

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **033828**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2019.11.29

(51) Int. Cl. *A61K 9/00* (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)

(21) Номер заявки
201890597

(22) Дата подачи заявки
2016.05.20

(54) **СОДЕРЖАЩАЯ ЦИНЕОЛ ВОДНАЯ КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ НАЗАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ**

(31) **102015011158.2; 102015011331.3;
102015115107.3**

(56) DE-U1-202014105553
US-B1-6482397
DE-A1-102013001151

(32) **2015.09.01; 2015.09.03; 2015.09.08**

(33) **DE**

(43) **2018.07.31**

(86) **PCT/EP2016/061430**

(87) **WO 2017/036617 2017.03.09**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**МАРИЯ КЛЕМЕНТИНЕ
МАРТИН КЛОСТЕРФРАУ
ФЕРТРИБСГЕЗЕЛЛЬШАФТ МБХ
(DE)**

(72) Изобретатель:
**Ункауф Маркус, Плох Михаэль,
Галан-Суза Хосе (DE)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к содержащей цинеол фармацевтической композиции предпочтительно на водной основе для топического, в частности для назального и предпочтительно для интраназального, применения, а также к ее применению и устройству для применения, вмещающему указанную фармацевтическую композицию.

B1

033828

033828

B1

Содержащая цинеол водная композиция для назального применения

Настоящее изобретение относится к прикладной (точнее к медико-терапевтической) области лечения ринитоподобных состояний.

Настоящее изобретение предпочтительно относится к содержащей цинеол композиции, предпочтительно к содержащей цинеол фармацевтической композиции, которая является предпочтительно приемлемой для топического, в частности для назального и предпочтительно для интраназального, применения, предпочтительно для лечения ринитоподобных состояний, и к применению указанной содержащей цинеол композиции, а также к устройству для применения, вмещающему указанную содержащую цинеол композицию. При этом настоящее изобретение относится к также способу стабилизации (т.е. к способу стабилизации содержащей цинеол композиции по настоящему изобретению). Содержащая цинеол композиция по настоящему изобретению в дальнейшем в некоторых случаях синонимично обозначается также как изобретенная комбинация или изобретенная комбинация активных веществ или как изобретенное антиринитное средство (средство от насморка).

Под ринитом (в некоторых случаях синонимично обозначаемым также как катаральный ринит, насморк или ринорея) в рамках настоящего изобретения предпочтительно понимают острое или хроническое воспаление слизистых оболочек носа, причем ринит предпочтительно может иметь инфекционное (например, вирусное или бактериальное), аллергическое или псевдоаллергическое происхождение. Наиболее часто ринит случается во время так называемой простуды, а также в случае так называемой сенной лихорадки.

Наряду с различием острого ринита, с одной стороны, и хронического ринита, с другой стороны, различают также разные формы ринитоподобных состояний, таких как, например, следующие формы ринита: *Rhinitis acuta*, *Rhinitis atrophicans*, *Rhinitis allergica*, *Rhinitis hypertrophica*, *Rhinitis medicamentosa*, *Rhinitis pseudomembranacea*, *Rhinitis sicca*, *Rhinitis vasomotorica* и ринит, обусловленный окружающей средой.

В случае так называемого острого ринита (*Rhinitis acuta*), т.е. в случае обычного насморка, речь идет, как правило, о неопасной в общем случае инфекции слизистых оболочек носа и, следовательно, об инфекционном рините, который может вызываться множеством вирусов (в частности, риновирусами и/или аденовирусами), а в некоторых случаях может вызываться также и бактериями. Главным признаком острого ринита является так называемый "текущий нос" и заложенность носа вследствие набухания слизистых оболочек.

В целом, известно больше 200 "вирусов насморка" в качестве возможных возбудителей вирусного ринита, которые могут встречаться при обычной простуде. При простуде, которая в общем случае начинается с ринита, острый ринит (*Rhinitis acuta*) в общем случае проходит. Однако в некоторых случаях иногда может также наступать хронизация, которая часто вследствие увеличения объема слизистых оболочек, в частности, в области носовой раковины, становится помехой дыханию через нос.

В случае аллергического ринита (*Rhinitis allergica*) речь предпочтительно может идти либо о сезонной аллергической ринопатии, в частности, вызываемой, например, цветочной пылью, конидиоспорами грибов на наружных поверхностях стен и т.п., либо о круглогодичной ринопатии, встречающейся без связи с сезонными явлениями, в частности, вызываемой бытовыми аллергенами (например, клещами, обитающими в домашней пыли, грибами на внутренних поверхностях стен, эпителием домашних животных и т.п.) или производственными аллергенами (например, мучной, древесной, лекарственной, растительной пылью и т.п.).

Ринит (т.е. воспаление слизистой оболочки носа), в частности острый ринит, часто может встречаться также одновременно с воспалением слизистой оболочки околоносовых пазух (с синуситом). В таком случае говорят также о риносинусите.

Для выяснения других подробностей касательно термина "ринит" можно, в частности, сослаться на издание "Pschyrembel, Medizinisches Wörterbuch, 257. Auflage", с. 1331, 1332, предпочтительные ключевые слова: "*Rhinitis*", "*Rhinitis allergica*", "*Rhinitis atrophicans*", "*Rhinitis hyperplastica*", "*Rhinitis pseudomembranacea*", "*Rhinitis sicca*" и "*Rhinitis vasomotorica*".

Так как имеется большое число вирусов различных типов, которые могут вызывать острый вирусный ринит, или так как существует множество причин для развития ринита, то ринитоподобные состояния, в частности, острые, а также аллергические ринитоподобные состояния в общем случае могут излечиваться не казуально, а только симптоматически, предпочтительно топически.

С этой целью в большинстве случаев приемлемыми для применения являются интраназально наносимые композиции, которые часто содержат так называемые симпатомиметики (синонимично обозначаемые также как "ослабитель набухлости", "противоотечные средства" или тому подобное), предпочтительно альфа-симпатомиметики (такие как, например, ксилометазолин и оксиметазолин или их физиологически приемлемые или безопасные соли).

Эти симпатомиметики вследствие своих сосудосуживающих свойств при местном или топическом применении в носу хотя и ведут сначала к исчезновению набухлости слизистой оболочки носа, однако при повторном применении часто вызывают высыхание слизистых оболочек носа, сопровождающееся воспалительным раздражением слизистых оболочек носа (что нередко ведет к повышенной опасности

инфицирования, так как слизистые оболочки носа в пересохшем и воспаленном состоянии больше не могут осуществлять свои функции по защите и фильтрованию в полном объеме, и, следовательно, возбудители болезней могут беспрепятственно попадать в дыхательные пути).

Кроме того, симпатомиметики не оказывают ни противобактериального, ни противовирусного, ни антиаллергенного действия. Симпатомиметики частью оказывают также серьезное системное побочное действие (например, на сердечно-сосудистую систему), в частности, в случае передозировки или в случае лечения некоторых особенно восприимчивых пациентов (например, детей раннего возраста, пациентов с сердечно-сосудистыми предболезненными состояниями и т.п.).

Чтобы, по меньшей мере, частично противодействовать многим побочным эффектам симпатомиметиков и в некоторой степени, по меньшей мере, частично улучшить недостаточный профиль действия симпатомиметиков при лечении ринитоподобных состояний, в случае содержащих симпатомиметики композиций, предназначенных для интраназального применения, иногда вводят другие активные вещества или ингредиенты, например растительные экстракты или растительные ингредиенты, добавки, оказывающие увлажняющее или благотворное действие на слизистую оболочку, антигистаминные средства, соли и т.п. (см., например, DE 19541919 A1, DE 19549421 A1 и DE 10356248 A1).

Кроме того, на предшествующем уровне техники известны также предназначенные для интраназального применения при лечении ринитоподобных состояний не содержащие симпатомиметиков композиции, которые, однако, часто не оказывают достаточного действия в отношении эффективного лечения ринитоподобных состояний.

При лечении особых аллергических ринитоподобных состояний, а в некоторых случаях также при простудном насморке часто применяют предназначенные для интраназального применения фармацевтические композиции, которые содержат антигистаминные средства (антиаллергические средства), причем многие топически применяемые антигистаминные средства вызывают нежелательные побочные эффекты, такие как, в частности, усталость, головные боли, более горький вкус, высыхание слизистых оболочек или тому подобное.

Проблема, лежащая в основе настоящего изобретения, состоит в разработке композиции, приемлемой для топического, в частности для назального и предпочтительно для интраназального, применения, предпочтительно для лечения ринитоподобных состояний, предпочтительно фармацевтической композиции, в которой ранее указанные недостатки предшествующего уровня техники, по меньшей мере, в значительной степени устранены или, по меньшей мере, смягчены.

Предпочтительно требуется разработка такой композиции, которая по сравнению с традиционными, в частности, содержащими симпатомиметики фармацевтическими препаратами, предназначенными для лечения ринитоподобных состояний посредством топического или интраназального применения, должна обладать улучшенной эффективностью действия и/или улучшенным профилем побочного действия.

Другая задача настоящего изобретения состоит в разработке также композиции, которая является приемлемой для топического, в частности для назального и предпочтительно для интраназального, применения, предпочтительно для лечения ринитоподобных состояний и обладает хорошей стабильностью, предпочтительно хорошей долговременной стабильностью и/или стабильностью при хранении.

Для решения ранее указанной проблемы в настоящем изобретении согласно первому аспекту предложена содержащая цинеол композиция, предпочтительно фармацевтическая композиция по п.1 формулы изобретения; другие предпочтительные варианты осуществления композиции по настоящему изобретению описаны в соответствующих зависимых пунктах формулы изобретения.

Настоящее изобретение согласно второму аспекту относится также к устройству для применения, вмещающему содержащую цинеол композицию по настоящему изобретению, согласно соответствующему пункту формулы изобретения, относящемуся к устройству.

Кроме того, настоящее изобретение согласно третьему аспекту относится к применению по настоящему изобретению содержащей цинеол композиции по настоящему изобретению, указанному в соответствующем пункте формулы изобретения, относящемся к применению.

Наконец, настоящее изобретение согласно четвертому аспекту относится к способу стабилизации (т.е. к способу стабилизации содержащей цинеол композиции по настоящему изобретению), указанному в соответствующих пунктах формулы изобретения, относящихся к способу.

При этом в случае последующих вариантов осуществления само собой подразумевается, что варианты исполнения, варианты осуществления, преимущества и прочие особенности, которые далее с целью избежания повторов изложены только в отношении одного аспекта изобретения, соответственно имеют силу также в отношении остальных аспектов настоящего изобретения без необходимости упоминать об этом особо.

В случае любых указанных далее данных в относительных процентах или в процентах по массе, в частности в случае количественных данных, следует обращать внимание на то, что они по настоящему изобретению специалистами в данной области техники выбираются так, что их сумма с учетом всех компонентов или ингредиентов, в частности, указанных далее, всегда составляет или равна 100% или 100мас.%; это обстоятельство подразумевается специалистами само собой.

В остальном действует положение, что специалисты в данной области техники - в зависимости от применения или конкретного случая - могут отклоняться от приведенных далее в качестве примеров данных по массе, количеству и интервалам, не выходя за пределы настоящего изобретения.

Кроме того, действует положение, что все указанные далее значения, или параметрические данные, или тому подобные характеристики принципиально могут быть найдены или определены нормализованными, или стандартизованными, или конкретно указанными способами определения или в ином случае способами определения или измерения, традиционно применяемыми специалистами в данной области техники.

Настоящее изобретение далее подробно поясняется с учетом приведенных предпосылок.

Таким образом, объектом настоящего изобретения согласно его первому аспекту является содержащая цинеол композиция, предпочтительно фармацевтическая композиция, которая является предпочтительно приемлемой для топического, в частности, для назального и предпочтительно для интраназального применения, предпочтительно для лечения ринитоподобных состояний, причем композиция в комбинации и в соответствующих эффективных, предпочтительно в фармацевтически эффективных количествах содержит:

(а) цинеол, предпочтительно 1,8-цинеол;

(b) пантотенол, предпочтительно декспантенол (D-пантотенол), или его физиологически приемлемые сложные эфиры и/или соли; и

(с) по меньшей мере одно консервирующее и/или дезинфицирующее средство (антисептик), причем консервирующее и/или дезинфицирующее средство (антисептик) содержит комбинацию, в частности смесь, сорбиновой кислоты (гекса-2,4-диеновой кислоты), с одной стороны, и соли сорбиновой кислоты (сорбата), с другой стороны, (комбинацию "сорбиновая кислота/сорбат") или состоит из них.

Настоящее изобретение связано с множеством преимуществ и особенностей, которые далее обсуждены без наложения ограничений и должны расцениваться в качестве признаков патентоспособности.

В рамках настоящего изобретения разработано эффективно действующее антиринитное средство (средство от насморка), которое составлено без обязательного присутствия альфа-симпатомиметиков и антигистаминных средств, что позволяет избежать нежелательных побочных действий альфа-симпатомиметиков и антигистаминных средств.

Композиция по настоящему изобретению вследствие присутствия компонента (а), т.е. цинеола, предпочтительно в виде 1,8-цинеола, при ее применении согласно предписанию обладает не только противобактериальным (т.е. бактерицидным или бактериостатическим) действием, а также, что совершенно неожиданным образом было найдено заявителем, обладает противовирусным (т.е. вирулицидным или вирусостатическим) действием.

Композиция по настоящему изобретению оказывает также препятствующее воспалению или противовоспалительное действие и, кроме того, секретолитическое или муколитическое действие. Таким образом, композиция по настоящему изобретению может эффективно противодействовать воспалению слизистой оболочки носа (которое всегда встречается при ринитоподобных состояниях). Кроме того, композиция по настоящему изобретению способствует хорошему увлажнению слизистой оболочки носа.

Также и в отношении аллергических форм ринита композиция по настоящему изобретению неожиданным образом оказывает крайне положительное действие.

Вследствие синергического взаимодействия компонентов (а) и (b), в целом, достигается антиринитное действие. В частности, эффективно оказывается противодействие симптомам ринитоподобных состояний, особенно при так называемом "текущем" насморке (при ринорее) (т.е. композиция или комбинация по настоящему изобретению обладает также антиринорейным профилем или потенциалом действия).

Композиция по настоящему изобретению также эффективно противодействует затруднению дыхания через нос, встречающемуся при ринитоподобных состояниях.

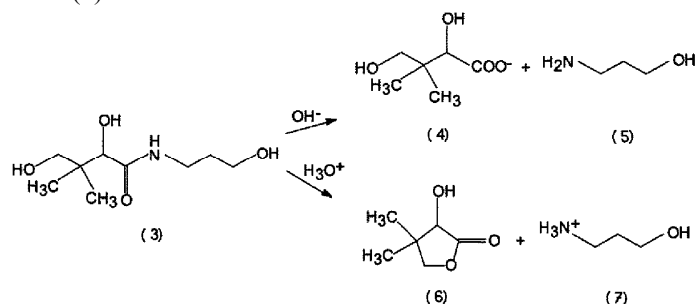
Композиция по настоящему изобретению оказывает не только препятствующее воспалению или противовоспалительное действие, но и, в частности, вследствие присутствия компонента (b) обладает также действием, защищающим слизистую оболочку и способствующим заживлению ран, эффективно противодействуя таким образом воспалению слизистой оболочки носа, которое всегда встречается при ринитоподобных состояниях. Кроме того, компонент (b) действует так, что он оказывает благотворное действие на слизистую оболочку носа и увлажняет ее, противодействуя, таким образом, также высыханию слизистой оболочки носа и образованию корочек.

В частности, вследствие противомикробного действия, в частности вследствие потенциала бактерицидного или бактериостатического действия цинеола, также достигается хорошая стабильность, в частности стабильность при хранении и долговременная стабильность композиции по настоящему изобретению. Благодаря дополнительным мероприятиям (например, благодаря установке значения рН или регулированию значения рН, а также благодаря применению химических буферных систем, эмульгаторов, загустителей и т.п.) стабильность композиции по настоящему изобретению может быть улучшена в повышенной степени. В частности, благодаря специальному выбору компонента (с) совершенно неожидан-

ным образом достигается отличная стабилизация.

Так как в отсутствие стабилизирующих добавок или без осуществления соответствующих мероприятий активные вещества компонентов (а) и (б), в частности, при более длительных сроках хранения подвергаются окислительному и/или гидролитическому разложению, то, например, в жидкой, в частности в водной композиции, активное вещество в виде цинеола подвергается гидролитическому и/или окислительному разложению до соответствующих гидроксипроизводных, оксопроизводных и/или кислотных производных, в частности, вследствие раскрытия кольца или эпоксидного цикла.

При этом активное вещество в виде пантотенола в водном растворе может быть гидролитически расщеплено согласно приведенной далее схеме реакции, причем из пантенола (3) в кислом растворе наряду с аммонийной солью 3-аминопропанола (7) образуется лактон в виде D-пантолактона (6) в качестве продукта разложения, в то время как в щелочном растворе наряду с 3-аминопропанолом (5) образуется соль пантотеновой кислоты (4)



В совместном, особенно в водном растворе цинеола, с одной стороны, и пантотенола, с другой стороны, одновременная стабилизация обоих этих ингредиентов является особенно затруднительной, так как индивидуальные активные вещества (т.е. цинеол, с одной стороны, и пантотенол, с другой стороны) обладают заметно различающимися липофильными или гидрофильными свойствами и имеют оптимальную стабильность в разных интервалах значений pH.

Однако совершенно неожиданным образом - несмотря на сильно различающиеся свойства стабильности компонентов (а) и (б) - можно воздействовать на одновременную стабилизацию обоих компонентов (а) и (б) и тем самым, в целом, эффективно воздействовать на композицию по настоящему изобретению, если в композицию вводят указанный ранее компонент (с). Другими словами, совершенно неожиданным образом консервирующее или дезинфицирующее средство (антисептик) на основе комбинации, в частности смеси, сорбиновой кислоты (гекса-2,4-диеновой кислоты), с одной стороны, и соли сорбиновой кислоты (сорбата), с другой стороны, т.е. на основе комбинации "сорбиновая кислота/сорбат", воздействует на то, что оба компонента (а) и (б) могут быть стабилизированы в равной степени. По сравнению с индивидуальным применением сорбиновой кислоты или сорбата благодаря комбинации на основе "сорбиновая кислота/сорбат" неожиданно достигается значительное повышение стабильности композиции, которое собственно превосходит стабилизирующее действие консервирующих или дезинфицирующих средств (антисептических средств) другого рода, таких как, например, хлорид бензалкония или полигексанид.

В результате, в целом, образуется композиция, приемлемая для топического, в частности для назального и предпочтительно для интраназального, применения, предпочтительно для лечения ринитоподобных состояний, предпочтительно фармацевтическая композиция, которая обладает улучшенной стабильностью (например, стабильностью при хранении или долговременной стабильностью).

Благодаря возможному введению других активных веществ и/или ингредиентов, в частности, на основе эмульгаторов (см. последующие пояснения), профиль действия и свойства стабильности композиции по настоящему изобретению можно регулировать или целенаправленно задавать.

Как было описано ранее, содержащая цинеол композиция по настоящему изобретению в качестве компонента (а) содержит цинеол, предпочтительно 1,8-цинеол.

Касательно активного вещества в виде цинеола, в частности 1,8-цинеола, необходимо пояснить следующее: цинеол, в частности в виде 1,8-цинеола, относится к бициклическим эпоксимонотерпенам, более точно называемым лимоненоксидами. 1,8-Цинеол с химической брутто-формулой C₁₀H₁₈O синонимично обозначают как эвкалиптол, лимонен-1,8-оксид, 1,8-эпокси-п-ментан или 1,3,3-триметил-2-оксабицикло[2.2.2]октан. Он представляет собой бесцветную жидкость с пряным камфороподобным запахом, с температурой плавления +1,5°C, с температурой кипения от 176 до 177°C, нерастворимую в воде, но смешивающуюся с большинством органических растворителей. Естественным образом, 1,8-цинеол выступает в качестве главной составляющей части эвкалиптового масла (эвкалиптовое масло содержит до 85 мас.% 1,8-цинеола), а также в случае других растений, таких как, например, мята, шалфей, тимьян, базилик и чайный куст; кроме того, 1,8-цинеол содержится, например, в масле бледно-древесной мелалеуки, можжевельном, перечном, конопляном масле, масле капутового дерева, шалфейном масле, миртовом масле и в других эфирных маслах. Технический 1,8-цинеол, чистота которого в общем случае составляет от 99,6 до 99,8%, в общем случае получают фракционной перегонкой эвкалип-

того масла.

Касательно дальнейших подробностей о 1,8-цинеоле как об активном веществе можно, например, сослаться на издание "RÖMPP Chemielexikon, Georg Thieme Verlag, Stuttgart/New York, 10. Auflage, Band 1, 1996", с. 752, ключевое слово "Cineol" (цинеол), а также на указанные там литературные источники.

Как уже было описано ранее, цинеол, в частности 1,8-цинеол, в композиции по настоящему изобретению при ее применении согласно предписанию оказывает не только противобактериальное (т.е. бактерицидное или бактериостатическое), а кроме того (что совершенно неожиданным образом было найдено заявителем), оказывает также противовирусное (т.е. вирулицидное или вирусостатическое) действие. При этом цинеол, в частности 1,8-цинеол, в составе композиции по настоящему изобретению оказывает, в целом, препятствующее воспалению или противовоспалительное действие и, кроме того, секретолитическое или муколитическое действие; таким образом, 1,8-цинеол - в синергически действующей комбинации с компонентом (b) (т.е. с пантотенолом или пантотеновой кислотой) - эффективно противодействует воспалению слизистой оболочки носа и обеспечивает, кроме того, хорошее увлажнение слизистой оболочки носа. В синергическом взаимодействии с компонентом (b), в целом, достигается антиринитное действие и, кроме того, эффективно оказывается противодействие симптомам ринитоподобных состояний, особенно при так называемом "текущем" насморке (при ринорее) (т.е. композиция или комбинация по настоящему изобретению обладает также антиринорейным профилем или потенциалом действия). Цинеол во взаимодействии с компонентом (b) также эффективно противодействует затруднению дыхания через нос, встречающемуся при ринитоподобных состояниях. Вследствие противомикробного действия, в частности вследствие потенциала бактерицидного или бактериостатического действия, цинеол является полезным также в отношении стабильности, в частности стабильности при хранении и долговременной стабильности композиции по настоящему изобретению.

По настоящему изобретению предпочтительным является вариант, когда компонент (a) содержит цинеол в виде чистого вещества, которое предпочтительно не содержит других терпенов, преимущественно с чистотой по меньшей мере 95 мас.%, в частности по меньшей мере 96 мас.%, предпочтительно по меньшей мере 97 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 98 мас.%, значительно более предпочтительно по меньшей мере 99 мас.% и еще более предпочтительно по меньшей мере 99,5% в расчете на цинеол. Это означает, что композиция, кроме цинеола, предпочтительно не содержит других терпенов.

Другими словами, в содержащей цинеол композиции по настоящему изобретению цинеол находится в виде чистого вещества, т.е. цинеол, применяемый в содержащей цинеол композиции по настоящему изобретению, свободен от других терпенов или не содержит других терпенов.

В предпочтительном варианте цинеол, применяемый в качестве компонента (a), имеет чистоту по меньшей мере 95 мас.%, в частности по меньшей мере 96 мас.%, предпочтительно по меньшей мере 97 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 98 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 99 мас.% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 99,5% в расчете на цинеол.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения композиция по настоящему изобретению содержит цинеол в виде 1,8-цинеола или цинеол находится в виде 1,8-цинеола (т.е., другими словами, согласно этому предпочтительному варианту осуществления компонент (a) содержит цинеол в виде 1,8-цинеола).

Благодаря применению цинеола в виде чистого вещества, предпочтительно в виде 1,8-цинеола, обеспечивается заданный или управляемый профиль действия. Вследствие отсутствия других терпенов предпочтительно предотвращаются нежелательные или непредсказуемые взаимодействия или побочные эффекты.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения компонент (a), то есть цинеол, может находиться или выполнен в форме с липосомальной оболочкой и/или липосомальной упаковкой. Таким образом, предпочтительно достигается улучшенная растворимость или эмульгируемость цинеола при одновременной хорошей стабилизации цинеола в композиции и при хорошей биодоступности.

Количество компонента (a), то есть цинеола, в содержащей цинеол композиции по настоящему изобретению может изменяться или устанавливаться в широких пределах. Предпочтительно может быть предусмотрено, что композиция по настоящему изобретению будет содержать компонент (a), то есть цинеол в расчете на композицию в относительном количестве в интервале от 0,001 до 10 мас.%, в частности от 0,002 до 5 мас.%, преимущественно от 0,01 до 3 мас.%, предпочтительно от 0,05 до 3 мас.%, более предпочтительно от 0,1 до 2,5 мас.%, значительно более предпочтительно от 0,2 до 2 мас.%, еще более предпочтительно от 0,5 до 1,8 мас.% и наиболее предпочтительно от 0,7 до 1,5 мас.%. Тем не менее, в зависимости от конкретного случая или в зависимости от применения может быть необходимым отклониться от указанных значений без выхода за пределы патентной охраны настоящего изобретения. Такое отклонение осуществляется по усмотрению специалистов в данной области техники.

В связи с нанесением или введением компонента (a) (т.е. цинеола, предпочтительно в виде 1,8-цинеола) по настоящему изобретению предпочтительным является вариант, когда компонент (a) вводят со стандартной дозой в интервале от 0,01 до 50 мг, преимущественно в интервале от 0,02 до 25 мг, пред-

почтительно в интервале от 0,05 до 20 мг и более предпочтительно в интервале от 0,05 до 15 мг или когда компонент (а) адаптирован для введения со стандартной дозой в интервале от 0,01 до 50 мг, в частности в интервале от 0,02 до 25 мг, преимущественно в интервале от 0,05 до 20 мг и предпочтительно в интервале от 0,05 до 15 мг. Кроме того, в связи с указанными стандартными дозами обычным по настоящему изобретению является вариант, когда вводят от 2 до 10 стандартных доз в день и предпочтительно от 3 до 5 стандартных доз в день, предпочтительно распределенных в течение дня, или когда компонент (а) адаптирован для введения в количестве от 2 до 10 стандартных доз в день и предпочтительно от 3 до 5 стандартных доз в день, предпочтительно распределенных в течение дня.

Что касается компонента (b) композиции по настоящему изобретению, то - как уже было описано ранее - этот компонент содержит пантотенол, предпочтительно декспантенол (D-пантотенол), или его физиологически приемлемые сложные эфиры и/или соли.

Таким образом, как было описано ранее, композиция по настоящему изобретению, содержащая цинеол в качестве компонента (b), содержит пантотенол, предпочтительно декспантенол (D-пантотенол), или его физиологически приемлемые сложные эфиры и/или соли. Активное вещество в виде пантотенола в химическом смысле относится к полиолам и амидам, а в физиологическом отношении представляет собой провитамин (т.е. предшественник витамина из группы B), который в организме превращается в пантотеновую кислоту (витамин B5). Пантотеновая кислота, в свою очередь, представляет собой составную часть кофермента А и, следовательно, играет существенную роль в обмене веществ кожи (слизистой оболочки).

Как уже было описано ранее, компонент (b) (т.е. пантотенол, предпочтительно декспантенол, или его физиологически приемлемые сложные эфиры и/или соли) в композиции по настоящему изобретению при ее применении согласно предписанию оказывает не только действие, защищающее слизистую оболочку и способствующее заживлению ран, но также и самостоятельно оказывает препятствующее воспалению или противовоспалительное действие. Следовательно, в случае синергически действующей комбинации с цинеолом, предпочтительно с 1,8-цинеолом, эффективно оказывается противодействие воспалению слизистой оболочки носа, которое всегда встречается при ринитоподобных состояниях. Кроме того, компонент (b) оказывает на слизистую оболочку носа благотворное действие и увлажняет ее, так что таким образом обеспечивается хорошее увлажнение слизистой оболочки носа или противодействие высыханию слизистой оболочки носа и образованию корочек. Благодаря компоненту (b) во взаимодействии с компонентом (а) обеспечивается также улучшенное дыхание через нос.

Следовательно, в синергическом взаимодействии с компонентом (а), в целом, достигается антиринитное действие и, кроме того, эффективно оказывается противодействие симптомам ринитоподобных состояний, особенно при "текущем" насморке (при ринорее) (т.е. композиция или комбинация по настоящему изобретению - как уже было описано ранее - обладает также антиринорейным профилем или потенциалом действия).

По настоящему изобретению предпочтительным является вариант, когда композиция в качестве компонента (b) содержит пантотенол, предпочтительно декспантенол (D-пантотенол), или его физиологически приемлемые сложные эфиры.

По настоящему изобретению особенно предпочтительным является вариант, когда композиция в качестве компонента (b) содержит пантотенол, предпочтительно в виде декспантенола (D-пантотенола).

Количество компонента (b) в содержащей цинеол композиции по настоящему изобретению может изменяться или устанавливаться в широких пределах. Предпочтительно может быть предусмотрено, что композиция по настоящему изобретению будет содержать компонент (b) в расчете на композицию в относительном количестве в интервале от 0,01 до 10 мас.%, в частности от 0,1 до 8 мас.%, преимущественно от 0,5 до 7 мас.%, предпочтительно от 1 до 6,5 мас.%, более предпочтительно от 2 до 6 мас.%, значительно более предпочтительно от 4 до 6 мас.% и еще более предпочтительно от 4,5 до 5,5 мас.%. Однако в зависимости от конкретного случая или в зависимости от применения может быть необходимым отклониться от указанных значений без выхода за пределы патентной охраны настоящего изобретения. Такое отклонение осуществляется по усмотрению специалистов в данной области техники.

В связи с нанесением или введением компонента (b) (т.е. пантотенола или его сложных эфиров и/или солей) по настоящему изобретению предпочтительным является вариант, когда компонент (b) предпочтительно в виде пантотенола, более предпочтительно декспантенола, вводят со стандартной дозой в интервале от 0,01 до 50 мг, в частности в интервале от 0,05 до 25 мг, преимущественно в интервале от 0,1 до 20 мг, предпочтительно в интервале от 0,5 до 10 мг и более предпочтительно в интервале от 1 до 10 мг, или когда компонент (b) предпочтительно в виде пантотенола, более предпочтительно декспантенола адаптирован для введения со стандартной дозой в интервале от 0,01 до 50 мг, в частности в интервале от 0,05 до 25 мг, преимущественно в интервале от 0,1 до 20 мг, предпочтительно в интервале от 0,5 до 10 мг и более предпочтительно в интервале от 1 до 10 мг. Кроме того, в связи с указанными стандартными дозами обычным по настоящему изобретению является вариант, когда вводят от 2 до 10 стандартных доз в день и предпочтительно от 3 до 5 стандартных доз в день, предпочтительно распределенных в течение дня, или когда компонент (b) предпочтительно в виде пантотенола, более предпочтительно декспантенола адаптирован для введения в количестве от 2 до 10 стандартных доз в день и предпочти-

тельно от 3 до 5 стандартных доз в день, предпочтительно распределенных в течение дня.

Для эффективности компонентов (а) и (б) в композиции по настоящему изобретению имеет значение также их количественное соотношение. Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения может быть предусмотрено, что композиция по настоящему изобретению будет содержать компоненты (а) и (б) в количественном отношении компонента (а) к компоненту (б) в интервале от 1:1 до 1:500, в частности от 1:1,25 до 1:100, преимущественно от 1:1,5 до 1:75, предпочтительно от 1:2 до 1:50, более предпочтительно от 1:2,5 до 1:25, значительно более предпочтительно от 1:2,75 до 1:20 и еще более предпочтительно от 1:3 до 1:10. Однако в зависимости от конкретного случая или в зависимости от применения может быть необходимым отклониться от указанных значений без выхода за пределы патентной охраны настоящего изобретения (что осуществляется по усмотрению специалистов в данной области техники).

Что касается компонента (с) композиции по настоящему изобретению, то - как уже было описано ранее - компонент (с) содержит по меньшей мере одно консервирующее и/или дезинфицирующее средство (антисептик), причем консервирующее и/или дезинфицирующее средство (антисептик) включает или содержит комбинацию, в частности смесь, сорбиновой кислоты (гекса-2,4-диеновой кислоты), с одной стороны, и соли сорбиновой кислоты (сорбата), с другой стороны, (комбинацию "сорбиновая кислота/сорбат") или состоит из них.

Консервирующее и/или дезинфицирующее средство (антисептик) в смысле настоящего изобретения представляет в композиции вспомогательное вещество, которое служит для того, чтобы противодействовать микроорганизмам и/или оказывать противомикробное или дезинфицирующее действие. В рамках настоящего изобретения благодаря применению компонента (с) должно осуществляться противодействие (чрезмерному) повреждению композиции по настоящему изобретению микроорганизмами и, таким образом, предотвращаться нежелательная контаминация. Таким образом, улучшается также стабильность получаемой по настоящему изобретению композиции, в частности, в отношении к хранению в течение более длительного промежутка времени. Заявителем неожиданно было найдено, что присутствие консервирующего и/или дезинфицирующего средства (антисептика) поддерживает как противовоспалительное и противобактериальное, так и противовирусное действие цинеола в случае применения композиции по настоящему изобретению при лечении ринитоподобных состояний.

Заявителем совершенно неожиданным образом было найдено, что специальный выбор указанной ранее комбинации "сорбиновая кислота/сорбат" в качестве компонента (с) или в качестве консервирующего и/или дезинфицирующего средства (антисептика) неожиданным образом ведет к тому, что одновременно эффективно стабилизируются как компонент (а), так и компонент (б) в композиции по настоящему изобретению, в частности также в течение более длительного срока хранения, и в равной степени эффективным образом может быть оказано противодействие разложению, в частности окислительному и/или гидролитическому разложению, обоих компонентов (а) и (б). Этот эффект проявился совершенно непредвиденно для специалистов в данной области техники и, следовательно, его никоим образом нельзя было ожидать. Индивидуальные вещества (т.е. сорбиновая кислота, с одной стороны, и сорбат, с другой стороны) оказываются в связи с этим, напротив, заметно менее эффективными; при этом другие консервирующие или дезинфицирующие средства (например, хлорид бензалкония или полигексанид) согласно исследованиям заявителя оказались также заметно менее эффективными.

В случае применяемой по настоящему изобретению сорбиновой кислоты (синонимично обозначаемой также как гексадиеновая кислота или гекса-2,4-диеновая кислота) речь идет о ненасыщенной карбоновой кислоте с двумя двойными связями; ее применяют в качестве консерванта как в виде свободной кислоты под принятым в Европейском Союзе обозначении "Е 200", так и в виде ее солей (сорбатов), причем по настоящему изобретению в качестве сорбиновой кислоты предпочтительно применяют (2Е,4Е)-гекса-2,4-диеновую кислоту. Сорбат калия представляет собой калиевую соль сорбиновой кислоты, которая допущена в Европейском Союзе в качестве пищевой добавки под номером "Е 202". Особенность настоящего изобретения состоит в комбинированном применении сорбиновой кислоты, с одной стороны, и солей сорбиновой кислоты (сорбатов), с другой стороны, в сочетании с особым способом действия в рамках настоящего изобретения.

Количество компонента (с) в композиции по настоящему изобретению может изменяться или устанавливаться в широких пределах. Предпочтительно может быть предусмотрено, что композиция по настоящему изобретению будет содержать компонент (с) (принимаемый в расчет как сумма всех ингредиентов компонента (с)) в расчете на композицию в относительном количестве в интервале от 0,0001 до 5 мас.%, в частности от 0,001 до 4 мас.%, преимущественно от 0,01 до 3 мас.%, предпочтительно от 0,05 до 3 мас.%, более предпочтительно от 0,05 до 2 мас.%, значительно более предпочтительно от 0,05 до 1 мас.%, еще более предпочтительно от 0,08 до 0,8 мас.% и наиболее предпочтительно от 0,1 до 0,5 мас.%. Однако в зависимости от конкретного случая или в зависимости от применения может быть необходимым отклониться от указанных значений без выхода за пределы патентной охраны настоящего изобретения; такое отклонение осуществляется по усмотрению специалистов в данной области техники.

Для эффективности компонента (с) в композиции по настоящему изобретению имеет значение также массовое отношение сорбиновой кислоты к соли сорбиновой кислоты (сорбату). Согласно предпочти-

тельному варианту осуществления настоящего изобретения может быть предусмотрено, что компонент (с) в композиции по настоящему изобретению будет включать или содержать комбинацию сорбиновой кислоты, с одной стороны, и сорбата, с другой стороны, с массовым соотношением "сорбиновая кислота/сорбат" в интервале от 9:1 до 1:9, в частности в интервале от 8:2 до 2:8, предпочтительно в интервале от 7:3 до 3:7, более предпочтительно в интервале от 6:4 до 4:6, значительно более предпочтительно в интервале от 5,5:4,5 до 4,5:5,5 и еще более предпочтительно с массовым соотношением "сорбиновая кислота/сорбат", равным около 1:1. Однако в зависимости от конкретного случая или в зависимости от применения может быть необходимым отклониться от указанных значений без выхода за пределы патентной охраны настоящего изобретения (что осуществляется по усмотрению специалистов в данной области техники).

Что касается одного или нескольких сорбатов (солей сорбиновой кислоты), применяемых в компоненте (с) композиции по настоящему изобретению, то в данном случае можно применять любые соли металлов, если эти соли металлов являются физиологически приемлемыми или физиологически безопасными и совместимыми в случае композиции по настоящему изобретению. Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения может быть предусмотрено, что компонент (с) в композиции по настоящему изобретению будет содержать сорбат (соль сорбиновой кислоты) в виде соли щелочного и/или щелочноземельного металла, преимущественно в виде соли щелочного металла, предпочтительно в виде натриевой и/или калиевой соли и более предпочтительно в виде сорбата калия.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения может быть предусмотрено, что композиция по настоящему изобретению в качестве компонента (d) будет содержать также по меньшей мере один эмульгатор.

Заявителем неожиданно было найдено, что дополнительное введение эмульгирующего компонента (d) ведет к еще большей стабилизации, в частности к долговременной стабилизации или стабилизации при хранении композиции по настоящему изобретению. В частности, эмульгатор обеспечивает возможность того, что как компонент (а), так и компонент (b) в жидкой композиции, в частности в водной среде, стабильно остаются в эмульгированном или растворенном состоянии. При этом особенно хорошие результаты по стабилизации получают при применении указанных далее эмульгаторов, в частности при применении в качестве эмульгирующего компонента (d) касторовых масел (клевцевинных масел), или рицинолевой кислоты, или их соответствующих производных.

Эмульгатор в смысле настоящего изобретения представляет в композиции вспомогательное вещество, которое служит для того, чтобы два вещества или две жидкости, которые не смешиваются друг с другом или смешиваются только в незначительной степени, смешать и стабилизировать в виде тонко диспергированной смеси (т.е. эмульсии). В рамках настоящего изобретения должна, в частности, улучшаться смешиваемость с водными эксципиентами (носителями) композиции по настоящему изобретению или растворимость в них компонента (а), т.е. цинеола, а в случае необходимости также и компонента (b), а образующаяся эмульсия должна стабилизироваться. Таким образом, улучшается не только смешиваемость или эмульгируемость активных веществ в эксципиентах на водной основе и повышается стабильность композиции, получаемой по настоящему изобретению, а также улучшается биодоступность активных веществ, в частности цинеола.

Хотя применение эмульгатора в композиции по настоящему изобретению принципиально требуется лишь в случае необходимости, оно представляет собой по указанным причинам предпочтительный вариант осуществления.

Компонент (d), то есть эмульгатор, принципиально может быть выбран из множества самых разных соединений. Согласно предпочтительному варианту осуществления предусмотрено, что компонент (d), то есть эмульгатор, выбирают из группы, которую составляют (i) (поли)этоксилированные и/или гидрогенизированные в случае необходимости касторовые масла (=клевцевинные масла) и их физиологически приемлемые соли и/или сложные эфиры; (ii) (поли)этоксилированные и/или гидрогенизированные в случае необходимости рицинолевые кислоты и их физиологически приемлемые соли и/или сложные эфиры; а также их смеси и комбинации. Компонент (d), то есть эмульгатор, предпочтительно выбирают из (поли)этоксилированных и/или гидрогенизированных в случае необходимости касторовых масел (=клевцевинных масел) и их физиологически приемлемых солей и/или сложных эфиров. Более предпочтительно компонент (d), то есть эмульгатор, выбирают из глицерилрицинолеата макрогола.

Касторовое масло представляет собой растительное масло, которое получают из семян тропической клещевины (*Ricinus communis*), воска молочая, состоит из различных триглицеридов и в фармацевтике называется также как *Oleum Ricini s. Castoris*, *Oleum Ricini virginale*, клещевинное масло, касторовое масло и т.д. Касторовое масло имеет цвет в гамме от отсутствия цвета до слегка желтого цвета, является прозрачным, вязкотекучим, горючим, обладает легким, но неприятным вкусом и действует сильно ослабляющим образом. Запах является слабым, но характерным. Масло с плотностью от 0,922 до 0,938 г·см⁻³ представляет собой одно из масел с наиболее высокой плотностью. Касторовое масло является заметно полярным и отличается от других масел хорошей растворимостью в этаноле, но низкой смешиваемостью с алифатическими углеводородами. В общем случае касторовое масло состоит, в частности, из триглицерида рицинолевой кислоты, называемого также тририцинолеином, в количестве от 80 до 85

мас.% и, наряду с этим, также из других глицеридов разных жирных кислот C_{18} , а также из множества летучих соединений. Данные по составу изменяются в зависимости от происхождения и литературного источника. Доля эфиров глицерина с жирными кислотами приходится приблизительно в количестве от 77 до 83 мас.% на рицинолеву кислоту, от 3 до 5 мас.% на линолеву кислоту, от 4 до 9 мас.% на олеиновую кислоту, от 1 до 2 мас.% на пальмитиновую кислоту, от 1 до 3 мас.% на стеариновую кислоту, а также на небольшие количества вакценовой, альфа-линоленовой, арахидиновой и эйкозеновой кислот. Доля свободных жирных кислот составляет приблизительно от 0,75 до 3,0 мас.%, а содержание воды составляет от 0,25 до 0,5 мас.%, в то время как оставшиеся примеси в зависимости от качества содержатся в количестве от 0,01 до 0,2 мас.%.

Рицинолевая кислота (синонимично обозначаемая также как 9Z,12R-12-гидрокси-9-октадеценвая кислота) представляет собой ненасыщенную линейную омега-9-жирную кислоту с брутто-формулой $C_{18}H_{34}O_2$, которая при комнатной температуре находится в виде маслянистой, желтой, нерастворимой в воде жидкости; рицинолевая кислота представляет собой единственную природную жирную кислоту, которая имеет гидроксигруппу и имеется в распоряжении в наиболее крупных коммерческих количествах. Получение осуществляют гидролизом касторового масла, вещество которого в количестве от 85 до 92% находится в виде триглицеридов. Рицинолевая кислота является ответственной за действие касторового масла.

Глицерилрицинолеат макрогола (см. "Ph. Eur. [Pharmacopoea Europaea], 8. Ausgabe, Grundwerk 2014, Seiten 3951/3952") содержит в основном глицерилрицинолеат, этоксилированный этиленоксидом в количестве от 30 до 50 молекул (номинальное значение), и малые количества рицинолеата макрогола и свободных гликолей. Глицерилрицинолеат макрогола образуется при взаимодействии касторового масла с этиленоксидом.

Глицерилрицинолеат макрогола поставляется в продажу, например, компанией "BASF SE" (например, как "Kolliphor™ EL" или "Cremphor™ EL").

Количество компонента (d), то есть эмульгатора, в содержащей цинеол композиции по настоящему изобретению может изменяться или устанавливаться в широких пределах.

Предпочтительно может быть предусмотрено, что композиция по настоящему изобретению будет содержать компонент (d) и/или эмульгатор в расчете на композицию в относительном количестве в интервале от 0,0001 до 10 мас.%, в частности от 0,001 до 8 мас.%, преимущественно от 0,005 до 6 мас.%, предпочтительно от 0,01 до 4 мас.%, более предпочтительно от 0,05 до 3,5 мас.%, значительно более предпочтительно от 0,1 до 3 мас.%, еще более предпочтительно от 0,2 до 2,5 мас.% и наиболее предпочтительно 0,5 до 2 мас.%. Однако в зависимости от конкретного случая или в зависимости от применения может быть необходимым отклониться от указанных значений без выхода за пределы патентной охраны настоящего изобретения. Такое отклонение осуществляется по усмотрению специалистов в данной области техники.

При этом может быть предусмотрено, что композиция по настоящему изобретению в качестве компонента (e) будет содержать также по меньшей мере одну химическую буферную систему предпочтительно в виде одной или нескольких солей, обладающих буферными свойствами.

Касательно терминов "химический буферный раствор" или "химическая буферная система" можно, в частности, сослаться на издание "RÖMPP Lexikon Chemie, 10. Auflage, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart/New York, Band 5, 1998", с. 3618, 3619, ключевое слово "Puffer" (буферный раствор), а также на указанные там литературные источники.

Химическая буферная система предпочтительно в виде одной или нескольких солей, обладающих буферными свойствами, в рамках настоящего изобретения предпочтительно служит для стабилизации композиции по настоящему изобретению. В частности, установление постоянного значения pH посредством буферной системы неожиданно ведет к тому, что нежелательному разложению активных веществ, в частности компонентов (a) и (b), при хранении даже в течение более длительного промежутка времени эффективно оказывается противодействие. Таким образом улучшается стойкость при хранении композиции по настоящему изобретению.

Количество компонента (e), то есть химической буферной системы, в содержащей цинеол композиции по настоящему изобретению может изменяться или устанавливаться в широких пределах. По настоящему изобретению предпочтительным является вариант, когда композиция по настоящему изобретению содержит компонент (e), то есть химическую буферную систему, принимаемую в расчете на композицию как сумма всех ингредиентов химической буферной системы, в относительном количестве в интервале от 0,001 до 4 мас.%, в частности от 0,01 до 3 мас.%, преимущественно от 0,05 до 2 мас.%, предпочтительно от 0,1 до 1,5 мас.% и более предпочтительно от 0,2 до 1 мас.%.

В рамках настоящего изобретения компонент (e), то есть химическая буферная система, предпочтительно служит для установки и/или поддержания постоянства значения pH композиции по настоящему изобретению. Как было описано ранее, это ведет к тому, что нежелательному разложению активных веществ, в частности компонентов (a) и (b), при хранении даже в течение более длительного промежутка времени эффективно оказывается противодействие и таким образом улучшается стойкость при хранении композиции по настоящему изобретению.

В предпочтительном варианте настоящего изобретения может быть предусмотрено, что компонент (е), то есть химическая буферная система, будет представлять собой буферную систему "дигидрофосфат/моногидрофосфат" (иногда синонимично обозначаемую также как "буферный раствор (система) $\text{H}_2\text{PO}_4^-/\text{HPO}_4^{2-}$ " или "фосфатный буферный раствор (система)"), предпочтительно буферную систему "дигидрофосфат щелочного металла/моногидрофосфат щелочного металла" предпочтительно с молярным соотношением "дигидрофосфат/моногидрофосфат" со значением, превышающим 5:1 и находящимся предпочтительно в интервале от 5:1 до 110:1, более предпочтительно в интервале от 6:1 до 105:1, значительно более предпочтительно в интервале от 7:1 до 200:1, еще более предпочтительно в интервале от 7:1 до 100:1, значительно более предпочтительно в интервале от 7:1 до 75:1 и еще более предпочтительно в интервале от 7:1 до 50:1 и/или предпочтительно с массовым соотношением "дигидрофосфат/моногидрофосфат" со значением, превышающим 5:1 и предпочтительно находящимся в интервале от 5:1 до 200:1, преимущественно в интервале от 6:1 до 150:1, предпочтительно в интервале от 7:1 до 100:1 и более предпочтительно в интервале от 10:1 до 50:1. При применении этой специальной буферной системы, в частности при одновременном соблюдении указанных ранее массовых и/или молярных соотношений, нежелательному разложению активных веществ, в частности компонентов (а) и (б), при хранении даже в течение более длительного промежутка времени в особенной мере оказывается противодействие и в особенной мере улучшается стойкость при хранении композиции по настоящему изобретению.

Значение pH композиции по настоящему изобретению принципиально может изменяться в широких пределах. При этом по настоящему изобретению предпочтительным является вариант, когда значение pH композиции по настоящему изобретению находится в интервале от 4,5 до 8,0, в частности в интервале от 5,0 до 6,5, преимущественно в интервале от 5,0 до 6,2, предпочтительно в интервале от 5,0 до 6,0, еще более предпочтительно в интервале от 5,1 до 6,0, значительно более предпочтительно в интервале от 5,2 до 5,9 и наиболее предпочтительно в интервале от 5,3 до 5,9 или когда значение pH композиции по настоящему изобретению удерживают и/или поддерживают постоянным (предпочтительно посредством по меньшей мере одной химической буферной системы, в частности указанной ранее) в интервале от 4,5 до 8,0, в частности в интервале от 5,0 до 6,5, преимущественно в интервале от 5,0 до 6,2, предпочтительно в интервале от 5,0 до 6,0, еще более предпочтительно в интервале от 5,1 до 6,0, значительно более предпочтительно в интервале от 5,2 до 5,9 и наиболее предпочтительно в интервале от 5,3 до 5,9. При соблюдении указанных ранее интервалов значений pH нежелательному разложению активных веществ, в частности компонентов (а) и (б), при хранении даже в течение более длительного промежутка времени в особенной мере оказывается противодействие и в особенной мере улучшается стойкость при хранении композиции по настоящему изобретению.

В рамках настоящего изобретения определение значения pH может осуществляться специалистами в данной области техники известными, по существу, способами. В частности, определение значения pH может осуществляться способом согласно "Ph. Eur. [Pharmacopoea Europaea] 7. Ausgabe, Grundwerk 2011, Abschnitt 2.2.3".

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения может быть предусмотрено, что композиция по настоящему изобретению в качестве компонента (f) будет содержать также по меньшей мере одно другое консервирующее и/или дезинфицирующее средство (антисептик).

Количество компонента (f), то есть другого консервирующего и/или дезинфицирующего средства (антисептика), в содержащей цинеол композиции по настоящему изобретению может изменяться или устанавливаться в широких пределах. Предпочтительно может быть предусмотрено, что композиция по настоящему изобретению будет содержать компонент (f), то есть другое консервирующее и/или дезинфицирующее средство (антисептик), в расчете на композицию в относительном количестве в интервале от 0,001 до 10 мас.%, в частности от 0,005 до 5 мас.%, преимущественно от 0,01 до 2 мас.%, предпочтительно от 0,01 до 1 мас.%, более предпочтительно от 0,01 до 0,5 мас.% и еще более предпочтительно от 0,02 до 0,1 мас.%. Однако в зависимости от конкретного случая или в зависимости от применения может быть необходимым отклониться от указанных значений без выхода за пределы патентной охраны настоящего изобретения. Такое отклонение осуществляется по усмотрению специалистов в данной области техники.

Компонент (f), то есть другое консервирующее и/или дезинфицирующее средство (антисептик), принципиально может быть выбран из множества самых разных соединений. Согласно предпочтительному варианту осуществления может быть предусмотрено, что компонент (f), то есть другое консервирующее и/или дезинфицирующее средство (антисептик), выбирают из группы, которую составляют (i) хлориды алкилбензилдиметиламмония, предпочтительно хлориды C_8 - C_{18} -алкилбензилдиметиламмония, и смеси различных хлоридов алкилбензилдиметиламмония, предпочтительно хлорид бензалкония; (ii) полигексанид; (iii) хлоргексидин; (iv) эфиры парагидроксibenзойной кислоты и смеси различных эфиров парагидроксibenзойной кислоты, предпочтительно сложные эфиры Nira; а также комбинации двух или нескольких указанных соединений предпочтительно из группы, которую составляют (i) хлориды алкилбензилдиметиламмония, предпочтительно хлориды C_8 - C_{18} -алкилбензилдиметиламмония, и смеси различных хлоридов алкилбензилдиметиламмония, предпочтительно хлорид бензалкония; (ii) полигексанид; а также комбинации двух или нескольких указанных соединений. В более предпочтительном вари-

анте компонент (f), то есть другое консервирующее и/или дезинфицирующее средство (антисептик), выбирают из группы, которую составляют хлорид бензалкония, полигексанид, а также их комбинации. По настоящему изобретению в качестве компонента (f) наиболее предпочтительным является хлорид бензалкония (т.е. смесь хлоридов алкилбензилдиметиламмония, алкильные части которых представляют собой цепочки C₈-C₁₈).

Также может быть предусмотрено, что композиция по настоящему изобретению в качестве компонента (g) будет содержать также по меньшей мере один загуститель.

Загуститель в смысле настоящего изобретения представляет в композиции вспомогательное вещество, которое служат для того, чтобы повышать вязкость композиции по настоящему изобретению (т.е. делать композицию вязкотекучей или менее текучей). В рамках настоящего изобретения благодаря применению компонента (g) должен достигаться эффект, состоящий в том, что композиция по настоящему изобретению при ее интраназальном применении будет прилипать к слизистой оболочке носа на более длительное время и таким образом будет продлеваться время действия. В частности, таким образом улучшается так называемая биоадгезия. Таким образом, можно целенаправленно регулировать также высвобождение активного вещества. Вследствие адгезивного воздействия на слизистую оболочку, улучшенного благодаря присутствию загустителя, может быть достигнуто более длительное время пребывания по месту действия и улучшено увлажнение слизистой оболочки носа.

Количество компонента (g), то есть загустителя, в содержащей цинеол композиции по настоящему изобретению может изменяться или устанавливаться в широких пределах.

Предпочтительно может быть предусмотрено, что композиция по настоящему изобретению будет содержать компонент (g), то есть загуститель, в расчете на композицию в относительном количестве в интервале от 0,0001 до 10 мас.%, в частности от 0,001 до 8 мас.%, преимущественно от 0,005 до 5 мас.%, предпочтительно от 0,01 до 3 мас.%, более предпочтительно от 0,05 до 2 мас.% и еще более предпочтительно от 0,1 до 1 мас.%. Однако в зависимости от конкретного случая или в зависимости от применения может быть необходимым отклониться от указанных значений без выхода за пределы патентной охраны настоящего изобретения. Такое отклонение осуществляется по усмотрению специалистов в данной области техники.

Компонент (g), то есть загуститель, принципиально может быть выбран из множества самых разных соединений. Согласно предпочтительному варианту осуществления может быть предусмотрено, что компонент (g), то есть загуститель, выбирают из группы, которую составляют (i) предпочтительно кислые глюкозаминогликаны или их физиологически приемлемые соли или производные, предпочтительно гиалуроновые кислоты или их физиологически приемлемые соли (гиалуронаты); (ii) полисахариды и гидроколлоиды, предпочтительно каррагены (каррагинаны); (iii) целлюлозы и производные соединения целлюлозы, предпочтительно сложные и простые эфиры целлюлозы; (iv) альгиновые кислоты и их соли (альгинаты); (v) поли(мет)акриловые кислоты и поли(мет)акрилаты; (vi) полиалкиленгликоли, предпочтительно полиэтиленгликоли; (vii) ксантаны; а также комбинации двух или нескольких указанных соединений.

В более предпочтительном варианте компонент (g), то есть загуститель, выбирают из группы, которую составляют гиалуроновые кислоты или их физиологически приемлемые соли (гиалуронаты), каррагены (каррагинаны), а также их комбинации.

В случае, когда в качестве компонента (g), то есть в качестве загустителя, применяют целлюлозу или производное соединения целлюлозы, предпочтительно применяют гидроксипропилметилцеллюлозу (синонимично обозначаемую также как "НРМС", "гипромеллоза" и т.п.) или ее производные (предпочтительно простые и/или сложные эфиры).

Гидроксипропилметилцеллюлоза (НРМС) представляет собой смесь различных частично алкилзамещенных целлюлоз. Она коммерчески доступна с различными степенями полимеризации и различными степенями замещения.

Также может быть предусмотрено, что композиция по настоящему изобретению в качестве компонента (h) будет содержать также по меньшей мере один эктоин или производное эктоина, предпочтительно гидроксиэктоин, в частности, в относительном количестве в интервале от 0,0001 до 10 мас.%, преимущественно от 0,001 до 5 мас.% и предпочтительно от 0,01 до 2 мас.% в расчете на композицию.

Также может быть предусмотрено, что композиция по настоящему изобретению в качестве компонента (j) будет содержать также по меньшей мере один альфа-симпатомиметик, предпочтительно основанный на имидазолине, или его физиологически приемлемые соли; в частности, это относится к случаю, когда дополнительно в особой степени требуется противоотечное или устраняющее набухлость действие композиции по настоящему изобретению (даже когда присутствие альфа-симпатомиметика для получения терапевтического эффекта композиции по настоящему изобретению принципиально не требуется). В этом варианте осуществления альфа-симпатомиметик, предпочтительно основанный на имидазолине, предпочтительно может быть выбран из ксилометазолина или оксиметазолина, предпочтительно в форме их физиологически приемлемых солей, более предпочтительно в форме их гидрохлоридных солей, и более предпочтительно из гидрохлорида ксилометазолина. В этом варианте осуществления композиция по настоящему изобретению может содержать альфа-симпатомиметик, предпочтительно основанный на

имидазолине, в расчете на композицию в относительном количестве в интервале от 0,001 до 2 мас.%, в частности от 0,005 до 1,5 мас.%, преимущественно от 0,01 до 1,2 мас.%, предпочтительно от 0,02 до 1,0 мас.%, более предпочтительно от 0,03 до 0,5 мас.% и наиболее предпочтительно от 0,04 до 0,2 мас.%.

Кроме того, может быть предусмотрено, что композиция по настоящему изобретению будет содержать также хлорид натрия предпочтительно в относительном количестве в интервале от 0,001 до 5 мас.%, преимущественно от 0,01 до 2 мас.% и предпочтительно от 0,1 до 1 мас.% в расчете на композицию. В частности, это может относиться к случаю, когда требуется дополнительное увлажнение слизистой оболочки носа.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящее изобретение относится к содержащей цинеол композиции, предпочтительно к фармацевтической композиции, которая является предпочтительно приемлемой для топического, в частности для назального и предпочтительно для интраназального применения, предпочтительно для лечения ринитоподобных состояний, в частности аналогично описанной ранее композиции по настоящему изобретению; причем композиция в комбинации и в соответствующих эффективных, предпочтительно в фармацевтически эффективных количествах содержит:

(a) цинеол, предпочтительно 1,8-цинеол, предпочтительно в относительном количестве в интервале от 0,001 до 10 мас.%, в частности от 0,002 до 5 мас.%, преимущественно от 0,01 до 3 мас.%, предпочтительно от 0,05 до 3 мас.%, более предпочтительно от 0,1 до 2,5 мас.%, значительно более предпочтительно от 0,2 до 2 мас.%, еще более предпочтительно от 0,5 до 1,8 мас.% и наиболее предпочтительно от 0,7 до 1,5 мас.%;

(b) пантотенол, предпочтительно декспантенол (D-пантотенол), или его физиологически приемлемые сложные эфиры и/или соли предпочтительно в относительном количестве в интервале от 0,01 до 10 мас.%, в частности от 0,1 до 8 мас.%, преимущественно от 0,5 до 7 мас.%, предпочтительно от 1 до 6,5 мас.%, более предпочтительно от 2 до 6 мас.%, значительно более предпочтительно от 4 до 6 мас.% и еще более предпочтительно от 4,5 до 5,5 мас.%;

(c) по меньшей мере одно консервирующее и/или дезинфицирующее средство (антисептик), причем консервирующее и/или дезинфицирующее средство (антисептик) содержит комбинацию, в частности смесь, сорбиновой кислоты (гекса-2,4-диеновой кислоты), с одной стороны, и соли сорбиновой кислоты (сорбата), с другой стороны, (комбинацию "сорбиновая кислота/сорбат") или состоит из них предпочтительно в относительном количестве в интервале от 0,0001 до 5 мас.%, в частности от 0,001 до 4 мас.%, преимущественно от 0,01 до 3 мас.%, предпочтительно от 0,05 до 3 мас.%, более предпочтительно от 0,05 до 2 мас.%, значительно более предпочтительно от 0,05 до 1 мас.%, еще более предпочтительно от 0,08 до 0,8 мас.% и наиболее предпочтительно от 0,1 до 0,5 мас.%;

(d) в случае необходимости по меньшей мере один эмульгатор предпочтительно в относительном количестве в интервале от 0,0001 до 10 мас.%, в частности от 0,001 до 8 мас.%, преимущественно от 0,005 до 6 мас.%, предпочтительно от 0,01 до 4 мас.%, более предпочтительно от 0,05 до 3,5 мас.%, значительно более предпочтительно от 0,1 до 3 мас.%, еще более предпочтительно от 0,2 до 2,5 мас.% и наиболее предпочтительно от 0,5 до 2 мас.%;

(e) в случае необходимости по меньшей мере одну химическую буферную систему, предпочтительно образованную в виде одной или нескольких солей, обладающих буферными свойствами, и принимаемую в расчет как сумма всех ингредиентов химической буферной системы, предпочтительно в относительном количестве в интервале от 0,001 до 4 мас.%, в частности от 0,01 до 3 мас.%, преимущественно от 0,05 до 2 мас.%, предпочтительно от 0,1 до 1,5 мас.% и более предпочтительно от 0,2 до 1 мас.%;

(f) в случае необходимости по меньшей мере одно другое консервирующее и/или дезинфицирующее средство (антисептик) предпочтительно в относительном количестве в интервале от 0,001 до 10 мас.%, в частности от 0,005 до 5 мас.%, преимущественно от 0,01 до 2 мас.%, предпочтительно от 0,01 до 1 мас.%, более предпочтительно от 0,01 до 0,5 мас.% и еще более предпочтительно от 0,02 до 0,1 мас.%;

(g) в случае необходимости по меньшей мере один загуститель предпочтительно в относительном количестве в интервале от 0,0001 до 10 мас.%, в частности от 0,001 до 8 мас.%, преимущественно от 0,005 до 5 мас.%, предпочтительно от 0,01 до 3 мас.%, более предпочтительно от 0,05 до 2 мас.% и еще более предпочтительно от 0,1 до 1 мас.%;

(h) в случае необходимости по меньшей мере один эктоин или производное эктоина, предпочтительно гидроксiekтоин, предпочтительно в относительном количестве в интервале от 0,0001 до 10 мас.%, преимущественно от 0,001 до 5 мас.% и предпочтительно от 0,01 до 2 мас.%;

(i) в случае необходимости по меньшей мере один альфа-симпатомиметик, предпочтительно основанный на имидазолине, или его физиологически приемлемые соли предпочтительно в относительном количестве в интервале от 0,001 до 2 мас.%, в частности от 0,005 до 1,5 мас.%, преимущественно от 0,01 до 1,2 мас.%, предпочтительно от 0,02 до 1,0 мас.%, более предпочтительно от 0,03 до 0,5 мас.% и наиболее предпочтительно 0,04 до 0,2 мас.%;

(j) хлорид натрия предпочтительно в относительном количестве в интервале от 0,001 до 5 мас.%, преимущественно от 0,01 до 2 мас.% и предпочтительно от 0,1 до 1 мас.%; причем все указанные относительные количественные данные приведены в расчете на композицию.

Согласно другому предпочтительному варианту осуществления настоящее изобретение относится к содержащей цинеол композиции, предпочтительно к фармацевтической композиции, которая является предпочтительно приемлемой для топического, в частности для назального и предпочтительно для интраназального, применения, предпочтительно для лечения ринитоподобных состояний, в частности аналогично описанной ранее композиции по настоящему изобретению; причем композиция в комбинации и в соответствующих эффективных, предпочтительно в фармацевтически эффективных количествах содержит:

(a) цинеол, предпочтительно 1,8-цинеол, предпочтительно в относительном количестве в интервале от 0,001 до 10 мас.%, в частности от 0,002 до 5 мас.%, преимущественно от 0,01 до 3 мас.%, предпочтительно от 0,05 до 3 мас.%, более предпочтительно от 0,1 до 2,5 мас.%, значительно более предпочтительно от 0,2 до 2 мас.%, еще более предпочтительно от 0,5 до 1,8 мас.% и наиболее предпочтительно от 0,7 до 1,5 мас.%;

(b) пантотенол, предпочтительно декспантенол (D-пантотенол), или его физиологически приемлемые сложные эфиры и/или соли предпочтительно в относительном количестве в интервале от 0,01 до 10 мас.%, в частности от 0,1 до 8 мас.%, преимущественно от 0,5 до 7 мас.%, предпочтительно от 1 до 6,5 мас.%, более предпочтительно от 2 до 6 мас.%, значительно более предпочтительно от 4 до 6 мас.% и еще более предпочтительно от 4,5 до 5,5 мас.%;

(c) по меньшей мере одно консервирующее и/или дезинфицирующее средство (антисептик), причем консервирующее и/или дезинфицирующее средство (антисептик) содержит комбинацию, в частности смесь, сорбиновой кислоты (гекса-2,4-диеновой кислоты), с одной стороны, и соли сорбиновой кислоты (сорбата), с другой стороны, (комбинацию "сорбиновая кислота/сорбат") или состоит из них предпочтительно в относительном количестве в интервале от 0,0001 до 5 мас.%, в частности от 0,001 до 4 мас.%, преимущественно от 0,01 до 3 мас.%, предпочтительно от 0,05 до 3 мас.%, более предпочтительно от 0,05 до 2 мас.%, значительно более предпочтительно от 0,05 до 1 мас.%, еще более предпочтительно от 0,08 до 0,8 мас.% и наиболее предпочтительно от 0,1 до 0,5 мас.%;

(d) в случае необходимости по меньшей мере один эмульгатор предпочтительно в относительном количестве в интервале от 0,0001 до 10 мас.%, в частности от 0,001 до 8 мас.%, преимущественно от 0,005 до 6 мас.%, предпочтительно от 0,01 до 4 мас.%, более предпочтительно от 0,05 до 3,5 мас.%, значительно более предпочтительно от 0,1 до 3 мас.%, еще более предпочтительно от 0,2 до 2,5 мас.% и наиболее предпочтительно от 0,5 до 2 мас.%;

(e) в случае необходимости по меньшей мере одну химическую буферную систему, предпочтительно образованную в виде одной или нескольких солей, обладающих буферирующими свойствами, и принимаемую в расчет как сумма всех ингредиентов химической буферной системы, предпочтительно в относительном количестве в интервале от 0,001 до 4 мас.%, в частности от 0,01 до 3 мас.%, преимущественно от 0,05 до 2 мас.%, предпочтительно от 0,1 до 1,5 мас.% и более предпочтительно от 0,2 до 1 мас.%; причем все указанные относительные количественные данные приведены в расчете на композицию.

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления настоящее изобретение относится к содержащей цинеол композиции, предпочтительно к фармацевтической композиции, которая является предпочтительно приемлемой для топического, в частности для назального и предпочтительно для интраназального, применения, предпочтительно для лечения ринитоподобных состояний, в частности аналогично описанной ранее композиции по настоящему изобретению; причем композиция в комбинации и в соответствующих эффективных, предпочтительно в фармацевтически эффективных количествах содержит:

(a) 1,8-цинеол в относительном количестве в интервале от 0,2 до 2 мас.%;

(b) декспантенол (D-пантотенол) в относительном количестве в интервале от 2 до 6 мас.%;

(c) по меньшей мере одно консервирующее и/или дезинфицирующее средство (антисептик) в относительном количестве в интервале от 0,05 до 1 мас.%, причем консервирующее и/или дезинфицирующее средство (антисептик) содержит комбинацию, в частности смесь, сорбиновой кислоты (гекса-2,4-диеновой кислоты), с одной стороны, и соли сорбиновой кислоты (сорбата), с другой стороны, (комбинацию "сорбиновая кислота/сорбат") или состоит из них с массовым соотношением "сорбиновая кислота/сорбат" в интервале от 6:4 до 4:6;

(d) по меньшей мере один эмульгатор в относительном количестве в интервале от 0,1 до 3 мас.%, причем эмульгатор выбирают из группы, которую составляют (i) (поли)этоксилированные и/или гидрогенизированные в случае необходимости касторовые масла (клетцевинные масла) и их физиологически приемлемые соли и/или сложные эфиры; (ii) (поли)этоксилированные и/или гидрогенизированные в случае необходимости рицинолевые кислоты и их физиологически приемлемые соли и/или сложные эфиры; а также их смеси и комбинации, предпочтительно (поли)этоксилированные и/или гидрогенизированные в случае необходимости касторовые масла (клетцевинные масла) и их физиологически приемлемые соли и/или сложные эфиры, более предпочтительно глицерилрицинолеат макрогола;

(e) по меньшей мере одну химическую буферную систему, предпочтительно образованную в виде одной или нескольких солей, обладающих буферирующими свойствами, и принимаемую в расчет как

сумма всех ингредиентов химической буферной системы, в относительном количестве в интервале от 0,001 до 4 мас.%, причем химическая буферная система представляет собой буферную систему "дигидрофосфат/моногидрофосфат"; причем все указанные относительные количественные данные приведены в расчете на композицию.

Содержащая цинеол композиция по настоящему изобретению принципиально может находиться в самых разных формах исполнения и/или может быть выполнена в самых разных формах композиций.

В общем случае композиция по настоящему изобретению может представлять собой водную композицию. Композиция по настоящему изобретению предпочтительно может иметь в основе воду или может быть приготовлена на воде предпочтительно в виде водного раствора или водного солюбилизата. Таким образом обеспечивается хорошая физиологическая совместимость и хорошая приемлемость для применения.

Согласно предпочтительному варианту осуществления содержащая цинеол композиция по настоящему изобретению может представлять собой водную систему, преимущественно однофазную водную систему и предпочтительно водный раствор или водный солюбилизат. В общем случае композиция по настоящему изобретению содержит эксципиент или носитель на водной основе. Композиция по настоящему изобретению предпочтительно представляет собой прозрачный бесцветный водный раствор. Это обеспечивает, с одной стороны, хорошую физиологическую переносимость и также хорошую приемлемость для применения, а с другой стороны, хорошую стабильность, предпочтительно стабильность при хранении, в том числе также в течение длительных промежутков времени.

В рамках настоящего изобретения анализ внешнего вида композиции по настоящему изобретению может осуществляться специалистами в данной области техники известными, по существу, способами. В частности, анализ внешнего вида композиции по настоящему изобретению может осуществляться способом согласно "Ph. Eur. [Pharmacopoea Europaea] 7. Ausgabe, Grundwerk 2011, Abschnitte 2.2.1 und 2.2.2".

Осмоляльность содержащей цинеол композиции по настоящему изобретению также может изменяться в широких пределах. Для обеспечения хорошей физиологической совместимости при одновременной хорошей приемлемости для применения эффективным оказался вариант, когда осмоляльность композиции по настоящему изобретению находится в интервале от 300 до 600 мосм/кг, в частности в интервале от 310 до 550 мосм/кг, преимущественно в интервале от 300 до 525 мосм/кг, предпочтительно в интервале от 325 до 510 мосм/кг и более предпочтительно в интервале от 350 до 500 мосм/кг. Однако в зависимости от конкретного случая или в зависимости от применения может быть необходимым отклониться от указанных значений без выхода за пределы патентной охраны настоящего изобретения; такое отклонение осуществляется специалистами, работающими в данной области техники, по собственному усмотрению.

В рамках настоящего изобретения определение осмоляльности композиции по настоящему изобретению может осуществляться специалистами в данной области техники известными, по существу, способами. В частности, определение осмоляльности композиции по настоящему изобретению может осуществляться способом согласно "Ph. Eur. [Pharmacopoea Europaea] 7. Ausgabe, Grundwerk 2011, Abschnitt 2.2.35, Kap. 5.3.9".

Плотность содержащей цинеол композиции по настоящему изобретению также может изменяться в широких пределах. Предпочтительно может быть предусмотрено, что содержащая цинеол композиция по настоящему изобретению при температуре 20°C и при давлении 1013,25 гПа (при атмосферном давлении) будет иметь относительную плотность по сравнению с чистой водой в интервале от 1,001 до 1,2, преимущественно в интервале от 1,005 до 1,15 и предпочтительно в интервале от 1,005 до 1,105. Однако в зависимости от конкретного случая или в зависимости от применения может быть необходимым отклониться от указанных значений без выхода за пределы патентной охраны настоящего изобретения.

В рамках настоящего изобретения определение относительной плотности композиции по настоящему изобретению может осуществляться специалистами в данной области техники известными по существу способами. В частности, определение относительной плотности композиции по настоящему изобретению может осуществляться способом согласно "Ph. Eur. [Pharmacopoea Europaea] 7. Ausgabe, Grundwerk 2011, Abschnitt 2.2.5".

В зависимости от применения значение вязкости содержащей цинеол композиции по настоящему изобретению также может быть установлено или выбрано в широких пределах.

Согласно предпочтительному варианту осуществления, по которому в композиции по настоящему изобретению отсутствует загуститель (т.е. когда композиция по настоящему изобретению составлена без загустителя или не содержит загуститель), динамическая вязкость композиции по настоящему изобретению при температуре 20°C может находиться в интервале от 1,001 до 2 мПа·с, преимущественно от 1,01 до 1,9 мПа·с, предпочтительно от 1,05 до 1,8 мПа·с и более предпочтительно от 1,1 до 1,5 мПа·с (причем определение динамической вязкости предпочтительно может осуществляться способом согласно "Ph. Eur. [Pharmacopoea Europaea] 7. Ausgabe, Grundwerk 2011, Abschnitt 2.2.9" капиллярным вискозиметром (предпочтительно вискозиметром Уббелоде)). Такой вариант осуществления является более предпочтительным тогда, когда на первом плане стоит хорошая приемлемость композиции для нанесения распылением.

Согласно другому альтернативному предпочтительному варианту осуществления, по которому в композиции по настоящему изобретению присутствует загуститель (т.е. когда композиция по настоящему изобретению составлена с загустителем или содержит загуститель), динамическая вязкость композиции по настоящему изобретению при температуре 20°C может составлять по меньшей мере 1,5 мПа·с и находиться преимущественно в интервале от 1,5 до 10⁵ мПа·с, предпочтительно от 1,6 до 10⁴ мПа·с, более предпочтительно от 1,7 до 10³ мПа·с и еще более предпочтительно от 2 до 100 мПа·с (причем определение динамической вязкости предпочтительно может осуществляться способом согласно "Ph. Eur. [Pharmacopoea Europaea] 7. Ausgabe, Grundwerk 2011, Abschnitt 2.2.9" капиллярным вискозиметром (предпочтительно вискозиметром Уббелоде)). Такой вариант осуществления является более предпочтительным тогда, когда на первом плане стоит более длительное время действия и/или улучшенная биоадгезия композиции.

Показатель преломления содержащей цинеол композиции по настоящему изобретению также может изменяться в широких пределах. Предпочтительно может быть предусмотрено, что содержащая цинеол композиция по настоящему изобретению при температуре 20°C и при давлении 1013,25 гПа (при атмосферном давлении) будет иметь показатель преломления в интервале от 1,10 до 1,50, преимущественно в интервале от 1,20 до 1,40 и предпочтительно в интервале от 1,25 до 1,39. Однако в зависимости от конкретного случая или в зависимости от применения может быть необходимым отклониться от указанных значений без выхода за пределы патентной охраны настоящего изобретения.

В рамках настоящего изобретения определение показателя преломления композиции по настоящему изобретению может осуществляться специалистами в данной области техники известными, по существу, способами. В частности, определение показателя преломления композиции по настоящему изобретению может осуществляться способом согласно "Ph. Eur. [Pharmacopoea Europaea] 7. Ausgabe, Grundwerk 2011, Abschnitt 2.2.6".

Как уже было описано ранее, содержащая цинеол композиция по настоящему изобретению обладает хорошей стабильностью, предпочтительно стабильностью при хранении и долговременной стабильностью. Согласно предпочтительному варианту осуществления композиция является стабильной и предпочтительно стабильной при хранении при температуре в интервале от 10 до 40°C и предпочтительно в интервале от 20 до 30°C, при давлении 1013,25 гПа (при атмосферном давлении) и при относительной влажности воздуха в интервале от 50 до 90% и предпочтительно в интервале от 50 до 75% по меньшей мере в течение 6 месяцев, в частности по меньшей мере в течение 12 месяцев, преимущественно по меньшей мере в течение 24 месяцев и предпочтительно по меньшей мере в течение 36 месяцев.

При этом по настоящему изобретению может быть предусмотрено, что содержащая цинеол композиция по настоящему изобретению будет содержать по меньшей мере один другой ингредиент, предпочтительно вспомогательное вещество и/или добавку. Другой ингредиент, предпочтительно вспомогательное вещество и/или добавка, может быть предпочтительно выбран из группы, которую составляют вспомогательные вещества, улучшающие переработку, стабилизаторы, эмульгаторы, антиоксиданты, влагоудерживающие средства, загустители, антисептические средства, красители, ароматизаторы, природные душистые вещества, отдушки, наполнители, связующие вещества, смачиватели, витамины, олигоэлементы, минеральные вещества, микроэлементы и/или эфирные масла, а также их комбинации (т.е. комбинации двух или нескольких указанных ингредиентов).

Как было описано ранее, содержащая цинеол композиция по настоящему изобретению обладает широким профилем применения. Настоящее изобретение предпочтительно относится к описанной ранее содержащей цинеол композиции для применения при профилактике и/или топическом лечении ринитоподобных состояний и предпочтительно Rhinitis acuta или Rhinitis allergica.

Настоящее изобретение согласно второму аспекту относится также к устройству для применения, которое вмещает описанную ранее содержащую цинеол композицию по настоящему изобретению, причем устройство по настоящему изобретению является предпочтительно приемлемым для топического, в частности для назального и предпочтительно для интраназального, применения и выполнено предпочтительно в форме сосуда с устройством для формирования капель или распыления.

По настоящему изобретению устройство для применения предпочтительно содержит устройство для распыления с целью предпочтительно единообразного введения композиции по настоящему изобретению в количестве от 25 до 300 мкл, преимущественно от 50 до 200 мкл и предпочтительно от 75 до 125 мкл за один акт распыления.

При этом предпочтительно предусмотрено, что по настоящему изобретению устройство для применения содержит сосуд или емкость вместимостью в интервале от 5 до 100 мл и предпочтительно от 10 до 50 мл. Этот сосуд или емкость служит для вмещения композиции по настоящему изобретению.

Касательно дальнейших подробностей в отношении устройства для применения по настоящему изобретению можно сослаться на предыдущие варианты осуществления композиции по настоящему изобретению, которые соответственно имеют силу в отношении устройства для применения по настоящему изобретению.

Следующим объектом настоящего изобретения согласно третьему аспекту является применение описанной ранее содержащей цинеол композиции по настоящему изобретению для профилактики и/или

топической терапии ринитоподобных состояний любого вида и предпочтительно Rhinitis acuta или Rhinitis allergica или применение описанной ранее композиции по настоящему изобретению для получения лекарственного средства для профилактики и/или топической терапии ринитоподобных состояний любого вида и предпочтительно Rhinitis acuta или Rhinitis allergica.

Термин "лекарственное средство" (синоним "фармацевтическое средство"), который употребляется в описании настоящего изобретения, следует понимать в очень широком смысле, при этом он охватывает не только лекарственные или фармацевтические средства как таковые (т.е. в качестве средств лекарственного назначения), но и, прежде всего, также так называемые продукты медицинского назначения и, кроме того, также гомеопатические средства и пищевые добавки, а также косметические средства и предметы потребления. Другими словами, содержащая цинеол композиция по настоящему изобретению может, таким образом, находиться в виде лекарственного средства (фармацевтического средства), продукта медицинского назначения, гомеопатического средства, пищевой добавки, косметического средства или предмета потребления.

Композиция по настоящему изобретению, в частности, может применяться для лечения ринитоподобных состояний любого вида, предпочтительно Rhinitis acuta, Rhinitis allergica, Rhinitis atrophicans, Rhinitis hyperplastica или hyper trophicans, Rhinitis mutilans, Rhinitis nervosa или vasomotorica, ринита, обусловленного окружающей средой, или Rhinitis pseudomembranacea, предпочтительно Rhinitis acuta или Rhinitis allergica.

Как было описано ранее, в пределах применения по настоящему изобретению описанная ранее композиция по настоящему изобретению может быть применена топически, в частности назально и предпочтительно интраназально. При этом предпочтительно может быть применено описанное ранее устройство для применения по настоящему изобретению.

Касательно дальнейших подробностей в отношении применения по настоящему изобретению можно сослаться на предыдущие варианты осуществления в случае других аспектов настоящего изобретения, которые соответственно имеют силу в отношении применения по настоящему изобретению.

Следующий объект настоящего изобретения согласно его четвертому аспекту представляет собой способ стабилизации содержащей цинеол композиции, предпочтительно фармацевтической композиции, предпочтительно для топического, в частности для назального и предпочтительно для интраназального, применения, предпочтительно для лечения ринитоподобных состояний; причем композиция в комбинации и в соответствующих эффективных, предпочтительно в фармацевтически эффективных количествах содержит:

(a) цинеол, предпочтительно 1,8-цинеол;
(b) пантотенол, предпочтительно декспантенол (D-пантотенол), или его физиологически приемлемые сложные эфиры и/или соли; причем согласно способу к содержащей цинеол композиции в качестве компонента (c) прибавляют по меньшей мере одно консервирующее и/или дезинфицирующее средство (антисептик), причем консервирующее и/или дезинфицирующее средство (антисептик) содержит комбинацию, в частности смесь, сорбиновой кислоты (гекса-2,4-диеновой кислоты), с одной стороны, и соли сорбиновой кислоты (сорбата), с другой стороны, (комбинацию "сорбиновая кислота/сорбат") или состоит из них.

Как было описано ранее в случае других аспектов настоящего изобретения, согласно способу по настоящему изобретению (согласно способу стабилизации) к композиции предпочтительно прибавляют компонент (c) в расчете на композицию в относительном количестве в интервале от 0,0001 до 5 мас.%, в частности от 0,001 до 4 мас.%, преимущественно от 0,01 до 3 мас.%, предпочтительно от 0,05 до 3 мас.%, более предпочтительно от 0,05 до 2 мас.%, значительно более предпочтительно от 0,05 до 1 мас.%, еще более предпочтительно от 0,08 до 0,8 мас.% и наиболее предпочтительно от 0,1 до 0,5 мас.%.

Как было также описано ранее в случае других аспектов настоящего изобретения, согласно способу по настоящему изобретению компонент (c) может содержать комбинацию сорбиновой кислоты, с одной стороны, и сорбата, с другой стороны, предпочтительно с массовым соотношением "сорбиновая кислота/сорбат" в интервале от 9:1 до 1:9, преимущественно в интервале от 8:2 до 2:8, предпочтительно в интервале от 7:3 до 3:7, более предпочтительно в интервале от 6:4 до 4:6, значительно более предпочтительно в интервале от 5,5:4,5 до 4,5:5,5 и еще более предпочтительно с массовым соотношением "сорбиновая кислота/сорбат", равным около 1:1.

Как было также описано ранее в случае других аспектов настоящего изобретения, согласно способу по настоящему изобретению компонент (c) может содержать сорбат (соль сорбиновой кислоты) в виде соли щелочного и/или щелочноземельного металла, преимущественно в виде соли щелочного металла, предпочтительно в виде натриевой и/или калиевой соли и более предпочтительно в виде сорбата калия.

Как было также описано ранее в случае других аспектов настоящего изобретения, согласно способу по настоящему изобретению к композиции в качестве компонента (d) также может быть прибавлен по меньшей мере один эмульгатор (предпочтительно эмульгатор, указанный ранее в случае других аспектов настоящего изобретения и/или прибавляемый предпочтительно в количестве, указанном в случае других аспектов настоящего изобретения).

Касательно дальнейших подробностей в отношении способа по настоящему изобретению (способа

стабилизации) можно сослаться на предыдущие варианты осуществления в случае других аспектов настоящего изобретения, которые соответственно имеют силу в отношении способа по настоящему изобретению.

Другие варианты осуществления, исполнения и модификаций, а также преимущества настоящего изобретения непосредственно доступны специалистам в данной области техники при чтении описания и могут быть реализованы без выхода за пределы патентной охраны настоящего изобретения.

Приведенные далее примеры осуществления служат исключительно для пояснения настоящего изобретения, не ограничивая его.

Примеры осуществления

1. Примеры получения и свойства стабильности и активности.

Общие указания по получению.

Для получения 1000 г прозрачного водного раствора композиции по настоящему изобретению осуществляют процедуры, по существу, известные специалистам в данной области техники. Сначала при комнатной температуре и атмосферном давлении в соответствующий стеклянный сосуд с перемешивающим устройством вносят заданное количество очищенной воды, и затем раствором выбранной буферной системы устанавливают заданное значение pH в интервале от 5,3 до 5,9 (например, до значения pH, равного приблизительно 5,5) при конечном контроле достигнутого значения pH. Далее прибавляют другие активные вещества и ингредиенты (1,8-цинеол, декспантенол и консервирующее/дезинфицирующее средство (антисептик), а также в случае необходимости другие применяемые ингредиенты, такие как, например, эмульгатор, загуститель и т.п.) в количестве, указанном в примерах композиций, и затем смесь при тщательном перемешивании растворяют до достижения прозрачности. Далее смесь дополняют другой порцией воды до конечной массы в 1000 г и перемешивают до достижения однородности. При необходимости раствор фильтруют через нейтральный целлюлозный фильтр. Затем еще раз контролируют значение pH. Также контролируют остальные соответствующие показатели раствора в отношении установленных или предварительно выбранных интервалов значений (например, осмоляльность, относительная плотность, микробиологическая чистота и стерильность, отсутствие примесей, в частности продуктов разложения активных веществ и других ингредиентов, вязкость, внешний вид, показатель преломления). В заключение, часть полученного раствора наливают в узкогорлые флаконы из коричневого стекла вместимостью 10 или 20 мл, которые при необходимости могут быть оснащены капельной пипеткой или распыливающей дозирующей помпой. Для применения согласно предписанию в каждую ноздрю можно по нескольку раз в день вводить от одной до трех капель или осуществлять один-два акта распыления. Другую часть полученного раствора используют в исследованиях стабильности.

Согласно этим общим указаниям по получению получают указанные далее композиции.

Рецептура A1 (данные на 1000 г композиции)

| Ингредиент | Количество, масс. % | Качество |
|---|------------------------|----------|
| Цинеол | 1,000 | Ph. Eur. |
| Декспантенол | 5,000 | Ph. Eur. |
| Буферная система: Дигидрофосфат калия/моногидрофосфат натрия (додекагидрат) | 0,853/0,027 | Ph. Eur. |
| Консервирующее/дезинфицирующее средство (антисептик) (сорбат калия/сорбиновая кислота, 1:1) | 0,20 | Ph. Eur. |
| Эмульгатор (глицерилтрицинолеат макрогола) | 1,670 | Ph. Eur. |
| Очищенная вода | 91,250 | Ph. Eur. |

Рецептура A2 (данные на 1000 г композиции)

| Ингредиент | Количество, масс. % | Качество |
|---|------------------------|----------|
| Цинеол | 1,000 | Ph. Eur. |
| Декспантенол | 5,000 | Ph. Eur. |
| Буферная система: Дигидрофосфат калия/моногидрофосфат натрия (додекагидрат) | 0,853/0,027 | Ph. Eur. |
| Консервирующее/дезинфицирующее средство (антисептик) (сорбат калия/сорбиновая кислота, 5:1) | 0,20 | Ph. Eur. |
| Эмульгатор (глицерилтрицинолеат макрогола) | 1,670 | Ph. Eur. |
| Очищенная вода | 91,250 | Ph. Eur. |

Рецептура А3 (данные на 1000 г композиции)

| Ингредиент | Количество, масс. % | Качество |
|---|------------------------|----------|
| Цинеол | 1,000 | Ph. Eur. |
| Декспантенол | 5,000 | Ph. Eur. |
| Буферная система: Дигидрофосфат калия/моногидрофосфат натрия (додекагидрат) | 0,853/0,027 | Ph. Eur. |
| Консервирующее/дезинфицирующее средство (антисептик) (сорбат калия/сорбиновая кислота, 1:5) | 0,20 | Ph. Eur. |
| Эмульгатор (глицерилрицинолеат макрогола) | 1,670 | Ph. Eur. |
| Очищенная вода | 91,250 | Ph. Eur. |

Рецептура А4 (данные на 1000 г композиции)

| Ингредиент | Количество, масс. % | Качество |
|--|------------------------|----------|
| Цинеол | 1,000 | Ph. Eur. |
| Декспантенол | 5,000 | Ph. Eur. |
| Буферная система: Дигидрофосфат калия/моногидрофосфат натрия (додекагидрат) | 0,853/0,027 | Ph. Eur. |
| Консервирующее/дезинфицирующее средство (антисептик) (сорбат калия/сорбиновая кислота, 10:1) | 0,20 | Ph. Eur. |
| Эмульгатор (глицерилрицинолеат макрогола) | 1,670 | Ph. Eur. |
| Очищенная вода | 91,250 | Ph. Eur. |

Рецептура А5 (данные на 1000 г композиции)

| Ингредиент | Количество, масс. % | Качество |
|--|------------------------|----------|
| Цинеол | 1,000 | Ph. Eur. |
| Декспантенол | 5,000 | Ph. Eur. |
| Буферная система: Дигидрофосфат калия/моногидрофосфат натрия (додекагидрат) | 0,853/0,027 | Ph. Eur. |
| Консервирующее/дезинфицирующее средство (антисептик) (сорбат калия/сорбиновая кислота, 1:10) | 0,20 | Ph. Eur. |
| Эмульгатор (глицерилрицинолеат макрогола) | 1,670 | Ph. Eur. |
| Очищенная вода | 91,250 | Ph. Eur. |

Рецептура А6 (данные на 1000 г композиции)

| Ингредиент | Количество, масс. % | Качество |
|---|------------------------|----------|
| Цинеол | 1,000 | Ph. Eur. |
| Декспантенол | 5,000 | Ph. Eur. |
| Буферная система: Дигидрофосфат калия/моногидрофосфат натрия (додекагидрат) | 0,853/0,027 | Ph. Eur. |
| Консервирующее/дезинфицирующее средство (антисептик) (хлорид бензалкония) | 0,20 | Ph. Eur. |
| Эмульгатор (глицерилрицинолеат макрогола) | 1,670 | Ph. Eur. |
| Очищенная вода | 91,250 | Ph. Eur. |

Рецептура А7 (данные на 1000 г композиции)

| Ингредиент | Количество, масс. % | Качество |
|---|------------------------|----------|
| Цинеол | 1,000 | Ph. Eur. |
| Декспантенол | 5,000 | Ph. Eur. |
| Буферная система: Дигидрофосфат калия/моногидрофосфат натрия (додекагидрат) | 0,853/0,027 | Ph. Eur. |
| Консервирующее/дезинфицирующее средство (антисептик) (полигексанид) | 0,20 | Ph. Eur. |
| Эмульгатор (глицерилтрицинолеат макрогола) | 1,670 | Ph. Eur. |
| Очищенная вода | 91,250 | Ph. Eur. |

Рецептура А8 (данные на 1000 г композиции)

| Ингредиент | Количество, масс. % | Качество |
|---|------------------------|----------|
| Цинеол | 1,000 | Ph. Eur. |
| Декспантенол | 5,000 | Ph. Eur. |
| Буферная система: Дигидрофосфат калия/моногидрофосфат натрия (додекагидрат) | 0,853/0,027 | Ph. Eur. |
| Консервирующее/дезинфицирующее средство (антисептик) (сорбат калия/сорбиновая кислота, 1:1) | 0,20 | Ph. Eur. |
| Эмульгатор (ундециленамидопропилбетаин) | 1,670 | Ph. Eur. |
| Очищенная вода | 91,250 | Ph. Eur. |

Рецептура А9 (данные на 1000 г композиции)

| Ингредиент | Количество, масс. % | Качество |
|---|------------------------|----------|
| Цинеол | 1,000 | Ph. Eur. |
| Декспантенол | 5,000 | Ph. Eur. |
| Буферная система: Дигидрофосфат калия/моногидрофосфат натрия (додекагидрат) | 0,853/0,027 | Ph. Eur. |
| Консервирующее/дезинфицирующее средство (антисептик) (сорбат калия/сорбиновая кислота, 1:1) | 0,20 | Ph. Eur. |
| Эмульгатор (полоксамер) | 1,670 | Ph. Eur. |
| Очищенная вода | 91,250 | Ph. Eur. |

Рецептура А10 (данные на 1000 г композиции)

| Ингредиент | Количество, масс. % | Качество |
|---|------------------------|----------|
| Цинеол | 1,000 | Ph. Eur. |
| Декспантенол | 5,000 | Ph. Eur. |
| Буферная система: Дигидрофосфат калия/моногидрофосфат натрия (додекагидрат) | 0,853/0,027 | Ph. Eur. |
| Консервирующее/дезинфицирующее средство (антисептик) (сорбат калия/сорбиновая кислота, 1:1) | 0,20 | Ph. Eur. |
| Эмульгатор (бетаин пропиламида жирных кислот кокосового масла) | 1,670 | Ph. Eur. |
| Очищенная вода | 91,250 | Ph. Eur. |

Рецептура А11 (данные на 1000 г композиции)

| Ингредиент | Количество, масс. % | Качество |
|---|------------------------|----------|
| Цинеол | 1,000 | Ph. Eur. |
| Декспантенол | 5,000 | Ph. Eur. |
| Буферная система: Буферная система "лимонная кислота/цитрат" | 0,880 | Ph. Eur. |
| Консервирующее/дезинфицирующее средство (антисептик) (сорбат калия/сорбиновая кислота, 1:1) | 0,20 | Ph. Eur. |
| Эмульгатор (глицерилтрицинолеат макрогола) | 1,670 | Ph. Eur. |
| Очищенная вода | 91,250 | Ph. Eur. |

Рецептура А12 (данные на 1000 г композиции)

| Ингредиент | Количество, масс. % | Качество |
|---|------------------------|----------|
| Цинеол | 1,000 | Ph. Eur. |
| Декспантенол | 5,000 | Ph. Eur. |
| Буферная система: Буферная система "угольная кислота/бикарбонат" | 0,880 | Ph. Eur. |
| Консервирующее/дезинфицирующее средство (антисептик) (сорбат калия/сорбиновая кислота, 1:1) | 0,20 | Ph. Eur. |
| Эмульгатор (глицерилтрицинолеат макрогола) | 1,670 | Ph. Eur. |
| Очищенная вода | 91,250 | Ph. Eur. |

Рецептура А13 (данные на 1000 г композиции)

| Ингредиент | Количество, масс. % | Качество |
|--|------------------------|----------|
| Цинеол | 1,000 | Ph. Eur. |
| Декспантенол | 5,000 | Ph. Eur. |
| Буферная система: Буферная система "лимонная кислота/цитрат" | 0,880 | Ph. Eur. |
| Консервирующее/дезинфицирующее средство (антисептик) (сорбат калия) | 0,20 | Ph. Eur. |
| Эмульгатор (глицерилтрицинолеат макрогола) | 1,670 | Ph. Eur. |
| Очищенная вода | 91,250 | Ph. Eur. |

Рецептура А14 (данные на 1000 г композиции)

| Ингредиент | Количество, масс. % | Качество |
|---|------------------------|----------|
| Цинеол | 1,000 | Ph. Eur. |
| Декспантенол | 5,000 | Ph. Eur. |
| Буферная система: Буферная система "угольная кислота/бикарбонат" | 0,880 | Ph. Eur. |
| Консервирующее/дезинфицирующее средство (антисептик) (сорбиновая кислота) | 0,20 | Ph. Eur. |
| Эмульгатор (глицерилтрицинолеат макрогола) | 1,670 | Ph. Eur. |
| Очищенная вода | 91,250 | Ph. Eur. |

Общие свойства стабильности.

Свойства стабильности этих композиций исследовали в заданных условиях (при хранении при 25°C, при давлении 1013,25 гПа (при атмосферном давлении) и при относительной влажности воздуха 75%). Приведенные далее данные относятся к максимальной стойкости при хранении (требование к стабильности: разложение цинеола $\leq 1\%$ в расчете на цинеол; разложение декспантенола $\leq 1\%$ в расчете на

декспантенол).

| Композиция | Стойкость при хранении |
|------------|------------------------|
| A1 | 47,5 месяца |
| A2 | 45,5 месяца |
| A3 | 44,5 месяца |
| A4 | 41,5 месяца |
| A5 | 39,5 месяца |
| A6 | 35,5 месяца |
| A7 | 34,5 месяца |
| A8 | 36,5 месяца |
| A9 | 36,0 месяца |
| A10 | 36,5 месяца |
| A11 | 24,5 месяца |
| A12 | 21,5 месяца |
| A13 | 36,0 месяца |
| A14 | 36,5 месяца |

Как показывают исследования, особенно хорошая стойкость при хранении достигается тогда, когда композиции по настоящему изобретению наряду с непосредственными активными веществами (цинеолом и декспантенолом) содержат другие ингредиенты на основе эмульгаторов, консервирующих/дезинфицирующих средств и/или солей, обладающих буферными свойствами. Особенно хорошие результаты получают тогда, когда применяют систему фосфатного буферного раствора ("дигидрофосфат калия/додекагидрат моногидрофосфата натрия"), в качестве эмульгатора применяют глицирилрицинолеат макрогола и применяют консервирующее/дезинфицирующее средство (антисептик) на основе комбинации "сорбат/сорбиновая кислота" предпочтительно с массовым соотношением "сорбат/сорбиновая кислота", равным около 1:1. Комбинация "сорбат/сорбиновая кислота" по сравнению с индивидуальными веществами (т.е. только сорбат или только сорбиновая кислота) неожиданно способствует значительному повышению стабильности (см. рецептуры A13 и A14 по сравнению с рецептурами от A1 до A5 и от A8 до A12), т.е. только сорбат или только сорбиновая кислота показывают в случае указанных рецептур лишь приблизительно такие же стабилизирующие свойства, как хлорид бензалкония или полигексанид, тогда как комбинация "сорбат/сорбиновая кислота" неожиданно способствует синергически повышенной стабилизации (причем стабилизирующее действие проявляется особенно хорошо тогда, когда массовое соотношение "сорбат/сорбиновая кислота" находится в интервале от 9:1 до 1:9, преимущественно от 8:2 до 2:8, предпочтительно от 7:3 до 3:7, более предпочтительно от 6:4 до 4:6, значительно более предпочтительно от 5,5:4,5 до 4,5:5,5 и еще более предпочтительно составляет приблизительно 1:1).

Свойства стабильности в зависимости от значения pH.

Согласно приведенным ранее общим указаниям по получению получают водные композиции по настоящему изобретению с 1,000 мас.% 1,8-цинеола и 5,000% мас. декспантенола соответственно (в расчете на композицию).

Прибавлением разных количеств буферного раствора и в случае необходимости разных буферных систем соответственно изменяют значение pH композиций и исследуют свойства стабильности (при хранении при 25°C, при давлении 1013,25 гПа (при атмосферном давлении) и при относительной влажности воздуха 75%).

Приведенные далее данные относятся к максимальной стойкости при хранении при разных заданных значениях pH (требование к стабильности: разложение цинеола $\leq 1\%$ в расчете на цинеол; разложение декспантенола $\leq 1\%$ в расчете на декспантенол).

| Значение pH композиции | Стойкость при хранении |
|------------------------|------------------------|
| 3,0 | 27,5 месяца |
| 4,0 | 28,5 месяца |
| 4,5 | 30,5 месяца |
| 5,0 | 35,5 месяца |
| 5,3 | > 40 месяцев |
| 5,5 | > 40 месяцев |
| 5,9 | > 40 месяцев |
| 6,5 | 32,5 месяца |
| 7,5 | 30,5 месяца |
| 8,0 | 27,5 месяца |
| 9,0 | 24,0 месяца |

Как показывают исследования, лучшая стойкость при хранении достигается в интервале значений pH от 5,0 до 6,5 и предпочтительно от 5,3 до 5,9. В случае этих композиций применяли указанную ранее буферную систему регулирования pH на основе фосфатов (т.е. буферную систему "дигидрофос-

фат/моногидрофосфат" или буферный раствор $\text{H}_2\text{PO}_4^-/\text{HPO}_4^{2-}$).

Исследование свойств противобактериальной и противовирусной активности.

Композиции по настоящему изобретению от А1 до А7 исследовали в отношении их свойств противобактериальной и противовирусной активности. При этом исследовали композицию А13, которая не соответствовала настоящему изобретению, но соответствовала композиции А1 по настоящему изобретению, в которой цинеол был заменен соответствующим количеством воды.

Противобактериальную активность композиции исследовали в диффузионном тесте в чашках, а также в серии испытаний с разведением 18 штаммов бактерий (в данном случае *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Bacillus sp.*, *Citrobacter sp.*, *Escherichia coli*, *Klebsiella sp.*, *Salmonella sp.* и *Vibrio cholera*) (определение концентраций МИС [Minimal Inhibitory Concentrations или минимальные ингибирующие концентрации]). Композиции по настоящему изобретению от А1 до А7 показали хорошую противобактериальную активность, причем композиция А1 показала наилучшую противобактериальную активность, а далее следовали композиции А2, А3, А4, А5, А6 и А7 (в ряду противобактериальной эффективности); композиция А13, не соответствующая настоящему изобретению, по существу, не показала противобактериальную активность.

Противовирусную активность композиции против IBV (Infektiöses Bronchitis-Virus (вирус инфекционного бронхита), IBV Gray Stamm) исследовали в так называемом тесте МТТ в Vero-E6 (African green monkey kidney cells [клетки почек африканской зеленой обезьяны]) (определение концентрации IC_{50}). Композиции по настоящему изобретению А1 до А7 показали хорошую противовирусную активность (анти-IBV-свойства), причем композиция А1 показала наилучшую противовирусную активность, а далее следовали композиции А2, А3, А4, А5, А6 и А7 (в ряду противовирусной эффективности); композиция А13, не соответствующая настоящему изобретению, по существу, не показала противовирусную активность.

2. Терапевтическое применение при аллергических ринитоподобных состояниях.

Описанные композиции по настоящему изобретению от А1 до А7, а также описанную ранее композицию А13, не соответствующую настоящему изобретению, применяли в терапевтических целях при аллергических ринитоподобных состояниях.

Пациентов с острыми аллергическими ринитоподобными состояниями (с "сенной лихорадкой") лечили в ходе их заболевания в течение 5 дней композициями от А1 до А7 и А13, причем композиции от А1 до А7 и А13 применяли топически по несколько раз в день в виде спрея. Других пациентов с острыми аллергическими ринитоподобными состояниями лечили композицией А14, не соответствующей настоящему изобретению, причем композиция А14, не соответствующая настоящему изобретению, не содержала активные вещества (плацебо).

При этом оценивали затруднение дыхания через нос, ринорею ("текущий" насморк), покраснение слизистой оболочки носа, сухость слизистой оболочки носа, образование корочек, процесс выздоровления и переносимость.

Все исследованные композиции показали отличную переносимость. В отношении ускорения процесса выздоровления композиция А1 показала наилучший результат, а далее следовали композиции А2, А3, А4, А5, А6 и А7 (в ряду эффективности или ускорения процесса выздоровления); не соответствующие настоящему изобретению композиция А13 и композиция А14, по существу, не ускоряли процесс выздоровления.

В целом, все исследованные композиции от А1 до А7 по настоящему изобретению показали отличную эффективность при лечении аллергических ринитоподобных состояний ("сенной лихорадки"). В отношении эффективности композиция А1 по настоящему изобретению показала наилучший результат, а далее следовали композиции А2, А3, А4, А5, А6 и А7 (в ряду эффективности); не соответствующие настоящему изобретению композиции А13 и А14, напротив, по существу, оказались неэффективными.

Дальнейшие исследования и испытания подтвердили также синергизм действия активных веществ (т.е. цинеола и декспантенола) в композициях по настоящему изобретению, что при лечении ринитоподобных состояний ведет к четкому или более значительному улучшению, и также показали отчетливое превышение по сравнению с индивидуальными веществами.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Композиция для топического применения при лечении острого ринита (*Rhinitis acuta*) или аллергического ринита (*Rhinitis allergica*), содержащая:

(а) цинеол в виде чистого вещества с чистотой по меньшей мере 95 мас.% в расчете на цинеол, свободный от других терпенов;

(б) пантотенол или его физиологически приемлемые сложные эфиры и/или соли;

(с) по меньшей мере одно консервирующее и/или дезинфицирующее средство (антисептик) в количестве от 0,05 до 2 мас.% в расчете на композицию, содержащее комбинацию сорбиновой кислоты (гекса-2,4-диеновой кислоты) и соли сорбиновой кислоты (сорбата) (то есть комбинацию сорбиновая кислота/сорбат) с массовым соотношением сорбиновая кислота/сорбат от 9:1 до 1:9;

(d) глицерилрицинолеата макрогола в качестве эмульгатора и

(e) буферную систему дигидрофосфат/моногидрофосфат.

2. Композиция по п.1, содержащая компонент (a) в расчете на композицию в количестве от 0,001 до 10 мас.%.
3. Композиция по п.1 или 2, содержащая компонент (b) в расчете на композицию в количестве от 0,01 до 10 мас.%.
4. Композиция по любому из предыдущих пунктов, содержащая компонент (c) в расчете на композицию в количестве от 0,05 до 1 мас.%.
5. Композиция по любому из предыдущих пунктов, в которой компонент (e) представляет собой буферную систему дигидрофосфат щелочного металла/моногидрофосфат щелочного металла с массовым соотношением дигидрофосфат/моногидрофосфат от 5:1 до 200:1, преимущественно от 6:1 до 150:1, предпочтительно от 7:1 до 100:1 и более предпочтительно от 10:1 до 50:1.
6. Композиция по любому из предыдущих пунктов, значение pH которой составляет от 4,5 до 8,0, предпочтительно от 5,0 до 6,5, преимущественно от 5,0 до 6,2, предпочтительно от 5,0 до 6,0, еще более предпочтительно от 5,1 до 6,0, значительно более предпочтительно от 5,2 до 5,9 и наиболее предпочтительно от 5,3 до 5,9.
7. Композиция по любому из предыдущих пунктов, дополнительно содержащая компонент (f), который представляет собой по меньшей мере одно отличное от компонента (c) консервирующее и/или дезинфицирующее средство (антисептик); и/или дополнительно содержащая компонент (g), который представляет собой по меньшей мере один загуститель; и/или дополнительно содержащая компонент (j), который содержит по меньшей мере один альфа-симпатомиметик, предпочтительно основанный на имидазолине, или его физиологически приемлемые соли.
8. Композиция по любому из предыдущих пунктов, осмоляльность которой составляет от 300 до 600 мосм/кг.
9. Композиция по любому из предыдущих пунктов, динамическая вязкость которой при температуре 20°C в отсутствие загустителя составляет от 1,001 до 2 мПа·с при определении капиллярным вискозиметром способом согласно "Ph. Eur. 7. Ausgabe, Grundwerk 2011, Abschnitt 2.2.9".
10. Композиция по любому из предыдущих пунктов, содержащая по меньшей мере одно вспомогательное вещество и/или добавку, выбранные из группы, которую составляют вспомогательные вещества, улучшающие переработку, стабилизаторы, эмульгаторы, антиоксиданты, влагоудерживающие средства, загустители, антисептические средства, красители, ароматизаторы, природные душистые вещества, отдушки, наполнители, связующие вещества, смачиватели, витамины, олигоэлементы, минеральные вещества, микроэлементы и/или эфирные масла, а также их комбинации.
11. Применение композиции по любому из предыдущих пунктов для профилактики и/или топического лечения Rhinitis acuta или Rhinitis allergica.
12. Устройство для интраназального применения в форме сосуда с устройством для формирования капель или распыления, содержащего композицию по любому из предыдущих пунктов.
13. Способ стабилизации содержащей цинеол композиции для топического применения при лечении острого ринита (Rhinitis acuta) или аллергического ринита (Rhinitis allergica), включающий получение композиции содержащей:
(a) цинеол в виде чистого вещества с чистотой по меньшей мере 98 мас.% в расчете на цинеол, свободный от других терпенов;
(b) пантотенол или его физиологически приемлемые сложные эфиры и/или соли;
(d) глицерилрицинолеат макрогола в качестве эмульгатора и
(e) буферную систему дигидрофосфат/моногидрофосфат;
отличающийся тем, что
к полученной содержащей цинеол композиции в качестве компонента (c) в количестве от 0,05 до 2 мас.% в расчете на композицию прибавляют по меньшей мере одно консервирующее и/или дезинфицирующее средство (антисептик), содержащее комбинацию сорбиновой кислоты (гекса-2,4-диеновой кислоты) и соли сорбиновой кислоты (сорбата) (то есть комбинацию сорбиновая кислота/сорбат) с массовым соотношением сорбиновая кислота/сорбат от 9:1 до 1:9.

