

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 749 128**

51 Int. Cl.:

A61K 31/717 (2006.01)

A61K 31/164 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/12 (2006.01)

A61P 27/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.05.2016 PCT/EP2016/060725**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.01.2017 WO17005398**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.05.2016 E 16723344 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.07.2019 EP 3273997**

54 Título: **Composición para el tratamiento de rinitis**

30 Prioridad:

06.07.2015 DE 102015008522

20.08.2015 DE 102015113802

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

19.03.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**UNKAUF, MARKUS;
VESTWEBER, ANNA-MARIA y
GALÀN SOÛSA, JOSÉ**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 749 128 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composición para el tratamiento de rinitis

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

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

10 Por una rinitis (ocasionalmente designada de manera sinónima también como catarro nasal, catarro o coriza) se entiende en el marco de la presente invención, en particular, una inflamación aguda o crónica de las mucosas nasales, en donde la rinitis puede ser de origen en particular infeccioso (p. ej., viral o bacteriano), alérgico o pseudoalérgico. Lo más frecuentemente, una rinitis se manifiesta en el marco de un denominado enfriamiento.

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

20 En la denominada rinitis aguda (*Rhinitis acuta*), es decir, el catarro habitual, se trata por norma general de una infección en general inocua de las mucosas nasales y, con ello, de una rinitis infecciosa la cual puede ser desencadenada la mayoría de las veces por virus, en particular por una pluralidad de virus (en particular rinovirus y/o adenovirus), pero ocasionalmente también por bacterias. La característica principal de una rinitis aguda es una denominada nariz mocarrera y un atascamiento de la nariz por la hinchazón de las mucosas.

25 En total se conocen más de 200 "virus del catarro" como posibles desencadenantes de una rinitis viral, tal como puede manifestarse habitualmente en el marco de un enfriamiento común. En el marco de un enfriamiento, el cual comienza, por lo general, con una rinitis, desaparece sin embargo generalmente la *Rhinitis acuta*. Ocasionalmente, puede producirse sin embargo también una cronificación que, a menudo, va acompañada de un aumento de volumen de las mucosas, entre otras en la zona de los cornetes con obstaculización de la respiración nasal.

30 Una rinitis (es decir, una inflamación de la mucosa nasal), en particular una rinitis aguda, puede presentarse a menudo al mismo tiempo también con una inflamación de la mucosa de los senos nasales (sinusitis); en un caso de estos se habla también de una rinosinusitis. También, una rinitis, en particular una rinitis aguda, puede presentarse al mismo tiempo también con una inflamación de la faringe (faringitis); en un caso de estos se habla también de una rinofaringitis.

35 Para particularidades más amplias con respecto al término de rinitis puede remitirse, en particular a Pschyrembel, Medizinisches Wörterbuch, 257ª edición, páginas 1331/1332, en particular palabras claves "*Rhinitis*", "*Rhinitis allergica*", "*Rhinitis atrophicans*", "*Rhinitis hyperplastica*", "*Rhinitis pseudomembranacea*", "*Rhinitis sicca*" y "*Rhinitis vasomotorica*".

Dado que, por lo tanto, existe una pluralidad de diferentes tipos de virus que pueden desencadenar una rinitis viral aguda, y dado que existe una pluralidad de motivos para la aparición de una rinitis, las rinitis, en particular las rinitis agudas, pueden ser tratadas, en general, no de forma causal, sino solo sintomáticamente, en particular por vía tópica.

40 Para este fin, en la mayoría de los casos pasan a emplearse composiciones a aplicar de modo intranasal, las cuales contienen los denominados simpaticomiméticos (denominados de manera sinónima también como "descongestionantes", "descongestivos" o similar), preferiblemente alfa-simpaticomiméticos (tales como, p. ej., xilometazolina y oximetazolina o sus sales fisiológicamente compatibles o bien inocuas).

45 Estos simpaticomiméticos conducen ciertamente, en virtud de sus propiedades vasoconstrictoras después de la aplicación local o bien tópica en la nariz, primeramente a una descongestión de la mucosa nasal, pero en el caso de la aplicación repetida provocan a menudo una sequedad de las mucosas nasales que va acompañada de irritaciones inflamatorias de las mucosas nasales (lo cual conduce a menudo a un riesgo de infección incrementado, dado que la mucosa nasal en estado secado e inflamado ya no puede conservar su función protectora y de filtración en su totalidad y, por consiguiente, gérmenes patógenos pueden acceder sin impedimento a las vías respiratorias).

50 Además de ello, los simpaticomiméticos tienen, en parte, también efectos secundarios sistémicos (p. ej., cardiovasculares) graves, en particular en el caso de una sobredosisificación o en el caso de la terapia de determinados pacientes (p. ej., niños pequeños, pacientes con enfermedades previas cardiovasculares, etc.).

Además, en el caso del empleo de simpaticomiméticos existe el problema de que estos conducen, en el caso de una aplicación frecuente o a largo plazo, a una determinada dependencia, dado que la mucosa nasal ya solo se

descongestiona utilizando simpaticomiméticos y ya no por sí sola. Esto se exterioriza entonces como una nariz permanentemente “atascada”, lo cual se designa también como *Rhinitis medicamentosa*.

5 Con el fin de contrarrestar, al menos en parte, los numerosos efectos secundarios de los simpaticomiméticos, en composiciones con contenido en simpaticomiméticos determinados para la aplicación intranasal se incorporan de vez en cuando otras sustancias activas o bien constitutivas, por ejemplo extractos vegetales o sustancias constitutivas vegetales, aditivos humectantes o para el cuidado de la mucosa, antihistamínicos, sales, etc. (véanse, por ejemplo, los documentos DE 195 41 919 A1, DE 195 49 421 A1 y DE 103 56 248 A1).

10 Además de ello, del estado de la técnica se conocen para el tratamiento de rinitis también composiciones exentas de simpaticomiméticos, determinadas para la aplicación intranasal, p. ej., composiciones a base de aceites esenciales las cuales, sin embargo, a menudo no presentan una actividad suficiente en relación con un tratamiento eficaz de las rinitis. Además de ello, asimismo composiciones de este tipo no siempre presentan una compatibilidad óptima. En particular, sustancias vegetales, tales como, por ejemplo, aceites esenciales, pueden conducir a irritaciones de la mucosa o bien a reacciones de incompatibilidad.

15 Además, numerosas composiciones conocidas del estado de la técnica, que son administradas en el marco del tratamiento de rinitis, se distinguen únicamente por breves tiempos de acción.

Así, el documento WO 2010/015253 A1 se refiere a un preparado farmacéutico para el tratamiento profiláctico o bien curativo de la mucosa nasal seca, así como de rinitis, en donde el preparado presenta, junto a ectoína o bien al menos un derivado de ectoína, además, pantotenol o bien al menos un derivado de pantotenol.

20 Además, el documento DE 20 2006 011 920 U1 se refiere a una composición farmacéutica para la aplicación intranasal, que se ha de presentar preferiblemente en forma de un espray nasal o en forma de gotas para la nariz, en donde la composición ha de contener, por un lado, cloruro sódico y, por otro, al menos un fármaco mucilaginoso, en particular en forma de su extracto, en particular a base de líquen de Islandia (*Lichen islandicus*).

25 Además de ello, el documento DE 20 2006 005 924 U1 se refiere a una composición farmacéutica que se presenta, en particular, en forma de una formulación líquida para la aplicación intranasal, debiendo presentar la composición cloruro sódico, por un lado, y mirra, por otro.

El documento WO 2010/066437 A2 se refiere a una composición farmacéutica acuosa que ha de presentar dexpanthenol y cloruro sódico en el caso de una osmolalidad de la composición de 200 a 400 mosmol/kg.

30 Además, el documento DE 103 26 899 A1 se refiere a un preparado cosmético o dermatológico, el cual contiene sorbato de potasio y agentes estabilizantes. Los agentes estabilizantes se eligen del grupo de celulosa microcristalina o bien talco o, para el caso de que el preparado se base en una emulsión de agua en aceite o en una emulsión de agua en aceite de silicona, lípidos con una tensión superficial mayor que o igual a 10 mN/m.

35 Además, la publicación científica conforme a *Stozkowska W. et al.: “Investigations of some topical formulations containing dexpanthenol”*, aparecida en *Acta Poloniae Pharmaceutica – Drug Research*, 2004, Vol. 61, Nº 6, págs. 433-437, se refiere a composiciones para el tratamiento de mucosas, que contienen dexpanthenol, así como hidroxietilcelulosa, tampón fosfato, sorbitol y agentes conservantes. Como agentes conservantes se emplean en este caso parabenos. Las composiciones pueden estar configuradas, en particular, como pastillas para chupar o como hidrogeles.

40 El problema en el que se fundamenta la presente invención consiste, por lo tanto, en la provisión de una composición adecuada para la aplicación tópica, en particular, nasal, preferiblemente intranasal, en especial para el tratamiento de rinitis (pero, además de ello, también de sinusitis, rinosinusitis o rinofaringitis), en particular una composición farmacéutica que evite al menos ampliamente o bien debilite al menos los inconvenientes previamente expuestos del estado de la técnica.

45 En particular, una composición de este tipo ha de presentar una eficiencia de acción mejorada con respecto a preparados farmacéuticos habituales, previstos para el tratamiento de rinitis mediante aplicación tópica o bien intranasal, y/o un perfil de efectos secundarios mejorado. Además de ello, en particular, también se ha de prolongar el tiempo de acción.

50 Para la solución del problema previamente expuesto, la presente invención propone – de acuerdo con el primer aspecto de la presente invención – una composición según la reivindicación 1; otras ejecuciones particularmente ventajosas de la composición de acuerdo con la invención son objeto de las reivindicaciones subordinadas respectivas.

Además, la presente invención se refiere – de acuerdo con un segundo aspecto de la presente invención – a un dispositivo de aplicación que contiene la composición de acuerdo con la invención, de acuerdo con la reivindicación de dispositivo respectiva; otras ejecuciones particularmente ventajosas del dispositivo de aplicación de acuerdo con la invención son objeto de las reivindicaciones subordinadas respectivas.

En relación con las realizaciones siguientes se sobrentiende que ejecuciones, formas de realización, ventajas y similares, que en lo que sigue se recogen en solo un aspecto de la invención con el fin de evitar repeticiones, son correspondientemente válidas naturalmente también en relación con los restantes aspectos de la invención, sin que esto requiera una mención especial.

5 En el caso de todos los datos referidos al peso, relativos o bien porcentuales, mencionados en lo que sigue, en particular datos de cantidades, se ha de tener en cuenta, además, que estos han de ser seleccionados en el marco de la presente invención por el experto en la materia de modo que en suma, incluyendo todos los componentes o bien sustancias constitutivas, en particular tal como se define en lo que sigue, se completen o bien sumen siempre 100% o bien 100% en peso; esto se sobreentiende, sin embargo, para el experto en la materia.

10 Además, se cumple que el experto en la materia – referido a la aplicación o condicionado al caso particular – puede desviarse de los datos ponderales, de cantidades y de intervalos recogidos en lo que sigue, sin que abandone el marco de la presente invención.

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

15

Hecha esta observación, la presente invención se explica entonces con detalle en lo que sigue.

Objeto de la presente invención – de acuerdo con **primer** aspecto de la presente invención – es, por consiguiente, una composición para uso en la aplicación tópica nasal, preferiblemente intranasal, para el tratamiento de rinitis,

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

(a) pantotenol, preferiblemente dexpantenol (D-pantotenol), o sus ésteres fisiológicamente inocuos y/o ácido pantoténico o sus sales fisiológicamente inocuas (componente (a)), en donde la composición contiene el componente (a) en una cantidad en el intervalo de 0,001 a 20 % en peso, referido a la composición; y

25 (b) celulosa y/o un derivado de celulosa fisiológicamente inocuo del grupo de carboximetilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa y/o hidroxipropilmetilcelulosa (componente (b)), en donde la composición contiene el componente (b) en una cantidad en el intervalo de 0,0001 a 5 % en peso, referido a la composición;

30 (c) al menos un agente conservante (componente (c)), en donde la composición contiene el componente (c) en una cantidad en el intervalo de 0,001 a 10 % en peso, referido a la composición, y en donde el componente (c) se elige del grupo de ácido sórbico y/o sus sales (sorbatos) farmacéuticamente compatibles;

en donde la composición está configurada de forma hipertónica con respecto a las células de la mucosa nasal.

35 Sorprendentemente, en el marco de la presente invención se encontró que, sobre la base de la combinación de acuerdo con la invención de sustancias constitutivas que comprenden pantotenol o bien ácido pantoténico, por una parte, así como celulosa o bien derivados de celulosa fisiológicamente inocuos/compatibles, por otra parte, pueden proporcionarse composiciones para la aplicación nasal en el marco del tratamiento de rinitis que, con respecto al estado de la técnica, presenten un perfil de acción mejorado y, además de ello, efectos secundarios reducidos.

La presente invención está ligada a numerosas ventajas y particularidades que se comentan en lo que sigue de una manera no limitante y que se han de valorar como indicio para la patentabilidad.

40 Sobre la base de la composición de acuerdo con la invención se proporciona un agente altamente eficaz para el tratamiento de rinitis, el cual, sin la presencia de simpaticomiméticos, posee una extraordinaria actividad también en relación con una descongestión de las mucosas nasales, de modo que pueden evitarse los efectos secundarios de simpaticomiméticos indeseados previamente expuestos. En particular, se puede prevenir una desecación de la mucosa nasal y una dependencia de simpaticomiméticos (*Rhinitis medicamentosa*), en particular también en el caso de aplicación prolongada de la composición. Además de ello, la composición de acuerdo con la invención no alberga, al menos esencialmente, riesgo alguno de efectos secundarios sistémicos tal como es el caso con la presencia de simpaticomiméticos. Mediante la provisión de la composición de acuerdo con la invención en forma de una solución hipertónica con respecto a la mucosa nasal, se pueden potenciar todavía, además de ello, las propiedades astringentes de la composición de acuerdo con la invención.

50 Además, la combinación de acuerdo con la invención de sustancias constitutivas actúa de forma inhibidora de la inflamación, de modo que se alivian de manera eficaz inflamaciones de la mucosa nasal tal como van acompañadas habitualmente de rinitis. La combinación de acuerdo con la invención de sustancias constitutivas – a saber, pantenol o bien ácido pantoténico, por un lado, y celulosa o bien derivados de celulosa, por otro, preferiblemente en solución hipertónica – actúa, además no solo de manera inhibidora de la inflamación o bien antiinflamatoria, sino que,

5 además de ello, posee también propiedades protectoras de la mucosa o bien fomentadoras de la cicatrización. También la mucosa nasal es cuidada y humedecida, de modo que se actúa en contra de una desecación y formación de costra. Ya que – sin desear en este caso limitarse a esta teoría – la celulosa o bien los derivados de celulosa forman un tipo de película protectora sobre la mucosa nasal, lo cual previene de nuevo una desecación de la mucosa nasal y, de esta forma, se refuerza, además de ello, aún el efecto inhibitor de la inflamación de pantotenol o bien ácido pantoténico. Pantotenol o bien ácido pantoténico y celulosa o bien derivados de celulosa se complementan, por consiguiente, de un modo sinérgico en la composición de acuerdo con la invención.

10 Además de ello, en el marco de la presente invención se ha demostrado, sorprendentemente, que mediante el empleo de celulosa o bien derivados de celulosa, en particular hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) – sin desear limitarse en este caso a esta teoría – se retarda o bien demora la liberación o bien el inicio de la acción de las sustancias constitutivas restantes, de modo que éstas pueden desplegar su efecto sobre la mucosa nasal a lo largo de un espacio de tiempo prolongado. Sobre la base del empleo de celulosa o bien derivados de celulosa se mejora o bien prolonga, por consiguiente, en conjunto la duración del efecto de las composiciones de acuerdo con la invención.

15 Además, la composición de acuerdo con la invención está mejorada en relación con sus propiedades de aplicación o bien la manipulación en el marco de la aplicación, en particular intranasal, dado que permanece adherida a la mucosa nasal inmediatamente después de la aplicación y, de esta forma, previene una destilación o bien un goteo de la nariz de la composición.

20 En conjunto, por consiguiente, sobre la base de la cooperación sinérgica de las sustancias constitutivas de la composición de acuerdo con la invención, en particular de pantotenol o bien ácido pantoténico, por un lado, y celulosa o bien derivados de celulosa, por otro, se alcanza un efecto antirrinítico extraordinario, el cual se mantiene además de ello también durante un tiempo extremadamente largo. Mediante la aplicación de la composición de acuerdo con la invención pueden contrarrestarse de manera eficaz síntomas de rinitis, es decir, la denominada coriza fluida, una nariz atascada, una mucosa nasal irritada e inflamada. En este caso, la composición de acuerdo con la invención está exenta, a pesar de ello, al menos esencialmente, de efectos secundarios y, además de ello, es cómoda de manejar.

25 En particular, la composición de acuerdo con la invención está configurada sin o bien exenta de simpaticomiméticos y/o descongestivos o bien no contiene a estas sustancias.

30 Mediante la incorporación opcional de otras sustancias activas o bien constitutivas se pueden controlar o bien ajustar de manera preestablecida el perfil de acción y el comportamiento de estabilidad de la composición de acuerdo con la invención.

Como se ha expuesto precedentemente, la composición de acuerdo con la invención contiene como componente (a) pantotenol, preferiblemente dexpanantenol (D-pantotenol), o bien sus ésteres fisiológicamente inocuos y/o ácido pantoténico o bien sus sales fisiológicamente inocuas.

35 La sustancia activa pantotenol pertenece, desde un punto de vista químico, a los polioles y amidas, y desde un punto de vista fisiológico, es una provitamina, (es decir, un precursor de una vitamina del grupo de las vitaminas B) que en el cuerpo es transformada en ácido pantoténico (vitamina B5). La sustancia activa ácido pantoténico es de nuevo un componente de la coenzima A y, con ello, juega un papel esencial en el metabolismo de la piel (mucosa).

40 Como ya se ha expuesto precedentemente, el componente (a) (es decir, pantotenol, preferiblemente dexpanantenol o sus ésteres fisiológicamente inocuos o bien ácido pantoténico o sus sales fisiológicamente inocuas) despliega en la composición de acuerdo con la invención, en el caso de su uso según lo previsto en combinación con las restantes sustancias constitutivas, un efecto protector de la mucosa y fomentador de la cicatrización y, además de ello, actúa también por sí mismo de manera inhibitor de la inflamación o bien antiinflamatoria. En combinación sinérgica con celulosa o bien derivados de celulosa se contrarrestan de manera eficaz, por consiguiente, inflamaciones de la mucosa, tal como siempre se manifiestan en el caso de rinitis. Además, el componente (a) actúa en relación con la mucosa nasal de manera curativa y humectante, de modo que de esta forma se provoca una buena humectación de la mucosa nasal o bien se contrarresta una desecación de la mucosa nasal y una formación de costra, reforzándose todavía los efectos antes mencionados mediante el componente (b).

45 También, mediante el componente (a), en cooperación con el componente (b), se alcanza una respiración nasal mejorada. En cooperación sinérgica con el componente (b) se alcanza, por consiguiente, en conjunto un efecto antirrinítico y, además, se contrarrestan de manera eficaz los síntomas de rinitis, en particular también la coriza fluida (rinorrea) (es decir, la composición o bien combinación de acuerdo con la invención posee – tal como se ha expuesto precedentemente – también un perfil de acción o bien un potencial de acción anti-rinorreico).

50 De acuerdo con la invención se prefiere que la composición contenga como componente (a) pantotenol, preferiblemente dexpanantenol (D-pantotenol) o sus ésteres fisiológicamente inocuos, de manera particularmente preferida dexpanantenol (D-pantotenol).

También la cantidad empleada de componente (a) o bien pantotenol o bien ácido pantoténico puede variar dentro de amplios límites.

5 Resultados particularmente buenos en relación con la eficacia de la composición de acuerdo con la invención se alcanzan cuando la composición contiene el componente (a) en una cantidad en el intervalo de 0,005 a 15 % en peso, preferiblemente de 0,01 a 10 % en peso, de preferencia de 0,1 a 1 % en peso, de manera particularmente preferida de 0,2 a 0,8 % en peso, referido a la composición.

Además de ello, la composición de acuerdo con la invención contiene – tal como se ha expuesto precedentemente – celulosa o bien al menos un derivado de celulosa fisiológicamente inocuo o bien compatible.

10 En el caso de la celulosa se trata de un polisacárido no ramificado a base de unidades de beta-D-glucosa o bien unidades de celobiosa (dos moléculas de glucosa unidas mediante enlaces beta-1,4-glicosídicos) que están unidas entre sí mediante enlaces beta-1,4-glicosídicos. La longitud de los polisacáridos o bien el número de los monómeros que forman la celulosa puede variar dentro de amplios intervalos, en particular, la celulosa se compone de varios cientos a diez mil unidades de beta-D-glucosa. La celulosa es el componente principal de las paredes de las células vegetales y, además de ello, es el compuesto orgánico que se presenta con mayor frecuencia.

15 Por el contrario, por derivados de celulosa se entiende en el marco de la presente invención, en particular celulosas químicamente modificadas mediante reacciones análogas a polímeros.

20 En particular, en el caso de los derivados de celulosa empleados de acuerdo con la invención se puede tratar de éteres de celulosa que están sustituidos por completo o parcialmente en los átomos de hidrógeno de los grupos hidroxilo de la celulosa con grupos arilo o ben (ar)alquilo. Los grupos arilo o ben (ar)alquilo pueden contener, además de ello, grupos no iónicos, aniónicos o catiónicos.

Además de ello, de acuerdo con la invención pueden emplearse también ésteres de celulosa que están sustituidos por completo o parcialmente en los átomos de hidrógeno de los grupos hidroxilo de la celulosa con restos ácido orgánicos o inorgánicos. Ésteres de celulosa pueden prepararse, en particular, mediante una esterificación de celulosa o bien materiales con contenido en celulosa con ácidos o derivados de ácidos orgánicos o bien inorgánicos.

25 En relación con realizaciones adicionales de ésteres de celulosa o bien éteres de celulosa se puede remitir, además de ello, a RÖMPP Chemie Lexikon, 10ª edición, editorial Thieme, Stuttgart/Nueva York, páginas 639 a 640, palabras clave: “Ésteres de celulosa” y “Éteres de celulosa”, así como a la bibliografía allí referenciada.

30 En relación con el empleo de derivados de celulosa está previsto, de acuerdo con la invención, que el componente (b) se elija de carboximetilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa y/o hidroxipropilmetilcelulosa. De manera particularmente preferida, como componente (b) se emplea hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC).

35 Por hidroxipropilmetilcelulosa (denominada de manera sinónima también HPMC, y promelosa o methocel) se entiende en el marco de la presente invención éteres de celulosa que se basan en celulosas parcial o totalmente sustituidas con alquilo. La hidroxipropilmetilcelulosa puede presentarse en diferentes grados de polimerización y diferentes grados de sustitución. Para la preparación de hidroxipropilmetilcelulosa, la celulosa se expande en lejía de sosa caliente y se hace reaccionar a 50 hasta 80 °C con óxido de propileno bajo una elevada presión de cloruro de metilo. En el estado de la técnica, la hidroxipropilmetilcelulosa se emplea, ante todo, como agente espesante, aglutinante, adhesivo, dispersante, de suspensión, emulsionante, de floculación, de expansión, deslizante o retenedor del agua, así como en forma de coloide protector en diferentes sectores técnicos.

40 Para particularidades adicionales en relación con la sustancia constitutiva hidroxipropilmetilcelulosa se puede remitir, por ejemplo, a RÖMPP Chemie Lexikon, editorial Thieme, Stuttgart/Nueva York, 10ª edición, Tomo 4, 1996, páginas 2644 a 2645, palabra clave: “Metilcelulosa”, así como a la bibliografía allí referenciada.

45 En el marco de la presente invención se ha demostrado, sorprendentemente, que el empleo de hidroxipropilmetilcelulosa en la composición de acuerdo con la invención para la aplicación tópica, en particular, nasal, preferiblemente intranasal, para el tratamiento de rinitis conduce, en conjunto, a una actividad mejorada, en particular a un tiempo de acción prolongado, también de las restantes sustancias constitutivas de la composición, en particular del componente (a). Sin desear limitarse en este caso a esta teoría, mediante el empleo de hidroxipropilmetilcelulosa se liberan de manera retardada o bien demorada en el tiempo las restantes sustancias activas o bien constitutivas, de modo que las sustancias activas pueden desplegar su efecto en el lugar objetivo a lo largo de un espacio de tiempo prolongado. Además de ello, mediante la celulosa o bien los derivados de celulosa fisiológicamente compatibles, en particular la hidroxipropilmetilcelulosa, se configura un tipo de película protectora sobre la mucosa nasal, la cual garantiza una humectación de la mucosa nasal y, de esta forma, previene además de ello inflamaciones y acelera en conjunto la curación de la mucosa nasal. En particular, el efecto del pantotenol o bien del ácido pantoténico es reforzado mediante el empleo de hidroxipropilmetilcelulosa.

55 En lo que se refiere, además de ello, a la cantidad empleada de celulosa o bien derivados de celulosa fisiológicamente compatibles, dicha cantidad puede variar dentro de amplios intervalos:

En el marco de la presente invención se ha manifestado como particularmente ventajoso que la composición de acuerdo con la invención contenga el componente (b) en una cantidad en el intervalo de 0,0001 a 2 % en peso, preferiblemente de 0,001 a 1,5 % en peso, preferiblemente de 0,005 a 1 % en peso, de manera particularmente preferida de 0,01 a 0,1 % en peso, todavía más preferiblemente de 0,02 a 0,05 % en peso, referido a la composición.

5 Junto a las cantidades empleadas de los componentes antes mencionados como tales es, además, importante también su relación cuantitativa referida al peso entre sí para la eficacia de la composición de acuerdo con la invención. De acuerdo con una forma de realización preferida de la presente invención, puede estar previsto que la composición contenga el componente (a) y el componente (b) en una relación, referida al peso, de (a):(b) en el intervalo de 1:1 a 500:1, en particular de 1,25:1 a 100:1, preferiblemente de 1,5:1 a 75:1, preferiblemente de 2:1 a 10
10 50:1, de manera particularmente preferida de 10:1 a 30:1.

Sin embargo, condicionado por el caso particular o referido a la aplicación puede ser necesario desviarse de los valores antes mencionados, sin que se abandone el marco de la presente invención, lo cual se encuentra en el juicio del experto en la materia.

15 De acuerdo con una forma de realización particularmente preferida de la presente invención, puede estar previsto, además, que la composición contenga, como componente (c), al menos un agente conservante.

El empleo de un agente conservante es ventajoso desde un punto de vista múltiple. Por un lado, se ha demostrado que la estabilidad de la composición, en particular la estabilidad de las sustancias constitutivas puede continuar aumentándose todavía. Además, la composición sobre esta base está protegida frente al ataque microbiano. Además, se ha demostrado, sorprendentemente, que también la eficacia de las restantes sustancias constitutivas o bien de las sustancias constitutivas con un efecto farmacéuticamente relevante puede continuar aumentándose mediante el empleo de un agente conservante.

20 En lo que se refiere a la elección del agente conservante o bien del componente (c), de acuerdo con la invención está previsto que estos se elijan del grupo de ácido sórbico y/o sus sales (sorbatos) farmacéuticamente compatibles.

25 Resultados particularmente buenos se alcanzan en el marco de la presente invención cuando el agente conservante sea un sorbato de metal alcalino o de metal alcalinotérreo, preferiblemente un sorbato de metal alcalino, preferiblemente sorbato de potasio. Mediante el empleo de sorbato de metal alcalino o bien alcalinotérreo, en particular sorbato de potasio, se pueden estabilizar bien las restantes sustancias constitutivas. Por una parte, las composiciones de acuerdo con la invención permanecen, en el caso del empleo de sorbato de metal alcalino o bien alcalinotérreo, en particular sorbato de potasio, como agente conservante particularmente libres durante largo tiempo del ataque microbiológico y, por otra parte, se aumenta en conjunto la estabilidad al almacenamiento, es decir, las composiciones permanecen libres a lo largo de un espacio de tiempo prolongado de turbideces o bien floculaciones de las sustancias constitutivas y, por consiguiente, se pueden utilizar durante un mayor tiempo. En particular, especialmente mediante el empleo de sorbato de metal alcalino o bien alcalinotérreo, en particular sorbato de potasio, se contrarresta una degradación prematura de las restantes sustancias constitutivas de la composición de acuerdo con la invención.

35 En lo que afecta a la cantidad empleada del agente conservante, ésta puede variar dentro de amplios intervalos. Se consiguen resultados particularmente buenos cuando la composición contiene el componente (c) en una cantidad en el intervalo de 0,005 a 5 % en peso, preferiblemente en el intervalo de 0,01 a 1 % en peso, preferiblemente en el intervalo de 0,1 a 0,5 % en peso, referido a la composición.

40 Junto a las cantidades empleadas del componente (c) o bien del agente conservante como tal es también importante, además de ello, la relación cuantitativa del agente conservante con respecto a los restantes componentes, es decir, en particular el pantotenol o bien el ácido pantoténico y la celulosa o bien el derivado de celulosa, en relación con la eficacia de la composición de acuerdo con la invención.

45 De acuerdo con la invención, se ha manifestado particularmente ventajoso que la composición contenga el componente (a) y el componente (c) en una relación referida al peso de (a):(c) en el intervalo de 250:1 a 1:10, en particular de 100:1 a 1:1, preferiblemente de 50:1 a 1:1, preferiblemente de 25:1 a 1,25:1, de manera particularmente preferida de 10:1 a 2:1, de manera muy particularmente preferida de 5:1 a 2:1.

Además de ello, se prefiere de acuerdo con la invención, que la composición contenga el componente (b) y el componente (c) en una relación referida al peso de (b):(c) en el intervalo de 1:500 a 10:1, en particular de 1:250 a 5:1, preferiblemente de 1:200 a 2:1, preferiblemente de 1:50 a 1:1, de manera particularmente preferida de 1:20 a 1:2, todavía más preferiblemente de 1:15 a 1:5.

50 Además, en el marco de la presente invención se ha manifestado ventajoso que la composición (d) de acuerdo con la invención contenga al menos un sistema tampón químico, en particular en forma de sal o sales tampón.

55 El sistema tampón químico, en particular en forma de sal o sales tampón, sirve en el marco de la presente invención, en particular para la estabilización de la composición de acuerdo con la invención. En particular, el ajuste de un valor del pH constante mediante el sistema tampón conduce sorprendentemente a que se contrarreste de manera eficaz

una degradación indeseada de las sustancias activas, en particular de los componentes (a) y (b) en el caso de almacenamiento también a lo largo de un espacio de tiempo prolongado. De este modo, se mejora la capacidad de almacenamiento de la composición de acuerdo con la invención.

5 Con respecto a la expresión del tampón químico o bien del sistema tampón químico puede remitirse, en particular, a RÖMPP Chemie Lexikon, 10ª edición, editorial Thieme, Stuttgart/Nueva York, Tomo 5, 1998, páginas 3618/3619, palabra clave: "Tampón", así como a la bibliografía allí referenciada.

10 En lo que se refiere a la cantidad empleada de tampón químico, ésta puede variar dentro de amplios intervalos. Sin embargo, se ha manifestado ventajoso que la composición contenga el sistema tampón químico, referido a la composición y calculado como suma de todos los componentes del sistema tampón químico, en una cantidad en el intervalo de 0,001 a 4 % en peso, en particular de 0,01 a 3 % en peso, preferiblemente de 0,05 a 2 % en peso, preferiblemente de 0,1 a 1,5 % en peso, de manera particularmente preferida de 0,2 a 1 % en peso.

A este respecto, está previsto, además, de acuerdo con la invención que el sistema tampón químico sirva para el ajuste y/o el mantenimiento constante del valor del pH de la composición.

15 En lo que se refiere, además de ello, a la elección de un sistema tampón adecuado, se ha manifestado particularmente ventajoso que el sistema tampón químico se presente como un sistema tampón de dihidrógeno-fosfato/monohidrógeno-fosfato ((sistema) tampón $\text{H}_2\text{PO}_4^-/\text{HPO}_4^{2-}$ o bien "(sistema) tampón fosfato"), en particular como un sistema tampón de dihidrógeno-fosfato de metal alcalino/monohidrógeno-fosfato de metal alcalino, preferiblemente con una relación molar dihidrógeno-fosfato/monohidrógeno-fosfato mayor que 5:1, en particular en el intervalo de 5:1 a 200:1, preferiblemente de 6:1 a 175 :1, preferiblemente de 7 :1 a 150:1, de manera particularmente preferida de 8: 1 a 125 :1, de manera muy particularmente preferida de 10:1 a 100 :1, todavía más preferiblemente de 20:1 a 90:1.

20 En el caso de utilizar este sistema tampón especial, en particular manteniendo al mismo tiempo las relaciones molares antes mencionadas, se contrarresta de manera particular una degradación indeseada de las sustancias activas durante el almacenamiento también a lo largo de un espacio de tiempo prolongado y se mejora en una medida particular la capacidad de almacenamiento de la composición de acuerdo con la invención.

25 Básicamente, el valor del pH de la composición de acuerdo con la invención puede variar dentro de amplios intervalos. De acuerdo con la invención se prefiere que la composición presente un valor del pH en el intervalo de 4,5 a 8,0, en particular en el intervalo de 5,0 a 6,5, preferiblemente en el intervalo de 5,0 a 6,2, preferiblemente en el intervalo de 5,0 a 6,0, todavía más preferiblemente en el intervalo de 5,1 a 6,0, de manera muy particularmente preferida en el intervalo de 5,2 a 5,9, lo más preferiblemente en el intervalo de 5,25 a 5,85. De igual manera, puede estar previsto que el valor del pH de la composición se ajuste y/o se mantenga constante, preferiblemente mediante al menos un sistema tampón químico, en el intervalo de 4,5 a 8,0 en particular en el intervalo de 5,0 a 6,5, preferiblemente en el intervalo de 5,0 a 6,2, preferiblemente en el intervalo de 5,0 a 6,0, todavía más preferiblemente en el intervalo de 5,1 a 6,0, de manera muy particularmente preferida en el intervalo de 5,2 a 5,9, lo más preferiblemente en el intervalo de 5,25 a 5,85.

30 En el caso de mantener los intervalos de los valores de pH antes mencionados se contrarresta en una particular medida una degradación indeseada de las sustancias activas en el caso del almacenamiento también a lo largo de un espacio de tiempo prolongado, y también se mejora, en particular medida, la capacidad de almacenamiento de la composición de acuerdo con la invención.

35 En el marco de la presente invención, la determinación del valor del pH puede tener lugar con métodos en sí conocidos por el experto en la materia. En particular, la determinación del valor del pH puede tener lugar conforme al método según la Farmacopea Europea [Pharmacopoea Europaea] 7ª edición, texto básico 2011, párrafo 2.2.3.

40 También en relación con las cantidades empleadas del sistemas tampón químico o bien del componente (d) se ha manifestado ventajoso que éste se emplee en relaciones cuantitativas definidas con respecto a los componentes (a) a (c) restantes empleados.

45 En lo que se refiere a la relación de pantenol o bien ácido pantoténico a sistema tampón químico, la composición de acuerdo con la invención presenta ésta preferiblemente en una relación referida al peso de (a) a (d) en el intervalo de 1:100 a 100:1, en particular de 1:50 a 50:1, preferiblemente de 1:20 a 20:1, preferiblemente de 1:10 a 10:1, de manera particularmente preferida de 1:5 a 2:1, de manera muy particularmente preferida de 1:2 a 1:1.

50 En lo que se refiere, además de ello, a la relación de celulosa o bien derivado de celulosa (b) al sistema tampón químico (d), esta relación referida al peso de (b) a (d) se encuentra preferiblemente en el intervalo de 1:1.000 a 100:1, en particular de 1:500 a 10:1, preferiblemente de 1:200 a 1:1, preferiblemente de 1:150 a 1:15, preferiblemente de 1:100 a 1:30.

55 Finalmente, puede estar previsto que la composición de acuerdo con la invención contenga el agente conservante de acuerdo con el componente (c) y el sistema tampón químico conforme al componente (d) en una relación referida

al peso de (c):(d) en el intervalo de 1:500 a 100:1, en particular de 1:100 a 5:1, preferiblemente de 1:20 a 3:1, preferiblemente de 1:10 a 1:1, de manera particularmente preferida de 1:6 a 1:2.

Además de ello, en el marco de la presente invención se ha manifestado ventajoso que la composición esté presente en forma de una solución hiperosmolar. De acuerdo con la invención, está previsto que la composición esté configurada de forma hipertónica con respecto a las células de la mucosa nasal.

A este respecto, puede estar previsto, en particular, que la composición de acuerdo con la invención contenga como componente (e) al menos una sustancia osmóticamente activa, fisiológicamente inocua o bien compatible, y/o al menos un osmolito fisiológicamente inocuo o bien compatible. Por sustancias o bien osmolitos osmóticamente activos se entienden habitualmente sustancias que pueden influir en el estado osmótico de un sistema, en particular de células.

Mediante la provisión de la composición de acuerdo con la invención a base de una solución hiperosmolar pueden mejorarse todavía de manera significativa el efecto astringente de la composición de acuerdo con la invención o bien los efectos descongestivos. Ya que mediante el contenido en sustancias o bien osmolitos osmóticamente activos incrementado con respecto a las células de la mucosa nasal, se extrae de las células de la mucosa nasal agua unida en exceso, de modo que se descongestiona la mucosa nasal y se mejora la respiración nasal. Además de ello, tiene lugar una mejora del movimiento de los cilios nasales, de modo que puedan ser eliminados por transporte mejor cuerpos de la mucosa y extraños, tales como, por ejemplo, polen o polvo. Mediante el empleo de acuerdo con la invención de pantotenol o bien ácido pantoténico puede impedirse, además, que soluciones hipertónicas en el marco del uso de acuerdo con la invención conduzcan a una desecación de la mucosa nasal.

En lo que se refiere a las sustancias o bien osmolitos osmóticamente activos, empleados especialmente, estos son variables, en la medida en que se garantice una compatibilidad fisiológica. En particular, en el marco de la presente invención puede estar previsto que las sustancias y/o los osmolitos osmóticamente activos se elijan del grupo de iones de sales fisiológicamente inocuas o bien compatibles (es decir, iones de sales), en particular iones alcalinos, en particular iones sodio y/o iones potasio y/o iones cloruro, preferiblemente iones sodio e iones cloruro; azúcares, en particular trehalosa y/o sacarosa; polioles, en particular glicerol y/o aminoácidos, en particular ácido glutámico y/o sus sales, prolina (hidroxi)ectoina y/o glicinbetaina. De acuerdo con una forma de realización particularmente preferida de la presente invención, las sustancias o bien los osmolitos osmóticamente activos son iones sodio e iones cloruro, en particular en forma de cloruro sódico.

También la cantidad de las sustancias o bien osmolitos osmóticamente activos empleados puede variar dentro de amplios intervalos. Un efecto particularmente bueno se alcanza en el marco de la presente invención cuando la composición contiene sustancias osmóticamente activas y fisiológicamente compatibles y/o osmolitos fisiológicamente compatibles en una cantidad en el intervalo de 0,1 a 25 % en peso, en particular de 1 a 15 % en peso, preferiblemente de 1 a 15 % en peso, preferiblemente 1,5 a 10 % en peso, de manera particularmente preferida 2 a 5 % en peso, referido a la composición.

Por consiguiente, objeto de la presente invención es, en particular, una composición, en particular, una composición farmacéutica que es adecuada para la aplicación tópica, en particular nasal, preferiblemente intranasal, para el tratamiento de rinitis y que se describió precedentemente,

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

(a) pantotenol, preferiblemente dexpantenol (D-pantotenol), o sus ésteres fisiológicamente inocuos y/o ácido pantoténico o sus sales fisiológicamente inocuas (componente (a)), en particular en una cantidad en el intervalo de 0,001 a 20 % en peso, en particular de 0,005 a 15 % en peso, preferiblemente de 0,01 a 10 % en peso, preferiblemente de 0,1 a 1 % en peso, de manera particularmente preferida de 0,2 a 0,8 % en peso, referido a la composición; y

(b) celulosa y/o derivados de celulosa fisiológicamente compatibles (componente (b)), en particular en una cantidad en el intervalo de 0,0001 a 5 % en peso, en particular de 0,0001 a 2 % en peso, preferiblemente de 0,001 a 1,5 % en peso, preferiblemente de 0,005 a 1 % en peso, de manera particularmente preferida de 0,01 a 0,1 % en peso, todavía más preferiblemente de 0,02 a 0,05 % en peso, referido a la composición;

(c) eventualmente, al menos un agente conservante (componente (c)), en particular en una cantidad en el intervalo de 0,001 a 10 % en peso, en particular en el intervalo de 0,005 a 5 % en peso, preferiblemente en el intervalo de 0,01 a 1 % en peso, preferiblemente en el intervalo de 0,1 a 0,5 % en peso, referido a la composición;

(d) eventualmente, al menos un sistema tampón químico (componente (d)), en particular en forma de sal o sales tampón, en particular en una cantidad en el intervalo de 0,001 a 4 % en peso, en particular de 0,01 a 3 % en peso, preferiblemente de 0,05 a 2 % en peso, preferiblemente de 0,1 a 1,5 % en peso, de manera particularmente preferida de 0,2 a 1 % en peso, referido a la composición y calculado como suma de todos los componentes del sistema tampón químico; y

(e) eventualmente, al menos una sustancia osmóticamente activa, fisiológicamente inocua o bien compatible, y/o al menos un osmolito fisiológicamente inocuo o bien compatible (componente (e)) en una cantidad en el intervalo de 0,1 a 25 % en peso, en particular de 1 a 20 % en peso, preferiblemente de 1 a 15 % en peso, preferiblemente de 1,5 a 10 % en peso, de manera particularmente preferida de 2 a 5 % en peso, referido a la composición.

- 5 Además de ello, en el marco de la presente invención se prefiere que la composición esté presente en forma de una composición acuosa o bien se base en agua o bien esté formulada de modo acuoso. En particular, puede estar previsto que la composición esté presente en forma de una solución acuosa o de una solubilización acuosa.

10 En lo que se refiere a la cantidad empleada de agua, ésta puede variar dentro de amplios límites. De acuerdo con la invención, se prefiere que la composición contenga agua, en particular agua purificada, en una cantidad en el intervalo de 60 a 99 % en peso, en particular en el intervalo de 70 a 98 % en peso, preferiblemente en el intervalo de 80 a 97 % en peso, de manera particularmente preferida en el intervalo de 90 a 96 % en peso, referido a la composición.

En particular puede estar previsto que la composición contenga agua como soporte (excipiente) farmacéuticamente compatible o bien que la composición esté configurada con base acuosa.

- 15 En relación con la actividad, en particular del efecto descongestivo, se ha manifestado además ventajoso que la composición presente una osmolalidad en el intervalo de 300 a 600 mosm/kg, en particular en el intervalo de 310 a 550 mosm/kg, preferiblemente en el intervalo de 300 a 525 mosm/kg, preferiblemente en el intervalo de 325 a 510 mosm/kg, de manera particularmente preferida en el intervalo de 350 a 500 mosm/kg.

20 Además de ello, se prefiere de acuerdo con la invención que la composición presente, a una temperatura de 20 °C y a una presión de 1.013,25 mbar (presión atmosférica), una densidad relativa, referida al agua pura, en el intervalo de 1,001 a 1,5, en particular en el intervalo de 1,001 a 1,2, preferiblemente en el intervalo de 1,005 a 1,15, preferiblemente en el intervalo de 1,005 a 1,1.

25 En el marco de la presente invención, la determinación de la densidad relativa de la composición de acuerdo con la invención puede tener lugar con métodos en sí conocidos por el experto en la materia. En particular, la determinación de la densidad relativa de la composición de acuerdo con la invención puede tener lugar conforme al método según la Farmacopea Europea [Pharmacopoea Europaea] 7ª edición, texto básico 2011, párrafo 2.2.5.

30 En relación con la manipulación o bien aplicación de la composición de acuerdo con la invención se ha manifestado, además, ventajoso que ésta presente, a una temperatura de 20 °C, una viscosidad dinámica de al menos 1,1 mPas, en particular en el intervalo de 1,1 a 10⁵ mPas, preferiblemente en el intervalo de 1,2 a 10⁴ mPas, de manera particularmente preferida en el intervalo de 1,3 a 10³ mPas, aun más preferiblemente en el intervalo de 1,5 a 100 mPas.

35 En el marco de la presente invención, la determinación de la viscosidad dinámica puede tener lugar con métodos en sí conocidos por el experto en la materia. En particular, el método puede tener lugar conforme a la Farmacopea Europea [Pharmacopoea Europaea] 7ª edición, texto básico 2011, párrafo 2.2.9 "Viscosímetro capilar" [preferiblemente viscosímetro Ubbelohde].

Mediante el ajuste preestablecido de la viscosidad se posibilita que la composición de acuerdo con la invención posea propiedades extraordinarias en relación con la manipulación, es decir, es posible una pulverización sencilla en la nariz. A pesar de ello, la composición de acuerdo con la invención presenta una extraordinaria adherencia a la mucosa nasal, de modo que se impide una destilación de la nariz después de la aplicación de la composición.

- 40 Como ya se ha expuesto precedentemente, la composición de acuerdo con la invención dispone de una buena estabilidad, en particular estabilidad al almacenamiento a largo plazo. De acuerdo con una forma de realización particular, la composición es estable, en particular estable al almacenamiento, a temperaturas en el intervalo de 20 °C a 50 °C, a una presión de 1.013,25 mbar (presión atmosférica) y a una humedad relativa del aire en el intervalo de 50 % a 90 % durante al menos 6 meses, en particular al menos 12 meses, preferiblemente al menos 24 meses, preferiblemente al menos 36 meses.

45 Además de ello, puede estar previsto, de acuerdo con la invención, que la composición (f) presente al menos una sustancia constitutiva adicional, en particular un coadyuvante y/o aditivo. En lo que respecta además al coadyuvante adicional, éste se elige preferiblemente del grupo de coadyuvantes de tratamiento, estabilizadores, emulsionantes, antioxidantes, humectantes, espesantes, antisépticos, colorantes, sustancias aromatizantes, fragancias, sustancias olorosas, agentes disgregantes, aglutinantes, humectantes, vitaminas, oligoelementos, sustancias minerales, sustancias micronutricias y/o aceites esenciales, así como sus combinaciones.

55 Como se ha expuesto al comienzo, la composición de acuerdo con la invención dispone de un amplio perfil de aplicaciones. En particular, la presente invención se refiere a una composición previamente explicada para uso en el tratamiento profiláctico y/o curativo tópico de rinitis, en particular de *Rhinitis acuta*, *Rhinitis sicca*, *Rhinitis allergica*, *Rhinitis atrophicans*, *Rhinitis hyperplastica* o *hypertrophicans*, *Rhinitis mutilans*, *Rhinitis vasomotorica*, rinitis

condicionada por el medio ambiente, *Rhinitis pseudomebranacea* o *Rhinitis medicamentosa*, en particular *Rhinitis acuta*, *Rhinitis sicca* y/o *Rhinitis allergica*.

5 Además, la presente invención se refiere – de acuerdo con un segundo aspecto – a un dispositivo de aplicación que contiene una composición como se ha descrito previamente según la presente invención, en donde el dispositivo de aplicación de acuerdo con la invención es adecuado particularmente para la aplicación tópica, en particular nasal, preferiblemente intranasal y se presenta preferiblemente en forma de un recipiente con dispositivo de goteo o de pulverización.

10 De acuerdo con la invención se prefiere que el dispositivo de aplicación de acuerdo con la invención presente un dispositivo de pulverización para la dispersión uniforme de la composición en una cantidad por descarga de pulverización en el intervalo de 25 µl a 300 µl, en particular en el intervalo de 50 µl a 200 µl, preferiblemente en el intervalo de 75 µl a 125 µl.

En este caso, puede estar previsto también que el dispositivo de aplicación de acuerdo con la invención presente un recipiente de reserva con un volumen en el intervalo de 5 ml a 100 ml, en particular de 10 ml a 50 ml.

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

20 La composición previamente descrita según la presente invención se adecua para uso para el tratamiento tópico, profiláctico y/o curativo de rinitis, en particular de *Rhinitis acuta*, *Rhinitis sicca*, *Rhinitis allergica*, *Rhinitis atrophicans*, *Rhinitis hyperplastica* o *hypertrophicans*, *Rhinitis mutilans*, *Rhinitis vasomotorica*, rinitis condicionada por el medio ambiente, *Rhinitis pseudomebranacea* o *Rhinitis medicamentosa*, en particular *Rhinitis acuta*, *Rhinitis sicca* y/o *Rhinitis allergica*.

25 De igual manera, la composición previamente descrita de acuerdo con la presente invención se adecua para la preparación de un medicamento para el tratamiento tópico, profiláctico y/o curativo de rinitis, en particular de *Rhinitis acuta*, *Rhinitis sicca*, *Rhinitis allergica*, *Rhinitis atrophicans*, *Rhinitis hyperplastica* o *hypertrophicans*, *Rhinitis mutilans*, *Rhinitis vasomotorica*, rinitis condicionada por el medio ambiente, *Rhinitis pseudomebranacea* o *Rhinitis medicamentosa*, en particular *Rhinitis acuta*, *Rhinitis sicca* y/o *Rhinitis allergica*.

30 El término de medicamento (de manera sinónima también agente farmacéutico), tal como se utiliza en el marco de la presente invención, se ha de entender de forma muy amplia y no solo abarca coadyuvantes o bien agentes farmacéuticos como tales, es decir, desde un punto de vista de la legislación sobre medicamentos, sino ante todo, también los denominados productos médicos y, además de ello, también agentes homeopáticos y complementos alimentarios, así como agentes cosméticos y objetos de uso. Con otras palabras, por lo tanto, la composición de acuerdo con la invención puede presentarse en forma de un medicamento (agente farmacéutico), producto médico, agente homeopático, complemento alimentario, agente cosmético u objeto de uso.

35 En particular, la composición de acuerdo con la invención puede utilizarse para el tratamiento tópico, profiláctico y/o curativo de rinitis, en particular de *Rhinitis acuta*, *Rhinitis sicca*, *Rhinitis allergica*, *Rhinitis atrophicans*, *Rhinitis hyperplastica* o *hypertrophicans*, *Rhinitis mutilans*, *Rhinitis vasomotorica*, rinitis condicionada por el medio ambiente, *Rhinitis pseudomebranacea* o *Rhinitis medicamentosa*, en particular *Rhinitis acuta*, *Rhinitis sicca* y/o *Rhinitis allergica*.

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

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

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

Ejemplos de realización

1. Ejemplos de preparación

50 Prescripción general de preparación

Para la preparación de en cada caso 1.000 g de una solución acuosa transparente de la composición de acuerdo con la invención se procede de manera en sí conocida por el experto en la materia:

ES 2 749 128 T3

Primeramente, a la temperatura ambiente y a la presión ambiental se dispone en un recipiente de vidrio con dispositivo agitador una cantidad definida de agua purificada, y seguidamente se ajusta, con una solución del sistema tampón elegido, a un valor del pH predeterminado en el intervalo de 5,25 a 5,85 (p. ej., valor del pH de aprox. 5,5) bajo subsiguiente control del valor del pH alcanzado. A continuación, a ello se añaden las siguientes cantidades especificadas en los ejemplos de recetas de las sustancias activas y constitutivas adicionales (dexpantenol, hidroxipropilmetilcelulosa, osmolitos, así como eventualmente agentes conservantes/desinfectantes, etc.). La mezcla se disuelve hasta la transparencia mediante agitación a fondo. Seguidamente, la mezcla se completa con agua hasta un peso final de 1.000 g y se agita homogéneamente. Eventualmente, la solución se filtra a través de filtros neutros. Finalmente, se determina otra vez el valor del pH. También las restantes especificaciones correspondientes de las soluciones se examinan en cuanto a los intervalos de valores ajustados o bien preseleccionados (p. ej., osmolalidad, densidad relativa; pureza microbiológica y esterilidad; exclusión de impurezas, en particular productos de degradación de las sustancias constitutivas y activas; viscosidad; aspecto). Una parte de la solución obtenida se envasa a continuación en frascos de cuello estrecho de vidrio ambarino de 10 ml o 20 ml, los cuales pueden ser dotados a elección de una pipeta de goteo o una bomba dosificadora por pulverización; para la aplicación según lo previsto pueden añadirse e inspirarse en cada fosa nasal varias veces al día 1 a 3 gotas o bien 1 o 2 descargas de pulverización. Otra parte de las soluciones obtenidas se utiliza para los exámenes de estabilidad.

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

Receta 1 (datos por cada 1.000 g de composición)

Sustancia constitutiva	Cantidad / % en peso	Calidad
Dexpantenol	0,5	Ph. Eur.
Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC)	0,02	Ph. Eur.
Sistema tampón:		Ph. Eur.
Dihidrógeno-fosfato de potasio / monohidrógeno-fosfato de sodio (dodecahidrato)	0,853 0,027	
Agente conservante/desinfectante (antiséptico) (sorbato de potasio)	0,2	Ph. Eur.
Osmolito (cloruro sódico)	2,5	Ph. Eur.
Agua purificada	95,9	Ph. Eur.

20

Receta 2 (datos por cada 1.000 g de composición)

Sustancia constitutiva	Cantidad / % en peso	Calidad
Dexpantenol	0,5	Ph. Eur.
HPMC	0,001	Ph. Eur.
Sistema tampón:		Ph. Eur.
Dihidrógeno-fosfato de potasio / monohidrógeno-fosfato de sodio (dodecahidrato)	0,853 0,027	
Agente conservante/desinfectante (antiséptico) (sorbato de potasio)	0,2	Ph. Eur.
Osmolito (cloruro sódico)	2,5	Ph. Eur.
Agua purificada	95,919	Ph. Eur.

ES 2 749 128 T3

Receta 3 (datos por cada 1.000 g de composición)

Sustancia constitutiva	Cantidad / % en peso	Calidad
Dexpantenol	0,5	Ph. Eur.
HPMC	1,0	Ph. Eur.
Sistema tampón: Dihidrógeno-fosfato de potasio / monohidrógeno-fosfato de sodio (dodecahidrato)	0,853 0,027	Ph. Eur.
Agente conservante/desinfectante (antiséptico) (sorbato de potasio)	0,2	Ph. Eur.
Osmolito (cloruro sódico)	2,5	Ph. Eur.
Agua purificada	94,92	Ph. Eur.

Receta 4 (datos por cada 1.000 g de composición)

Sustancia constitutiva	Cantidad / % en peso	Calidad
Dexpantenol	0,5	Ph. Eur.
HPMC	---	Ph. Eur.
Sistema tampón: Dihidrógeno-fosfato de potasio / monohidrógeno-fosfato de sodio (dodecahidrato)	0,853 0,027	Ph. Eur.
Agente conservante/desinfectante (antiséptico) (sorbato de potasio)	0,2	Ph. Eur.
Osmolito (cloruro sódico)	2,5	Ph. Eur.
Agua purificada	95,92	Ph. Eur.

Receta 5 (datos por cada 1.000 g de composición)

Sustancia constitutiva	Cantidad / % en peso	Calidad
Dexpantenol	----	Ph. Eur.
HPMC	0,02	Ph. Eur.
Sistema tampón: Dihidrógeno-fosfato de potasio / monohidrógeno-fosfato de sodio (dodecahidrato)	0,853 0,027	Ph. Eur.
Agente conservante/desinfectante (antiséptico) (sorbato de potasio)	0,2	Ph. Eur.
Osmolito (cloruro sódico)	2,5	Ph. Eur.
Agua purificada	96,4	Ph. Eur.

ES 2 749 128 T3

Receta 6 (datos por cada 1.000 g de composición)

Sustancia constitutiva	Cantidad / % en peso	Calidad
Dexpantenol	0,5	Ph. Eur.
HPMC	0,02	Ph. Eur.
Sistema tampón: Dihidrógeno-fosfato de potasio / monohidrógeno-fosfato de sodio (dodecahidrato)	0,853 0,027	Ph. Eur.
Agente conservante/desinfectante (antiséptico) (sorbato de potasio)	0,2	Ph. Eur.
Osmolito (cloruro sódico)	2,5	Ph. Eur.
Agua purificada	95,9	Ph. Eur.

Receta 7 (datos por cada 1.000 g de composición)

Sustancia constitutiva	Cantidad / % en peso	Calidad
Dexpantenol	0,5	Ph. Eur.
HPMC	0,02	Ph. Eur.
Sistema tampón: Dihidrógeno-fosfato de potasio / monohidrógeno-fosfato de sodio (dodecahidrato)	0,853 0,027	Ph. Eur.
Agente conservante/desinfectante (antiséptico) (sorbato de potasio)	---	Ph. Eur.
Osmolito (cloruro sódico)	2,5	Ph. Eur.
Agua purificada	96,1	Ph. Eur.

Receta 8 (datos por cada 1.000 g de composición)

Sustancia constitutiva	Cantidad / % en peso	Calidad
Dexpantenol	0,5	Ph. Eur.
HPMC	0,02	Ph. Eur.
Sistema tampón: Dihidrógeno-fosfato de potasio / monohidrógeno-fosfato de sodio (dodecahidrato)	0,853 0,027	Ph. Eur.
Agente conservante/desinfectante (antiséptico) (sorbato de potasio)	---	Ph. Eur.
Osmolito (cloruro sódico)	2,5	Ph. Eur.
Agua purificada	95,9	Ph. Eur.

Receta 9 (datos por cada 1.000 g de composición)

Sustancia constitutiva	Cantidad / % en peso	Calidad
Dexpantenol	---	Ph. Eur.
HPMC	---	Ph. Eur.
Sistema tampón:		Ph. Eur.
Dihidrógeno-fosfato de potasio / monohidrógeno-fosfato de sodio (dodecahidrato)	0,853 0,027	
Agente conservante/desinfectante (antiséptico) (sorbato de potasio)	---	Ph. Eur.
Osmolito (cloruro sódico)	---	Ph. Eur.
Agua purificada	99,12	Ph. Eur.

2. Exámenes de estabilidad

a) Comportamiento de estabilidad en función del agente conservante o bien desinfectante empleado

5 De manera correspondiente a la prescripción de preparación general precedente, se preparan composiciones conforme a las recetas 1, así como 6 a 8 (composiciones A1 así como A6 a A8). Las composiciones presentan en cada caso 0,5 % en peso de dexpantenol, 0,02 % en peso de hidroxipropilmetilcelulosa, así como 2,5 % en peso de cloruro sódico como osmolito. Con un sistema tampón del valor del pH a base de fosfato especificado como antes, se ajusta en cada caso un valor del pH en el intervalo de 5,25 a 5,85 (0,853 % en peso de dihidrógeno-fosfato de potasio y 0,027 % en peso de monohidrógeno-fosfato de sodio dodecahidrato, en cada caso referido a la composición).

15 La composición A1 de acuerdo con la invención, conforme a la receta 1, contiene, además, como agente conservante o bien desinfectante 0,2 % en peso de sorbato de potasio. La composición A6 conforme a la receta 6 contiene, como agente conservante o bien desinfectante 0,2 % en peso de cloruro de benzalconio. La composición A7 conforme a la receta 7 contiene como agente conservante o bien desinfectante, 0,2 % en peso de alcohol bencílico. La composición A8 conforme a la receta 8 no contiene agente conservante o bien desinfectante alguno.

20 El comportamiento de estabilidad de estas composiciones se examina bajo condiciones definidas (almacenamiento, en cada caso a 25 °C, a una presión de 1.013,25 mbar [presión atmosférica] y a una humedad relativa del aire de 75 %). Los siguientes datos se refieren a la capacidad de almacenamiento máxima (requisitos de estabilidad: degradación de dexpantenol ≤ 1 %, referido a dexpantenol; degradación de hidroxipropilmetilcelulosa ≤ 1 %, referido a hidroxipropilmetilcelulosa):

Composición	Capacidad de almacenamiento
A1	45,5 meses
A6	44,5 meses
A7	39,5 meses
A8	37,5 meses

25 Como muestran los exámenes, se obtienen capacidades de almacenamiento particularmente buenas cuando las composiciones contienen sorbato de potasio como agente conservante. Además de ello, se alcanzan también buenos resultados cuando como agente conservante se emplea cloruro de benzalconio. Por el contrario, no se alcanza una estabilidad al almacenamiento satisfactoria cuando no se emplean agentes conservantes de ningún tipo.

b) Exámenes con respecto al comportamiento de acción antibacteriana y antiviral

30 Las composiciones A1, así como A6 a A8 descritas en el ejemplo de realización 2a) precedente se someten a ensayo en cuanto a su comportamiento de acción antibacteriana o bien antiviral.

La actividad antibacteriana de la composición se somete a ensayo en un ensayo de difusión en placa en una serie 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 cholerae*) (Determinaciones de las concentraciones MIC [*Minimal Inhibitory Concentrations* o bien concentraciones inhibitoras mínimas]. Las composiciones A1, A6 y A7 muestran una buena actividad antibacteriana, mostrando la composición A1 la mejor actividad antibacteriana, seguida de las composiciones A6 y A7. Por el contrario, la composición A8 no muestra en esencia actividad antibacteriana alguna.

La actividad antiviral de las composiciones se somete a ensayo frente a IBV (siglas alemanas de virus de la bronquitis infecciosa, IBV, cepa Gray en un denominado ensayo MTT en células Vero (*células de riñón de mono verde africano* [células de riñón de mono]) (determinaciones de las concentraciones IC₅₀). Las composiciones A1 así como A6 y A7 muestran una buena actividad antiviral (propiedades anti-IBV) mostrando la composición A1 la mejor actividad antiviral seguida de las composiciones A6 y A7 (en la secuencia de la actividad antiviral). La composición A8 no muestra en esencia actividad antiviral alguna.

3. Observaciones de aplicación y exámenes clínicos

De manera correspondiente a la prescripción de preparación general, se prepararon composiciones acuosas A1 a A5, así como una composición A9 de manera correspondiente a las recetas 1 a 5 o bien de manera correspondiente a la receta 9. Las composiciones A1 a A5 y A9 presentan un sistema tampón del valor del pH especificado como antes a base de fosfato, en donde el valor del pH está ajustado en cada caso a un valor en el intervalo de 5,25 a 5,85 (0,85 % en peso parcial de dihidrógeno-fosfato de potasio y 0,027 % en peso de monohidrógeno-fosfato de sodio dodecahidrato, en cada caso referido a la composición).

La primera composición A1 de acuerdo con la invención presenta como sustancias constitutivas 0,5 % en peso de dexpanthenol y, además de ello, 0,02 % en peso de hidroxipropilmetilcelulosa. La composición A2 presenta asimismo 0,5 % en peso de dexpanthenol, pero solo 0,01 % en peso de hidroxipropilmetilcelulosa. La composición A3 contiene 0,5 % en peso de dexpanthenol y 1 % en peso de hidroxipropilmetilcelulosa. La composición A4 contiene como sustancia activa únicamente 0,5 % en peso de dexpanthenol. La composición A5 no contiene como sustancia activa dexpanthenol y únicamente contiene 0,02 % en peso de hidroxipropilmetilcelulosa. Las composiciones A1 a A5 antes mencionadas están configuradas, además, como soluciones hipertónicas y contienen 2,5 % en peso de cloruro sódico como osmolito.

La composición A9 sirve como placebo y presenta como sustancia constitutiva únicamente al sistema tampón utilizado de acuerdo con la invención y agua purificada, pero ninguna de las sustancias constitutivas empleadas de acuerdo con la invención restantes (dexpanthenol, HPCM, cloruro sódico, agente conservante).

Las composiciones A1 a A5 y A9 previamente explicadas se someten a ensayo en aplicaciones clínicas (estudio doble ciego controlado por placebo aleatorizado).

En cada caso 12 voluntarios de un colectivo de voluntarios consistente en 72 pacientes en una edad de 18 a 70 años (35 varones, 37 hembras), en cada caso con rinitis viral aguda (catarro de enfriamiento) se tratan durante el tiempo de su enfermedad a lo largo de 5 días con las composiciones A1 a A5, aplicándose varias veces al día de forma tópica como spray las composiciones A1 a A5. Otros 12 voluntarios del colectivo de voluntarios se someten a una terapia con una composición A9 no de acuerdo con la invención, la cual no contiene sustancias activas (control de placebo).

Como variables objetivo se documentan la evaluación del impedimento de la respiración por la nariz, la rinorrea (coriza líquida), el enrojecimiento de la mucosa nasal, la sequedad de la mucosa nasal, la formación de costras, el transcurso curativo y la compatibilidad.

Todas las composiciones sometidas a ensayo muestran una compatibilidad extraordinaria. En relación con una aceleración del transcurso de la curación, el mejor resultado se alcanza con las composiciones A1 y A3, seguido de la composición A2. Con las composiciones A4 y A5, así como con el control de placebo A9 no se alcanzan, por el contrario, resultados satisfactorios algunos. Con la composición A2, que contiene hidroxipropilmetilcelulosa solo en cantidades muy pequeñas, solo se alcanza una ligera aceleración del transcurso de la curación, la cual, sin embargo, continúa superando todavía los resultados de las composiciones A4 y A5, así como del control de placebo A9.

En relación con las restantes variables objetivo, es decir, evaluación del impedimento de la respiración por la nariz, evaluación de la rinorrea (coriza líquida) y evaluación del enrojecimiento de la mucosa nasal, en la siguiente tabla se reproducen las evaluaciones en forma de las denominadas puntuaciones (valores de puntuación) para las distintas composiciones (0 = ninguna, 1 = escasa, 2 = moderada, 3 = intensa y 4 = muy intensa manifestación); por consiguiente, un elevado valor de puntuación indica una elevada actividad de la enfermedad o bien una actividad peor.

	Composición					
	A1	A2	A3	A4*	A5*	A6*
Impedimento de la respiración por la nariz						
Valor base	3,1 ± 0,3	2,8 ± 0,6	2,8 ± 0,2	3,2 ± 0,4	3,0 ± 0,5	2,9 ± 0,3
3 días	1,8 ± 0,6	2,1 ± 0,3	1,8 ± 0,3	2,5 ± 0,5	2,8 ± 0,3	2,7 ± 0,7
5 días	1,0 ± 0,5	1,8 ± 0,6	1,1 ± 0,4	2,2 ± 0,2	2,3 ± 0,6	2,6 ± 0,2
Rinorrea						
Valor base	2,8 ± 0,2	3,2 ± 0,4	3,1 ± 0,6	2,9 ± 0,3	3,0 ± 0,2	2,9 ± 0,3
3 días	1,7 ± 0,7	2,9 ± 0,3	1,6 ± 0,5	2,6 ± 0,7	2,7 ± 0,8	2,8 ± 0,2
5 días	1,0 ± 0,2	2,2 ± 0,4	1,2 ± 0,3	2,4 ± 0,6	2,3 ± 0,1	2,6 ± 0,3
Enrojecimiento de la mucosa nasal						
Valor base	3,1 ± 0,6	3,2 ± 0,5	3,0 ± 0,3	2,9 ± 0,6	3,0 ± 0,3	3,2 ± 0,6
3 días	1,3 ± 0,2	2,8 ± 0,7	1,6 ± 0,7	2,8 ± 0,7	2,9 ± 0,7	3,0 ± 0,3
5 días	0,9 ± 0,5	2,2 ± 0,6	1,2 ± 0,3	2,6 ± 0,3	2,5 ± 0,3	2,9 ± 0,7

* no de acuerdo con la invención

- 5 En conjunto, las composiciones A1 a A3 de acuerdo con la invención, sometidas a ensayo según la presente invención, muestran una actividad buena en el caso del tratamiento de rinitis aguda. En relación con la actividad, las composiciones A1 y A3 de acuerdo con la invención proporcionan el mejor resultado, seguida de la composición A2. Las composiciones A4 y A5 no de acuerdo con la invención, así como el control de placebo A9 no muestran, por el contrario, actividad satisfactoria alguna o bien al menos esencialmente actividad alguna.
- 10 Exámenes clínicos ulteriores, así como estudios doble ciego controlados por placebo, aleatorizados, adicionales, confirman además de ello, una sinergia de los efectos de las sustancias activas (es decir, dexpanthenol, por una parte, así como hidroxipropilmetilcelulosa, por otra parte, en particular en solución hipertónica) de las composiciones de acuerdo con la invención, lo cual conduce en el caso del tratamiento de rinitis a una mejoría clínicamente más clara o bien significativa, a saber más allá de la magnitud de las sustancias activas individuales. Sin embargo, en lo que se refiere a la cantidad empleada de hidroxipropilmetilcelulosa, mediante el empleo de grandes cantidades no se puede aumentar de manera significativa la eficacia, de modo que con una cantidad de partida de 0,02 % en peso se crea un equilibrio óptimo entre actividad extraordinaria, por una parte, así como buena manipulación (buena aplicación por pulverización sin destilación de la nariz), por otra parte.
- 15

REIVINDICACIONES

1. Una composición para uso en la aplicación tópica nasal, preferiblemente intranasal, para el tratamiento de rinitis, en donde la composición, en combinación y en cada caso en cantidades eficaces, en particular farmacéuticamente eficaces, contiene:
- 5 (a) pantotenol, preferiblemente dexpanthenol (D-pantotenol), o sus ésteres fisiológicamente inocuos y/o ácido pantoténico o sus sales fisiológicamente inocuas (componente (a)), en donde la composición contiene el componente (a) en una cantidad en el intervalo de 0,001 a 20 % en peso, referido a la composición; y
- (b) celulosa y/o un derivado de celulosa fisiológicamente inocuo del grupo de carboximetilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa y/o hidroxipropilmetilcelulosa (componente (b)), en donde la
10 composición contiene el componente (b) en una cantidad en el intervalo de 0,0001 a 5 % en peso, referido a la composición;
- (c) al menos un agente conservante (componente (c)), en donde la composición contiene el componente (c) en una cantidad en el intervalo de 0,001 a 10 % en peso, referido a la composición, y en donde el componente (c) se elige del grupo de ácido sórbico y/o sus sales (sorbatos) farmacéuticamente compatibles;
- 15 en donde la composición está configurada de forma hipertónica con respecto a las células de la mucosa nasal.
2. La composición para uso según la reivindicación 1,
- en donde la composición contiene el componente (a) en forma de dexpanthenol (D-pantotenol), o sus ésteres fisiológicamente inocuos, preferiblemente dexpanthenol (D-pantotenol), y/o
- 20 en donde la composición contiene el componente (a) en una cantidad en el intervalo de 0,005 a 15 % en peso, preferiblemente de 0,01 a 10 % en peso, de preferencia de 0,1 a 1 % en peso, de manera particularmente preferida de 0,2 a 0,8 % en peso, referido a la composición; y/o
- en donde el derivado de celulosa es hidroxipropilmetilcelulosa; y/o
- en donde la composición contiene el componente (b) en una cantidad en el intervalo de 0,0001 a 2 % en peso, preferiblemente de 0,001 a 1,5 % en peso, preferiblemente de 0,005 a 1 % en peso, de manera particularmente
25 preferida de 0,01 a 0,1 % en peso, todavía más preferiblemente de 0,02 a 0,05 % en peso, referido a la composición; y/o
- en donde la composición contiene el componente (a) y el componente (b) en una relación, referida al peso, de (a):(b) en el intervalo de 1:1 a 500:1, en particular de 1,25:1 a 100:1, preferiblemente de 1,5:1 a 75:1, preferiblemente de 2:1 a 50:1, de manera particularmente preferida de 10:1 a 30:1.
- 30 3. La composición para uso según una de las reivindicaciones precedentes,
- en donde el componente (c) es un sorbato de metal alcalino o de metal alcalinotérreo, preferiblemente un sorbato de metal alcalino, preferiblemente sorbato de potasio, y/o
- en donde la composición contiene el componente (c) en una cantidad en el intervalo de 0,005 a 5 % en peso, preferiblemente en el intervalo de 0,01 a 1 % en peso, preferiblemente en el intervalo de 0,1 a 0,5 % en peso,
35 referido a la composición, y/o
- en donde la composición contiene el componente (a) y el componente (c) en una relación referida al peso de (a):(c) en el intervalo de 250:1 a 1:10, en particular de 100:1 a 1:1, preferiblemente de 50:1 a 1:1, preferiblemente de 25:1 a 1,25:1, de manera particularmente preferida de 10:1 a 2:1, de manera muy particularmente preferida de 5:1 a 2:1,
40 y/o
- en donde la composición contiene el componente (b) y el componente (c) en una relación referida al peso de (b):(c) en el intervalo de 1:500 a 10:1, en particular de 1:250 a 5:1, preferiblemente de 1:200 a 2:1, preferiblemente de 1:50 a 1:1, de manera particularmente preferida de 1:20 a 1:2, todavía más preferiblemente de 1:15 a 1:5.
4. La composición para uso según una de las reivindicaciones precedentes,
- 45 en donde la composición (d) contiene al menos un sistema tampón químico, en particular en forma de sal o sales tampón, en particular, en donde la composición contiene el sistema tampón químico, referido a la composición y calculado como suma de todos los componentes del sistema tampón químico, en una cantidad en el intervalo de 0,001 a 4 % en peso, en particular de 0,01 a 3 % en peso, preferiblemente de 0,05 a 2 % en peso, preferiblemente de 0,1 a 1,5 % en peso, de manera particularmente preferida de 0,2 a 1 % en peso, y/o

- en particular, en donde el sistema tampón químico sirve para el ajuste y/o el mantenimiento constante del valor del pH de la composición, y/o
- 5 en particular, en donde el sistema tampón químico está presente como un sistema tampón de dihidrógeno-fosfato/monohidrógeno-fosfato ((sistema) tampón $\text{H}_2\text{PO}_4/\text{HPO}_4^{2-}$ o bien “(sistema) tampón fosfato”), en particular como un sistema tampón de dihidrógeno-fosfato de metal alcalino/monohidrógeno-fosfato de metal alcalino, preferiblemente con una relación molar dihidrógeno-fosfato/monohidrógeno-fosfato mayor que 5:1, en particular en el intervalo de 5:1 a 200:1, preferiblemente de 6:1 a 175 :1, preferiblemente de 7 :1 a 150:1, de manera particularmente preferida de 8: 1 a 125 :1, de manera muy particularmente preferida de 10:1 a 100 :1, todavía más preferiblemente de 20:1 a 90:1, y/o,
- 10 en particular, en donde la composición contiene el componente (a) y el componente (d) en una relación referida al peso de (a):(d) en el intervalo de 1:100 a 100:1, en particular de 1:50 a 50:1, preferiblemente de 1:20 a 20:1, preferiblemente de 1:10 a 10:1, de manera particularmente preferida de 1:5 a 2:1, de manera muy particularmente preferida de 1:2 a 1:1, y/o
- 15 en particular, en donde la composición contiene el componente (b) y el componente (d) en una relación referida al peso de (b):(d) en el intervalo de 1:1.000 a 100:1, en particular de 1:500 a 10:1, preferiblemente de 1:200 a 1:1, preferiblemente de 1:150 a 1:15, preferiblemente de 1:100 a 1:30, y/o
- en particular, en donde la composición contiene el componente (c) y el componente (d) en una relación referida al peso de (c):(d) en el intervalo de 1:500 a 100:1, en particular de 1:100 a 5:1, preferiblemente de 1:20 a 3:1, preferiblemente de 1:10 a 1:1, de manera particularmente preferida de 1:6 a 1:2.
- 20 5. La composición para uso según una de las reivindicaciones precedentes,
- en donde la composición presente un valor del pH en el intervalo de 4,5 a 8,0, en particular en el intervalo de 5,0 a 6,5, preferiblemente en el intervalo de 5,0 a 6,2, preferiblemente en el intervalo de 5,0 a 6,0, todavía más preferiblemente en el intervalo de 5,1 a 6,0, de manera muy particularmente preferida en el intervalo de 5,2 a 5,9, lo más preferiblemente en el intervalo de 5,25 a 5,85, y/o en donde el valor del pH de la composición se ajusta y/o se
- 25 mantiene constante en el intervalo de 4,5 a 8,0, en particular en el intervalo de 5,0 a 6,5, preferiblemente en el intervalo de 5,0 a 6,2, preferiblemente en el intervalo de 5,0 a 6,0, todavía más preferiblemente en el intervalo de 5,1 a 6,0, de manera muy particularmente preferida en el intervalo de 5,2 a 5,9, lo más preferiblemente en el intervalo de 5,25 a 5,85, preferiblemente mediante al menos un sistema tampón químico; y/o
- 30 en donde la composición (e) contiene al menos una sustancia osmóticamente activa, fisiológicamente inocua o bien compatible, y/o al menos un osmolito fisiológicamente inocuo o bien compatible,
- en particular, en donde (e) las sustancias y/o los osmolitos osmóticamente activos se eligen del grupo de iones de sales fisiológicamente inocuas o bien compatibles (es decir, iones de sales), en particular iones alcalinos, en particular iones sodio y/o iones potasio y/o iones cloruro, preferiblemente iones sodio e iones cloruro; azúcares, en particular trehalosa y/o sacarosa; polioles, en particular glicerol y/o aminoácidos, en particular ácido glutámico y/o
- 35 sus sales, prolina (hidroxi)ectoina y/o glicinbetaína,
- en particular en donde las sustancias osmóticamente activas y/o los osmolitos son iones sodio e iones cloruro, en particular en forma de cloruro sódico; y/o
- 40 en donde la composición (e) contiene sustancias osmóticamente activas y/u osmolitos fisiológicamente compatibles en una cantidad en el intervalo de 0,1 a 25 % en peso, en particular de 1 a 20 % en peso, preferiblemente de 1 a 15 % en peso, preferiblemente 1,5 a 10 % en peso, de manera particularmente preferida 2 a 5 % en peso, referido a la composición.
6. La composición para uso según una de las reivindicaciones precedentes,
- en donde la composición, en combinación y en cada caso en cantidades eficaces, en particular farmacéuticamente eficaces, contiene:
- 45 (a) pantotenol, preferiblemente dexpantenol (D-pantotenol), o sus ésteres fisiológicamente inocuos y/o ácido pantoténico o sus sales fisiológicamente inocuas (componente (a)), en una cantidad en el intervalo de 0,001 a 20 % en peso, en particular de 0,005 a 15 % en peso, preferiblemente de 0,01 a 10 % en peso, preferiblemente de 0,1 a 1 % en peso, de manera particularmente preferida de 0,2 a 0,8 % en peso, referido a la composición; y
- 50 (b) celulosa y/o al menos un derivado de celulosa fisiológicamente inocuo (componente (b)), en una cantidad en el intervalo de 0,0001 a 5 % en peso, en particular de 0,0001 a 2 % en peso, preferiblemente de 0,001 a 1,5 % en peso, preferiblemente de 0,005 a 1 % en peso, de manera particularmente preferida de 0,01 a 0,1 % en peso, todavía más preferiblemente de 0,02 a 0,05 % en peso, referido a la composición, en donde el componente (b) se elige de derivados de celulosa fisiológicamente inocuos y/o celulosas modificadas en forma de éteres de celulosa y/o ésteres de celulosa;

(c) al menos un agente conservante (componente (c)), en una cantidad en el intervalo de 0,001 a 10 % en peso, en particular en el intervalo de 0,005 a 5 % en peso, preferiblemente en el intervalo de 0,01 a 1 % en peso, preferiblemente en el intervalo de 0,1 a 0,5 % en peso, referido a la composición, en donde el componente (c) se elige del grupo de ácido sórbico y/o sus sales (sorbatos) farmacéuticamente compatibles;

5 (d) eventualmente, al menos un sistema tampón químico (componente (d)), en particular en forma de sal o sales tampón, en particular en una cantidad en el intervalo de 0,001 a 4 % en peso, en particular de 0,01 a 3 % en peso, preferiblemente de 0,05 a 2 % en peso, preferiblemente de 0,1 a 1,5 % en peso, de manera particularmente preferida de 0,2 a 1 % en peso, referido a la composición y calculado como suma de todos los componentes del sistema tampón químico; y

10 (e) eventualmente, al menos una sustancia osmóticamente activa, fisiológicamente inocua o bien compatible, y/o osmolitos fisiológicamente inocuos o bien compatibles (componente (e)) en una cantidad en el intervalo de 0,1 a 25 % en peso, en particular de 1 a 20 % en peso, preferiblemente de 1 a 15 % en peso, preferiblemente de 1,5 a 10 % en peso, de manera particularmente preferida de 2 a 5 % en peso, referido a la composición.

7. La composición para uso según una de las reivindicaciones precedentes,

15 en donde la composición esté presente en forma de una composición acuosa y/o en donde la composición se basa en agua y/o está presente formulada de modo acuoso, en particular, en forma de una solución acuosa o de una solubilización acuosa, y/o

20 en donde la composición contiene agua, en particular agua purificada, en una cantidad en el intervalo de 60 a 99 % en peso, en particular en el intervalo de 70 a 98 % en peso, preferiblemente en el intervalo de 80 a 97 % en peso, de manera particularmente preferida en el intervalo de 90 a 96 % en peso, referido a la composición, y/o en donde la composición contiene agua como soporte (excipiente) farmacéuticamente compatible y/o en donde la composición está configurada con base acuosa, y/o en donde la composición presenta una osmolalidad en el intervalo de 300 a 600 mosm/kg, en particular en el intervalo de 310 a 550 mosm/kg, preferiblemente en el intervalo de 300 a 525 mosm/kg, preferiblemente en el intervalo de 325 a 510 mosm/kg, de manera particularmente preferida en el intervalo de 350 a 500 mosm/kg, y/o

25 en donde la composición presenta, a una temperatura de 20 °C y a una presión de 1.013,25 mbar (presión atmosférica), una densidad relativa, referida al agua pura, en el intervalo de 1,001 a 1,5, en particular en el intervalo de 1,001 a 1,2, preferiblemente en el intervalo de 1,005 a 1,15, preferiblemente en el intervalo de 1,005 a 1,1.

8. La composición para uso según una de las reivindicaciones precedentes,

30 en donde la composición presenta, a una temperatura de 20 °C, una viscosidad dinámica de al menos 1,1 mPas, en particular en el intervalo de 1,1 a 10⁵ mPas, preferiblemente en el intervalo de 1,2 a 10⁴ mPas, de manera particularmente preferida en el intervalo de 1,3 a 10³ mPas, aun más preferiblemente en el intervalo de 1,5 a 100 mPas (en particular, determinada conforme al método según la Farmacopea Europea 7^a edición, texto básico 2011, párrafo 2.2.9 "Viscosímetro capilar"),

35 y/o en donde la composición es estable, en particular estable al almacenamiento, a temperaturas en el intervalo de 20 °C a 50 °C, a una presión de 1.013,25 mbar (presión atmosférica) y a una humedad relativa del aire en el intervalo de 50 % a 90 % durante al menos 6 meses, en particular al menos 12 meses, preferiblemente al menos 24 meses, preferiblemente al menos 36 meses,

40 y/o en donde la composición (f) presenta al menos una sustancia constitutiva adicional, en particular un coadyuvante y/o aditivo, en particular elegido del grupo de coadyuvantes de tratamiento, estabilizadores, emulsionantes, antioxidantes, humectantes, espesantes, antisépticos, colorantes, sustancias aromatizantes, fragancias, sustancias olorosas, agentes disgregantes, aglutinantes, humectantes, vitaminas, oligoelementos, sustancias minerales, sustancias micronutricias y/o aceites esenciales, así como sus combinaciones.

45 9. La composición para uso según una de las reivindicaciones precedentes, para uso en el tratamiento profiláctico y/o curativo tópico de rinitis, en particular de *Rhinitis acuta*, *Rhinitis sicca*, *Rhinitis allergica*, *Rhinitis atrophicans*, *Rhinitis hyperplastica* o *hypertrophicans*, *Rhinitis mutilans*, *Rhinitis vasomotorica*, rinitis condicionada por el medio ambiente, *Rhinitis pseudomebranacea* o *Rhinitis medicamentosa*, en particular *Rhinitis acuta*, *Rhinitis sicca* y/o *Rhinitis allergica*.

50 10. Un dispositivo de aplicación, en particular para la aplicación tópica, en particular nasal, preferiblemente intranasal, preferiblemente en forma de un recipiente con dispositivo de goteo o de pulverización, que contiene una composición según una de las reivindicaciones precedentes.

55 11. El dispositivo de aplicación según la reivindicación 10, en donde el dispositivo de aplicación presenta un dispositivo de pulverización para la dispersión uniforme de la composición en una cantidad por descarga de pulverización en el intervalo de 25 µl a 300 µl, en particular en el intervalo de 50 µl a 200 µl, preferiblemente en el intervalo de 75 µl a 125 µl.

12. El dispositivo de aplicación según la reivindicación 10 u 11, en donde el dispositivo de aplicación presenta un recipiente de reserva con un volumen en el intervalo de 5 ml a 100 ml, en particular de 10 ml a 50 ml.

5