancias odoríferas, diluyentes, agentes aglutinantes, agentes humectantes, vitaminas, oligoelementos, sustancias minerales, micronutrientes y/o aceites etéricos, así como sus combinaciones (es decir, combinaciones de dos o más de las sustancias constitutivas citadas anteriormente).

10 Como se ha expuesto inicialmente, la composición que contiene cineol según la presente invención dispone de un amplio perfil de aplicación. De este modo, la presente invención se refiere a una composición que contiene cineol como la descrita anteriormente, para empleo en el tratamiento profiláctico y/o curativo tópico de episodios de rinitis, en especial de *Rhinitis acuta* o de *Rhinitis allergica*.

15 Según la invención puede estar previsto que un aparato de aplicación contenga una composición que contiene cineol como la descrita anteriormente según la presente invención, siendo apropiado el dispositivo de aplicación en especial para la aplicación tópica, en especial nasal, preferentemente intranasal, y presentándose preferentemente en forma de un recipiente con dispositivo de goteo o pulverización.

Según la invención, es preferente que el aparato de aplicación presente un dispositivo de pulverización para la distribución preferentemente uniforme de la composición según la presente invención en una cantidad por pulverización en el intervalo de 25 µl a 300 µl, en especial en el intervalo de 50 µl a 200 µl, preferentemente en el intervalo de 75 µl a 125 µl.

20 En este caso está previsto en especial que el aparato de aplicación presente un recipiente, o bien un depósito de reserva, con un volumen en el intervalo de 5 ml a 100 ml, en especial 10 ml a 50 ml. Este depósito, o bien este depósito de reserva, sirve entonces para la admisión de la composición según la invención.

25 La composición que contiene cineol según la invención es apropiada para el empleo en el tratamiento profiláctico y/o curativo tópico de episodios de rinitis de todo tipo, en especial de *Rhinitis acuta* o de *Rhinitis allergica*, o bien para la producción de un medicamento para el tratamiento profiláctico y/o curativo tópico de episodios de rinitis de todo tipo, en especial de *Rhinitis acuta* o de *Rhinitis allergica*.

30 El concepto de medicamento (también fármaco como sinónimo), como se emplea en el ámbito de la presente invención, se debe entender de manera muy amplia y comprende no solo medicamentos, o bien fármacos como tales (es decir, desde el punto de vista de derecho farmacéutico), sino, sobre todo, también los denominados productos sanitarios, pero además también productos homeopáticos y suplementos nutricionales, así como cosméticos y objetos cotidianos. Por lo tanto, en otras palabras, la composición que contiene cineol según la invención se puede presentar en forma de un medicamento (fármaco), producto sanitario, producto homeopático, suplemento nutricional, cosmético u objeto cotidiano.

35 La composición según la invención se puede emplear en especial para el tratamiento de episodios de rinitis de todo tipo, en especial *Rhinitis acuta*, *Rhinitis allergica*, *Rhinitis atrophicans*, *Rhinitis hyperplastica* o *hypertrophicans*, *Rhinitis mutilans*, *Rhinitis nervosa* o *vasomotorica*, rinitis medioambiental o *Rhinitis pseudomembranacea*, preferentemente *Rhinitis acuta* o *Rhinitis allergica*.

40 Como se ha descrito anteriormente, en el ámbito del empleo, la composición según la invención se puede aplicar por vía tópica, en especial nasal, preferentemente intranasal, como se ha descrito anteriormente. En este caso se puede aplicar en especial el dispositivo de aplicación, como se ha descrito anteriormente.

Finalmente, otro objeto de la presente invención – según un segundo aspecto de la presente invención – es un procedimiento para la estabilización de una composición que contiene cineol para la aplicación tópica para el tratamiento de episodios de rinitis, conteniendo la composición en combinación, y respectivamente en cantidades eficaces desde el punto de vista farmacéutico,

- 45 (a) Cineol, presentándose el cineol como sustancia pura y estando éste exento de otros terpenos;
 (b) Pantotenoil o sus ésteres y/o sales inofensivas desde el punto de vista fisiológico;

50 Caracterizado por que a la composición que contiene cineol se añade como componente (c), en cantidades relativas en el intervalo 0,05 a 2 % en peso, referido a la composición, al menos un agente conservante y/o agente desinfectante (antiséptico), comprendiendo el agente conservante y/o el agente desinfectante (antiséptico) una combinación de ácido sórbico (ácido hexa-2,4-dienoico) por una parte, y sal de ácido sórbico (sorbato) por otra parte (“combinación de ácido sórbico/sorbato”), o estando constituido el mismo por ésta, y comprendiendo el componente (c) la combinación de ácido sórbico por una parte y sorbato por otra parte, con una proporción ponderal de ácido sórbico/sorbato en el intervalo de 9:1 a 1:9.

55 Como se ha indicado anteriormente en el ámbito de los demás aspectos de la invención, en el ámbito del procedimiento según la invención (procedimiento de estabilización), el componente (c), referido a la composición,

se añade a la composición en cantidades relativas en el intervalo de 0,05 a 2 % en peso, de modo muy especialmente preferente 0,05 a 1 % en peso, de modo aún más preferente 0,08 a 0,8 % en peso, del modo más preferente 0,1 a 0,5 % en peso.

5 Como se indica asimismo previamente en el ámbito de los demás aspectos de la invención, en el ámbito del procedimiento según la invención, el componente (c) comprende la combinación de ácido sórbico por una parte y sorbato por otra parte, en especial con una proporción ponderal de ácido sórbico/sorbato en el intervalo de 9:1 a 1:9, en especial en el intervalo de 8:2 a 2:8, preferentemente en el intervalo de 7:3 a 3:7, de modo especialmente preferente en el intervalo de 6:4 a 4:6, de modo muy especialmente preferente en el intervalo de 5,5:4,5 a 4,5:5,5, de modo aún más preferente con una proporción ponderal de ácido sórbico/sorbato de aproximadamente 1:1.

10 Como se indica también previamente en el ámbito de los demás aspectos de la invención, en el ámbito del procedimiento según la invención, el componente (c) puede contener el sorbato (sal de ácido sórbico) en forma de una sal alcalina y/o alcalinotérrica, en especial en forma de una sal alcalina, preferentemente en forma de una sal sódica y/o potásica, de modo especialmente preferente en forma de sorbato potásico.

15 Por último, como se indica también anteriormente en el ámbito de los demás aspectos de la invención, en el ámbito del procedimiento según la invención se puede añadir además al menos un emulsionante a la composición como componente (d) (en especial como se define anteriormente en el ámbito de los demás aspectos de la invención y/o en especial en cantidades como se definen en el ámbito de los demás aspectos de la invención).

20 Para la información ulterior respecto al procedimiento según la invención (procedimiento de estabilización) se puede remitir a las explicaciones precedentes respecto a los demás aspectos de la invención, que se consideran correspondientemente en relación con el procedimiento según la invención.

Otras configuraciones, modificaciones y variaciones, así como ventajas de la presente invención, son identificables y realizables sin más para el especialista en la lectura de la descripción, sin que éste abandone el ámbito de la presente invención en este caso.

25 Los siguientes ejemplos de realización sirven únicamente para la ilustración de la presente invención, pero sin limitar la presente invención a los mismos.

Ejemplos de realización

1. Ejemplos de producción, así como comportamiento de estabilidad y acción

Prescripción de producción general

30 Para la producción de 1.000 g respectivamente de una disolución acuosa de la composición según la invención se procede de modo conocido en sí por el especialista: en primer lugar se dispone una cantidad definida de agua purificada a temperatura ambiente y presión ambiental en un correspondiente recipiente de vidrio con dispositivo de agitación, y a continuación se ajusta con una disolución del sistema tampón seleccionado a un valor de pH predeterminado en el intervalo entre 5,3 y 5,9 (por ejemplo valor de pH de aproximadamente 5,5), bajo subsiguiente control del valor de pH alcanzado. A continuación se añaden a tal efecto las cantidades de los demás principios activos y sustancias constitutivas especificadas a tal efecto a continuación en los ejemplos de receta (1,8-cineol, dexpantenol y agente conservante/desinfectante (antiséptico), así como otras sustancias constitutivas, presentes en caso dado, como por ejemplo emulsionante, agente espesante, etc), y se disuelve el total mediante agitación exhaustiva intensiva. A continuación completa el total al peso final de 1.000 g con agua adicional, y se agita de manera homogénea. En caso dado se filtra la disolución a través de filtro de celulosa neutra. Finalmente se controla de nuevo el valor de pH. También las demás especificaciones correspondientes de la disolución se verifican en los intervalos de valor ajustados, o bien seleccionados previamente (por ejemplo osmolalidad; densidad relativa; pureza microbiológica y esterilidad; disgregación de impurezas, en especial productos de degradación de las sustancias constitutivas y los principios activos; viscosidad; apariencia; índice de refracción). Una parte de la disolución obtenida se envasa finalmente en botellas de cuello estrecho de vidrio marrón de 10 ml o 20 ml, que se pueden dotar opcionalmente de una pipeta de goteo o una bomba de dosificación por pulverización; para la aplicación según lo prescrito se pueden añadir y absorber varias veces al día una a tres gotas, o bien una a dos pulverizaciones, en cada orificio nasal. Otra parte de la disolución obtenida se emplea para investigaciones de estabilidad.

50 Según esta prescripción de producción general se producen las recetas especificadas a continuación. Las recetas A4, A5, A6, A7, A13 y A14 no son según la invención.

ES 2 733 903 T3

Receta A1 (dato por 1.000 g de composición)

Sustancia constitutiva	Cantidad / % en peso	Calidad
Cineol	1,000	Ph. Eur.
Dexpantenol	5,000	Ph. Eur.
Sistema tampón:		Ph. Eur.
Dihidrogenofosfato potásico/ monohidrogenofosfato sódico (dodecahidrato)	0,853 0,027	
Agente conservante/desinfectante (antiséptico) (Sorbato potásico/ácido sórbico 1:1)	0,20	Ph. Eur.
Emulsionante (Ricinoleato de macroglicerol)	1,670	Ph. Eur.
Agua purificada	91,250	Ph. Eur.

Receta A2 (dato por 1.000 g de composición)

Sustancia constitutiva	Cantidad / % en peso	Calidad
Cineol	1,000	Ph. Eur.
Dexpantenol	5,000	Ph. Eur.
Sistema tampón:		Ph. Eur.
Dihidrogenofosfato potásico/ monohidrogenofosfato sódico (dodecahidrato)	0,853 0,027	
Agente conservante/desinfectante (antiséptico) (Sorbato potásico/ácido sórbico 5:1)	0,20	Ph. Eur.
Emulsionante (Ricinoleato de macroglicerol)	1,670	Ph. Eur.
Agua purificada	91,250	Ph. Eur.

Receta A3 (dato por 1.000 g de composición)

Sustancia constitutiva	Cantidad / % en peso	Calidad
Cineol	1,000	Ph. Eur.
Dexpantenol	5,000	Ph. Eur.
Sistema tampón:		Ph. Eur.
Dihidrogenofosfato potásico/ monohidrogenofosfato sódico (dodecahidrato)	0,853 0,027	
Agente conservante/desinfectante (antiséptico) (Sorbato potásico/ácido sórbico 1:5)	0,20	Ph. Eur.

ES 2 733 903 T3

Emulsionante (Ricinoleato de macroglicerol)	1,670	Ph. Eur.
Agua purificada	91,250	Ph. Eur.

Receta A4 (dato por 1.000 g de composición)

Sustancia constitutiva	Cantidad / % en peso	Calidad
Cineol	1,000	Ph. Eur.
Dexpantenol	5,000	Ph. Eur.
Sistema tampón: Dihidrogenofosfato potásico/ monohidrogenofosfato sódico (dodecahidrato)	0,853 0,027	Ph. Eur.
Agente conservante/desinfectante (antiséptico) (Sorbato potásico/ácido sórbico 10:1)	0,20	Ph. Eur.
Emulsionante (Ricinoleato de macroglicerol)	1,670	Ph. Eur.
Agua purificada	91,250	Ph. Eur.

Receta A5 (dato por 1.000 g de composición)

Sustancia constitutiva	Cantidad / % en peso	Calidad
Cineol	1,000	Ph. Eur.
Dexpantenol	5,000	Ph. Eur.
Sistema tampón: Dihidrogenofosfato potásico/ monohidrogenofosfato sódico (dodecahidrato)	0,853 0,027	Ph. Eur.
Agente conservante/desinfectante (antiséptico) (Sorbato potásico/ácido sórbico 1:10)	0,20	Ph. Eur.
Emulsionante (Ricinoleato de macroglicerol)	1,670	Ph. Eur.
Agua purificada	91,250	Ph. Eur.

Receta A6 (dato por 1.000 g de composición)

Sustancia constitutiva	Cantidad / % en peso	Calidad
Cineol	1,000	Ph. Eur.
Dexpantenol	5,000	Ph. Eur.
Sistema tampón:		Ph. Eur.

ES 2 733 903 T3

Dihidrogenofosfato potásico/ monohidrogenofosfato sódico (dodecahidrato)	0,853 0,027	
Agente conservante/desinfectante (antiséptico) (Cloruro de benzalconio)	0,20	Ph. Eur.
Emulsionante (Ricinoleato de macroglicerol)	1,670	Ph. Eur.
Agua purificada	91,250	Ph. Eur.

Receta A7 (dato por 1.000 g de composición)

Sustancia constitutiva	Cantidad / % en peso	Calidad
Cineol	1,000	Ph. Eur.
Dexpantenol	5,000	Ph. Eur.
Sistema tampón: Dihidrogenofosfato potásico/ monohidrogenofosfato sódico (dodecahidrato)	0,853 0,027	Ph. Eur.
Agente conservante/desinfectante (antiséptico) (Polihexanida)	0,20	Ph. Eur.
Emulsionante (Ricinoleato de macroglicerol)	1,670	Ph. Eur.
Agua purificada	91,250	Ph. Eur.

Receta A8 (dato por 1.000 g de composición)

Sustancia constitutiva	Cantidad / % en peso	Calidad
Cineol	1,000	Ph. Eur.
Dexpantenol	5,000	Ph. Eur.
Sistema tampón: Dihidrogenofosfato potásico/ monohidrogenofosfato sódico (dodecahidrato)	0,853 0,027	Ph. Eur.
Agente conservante/desinfectante (antiséptico) (Sorbato potásico/ácido sórbico 1:1)	0,20	Ph. Eur.
Emulsionante (Undecilenamidopropilbetaína)	1,670	Ph. Eur.
Agua purificada	91,250	Ph. Eur.

ES 2 733 903 T3

Receta A9 (dato por 1.000 g de composición)

Sustancia constitutiva	Cantidad / % en peso	Calidad
Cineol	1,000	Ph. Eur.
Dexpantenol	5,000	Ph. Eur.
Sistema tampón:		Ph. Eur.
Dihidrogenofosfato potásico/ monohidrogenofosfato sódico (dodecahidrato)	0,853 0,027	
Agente conservante/desinfectante (antiséptico) (Sorbato potásico/ácido sórbico 1:1)	0,20	Ph. Eur.
Emulsionante (Poloxámero)	1,670	Ph. Eur.
Agua purificada	91,250	Ph. Eur.

Receta A10 (dato por 1.000 g de composición)

Sustancia constitutiva	Cantidad / % en peso	Calidad
Cineol	1,000	Ph. Eur.
Dexpantenol	5,000	Ph. Eur.
Sistema tampón:		Ph. Eur.
Dihidrogenofosfato potásico/ monohidrogenofosfato sódico (dodecahidrato)	0,853 0,027	
Agente conservante/desinfectante (antiséptico) (Sorbato potásico/ácido sórbico 1:1)	0,20	Ph. Eur.
Emulsionante (Cocoamidopropilbetaína)	1,670	Ph. Eur.
Agua purificada	91,250	Ph. Eur.

Receta A11 (dato por 1.000 g de composición)

Sustancia constitutiva	Cantidad / % en peso	Calidad
Cineol	1,000	Ph. Eur.
Dexpantenol	5,000	Ph. Eur.
Sistema tampón:		Ph. Eur.
Sistema tampón de citrato sódico/citrato	0,880	
Agente conservante/desinfectante (antiséptico) (Sorbato potásico/ácido sórbico 1:1)	0,20	Ph. Eur.
Emulsionante	1,670	Ph. Eur.

ES 2 733 903 T3

(Ricinoleato de macroglicerol)		
Agua purificada	91,250	Ph. Eur.

Receta A12 (dato por 1.000 g de composición)

Sustancia constitutiva	Cantidad / % en peso	Calidad
Cineol	1,000	Ph. Eur.
Dexpantenol	5,000	Ph. Eur.
Sistema tampón: Sistema tampón de ácido carbónico/bicarbonato	0,880	Ph. Eur.
Agente conservante/desinfectante (antiséptico) (Sorbato potásico/ácido sórbico 1:1)	0,20	Ph. Eur.
Emulsionante (Ricinoleato de macroglicerol)	1,670	Ph. Eur.
Agua purificada	91,250	Ph. Eur.

Receta A13 (dato por 1.000 g de composición)

Sustancia constitutiva	Cantidad / % en peso	Calidad
Cineol	1,000	Ph. Eur.
Dexpantenol	5,000	Ph. Eur.
Sistema tampón: Sistema tampón de citrato sódico/citrato	0,880	Ph. Eur.
Agente conservante/desinfectante (antiséptico) (Sorbato potásico)	0,20	Ph. Eur.
Emulsionante (Ricinoleato de macroglicerol)	1,670	Ph. Eur.
Agua purificada	91,250	Ph. Eur.

Receta A14 (dato por 1.000 g de composición)

Sustancia constitutiva	Cantidad / % en peso	Calidad
Cineol	1,000	Ph. Eur.
Dexpantenol	5,000	Ph. Eur.
Sistema tampón: Sistema tampón de ácido carbónico/bicarbonato	0,880	Ph. Eur.
Agente conservante/desinfectante (antiséptico) (Ácido sórbico)	0,20	Ph. Eur.

Emulsionante (Ricinoleato de macroglicerol)	1,670	Ph. Eur.
Agua purificada	91,250	Ph. Eur.

Las recetas A1-A3, A8-A12 son según la invención.

Comportamiento de estabilidad general

5 El comportamiento de estabilidad de estas combinaciones se investiga bajo condiciones definidas (almacenamiento respectivamente a 25°C, a una presión de 1.013,25 mbar [presión atmosférica] y a una presión del aire relativa de 75 %). Los siguientes datos se refiere a la capacidad de almacenamiento máxima (requisito de estabilidad: degradación de cineol \leq 1 %, referido a cineol; degradación de dexpanthenol \leq 1 %, referido a dexpanthenol):

Composición	Capacidad de almacenamiento
A1	47,5 meses
A2	45,5 meses
A3	44,5 meses
A4	41,5 meses
A5	39,5 meses
A6	35,5 meses
A7	34,5 meses
A8	36,5 meses
A9	36,0 meses
A10	36,5 meses
A11	24,5 meses
A12	21,5 meses
A13	36,0 meses
A14	36,5 meses

10 Como muestran las investigaciones, se obtienen capacidades de almacenamiento especialmente buenas cuando a las composiciones según la invención se añaden otras sustancias constitutivas a base de emulsionantes, agentes conservantes/desinfectantes y/o sales tampón, además de los verdaderos principios activos (cineol y dexpanthenol). Se obtienen resultados especialmente buenos cuando se emplea un sistema tampón de fosfato ("dihidrogenofosfato potásico/monohidrogenofosfato sódico"), un ricinoleato de macroglicerol como emulsionante y un agente conservante/desinfectante (antiséptico) a base de una combinación de sorbato/ácido sórbico, preferentemente con una proporción ponderal de sorbato/ácido sórbico de aproximadamente 1:1. Sorprendentemente, una combinación de sorbato/ácido sórbico frente a las sustancias individuales por separado (es decir, sorbato por separado, o bien ácido sórbico por separado) provoca un aumento significativo de la estabilidad (véase las recetas A13 y A14 en comparación con las recetas A1 a A5 y A8 a A12), es decir, en el ámbito de las anteriores recetas, sorbato por separado, o bien ácido sórbico por separado, muestran respectivamente un comportamiento de estabilización aproximadamente igual que el de cloruro de benzalconio o polihexanida, mientras que una combinación de sorbato/ácido sórbico provoca sorprendentemente una estabilización acrecentada de manera sinérgica (siendo especialmente buena la acción de estabilización cuando la proporción ponderal de sorbato/ácido sórbico se sitúa en el intervalo de 9:1 a 1:9, en especial 8:2 a 2:8, preferentemente 7:3 a 3:7, de modo especialmente preferente 6:4 a 4:6, de modo muy especialmente preferente 5,5:4,5 a 4,5:5,5, y de modo aún más preferente aproximadamente 1:1).

15

20

25

Comportamiento de estabilidad en función del valor de pH

Correspondientemente a la anterior prescripción de producción general se producen composiciones acuosas según la invención, respectivamente con 1,000 % en peso de 1,8-cineol y 5,000 % en peso de dexpantenol (referido respectivamente a la composición).

- 5 Con diferentes cantidades de tampón, y en caso necesario diferentes sistemas tampón, se varía respectivamente el valor de pH de las composiciones y se investiga el comportamiento de estabilidad (almacenaje respectivamente a 25°C, a una presión de 1.013,25 mbar [presión atmosférica] y a una humedad relativa del aire de 75 %).

10 Los siguientes datos se refieren a la capacidad de almacenamiento máxima a los diferentes valores de pH indicados (requisito de estabilidad: degradación de cineol \leq 1 %, referido a cineol; degradación de dexpantenol \leq 1 %, referido a dexpantenol):

Valor de pH de la composición	Capacidad de almacenamiento
3,0	27,5 meses
4,0	28,5 meses
4,5	30,5 meses
5,0	35,5 meses
5,3	> 40 meses
5,5	> 40 meses
5,9	> 40 meses
6,5	32,5 meses
7,5	30,5 meses
8,0	27,5 meses
9,0	24,0 meses

15 Como muestran las investigaciones, se obtiene la mayor capacidad de almacenamiento en un intervalo de pH de 5,0 a 6,5, en especial 5,3 a 5,9. En estas composiciones se emplea un sistema tampón de valor de pH a base de fosfato como el especificado previamente (es decir, sistema tampón de dihidrogenofosfato/monohidrogenofosfato, o bien tampón de $\text{H}_2\text{PO}_4^-/\text{HPO}_4^{2-}$ / $\text{H}_2\text{PO}_4^-/\text{HPO}_4^{2-}$).

Investigaciones respecto al comportamiento de acción antibacteriano y antiviral

20 Las composiciones A1 y A3 según la invención y las composiciones A4 a A7 no según la invención se investigan sobre su comportamiento de acción antibacteriano y antiviral. Se investiga otra composición A13 no según la invención, correspondiendo la composición A13 no según la invención a la composición A1 según la invención, pero sustituyéndose el cineol por una correspondiente proporción de agua.

25 La actividad antibacteriana de las composiciones se investiga en un ensayo de difusión en placa, así como en una serie de ensayos de dilución en 18 cepas bacterianas (entre ellas *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Bacillus sp.*, *Citrobacter sp.*, *Escherichia coli*, *Klebsiella sp.*, *Salmonella sp.* y *Vibrio cholera*) (determinación de las concentraciones MIC [*Minimal Inhibitory Concentrations*, o bien concentración mínima inhibitoria]). Las composiciones A1 a A7 muestran una buena actividad antibacteriana, seguidas de las composiciones A2, A3, A4, A5, A6 y A7 (en el orden de eficacia antibacteriana); la composición A13 no según la invención no muestra actividad antibacteriana esencialmente.

30 La actividad antiviral de las composiciones se investiga frente a IBV (Infektiöses Bronchitis-Virus, IBV Gray Stamm) en un ensayo denominado MTT en Vero-E6 (*African green monkey kidney cells* [células de riñón de mono]) (determinación de las concentraciones IC₅₀). Las composiciones A1 a A7 muestran una buena actividad antiviral (propiedades anti-IBV), mostrando la composición A1 la mejor actividad antiviral, seguida de las composiciones A2, A3, A4, A5, A6 y A7 (en el orden de eficacia antibacteriana); la composición A13 no según la invención no muestra actividad antibacteriana esencialmente.

2. Aplicación terapéutica en episodios de rinitis alérgica

Las composiciones A1 a A3 según la invención y las composiciones A4 a A7 no según la invención descritas, así como la composición no según la invención A13 descrita anteriormente se aplican terapéuticamente en episodios de rinitis alérgica.

5 A tal efecto, los enfermos de episodios de rinitis alérgica agudos ("fiebre del heno") se tratan durante la duración de su enfermedad durante 5 días con las composiciones A1 a A7 y A13, aplicándose tópicamente las composiciones A1 a A7 y A13 varias veces al día como spray. Otros enfermos de episodios de rinitis alérgica agudos se someten a terapia con una composición A14 no según la invención, no conteniendo principios activos la composición A14 no según la invención (placebo).

10 Se efectúa una valoración de la congestión de la respiración nasal, de la rinorrea (secreción nasal), del enrojecimiento de la mucosa nasal, de la sequedad de la mucosa nasal, de la formación de costras, del comportamiento de curación y de la compatibilidad.

15 Todas las composiciones investigadas muestran una excelente compatibilidad. Respecto a la aceleración del comportamiento de curación, la composición A1 proporciona el mejor resultado, seguida de las composiciones A2, A3, A4, A5, A6 y A7 (en el orden de eficacia, o bien de aceleración del proceso de curación); la composición A13 no según la invención y la composición A14 no conducen esencialmente a una aceleración del proceso de curación.

20 Todas las composiciones A1 a A7 investigadas muestran en total una excelente eficacia en el tratamiento de episodios de rinitis alérgica ("fiebre del heno"). Respecto a la eficacia, la composición A1 según la invención proporciona el mejor resultado, seguida de las composiciones A2, A3 según la invención y las composiciones A4, A5, A6 y A7 no según la invención (en el orden de eficacia). Las composiciones A13 y A14 no según la invención no muestran eficacia esencialmente.

25 Investigaciones y estudios adicionales confirman además un sinergismo de las acciones de los principios activos (es decir, cineol y dexpanthenol) de las composiciones según la invención, lo que conduce a una mejora más clara, o bien más significativa, en el tratamiento de episodios de rinitis, y claramente más allá de la medida de los principios activos individuales.

REIVINDICACIONES

1. Composición que contiene cineol para la aplicación tópica para el tratamiento de episodios de rinitis, conteniendo la composición, en combinación y respectivamente en cantidades eficaces
- (a) Cineol, presentándose el cineol como sustancia pura y estando éste exento de otros terpenos;
- 5 (b) Pantotenol o sus ésteres y/o sales inofensivas desde el punto de vista fisiológico; y
- (c) Al menos un agente conservante y/o agente desinfectante (antiséptico) en cantidades relativas en el intervalo de 0,05 a 2 % en peso, referido a la composición, comprendiendo el agente conservante y/o el agente desinfectante (antiséptico) una combinación de ácido sórbico (ácido hexa-2,4-dienoico) por una parte, y sal de ácido sórbico (sorbato) por otra parte ("combinación de ácido sórbico/sorbato"), o estando
- 10 constituido el mismo por ésta,
- en donde el componente (c) comprende la combinación de ácido sórbico por una parte y sorbato por otra parte, con una proporción ponderal de ácido sórbico/sorbato en el intervalo de 9:1 a 1:9.
2. Composición según la reivindicación 1, conteniendo la composición el componente (a), referido a la composición, en cantidades relativas en el intervalo de 0,001 a 10 % en peso, en especial 0,002 a 5 % en peso, preferentemente 0,01 a 3 % en peso, de modo preferente 0,05 a 3 % en peso, de modo especialmente preferente 0,1 a 2,5 % en peso, de modo muy especialmente preferente 0,2 a 2 % en peso, de modo aún más preferente 0,5 a 1,8 % en peso, del modo más preferente 0,7 a 1,5 % en peso.
- 15 3. Composición según la reivindicación 1 o 2, conteniendo la composición pantotenol en forma de dexpanntenol (D-pantotenol) como componente (b); conteniendo la composición el componente (b), referido a la composición, en cantidades relativas en el intervalo de 0,01 a 10 % en peso, en especial 0,1 a 8 % en peso, preferentemente 0,5 a 7 % en peso, preferentemente 1 a 6,5 % en peso, de modo especialmente preferente 2 a 6 % en peso, de modo muy especialmente preferente 4 a 6 % en peso, de modo aún más preferente 4,5 a 5,5 % en peso.
- 20 4. Composición según una de las reivindicaciones precedentes, conteniendo la composición el componente (c), referido a la composición, en cantidades relativas de 0,05 a 1 % en peso, de modo aún más preferente 0,08 a 0,8 % en peso, del modo más preferente 0,1 a 0,5 % en peso; y/o
- 25 en donde el componente (c) comprende la combinación de ácido sórbico por una parte y sorbato por otra parte y sorbato por otra parte, con una proporción ponderal de ácido sórbico/sorbato en el intervalo de 8:2 a 2:8, preferentemente en el intervalo de 7:3 a 3:7, de modo especialmente preferente en el intervalo de 6:4 a 4:6, de modo muy especialmente preferente en el intervalo de 5,5:4,5 a 4,5:5,5, de modo aún más preferente con una proporción ponderal de ácido sórbico/sorbato de aproximadamente 1:1.
- 30 5. Composición según una de las reivindicaciones precedentes, conteniendo además la composición al menos un emulsionante como componente (d).
6. Composición según una de las reivindicaciones precedentes, conteniendo además la composición al menos un sistema tampón químico como componente (e), en especial en forma de sal(es) tampón;
- 35 en especial presentándose el componente (e) y/o el sistema tampón químico como un sistema tampón de dihidrogenofosfato/monohidrogenofosfato ("sistema) tampón H_2PO_4/HPO_4^{2-} " o bien (sistema) tampón fosfato" como sinónimo), en especial como un sistema tampón de dihidrogenofosfato alcalino/monohidrogenofosfato alcalino, preferentemente con una proporción molar de dihidrogenofosfato/monohidrogenofosfato mayor que 5:1, en especial en el intervalo de 5:1 a 200:1, en especial en el intervalo de 6:1 a 150:1, preferentemente en el
- 40 intervalo de 7:1 a 100:1, de modo especialmente preferente en el intervalo de 10:1 a 50:1.
7. Composición según una de las reivindicaciones precedentes, presentando la composición un valor de pH en el intervalo de 4,5 a 8,0, en especial en el intervalo de 5,0 a 6,5, preferentemente en el intervalo de 5,0 a 6,2, preferentemente en el intervalo de 5,0 a 6,0, de modo aún más preferente en el intervalo de 5,1 a 6,0, de modo muy especialmente preferente en el intervalo de 5,2 a 5,9, del modo más preferente en el intervalo de 5,3 a 5,9.
- 45 8. Composición según una de las reivindicaciones precedentes, conteniendo además la composición al menos un agente conservante y/o desinfectante (antiséptico) adicional como componente (f); y/o
- Conteniendo además la composición al menos un agente espesante como componente (g); y/o
- Conteniendo además la composición al menos un alfa-simpatomimético, preferentemente basado en imidazolina, o sus sales inofensivas desde el punto de vista fisiológico, como componente (j).
- 50 9. Composición según una de las reivindicaciones precedentes, presentándose la composición como composición acuosa y/o teniendo esta base acuosa y/o presentándose en formulación acuosa, en especial en forma de una disolución acuosa o solubilización acuosa; y/o

presentando la composición una osmolalidad en el intervalo de 300 a 600 mosm/kg, en especial en el intervalo de 310 a 550 mosm/kg, preferentemente en el intervalo de 300 a 525 mosm/kg, de modo preferente en el intervalo de 325 a 510 mosm/kg, de modo especialmente preferente en el intervalo de 350 a 500 mosm/kg.

10. Composición según una de las reivindicaciones precedentes,

5 presentando la composición, a una temperatura de 20°C en ausencia de un agente espesante, una viscosidad dinámica en el intervalo de 1,001 a 2 mPas, en especial 1,01 a 1,9 mPas, preferentemente 1,05 a 1,8 mPas, de modo especialmente preferente 1,1 a 1,5 mPas (en especial determinada según el método conforme a Ph. Eur, 7ª edición, obra básica 2011, sección 2.2.9 viscosímetro capilar); o bien

10 presentando la composición, a una temperatura de 20°C en presencia de un agente espesante, una viscosidad dinámica de al menos 1,5 mPas, en especial en el intervalo de 1,5 a 10⁵ mPas, preferentemente 1,6 a 10⁴ mPas, de modo especialmente preferente 1,7 a 10³ mPas, de modo aún más preferente 2 a 100 mPas (en especial determinada según el método conforme a Ph. Eur., 7ª edición, obra básica 2011, sección 2.2.9 viscosímetro capilar).

15 11. Composición según una de las reivindicaciones precedentes, presentando la composición al menos una sustancia constitutiva adicional, en especial adyuvante y/o aditivo, en especial seleccionado a partir del grupo de adyuvantes de elaboración, estabilizadores, emulsionantes, antioxidantes, agentes hidratantes, agentes espesantes, antisépticos, colorantes, aromatizantes, sustancias aromáticas, sustancias odoríferas, diluyentes, agentes aglutinantes, agentes humectantes, vitaminas, oligoelementos, sustancias minerales, micronutrientes y/o aceites etéricos, así como sus combinaciones.

20 12. Composición según una de las reivindicaciones precedentes para empleo en el tratamiento profiláctico y/o curativo tópico de episodios de rinitis, en especial de *Rhinitis acuta* o *Rhinitis allergica*.

13.- Aparato de aplicación para la aplicación intranasal en forma de un recipiente con dispositivo de goteo o pulverización, que contiene una composición según una de las reivindicaciones precedentes.

25 14. Procedimiento para la estabilización de una composición que contiene cineol para la aplicación tópica para el tratamiento de episodios de rinitis,

conteniendo la composición en combinación, y respectivamente en cantidades efectivas desde el punto de vista farmacéutico,

(a) Cineol, presentándose el cineol como sustancia pura y estando éste exento de otros terpenos;

(b) Pantotenol o sus ésteres y/o sales inofensivas desde el punto de vista fisiológico; y

30 caracterizado por que a la composición que contiene cineol se añade como componente (c), en cantidades relativas en el intervalo de 0,05 a 2 % en peso, referido a la composición, al menos un agente conservante y/o agente desinfectante (antiséptico), comprendiendo el agente conservante y/o el agente desinfectante (antiséptico) una combinación de ácido sórbico (ácido hexa-2,4-dienoico) por una parte, y sal de ácido sórbico (sorbato) por otra parte ("combinación de ácido sórbico/sorbato"), o estando constituido el mismo por ésta, y

35 comprendiendo el componente (c) la combinación de ácido sórbico por una parte y sorbato por otra parte, con una proporción ponderal de ácido sórbico/sorbato en el intervalo de 9:1 a 1:9.