

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 618 907**

51 Int. Cl.:

A61K 9/10 (2006.01)

A61K 31/4174 (2006.01)

A61K 47/10 (2006.01)

A61K 47/14 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/107 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.12.2011 PCT/US2011/062936**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.06.2012 WO12075319**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.12.2011 E 11794911 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.11.2016 EP 2645993**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas en crema que comprenden oximetazolina**

30 Prioridad:

03.12.2010 US 419693 P

03.12.2010 US 419697 P

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

22.06.2017

73 Titular/es:

ALLERGAN, INC. (100.0%)

2525 Dupont Drive

Irvine, CA 92612, US

72 Inventor/es:

SHANLER, STUART D.;

POWALA, CHRISTOPHER y

RIOS, LUIS

74 Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

ES 2 618 907 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composiciones farmacéuticas en crema que comprenden oximetazolina

Referencia

5 Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud de Patente Provisional de EE. UU. N° de Serie 61/419.693 presentada el 3 de diciembre de 2010 y la Solicitud de Patente Provisional de EE. UU. N° de Serie 61/419.697 presentada el 3 de diciembre de 2010.

Campo de la invención

La presente invención se dirige a composiciones en crema y a estas composiciones en crema para el uso en pacientes para el tratamiento de una o más afecciones dermatológicas.

10 Antecedentes de la invención

La rosácea es una enfermedad crónica caracterizada lo más comúnmente por eritema (enrojecimiento) facial. Existen al menos cuatro subtipos y patrones de rosácea identificados y los pacientes pueden tener más de un subtipo presente. Los cuatro subtipos mejor conocidos son rosácea eritematotelangiectática (ETR); rosácea papulopustular; rosácea fimatosa; y rosácea ocular. Existen otras formas menos comunes y los signos y síntomas de cada subtipo no son únicos para ese subtipo y se pueden solapar o coexistir con cualquiera de las otras manifestaciones de cualquier otro subtipo. La ETR se puede caracterizar por eritema transitorio y/o permanente con una tendencia fácil al sofoco y la rubefacción y telangiectasias, que en su forma más leve se pueden asemejar a o presentarse como eritema (enrojecimiento) y en su estado más pronunciado se pueden manifestar como vasos sanguíneos visibles discretos en la superficie de la piel. La rosácea papulopustular se puede caracterizar por eritema transitorio y/o permanente con pápulas (protuberancias rojas) y pústulas (protuberancias llenas de pus). Sin querer limitarse por una teoría, aunque las pápulas y otras lesiones inflamatorias (p. ej. la pústulas) de la rosácea papulopustular se pueden confundir con el acné, se cree que las pápulas y las pústulas de la rosácea son diferentes de las pápulas y las pústulas del acné y surgen de procesos patofisiológicos subyacentes diferentes. La rosácea fimatosa se puede caracterizar por engrosamiento de la piel, nodularidades superficiales irregulares, dilatación de las áreas faciales (p. ej., la nariz y las mejillas), eritema y telangiectasias. La rosácea ocular se puede caracterizar por ojos y párpados rojos, secos e irritados. En cada subtipo, pueden ser una característica el eritema y telangiectasias de grado variable.

Los pacientes con rosácea pueden necesitar medicación tópica u oral (sistémica) para aliviar sus molestias; sin embargo, la piel del paciente puede ser tan sensible que muchos productos sean irritantes y, de hecho, pueden exacerbar los síntomas de la rosácea y pueden provocar más enrojecimiento y malestar de lo que los pacientes pueden tolerar. Así, la rosácea puede ser muy difícil de tratar eficazmente y así puede no solo ser físicamente molesta sino también psicológicamente molesta. Según esto, existe una necesidad de un agente terapéutico cosmética y farmacéuticamente aceptable que se dirija a las múltiples manifestaciones de la rosácea, incluyendo, pero no limitadas a, el eritema o enrojecimiento asociado con la rosácea y las telangiectasias asociadas con la rosácea. Adicionalmente, existe una necesidad de un agente terapéutico cosmética y farmacéuticamente aceptable que se dirija a las lesiones y manifestaciones inflamatorias asociadas con la rosácea incluyendo las pápulas, pústulas y fimas (engrosamiento de la piel).

La Patente de EE. UU. N° 7.812.049 de Shanler et. al. describe el uso de oximetazolina para tratar el eritema resultante de rosácea.

40 Existe una necesidad en la técnica de una composición farmacéutica tópica que comprenda oximetazolina que sea físicamente estable (es decir, sin separación de fases) y químicamente estable con el agente farmacéutico activo y que optimice el aporte de la oximetazolina a la piel de tal modo que trate eficazmente la afección patológica.

También existe una necesidad en la técnica de una formulación tópica en crema que sea físicamente estable (es decir, sin separación de fases) y químicamente estable que sea bien tolerada por y adecuada para el uso en individuos con piel sensible, reactiva, fácilmente irritada o dañada.

Breve descripción

Unas realizaciones se dirigen generalmente a una formulación en crema. Ciertas realizaciones pueden incluir una formulación en crema de oximetazolina. Algunas realizaciones se pueden dirigir a una formulación cosméticamente aceptable que comprende oximetazolina y un excipiente farmacéuticamente aceptable, en donde la formulación es una crema. Algunas realizaciones se pueden dirigir a una formulación que comprende oximetazolina y un excipiente farmacéuticamente aceptable, en donde la formulación es una crema. Algunas realizaciones se pueden dirigir a una formulación en crema que comprende oximetazolina en una cantidad terapéuticamente eficaz y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Algunas realizaciones de la invención se dirigen a una formulación en crema que comprende oximetazolina, un emulgente y un emoliente. Algunas realizaciones se pueden dirigir a una formulación en crema que comprende oximetazolina, un emulgente y un emoliente, en donde una relación del emulgente al

emoliente comprende de aproximadamente 0,1:1 a aproximadamente 1,8:1. En otras realizaciones, la relación del emulgente al emoliente puede comprender de aproximadamente 0,2:1 a aproximadamente 1,8:1, de aproximadamente 0,3:1 a aproximadamente 1,8:1, o de aproximadamente 0,4:1 a aproximadamente 1,8:1, o de aproximadamente 0,7:1 a aproximadamente 1,8:1. En ciertas realizaciones, la formulación en crema puede tener un pH de aproximadamente 2,0 a aproximadamente 7,0 a temperatura ambiente. En realizaciones adicionales, la formulación en crema puede tener un pH de aproximadamente 4,0 a aproximadamente 5,5 a temperatura ambiente.

En algunas realizaciones, la formulación en crema puede incluir además un protector solar o agente de bloqueo solar. En ciertas realizaciones, el agente de bloqueo solar puede ser óxido de cinc, dióxido de titanio o combinaciones de los mismos.

Algunas realizaciones se pueden dirigir a una formulación en crema que comprende oximetazolina en una cantidad de aproximadamente 0,0075% a aproximadamente 5% en peso y excipientes farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones, la formulación en crema puede comprender oximetazolina en una cantidad de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 2% en peso. Unas realizaciones pueden incluir uno o más emulgentes en una cantidad total de aproximadamente 1% a aproximadamente 30% en peso de la composición farmacéutica; y/o uno o más emolientes en una cantidad total de aproximadamente 1% a aproximadamente 50% en peso de la composición farmacéutica. En algunas realizaciones los emolientes están en una cantidad de aproximadamente 1% a aproximadamente 20% en peso de la composición farmacéutica. En algunas realizaciones, el emulgente puede comprender Tefose 63™. En algunas realizaciones, el emulgente puede comprender estearato de PEG, estearato de glicol o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, el emulgente puede comprender ácidos grasos etoxilados. En algunas realizaciones, el emulgente puede comprender alcohol cetosteárico. En algunas realizaciones, la formulación puede comprender además aditivos adicionales seleccionados del grupo que consiste en conservantes, estabilizantes de la emulsión, ajustadores del pH, agentes quelantes, modificadores de la viscosidad, antioxidantes, tensioactivos, emolientes, agentes opacificantes, acondicionadores cutáneos, tampones y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, la formulación puede comprender además un agente farmacéutico o cosmético tópicamente activo.

En ciertas realizaciones, se proporciona una crema que comprende oximetazolina, un vasoconstrictor y excipientes farmacéuticamente aceptables. En ciertas realizaciones, se proporciona una crema que comprende oximetazolina, un agonista alfa-adrenérgico y excipientes farmacéuticamente aceptables. En ciertas realizaciones, se proporciona una crema que comprende oximetazolina, un agonista alfa-adrenérgico imidazolinico y excipientes farmacéuticamente aceptables. En ciertas realizaciones, se proporciona una crema que comprende oximetazolina, un agonista alfa-adrenérgico no imidazolinico y excipientes farmacéuticamente aceptables. En ciertas realizaciones, se proporciona una crema que comprende oximetazolina, un agonista alfa 1-adrenérgico y excipientes farmacéuticamente aceptables. En ciertas realizaciones, se proporciona una crema que comprende oximetazolina, un agonista alfa 2-adrenérgico y excipientes farmacéuticamente aceptables. En ciertas realizaciones, se proporciona una crema que comprende oximetazolina, un agonista alfa-adrenérgico selectivo y excipientes farmacéuticamente aceptables. En ciertas realizaciones, se proporciona una crema que comprende oximetazolina, un agonista alfa-adrenérgico no selectivo y excipientes farmacéuticamente aceptables. En ciertas realizaciones, se proporciona una crema que comprende oximetazolina, un agonista alfa 1-adrenérgico selectivo y excipientes farmacéuticamente aceptables. En ciertas realizaciones, se proporciona una crema que comprende oximetazolina, un agonista alfa 2-adrenérgico selectivo y excipientes farmacéuticamente aceptables. En ciertas realizaciones, se proporciona una crema que comprende oximetazolina, un agonista alfa 1-adrenérgico no selectivo y excipientes farmacéuticamente aceptables. En ciertas realizaciones, se proporciona una crema que comprende oximetazolina, un agonista alfa 2-adrenérgico no selectivo y excipientes farmacéuticamente aceptables.

En algunas realizaciones, la formulación en crema puede ser estable, anirritante, cosméticamente aceptable, compatible con una amplia variedad de API, o combinaciones de los mismos. En ciertas realizaciones, la formulación en crema puede ser anirritante para pacientes con piel sensible o "reactiva" tal como la que se encuentra comúnmente en pacientes con eccema, dermatitis u otras afecciones caracterizadas por piel sensible o una perturbación de la barrera epidérmica. En ciertas realizaciones, la formulación en crema puede ser anirritante para individuos que se clasifican por sufrir escozor o quemazón tales como pacientes con rosácea. Tales individuos que sufren escozor o quemazón pueden experimentar normalmente síntomas tales como picazón, quemazón, escozor, punción, hormigueo por estímulos externos incluyendo un tratamiento externo. Sin embargo, en ciertas realizaciones de la presente memoria, las formulaciones en crema pueden ser anirritantes para tales individuos de modo que estos síntomas estén presentes de un modo reducido o no estén presentes. En ciertas realizaciones, la formulación en crema puede ser suavizante para la piel. En algunas realizaciones, el efecto suavizante de las formulaciones en crema de las realizaciones de la presente memoria puede ser duradero.

En algunas realizaciones, la formulación en crema no contiene un ingrediente farmacéutico activo. En algunas realizaciones, la formulación en crema puede ser un vehículo para aportar un agente farmacológico o fármaco tópicamente. En algunas realizaciones, la formulación en crema comprende un ingrediente farmacéutico activo distinto a la oximetazolina. Algunas realizaciones se pueden dirigir a una formulación que comprende un ingrediente farmacéutico activo distinto a la oximetazolina y un excipiente farmacéuticamente aceptable. En ciertas realizaciones, se proporciona una crema que comprende un agonista alfa-adrenérgico y excipientes farmacéuticamente aceptables. En ciertas realizaciones, se proporciona una crema que comprende un agonista alfa-

adrenérgico imidazolínico y excipientes farmacéuticamente aceptables. En ciertas realizaciones, se proporciona una crema que comprende un agonista alfa-adrenérgico no imidazolínico y excipientes farmacéuticamente aceptables. En ciertas realizaciones, se proporciona una crema que comprende un agonista alfa 1-adrenérgico y excipientes farmacéuticamente aceptables. En ciertas realizaciones, se proporciona una crema que comprende un agonista alfa 2-adrenérgico y excipientes farmacéuticamente aceptables. En ciertas realizaciones, se proporciona una crema que comprende un agonista alfa-adrenérgico selectivo y excipientes farmacéuticamente aceptables. En ciertas realizaciones, se proporciona una crema que comprende un agonista alfa-adrenérgico no selectivo y excipientes farmacéuticamente aceptables. En ciertas realizaciones, se proporciona una crema que comprende un agonista alfa 1-adrenérgico selectivo y excipientes farmacéuticamente aceptables. En ciertas realizaciones, se proporciona una crema que comprende un agonista alfa 2-adrenérgico selectivo y excipientes farmacéuticamente aceptables. En ciertas realizaciones, se proporciona una crema que comprende un agonista alfa 1-adrenérgico no selectivo y excipientes farmacéuticamente aceptables. En ciertas realizaciones, se proporciona una crema que comprende un agonista alfa 2-adrenérgico no selectivo y excipientes farmacéuticamente aceptables.

En algunas realizaciones, la composición se usa para tratar una afección de la piel, incluyendo, pero no limitada a, rosácea, incluyendo, por ejemplo, rosácea eritematotelangiectática, rosácea papulopustular, rosácea fimatosa, rosácea ocular o combinaciones de las mismas; y síntomas asociados con rosácea, incluyendo, por ejemplo, pápulas, pústulas, fimas (engrosamiento de la piel), telangiectasias o eritema asociado con rosácea, otros eritemas cutáneos, telangiectasias, púrpura o similares, y otras manifestaciones asociadas con los mismos; otras afecciones inflamatorias de la piel incluyendo, pero no limitadas a, queratosis pilosa, lupus miliar diseminado facial, eccema, dermatitis, tales como dermatitis por contacto, dermatitis atópica, dermatitis seborreica, dermatitis numular, dermatitis exfoliativa generalizada, dermatitis por estasis, neurodermatitis, liquen simple crónico, xerosis y dermatitis xerótica, dishidrosis y dermatitis dishidrótica, dermatitis asteotótica u otras afecciones caracterizadas por piel sensible o una perturbación de la barrera epidérmica; trastornos caracterizados por piel áspera, seca, agrietada o fisurada, trastornos caracterizados por piel hiperqueratótica tales como queratodermas e ictiosis y dermatosis ictiosiformes; trastornos de los folículos pilosos y las glándulas sebáceas, tales como acné, dermatitis perioral y pseudofoliculitis de la barba; trastornos de las glándulas sudoríparas, tales como miliaria, incluyendo, pero no limitada a, miliaria cristalina, miliaria rubra, miliaria profunda, miliaria pustulosa; quemaduras solares, daño actínico crónico, poiquiloderma, dermatitis por radiación, púrpura actínica ("púrpura solar"); otras dermatosis, reacciones y afecciones inflamatorias de la piel, incluyendo, pero no limitadas a, psoriasis, erupciones por fármacos, eritema multiforme, eritema nudoso y granuloma anular; enfermedades y afecciones caracterizadas por hemorragia o hematomas tales como petequias, equimosis, púrpura y similares incluyendo cualquier acumulación de sangre en la piel debida a extravasación vascular, independientemente del tamaño o la causa, hemorragia o hematomas debidos a cualquier lesión de la piel que puede incluir cualquier traumatismo incluyendo un traumatismo quirúrgico o intervencionista; infección, dermatosis inflamatorias o inflamación debidas a cualquier causa o combinaciones.

En algunas realizaciones la formulación en crema también puede tener un efecto humectante, hidratante, suavizante, calmante o protector sobre la piel del sujeto.

Ciertas realizaciones pueden incluir un método para humedecer, hidratar, suavizar, calmar o proteger la piel que comprende administrar una formulación en crema, en donde la formulación en crema no contiene un API. En realizaciones, la crema no es irritante. En algunas realizaciones, la formulación en crema se puede usar para tratar piel sensible, irritada, seca o dañada. En algunas realizaciones, la piel sensible, irritada o seca se puede encontrar en pacientes con rosácea, xerosis, eccema o dermatitis. En algunas realizaciones, la formulación en crema sin un API puede aliviar o tratar los síntomas de rosácea y síntomas asociados con rosácea, incluyendo, por ejemplo, pápulas, pústulas, fimas (engrosamiento de la piel), telangiectasias o eritema asociado con rosácea, otros eritemas cutáneos, telangiectasias, púrpura o similares, y otras manifestaciones asociadas con los mismos; otras afecciones inflamatorias de la piel incluyendo, pero no limitadas a, queratosis pilosa, lupus miliar diseminado facial, eccema, dermatitis, tales como dermatitis por contacto, dermatitis atópica, dermatitis seborreica, dermatitis numular, dermatitis exfoliativa generalizada, dermatitis por estasis, neurodermatitis, liquen simple crónico, xerosis y dermatitis xerótica, dishidrosis y dermatitis dishidrótica, dermatitis asteotótica u otras afecciones caracterizadas por piel sensible o una perturbación de la barrera epidérmica; trastornos caracterizados por piel áspera, seca, agrietada o fisurada, trastornos caracterizados por piel hiperqueratótica tales como queratodermas e ictiosis y dermatosis ictiosiformes; trastornos de los folículos pilosos y las glándulas sebáceas, tales como acné, dermatitis perioral y pseudofoliculitis de la barba; trastornos de las glándulas sudoríparas, tales como miliaria (incluyendo, pero no limitada a, cristalina, rubra, profunda o pustular); quemaduras solares, daño actínico crónico, poiquiloderma, dermatitis por radiación, púrpura actínica ("púrpura solar"); otras dermatosis, reacciones y afecciones inflamatorias de la piel, incluyendo, pero no limitadas a, psoriasis, erupciones por fármacos, eritema multiforme, eritema nudoso y granuloma anular; enfermedades y afecciones caracterizadas por hemorragia o hematomas tales como petequias, equimosis, púrpura y similares incluyendo cualquier acumulación de sangre en la piel debida a extravasación vascular, independientemente del tamaño o la causa, hemorragia o hematomas debidos a cualquier lesión de la piel que puede incluir cualquier traumatismo incluyendo un traumatismo quirúrgico o intervencionista; infección, dermatosis inflamatorias o inflamación debida a cualquier causa.

En ciertas realizaciones de la presente memoria, la formulación en crema se puede usar para tratar afecciones de la piel de diversos tipos. Por ejemplo, la formulación en crema se puede usar para tratar rosácea, eccema, dermatitis,

dermatitis atópica, psoriasis, dermatosis sensibles a esteroides, pruritis o xerosis. En ciertas realizaciones, la formulación en crema se puede usar para tratar piel seca, irritada, eritematosa o pruriginosa en sujetos sin una enfermedad cutánea subyacente, tal como, por ejemplo, después de un traumatismo cutáneo físico o un traumatismo cutáneo mecánico tal como el afeitado (como un "cicatrizador" para después del afeitado) o la depilación con pinzas, después del baño, la ducha, de sudar; o después de una exposición a factores extrínsecos tales como "los elementos", por ejemplo, el sol, el viento, una temperatura fría, baja humedad, condiciones cálidas y húmedas, radiación, contaminación, humo o humo de cigarrillos; o tratar dicha irritación cutánea o eritema que es el resultado de la exposición a un irritante tóxico tal como un agente químico, la picadura o mordedura de insectos, la exposición a plantas, o la aplicación de un producto farmacológico, medicamento o producto tópico aplicado tópicamente, tal como una fragancia, un repelente de insectos, un exfoliante, un agente descamante, una preparación para el afeitado o la depilación, un limpiador cutáneo o capilar, un jabón, un detergente o acondicionador, un tratamiento o colorante capilar, un antitranspirante, un desodorante, un protector solar, un agente bronceador, un humectante, un astringente, un colorante, un humectante, un suero, una mascarilla, un cosmético facial o corporal, una pomada, una crema, una loción, un gel, una espuma, una solución, un batido o un polvo.

Las formulaciones en crema de realizaciones de la presente memoria pueden tener un efecto hidratante sobre la piel. En ciertas realizaciones, las formulaciones en crema se pueden usar para tratar el envejecimiento intrínseco o extrínseco de la piel, incluyendo, pero no limitado a, dermatoheliosis o fotoenvejecimiento, defectos, efélides, manchas de la edad (lentigos solares), queratosis solares, xerosis, aspereza de la piel, matidez de la piel, adelgazamiento de la piel, decaimiento de la piel, líneas finas, líneas o pliegues faciales finos y profundos, arrugas; o mejorar el tono, la suavidad, la tersura, la elasticidad, la radiancia de la piel, la flexibilidad cutánea y el bienestar global de la piel.

En ciertas realizaciones, la formulación en crema se puede usar como un vehículo de aporte para el aporte tópico de ingredientes farmacéuticamente activos incluyendo, pero no limitados a, sustancias farmacológicas activas potencialmente irritantes. En ciertas realizaciones, estas sustancias farmacológicas potencialmente activas pueden incluir, pero no se limitan a, alfa-hidroxiácidos, ácidos retinoicos, peróxido de benzoilo, calcipotrieno, inhibidores de calcineurina, protectores solares, bloqueadores solares, agentes blanqueadores, depiladores, antitranspirantes o combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el fármaco activo puede ser agentes contra la rosácea tales como metronidazol, azufre precipitado, sulfacetamida sódica o ácido acelaico; agentes antibacterianos (antibióticos) tales como fosfato de clindamicina, eritromicina, o antibióticos de la familia de la tetraciclina; agentes antimicobacterianos tales como dapsona; otros agentes contra el acné tales como retinoides o peróxido de benzoilo; agentes antiparasitarios tales como metronidazol, permetrina, crotamitón, tiabendazol, ivermectina o piretroides; agentes antifúngicos tales como compuestos de la familia del imidazol tales como miconazol, clotrimazol, econazol, cetoconazol, o sales de los mismos, compuestos poliénicos tales como anfotericina B, compuestos de la familia de las alilaminas tales como terbinafina; agentes antiinflamatorios esteroideos tales como hidrocortisona, triamcinolona, fluocinonida, valerato de betametasona o propionato de clobetasol, o agentes antiinflamatorios no esteroideos tales como ibuprofeno y sales del mismo, naproxeno y sales del mismo, o acetaminofeno; agentes anestésicos tales como loa anestésicos de "amida" y "éster" tales como lidocaína, prilocaína, tetracaína, hidroccloruro y derivados de los mismos; agentes antipruriginosos tales como tenaldina, trimepracina o pramoxina; agentes antivirales tales como aciclovir; agentes queratolíticos tales como alfa- y beta-hidroxiácidos tales como ácido glicólico o ácido salicílico, o urea; agentes contra los radicales libres (antioxidantes) tales como vitamina E (alfatocoferol) y sus derivados, vitamina C (ácido ascórbico), vitamina A (retinol) y sus derivados, y superóxido dismutasas; agentes antiseborreicos tales como piritiona de cinc y sulfuro de selenio; antihistamínicos tales como ciproheptadina o hidroxicina; antidepresivos tricíclicos tales como hidroccloruro de doxepina; agentes antipsoriásicos tales como calcipotrieno, antralinas, alquitrán de hulla; agentes inmunomoduladores tales como imiquimod; los inhibidores de calcineurina pimecrolimus y tacrolimus; o agentes quimioterapéuticos tales como 5-fluorouracilo, mostaza nitrogenada, carmustina, bexaroteno, mitomicina-c y combinaciones de los mismos.

Las formulaciones en crema de ciertas realizaciones de la presente memoria también se pueden usar como un vehículo de aporte para antiinfecciosos administrados tópicamente tales como, pero no limitados a, antibióticos, antifúngicos, antiparasitarios y agentes antivirales, corticosteroides, imiquimod u otros fármacos inmunomoduladores, anestésicos tópicos, agentes quimioterapéuticos tópicos o fotosensibilizadores tópicos.

Ciertas realizaciones de la presente memoria incluyen un método para tratar o prevenir una dermatosis tal como acné, rosácea, xerosis, eccema o dermatitis, que comprende administrar la formulación en crema de las realizaciones de la presente memoria a un sujeto que lo necesite. En ciertas realizaciones, la formulación en crema se puede administrar tópicamente a un sujeto que lo necesite. En realizaciones particulares, el sujeto puede ser propenso a reincidencia de la dermatosis.

En ciertas realizaciones, las composiciones se pueden usar terapéuticamente sin un API. En algunas realizaciones, la formulación en crema de las realizaciones de la presente memoria se puede usar como un vehículo de aporte para el aporte de agentes tópicos a las uñas de un sujeto.

Descripción de los dibujos

Para una comprensión más profunda de la naturaleza y las ventajas de las realizaciones descritas en la presente memoria, se debe hacer referencia a la siguiente descripción detallada tomada junto con los dibujos adjuntos, en los que:

5 La **FIG. 1** es un gráfico de barras que muestra las puntuaciones medias de aceptabilidad cosmética incluyendo puntuaciones de apariencia y evaluación sensorial por categoría para las cremas de la Prueba 36, la Prueba 2, la Prueba 11 y la Prueba 20,

10 La **FIG. 2** es un gráfico de barras que muestra las puntuaciones medias de aceptabilidad cosmética incluyendo puntuaciones de apariencia y evaluación sensorial para cremas de la Prueba 36, la Prueba 2, la Prueba 11 y la Prueba 20 en categorías clave.

La **FIG. 3** es un gráfico de barras que muestra las puntuaciones medias totales de aceptabilidad cosmética incluyendo puntuaciones de apariencia y evaluación sensorial para cada una de las cremas de la Prueba 36, la Prueba 2, la Prueba 11 y la Prueba 20.

Descripción detallada

15 Antes de que se describan las composiciones y los métodos presentes, se debe entender que esta invención no está limitada a los procedimientos, las composiciones o las metodologías particulares descritos, ya que estos pueden variar. También se debe entender que la terminología usada en la descripción tiene el propósito solamente de describir las versiones o realizaciones particulares, y no está destinada a limitar el alcance de la presente invención que estará limitado solamente por las reivindicaciones adjuntas. A menos que se defina otra cosa, todos los términos
20 técnicos y científicos usados en la presente memoria tienen el mismo significado que se entiende comúnmente por un experto normal en la técnica. Aunque cualquiera de los métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en la presente memoria se puede usar en la práctica o el ensayo de realizaciones de la presente invención, los métodos, dispositivos y materiales preferidos se describen ahora. Todas las publicaciones mencionadas en la presente memoria se incorporan mediante referencia en su totalidad. Nada en la presente memoria se debe
25 considerar una admisión de que la invención no esté autorizada a anticiparse a tal divulgación en virtud de la invención anterior.

También se debe apuntar que según se usa en la presente memoria y las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "uno/a", y "el/la" incluyen referencias plurales a menos que el contexto dicte otra cosa. Así, por ejemplo, la referencia a un "conservante" es una referencia a uno o más conservantes y equivalentes de los mismos
30 conocidos por los expertos en la técnica, etc.

Según se usa en la presente memoria, el término "aproximadamente" significa más o menos 10% del valor numérico del número con el que se esté usando. Por lo tanto, aproximadamente 50% significa en el intervalo de 45%-55%.

"Administrar", cuando se usa junto con un agente terapéutico, significa administrar un agente terapéutico directamente en o sobre un tejido elegido o administrar un agente terapéutico a un sujeto, con lo que el agente terapéutico influye positivamente en el tejido al que se dirige. Así, según se usa en la presente memoria, el término
35 "administrar", cuando se usa junto con un agente terapéutico, puede incluir, pero no se limita a, proporcionar un agente terapéutico a un sujeto sistémicamente mediante, por ejemplo, inyección intravenosa, con lo que el agente terapéutico alcanza el tejido elegido. La administración de una composición o un agente terapéutico se puede efectuar, por ejemplo, mediante inyección, administración oral, administración tópica o mediante estos métodos en
40 combinación con otras técnicas conocidas. Tales técnicas de combinación pueden incluir calentamiento, radiación, ultrasonidos y el uso de agentes de aporte. Preferiblemente, la administración es autoadministración, en donde el agente terapéutico o la composición es administrado por el propio sujeto. Alternativamente, la administración puede ser la administración al sujeto por un profesional sanitario.

"Proporcionar", cuando se usa junto con un agente terapéutico, significa administrar un agente terapéutico directamente en o sobre un tejido elegido o administrar un agente terapéutico a un sujeto, con lo que el agente terapéutico influye positivamente en el tejido al que se dirige.
45

El término "animal" según se usa en la presente memoria incluye, pero no se limita, seres humanos y vertebrados no humanos tales como animales salvajes, domésticos y de granja.

El término "paciente" o "sujeto" según se usa en la presente memoria es un animal, particularmente un ser humano, que sufre una enfermedad o afección no deseada que se puede tratar mediante el agente terapéutico y/o las
50 composiciones descritos en la presente memoria.

El término "mejora" se usa para transmitir que la presente invención cambia las características y/o los atributos físicos del tejido al que se proporciona, aplica o administra. El término "mejora" también se puede usar junto con un estado de enfermedad de modo que cuando un estado de enfermedad se "mejore", los síntomas o las
55 características físicas asociados con el estado de enfermedad se disminuyan, se reduzcan o se eliminen.

El término "inhibir" se refiere generalmente a la prevención del comienzo de los síntomas, o la eliminación de la enfermedad, la afección o el trastorno.

"Opcional" u "opcionalmente" significa que el episodio o la circunstancia descritos posteriormente se pueden producir o no, y que la descripción incluye casos en los que el episodio se produce y casos en los que no.

- 5 Según se usa en la presente memoria, "temperatura ambiente" significa una temperatura interior de aproximadamente 20°C a aproximadamente 25°C (de 68 a 77°F).

A lo largo de la memoria descriptiva de la solicitud, se usan diversos términos tales como "primario", "secundario", "primero", "segundo" y similares. Estos términos son palabras convenientes para distinguir entre diferentes elementos, y tales términos no pretenden ser limitativos en cuanto a cómo se pueden utilizar los diferentes elementos.

"Farmacéuticamente aceptable", "fisiológicamente tolerable" y variaciones gramaticales de los mismos, cuando se refieren a composiciones, portadores, diluyentes y reactivos y otros ingredientes de la formulación, se pueden usar intercambiamente y representan que los materiales son capaces de ser administrados sin la producción de efectos fisiológicos no deseables tales como sarpullido, quemazón, irritación u otros efectos perjudiciales hasta el punto de que sean intolerables para el receptor de los mismos.

Según se usa en la presente memoria, el término "cosméticamente aceptable" y variaciones gramaticales del mismo, cuando se refieren a composiciones, portadores, diluyentes y reactivos u otros ingredientes de la formulación, representan que los materiales usados y la composición final no son irritantes o dañinos de otro modo para el paciente en general y para la piel, en particular, y preferiblemente son agradables y bien tolerados con respecto a la apariencia general, el pH, el color, el olor y la textura (sensación), que no son, por ejemplo, inaceptablemente adhesivos (pegajosos), aceitosos o secantes, y que se extienden fácilmente, se absorben en la piel a una velocidad de absorción aceptable, y son generalmente humectantes.

Las "sales farmacéuticamente aceptables" incluyen sales por adición tanto de ácidos como de bases. "Sales por adición de ácido farmacéuticamente aceptables" se refiere a las sales que retienen la eficacia biológica y las propiedades de las bases libres y que incluyen ácidos inorgánicos tales como, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido carbónico, ácido fosfórico y similares. Los ácidos orgánicos se pueden seleccionar de las clases alifática, cicloalifática, aromática, aralifática, heterocíclica, carboxílica y sulfónica de ácidos orgánicos, tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido glucónico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido maleico, ácido maloneico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido embónico, ácido fenilacético, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico y similares.

Según se usa en la presente memoria, el término "agente terapéutico" significa un agente utilizado para tratar, combatir, aliviar, prevenir o mejorar una afección o enfermedad no deseada de un sujeto. En parte, las realizaciones de la presente invención se pueden dirigir al tratamiento de diversas enfermedades, afecciones o trastornos de la piel o síntomas de los mismos, incluyendo, pero no limitados a, rosácea y síntomas asociados con rosácea, incluyendo, por ejemplo, pápulas, pústulas, fimas (engrosamiento de la piel), telangiectasias o eritema asociado con rosácea, otros eritemas cutáneos, telangiectasias, púrpura o similares, y otras manifestaciones asociadas con los mismos; otras afecciones inflamatorias de la piel incluyendo, pero no limitadas a, queratosis pilosa, lupus miliar diseminado facial, eccema, dermatitis, tales como dermatitis por contacto, dermatitis atópica, dermatitis seborreica, dermatitis numular, dermatitis exfoliativa generalizada, dermatitis por estasis, neurodermatitis, liquen simple crónico, xerosis y dermatitis xerótica, dishidrosis y dermatitis dishidrotica, dermatitis asteotótica u otras afecciones caracterizadas por piel sensible o una perturbación de la barrera epidérmica; trastornos caracterizados por piel áspera, seca, agrietada o fisurada, trastornos caracterizados por piel hiperqueratótica tales como queratodermas e ictiosis y dermatosis ictiosiformes; trastornos de los folículos pilosos y las glándulas sebáceas, tales como acné, dermatitis perioral y pseudofoliculitis de la barba; trastornos de las glándulas sudoríparas, tales como miliaria, incluyendo, pero no limitada a, miliaria cristalina, miliaria rubra, miliaria profunda, miliaria pustulosa; quemaduras solares, daño actínico crónico, poiquiloderma, dermatitis por radiación, púrpura actínica ("púrpura solar"); otras dermatosis, reacciones y afecciones inflamatorias de la piel, incluyendo, pero no limitadas a, psoriasis, erupciones por fármacos, eritema multiforme, eritema nudoso y granuloma anular; enfermedades y afecciones caracterizadas por hemorragia o hematomas tales como petequias, equimosis, púrpura y similares, incluyendo cualquier acumulación de sangre en la piel debida a extravasación vascular, independientemente del tamaño o la causa, hemorragia o hematomas debidos a cualquier lesión de la piel que puede incluir cualquier traumatismo incluyendo un traumatismo quirúrgico o intervencionista; infección, dermatosis inflamatorias o inflamación debidas a cualquier causa o combinaciones de los mismos. En parte, algunas realizaciones se pueden dirigir a una formulación en crema que tiene propiedades humectantes.

Los términos "terapéuticamente eficaz" o "eficaz", según se usan en la presente memoria, se pueden usar intercambiamente y se refieren a una cantidad de una composición terapéutica de realizaciones de la presente invención (p. ej., una composición que comprende oximetazolina). Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente

eficaz de una composición es una cantidad de la composición, y particularmente el ingrediente activo, tal como oximetazolina, que generalmente consigue el efecto deseado.

Una "cantidad terapéuticamente eficaz" o "cantidad eficaz" de una composición es una cantidad necesaria o suficiente para conseguir el resultado deseado. La actividad contemplada por las realizaciones de la presente invención incluye un tratamiento médicamente terapéutico, cosméticamente terapéutico y/o profilácticamente terapéutico, según sea apropiado. La dosis específica de un compuesto administrado según esta invención para obtener efectos terapéuticos y/o profilácticos estará determinada, por supuesto, por las circunstancias particulares que rodean el caso, incluyendo, por ejemplo, el compuesto administrado, la vía de administración y la afección que se trate. Sin embargo, la dosis eficaz administrada puede ser determinada por el profesional sanitario o el fabricante o el paciente a la luz de las circunstancias pertinentes incluyendo la afección que se va a tratar, la elección del compuesto que se va a administrar y la vía de administración elegida y, por lo tanto, los intervalos de dosificación anteriores no están destinados a limitar de ningún modo el alcance de la invención. Una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de las realizaciones de la presente memoria es típicamente una cantidad tal que cuando se administre en una composición de excipiente fisiológicamente tolerable, sea suficiente para conseguir una concentración sistémica o concentración local eficaz en o sobre el tejido para conseguir el resultado terapéutico o clínico deseado.

Los términos "tratar", "tratado" o "tratamiento", según se usan en la presente memoria, se refieren al tratamiento terapéutico, el tratamiento cosmético y/o las medidas profilácticas o preventivas, en donde el objetivo es prevenir o frenar (reducir) una afección fisiológica, trastorno o enfermedad no deseados, o para obtener resultados clínicos beneficiosos o deseados. Para los propósitos de esta invención, resultados beneficiosos o clínicos deseados incluyen, pero no se limitan a, alivio de los síntomas; disminución del nivel de la afección, el trastorno o la enfermedad; estabilización (es decir, sin empeoramiento) del estado de la afección, el trastorno o la enfermedad; retraso en el comienzo o frenada de la afección, el trastorno o la enfermedad; alivio de la afección, el trastorno o la enfermedad; y remisión (ya sea parcial o total), ya sea detectable o indetectable, o recuperación o mejora de la afección, el trastorno o la enfermedad. El tratamiento incluye provocar una respuesta clínicamente significativa sin niveles excesivos de efectos secundarios.

Según se usa en la presente memoria, el término "consiste en" o "que consiste en" significa que la formulación incluye solamente los elementos, las etapas o los ingredientes citados específicamente en la realización reivindicada o reivindicación particular.

Según se usa en la presente memoria, el término "que consiste esencialmente en" o "consiste esencialmente en" significa que el único ingrediente farmacéutico activo en la formulación o el método que trata la afección especificada (p. ej. eritema o enrojecimiento asociados con la enfermedad particular que se va a tratar) es el agente terapéutico citado específicamente en la realización o reivindicación particular.

Hablando en general, el término "tejido" se refiere a cualquier agregación de células especializadas de forma similar que se reúnen en la realización de una función particular.

Según se usa en la presente memoria, el término "eritema" se refiere a cualquier enrojecimiento de la piel debido a hiperemia, congestión de la vasculatura o dilatación de la vasculatura de la piel y sus estructuras circundantes. El eritema se puede presentar en muchas afecciones de la piel incluyendo, pero no limitadas a, rosácea y síntomas asociados con rosácea, incluyendo, por ejemplo, pápulas, pústulas, fimas (engrosamiento de la piel), telangiectasias o eritema asociado con rosácea, otros eritemas cutáneos, telangiectasias, púrpura, y otras manifestaciones asociadas con los mismos; otras afecciones inflamatorias de la piel incluyendo, pero no limitadas a, queratosis pilosa, lupus miliar diseminado facial, eccema, dermatitis, tales como dermatitis por contacto, dermatitis atópica, dermatitis seborreica, dermatitis numular, dermatitis exfoliativa generalizada, dermatitis por estasis, neurodermatitis, liquen simple crónico, xerosis y dermatitis xerótica, dishidrosis y dermatitis dishidrótica, dermatitis asteotótica u otras afecciones caracterizadas por piel sensible o una perturbación de la barrera epidérmica; trastornos caracterizados por piel áspera, seca, agrietada o fisurada, trastornos caracterizados por piel hiperqueratótica tales como queratodermas e ictiosis y dermatosis ictiosiformes; trastornos de los folículos pilosos y las glándulas sebáceas, tales como acné, dermatitis perioral y pseudofoliculitis de la barba; trastornos de las glándulas sudoríparas, tales como miliaria, incluyendo, pero no limitada a, miliaria cristalina, miliaria rubra, miliaria profunda, miliaria pustulosa; quemaduras solares, daño actínico crónico, poiquiloderma, dermatitis por radiación, púrpura actínica ("púrpura solar"); otras dermatosis, reacciones y afecciones inflamatorias de la piel, incluyendo, pero no limitadas a, psoriasis, erupciones por fármacos, eritema multiforme, eritema nudoso y granuloma anular; enfermedades y afecciones caracterizadas por hemorragia o hematomas tales como petequias, equimosis, púrpura y similares incluyendo cualquier acumulación de sangre en la piel debida a extravasación vascular, independientemente del tamaño o la causa, hemorragia o hematomas debidos a cualquier lesión de la piel que puede incluir cualquier traumatismo incluyendo un traumatismo quirúrgico o intervencionista; infección, dermatosis inflamatorias; inflamación debida a cualquier causa o una combinación de los mismos.

La queratosis pilosa (KP, por sus siglas en inglés) es una afección folicular genética muy común que se manifiesta por la aparición de protuberancias ásperas sobre la piel y pueden estar acompañadas de eritema. El lupus miliar diseminado facial (LMDF, por sus siglas en inglés) es una dermatosis crónica poco común caracterizada por pápulas

de rojas a amarillas o de amarillas a pardas del centro de la cara, particularmente sobre y alrededor de los párpados, que pueden estar acompañadas por eritema.

5 Según se usa en la presente memoria, el término "púrpura" se refiere a cualquier acumulación de sangre en la piel debida a extravasación vascular, independientemente del tamaño o la causa. Según se usa en la presente memoria, "púrpura" se refiere a afecciones médicas comúnmente denominadas "petequias" (manchas localizadas), "equimosis" (zonas maculares (planas) mayores) y "púrpura" (manchas mayores).

10 La púrpura, en general, es una hemorragia de sangre fuera de los espacios vasculares y dentro de la piel o los tejidos circundantes de la piel o las membranas mucosas. Esta hemorragia da como resultado una acumulación de sangre en la dermis y/o los tejidos subdérmicos de la piel que es visible inicialmente como una decoloración púrpura oscura/roja que cambia a medida que se rompe y se reabsorbe.

15 En particular, la púrpura se puede caracterizar como plana (macular o no palpable) o elevada (palpable o papular). La definición de los subtipos purpúricos maculares incluye: petequia-definida como púrpura pequeña (menos de 4-5 milímetros (mm) de diámetro, púrpura-definida como mayor de 4-5 mm y menos de 1 cm (centímetro) de diámetro y equimosis-definida como mayor de 1 cm de diámetro. Las divisiones de tamaños no son absolutas pero son reglas generales y a menudo existe una gama en el tamaño de las púrpuras clínicas en una afección específica cualquiera.

Un cardenal, también llamado contusión o equimosis, es una lesión en tejido biológico en la que vasos sanguíneos tales como capilares se dañan, permitiendo que la sangre se filtre en el tejido o los tejidos circundantes. Los cardenales están provocados a menudo por un impacto brusco y su probabilidad y su intensidad se incrementan a medida que se envejece debido al adelgazamiento y la pérdida de elasticidad de la piel.

20 Ciertas realizaciones de la presente memoria se dirigen a composiciones farmacéuticas formuladas para la administración tópica de oximetazolina. En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas pueden ser cremas, y tales cremas pueden tener cualquier número y cantidad de componentes adicionales. Ciertas realizaciones de la invención se dirigen a una formulación en crema que comprende oximetazolina de aproximadamente 0,0075% a aproximadamente 5% y excipientes farmacéuticamente aceptables. Algunas realizaciones de la invención se dirigen a una formulación en crema que consiste esencialmente en oximetazolina de aproximadamente 0,0075% a aproximadamente 5% y excipientes farmacéuticamente aceptables. Algunas realizaciones de la invención se dirigen a una formulación en crema que consiste en oximetazolina de aproximadamente 0,0075% a aproximadamente 5% y excipientes farmacéuticamente aceptables. Tales formulaciones se pueden usar para tratar rosácea y síntomas asociados con rosácea, incluyendo, por ejemplo, pápulas, pústulas, fimas (engrosamiento de la piel), telangiectasias o eritema asociado con rosácea, otros eritemas cutáneos, telangiectasias, púrpura o similares, y otras manifestaciones asociadas con los mismos; otras afecciones inflamatorias de la piel incluyendo, pero no limitadas a, queratosis pilosa, lupus miliar diseminado facial, eccema, dermatitis, tales como dermatitis por contacto, dermatitis atópica, dermatitis seborreica, dermatitis numular, dermatitis exfoliativa generalizada, dermatitis por estasis, neurodermatitis, liquen simple crónico, xerosis y dermatitis xerótica, dishidrosis y dermatitis dishidrótica, dermatitis asteotótica u otras afecciones caracterizadas por piel sensible o una perturbación de la barrera epidérmica; trastornos caracterizados por piel áspera, seca, agrietada o fisurada, trastornos caracterizados por piel hiperqueratótica tales como queratodermas e ictiosis y dermatosis ictiosiformes; trastornos de los folículos pilosos y las glándulas sebáceas, tales como acné, dermatitis perioral y pseudofoliculitis de la barba; trastornos de las glándulas sudoríparas, tales como miliaria, incluyendo, pero no limitada a, miliaria cristalina, miliaria rubra, miliaria profunda, miliaria pustulosa; quemaduras solares, daño actínico crónico, poiquiloderma, dermatitis por radiación, púrpura actínica ("púrpura solar"); otras dermatosis, reacciones y afecciones inflamatorias de la piel, incluyendo, pero no limitadas a, psoriasis, erupciones por fármacos, eritema multiforme, eritema nudoso y granuloma anular; enfermedades y afecciones caracterizadas por hemorragia o hematomas tales como petequias, equimosis, púrpura y similares incluyendo cualquier acumulación de sangre en la piel debida a extravasación vascular, independientemente del tamaño o la causa, hemorragia o hematomas debidos a cualquier lesión de la piel que puede incluir cualquier traumatismo incluyendo un traumatismo quirúrgico o intervencionista; infección, dermatosis inflamatorias, inflamación debida a cualquier causa o similares. Tales formulaciones se pueden usar para tratar o prevenir síntomas tales como, pero no limitados a, pápulas, pústulas, otras lesiones inflamatorias, fimas (engrosamiento de la piel), telangiectasias o eritema asociado con rosácea y otras afecciones inflamatorias de la piel incluyendo, pero no limitadas a, queratosis pilosa, lupus miliar diseminado facial, eccema, dermatitis, tal como dermatitis por contacto, dermatitis atópica, dermatitis seborreica, dermatitis numular, dermatitis exfoliativa generalizada, dermatitis por estasis, neurodermatitis, liquen simple crónico, xerosis y dermatitis xerótica, dishidrosis y dermatitis dishidrótica, dermatitis asteotótica u otras afecciones caracterizadas por piel sensible o una alteración de la barrera epidérmica; trastornos caracterizados por piel áspera, seca, agrietada o fisurada, trastornos caracterizados por piel hiperqueratótica tales como queratodermas e ictiosis y dermatosis ictiosiformes; trastornos de los folículos pilosos y las glándulas sebáceas, tales como acné, dermatitis perioral y pseudofoliculitis de la barba; trastornos de las glándulas sudoríparas, tales como miliaria, incluyendo, pero no limitada a, miliaria cristalina, miliaria rubra, miliaria profunda, miliaria pustulosa; quemaduras solares, daño actínico crónico, poiquiloderma, dermatitis por radiación, púrpura actínica ("púrpura solar"); otras dermatosis, reacciones y afecciones inflamatorias de la piel, incluyendo, pero no limitadas a, psoriasis, erupciones por fármacos, eritema multiforme, eritema nudoso y granuloma anular; enfermedades y afecciones caracterizadas por hemorragia o hematomas tales como petequias, equimosis, púrpura y similares incluyendo cualquier acumulación de sangre en la

piel debida a extravasación vascular, independientemente del tamaño o la causa, hemorragia o hematomas debidos a cualquier lesión de la piel que puede incluir cualquier traumatismo incluyendo un traumatismo quirúrgico o intervencionista; infección, dermatosis inflamatorias o inflamación debida a cualquier causa y otras afecciones de la piel caracterizadas por eritema de la piel incrementado. Tales formulaciones también se pueden usar para tratar o prevenir la púrpura, que es una hemorragia de sangre fuera de los espacios vasculares y dentro de la piel o tejidos circundantes de la piel o las membranas mucosas. En realizaciones adicionales, la formulación es cosméticamente aceptable.

Realizaciones adicionales se dirigen a métodos para tratar el eritema, el enrojecimiento o telangiectasias asociados con rosácea, que comprenden administrar una crema que comprende oximetazolina en una cantidad terapéuticamente eficaz. Algunas realizaciones se dirigen a métodos para tratar pápulas, pústulas y otras lesiones inflamatorias asociadas con rosácea, que comprenden administrar una crema que comprende oximetazolina en una cantidad terapéuticamente eficaz. Algunas realizaciones se dirigen a métodos para tratar eritema cutáneo que comprenden administrar una crema que comprende oximetazolina en una cantidad terapéuticamente eficaz. Algunas realizaciones se dirigen a métodos para tratar púrpura que comprenden administrar una crema que comprende oximetazolina en una cantidad terapéuticamente eficaz. Algunas realizaciones se dirigen a métodos para tratar la queratosis pilosa, el lupus miliar diseminado facial o similares, que comprenden administrar una crema que comprende oximetazolina en una cantidad terapéuticamente eficaz. Algunas realizaciones se dirigen a métodos para tratar el enrojecimiento de la piel o el eritema asociado con rosácea, eritemas cutáneos, telangiectasias, púrpura o similares, y otras manifestaciones asociadas con los mismos; otras afecciones inflamatorias de la piel incluyendo, pero no limitadas a, queratosis pilosa, lupus miliar diseminado facial, eccema, dermatitis, tales como dermatitis por contacto, dermatitis atópica, dermatitis seborreica, dermatitis numular, dermatitis exfoliativa generalizada, dermatitis por estasis, neurodermatitis, liquen simple crónico, xerosis y dermatitis xerótica, dishidrosis y dermatitis dishidrotica, dermatitis asteotótica u otras afecciones caracterizadas por piel sensible o una perturbación de la barrera epidérmica; trastornos caracterizados por piel áspera, seca, agrietada o fisurada, trastornos caracterizados por piel hiperqueratótica tales como queratodermas e ictiosis y dermatosis ictiosiformes; trastornos de los folículos pilosos y las glándulas sebáceas, tales como acné, dermatitis perioral y pseudofoliculitis de la barba; trastornos de las glándulas sudoríparas, tales como miliaria, incluyendo, pero no limitada a, miliaria cristalina, miliaria rubra, miliaria profunda, miliaria pustulosa; quemaduras solares, daño actínico crónico, poiquiloderma, dermatitis por radiación, púrpura actínica ("púrpura solar"); otras dermatosis, reacciones y afecciones inflamatorias de la piel, incluyendo, pero no limitadas a, psoriasis, erupciones por fármacos, eritema multiforme, eritema nudoso y granuloma anular; enfermedades y afecciones caracterizadas por hemorragia o hematomas tales como petequias, equimosis, púrpura y similares incluyendo cualquier acumulación de sangre en la piel debida a extravasación vascular, independientemente del tamaño o la causa, hemorragia o hematomas debidos a cualquier lesión de la piel que puede incluir cualquier traumatismo incluyendo un traumatismo quirúrgico o intervencionista; infección, dermatosis inflamatorias o inflamación debida a cualquier causa. En realizaciones adicionales, la formulación es cosméticamente aceptable.

Ciertas realizaciones de la invención se dirigen a métodos para tratar eritema o enrojecimiento de la piel asociados con rosácea que comprenden administrar una crema que comprende oximetazolina en una cantidad de aproximadamente 0,0075% a aproximadamente 5% en peso de la crema y excipientes farmacéuticamente aceptables. Unas realizaciones se dirigen a métodos para tratar lesiones inflamatorias incluyendo pápulas y pústulas asociadas con rosácea que comprenden administrar una crema que comprende oximetazolina en una cantidad de aproximadamente 0,0075% a aproximadamente 5% en peso de la crema y excipientes farmacéuticamente aceptables. Unas realizaciones se dirigen a métodos para tratar el engrosamiento de la piel (firmas) asociado con rosácea que comprenden administrar una crema que comprende oximetazolina en una cantidad de aproximadamente 0,0075% a aproximadamente 5% en peso de la crema y excipientes farmacéuticamente aceptables. Algunas realizaciones de la invención se dirigen a métodos para tratar eritema o enrojecimiento asociados con telangiectasia que comprenden administrar una crema que comprende oximetazolina en una cantidad de aproximadamente 0,0075% a aproximadamente 5% en peso de la crema y excipientes farmacéuticamente aceptables. Algunas realizaciones de la invención se dirigen a métodos para tratar telangiectasia que comprenden administrar una crema que comprende oximetazolina en una cantidad de aproximadamente 0,0075% a aproximadamente 5% en peso de la crema y excipientes farmacéuticamente aceptables. Algunas realizaciones de la invención se dirigen a métodos para tratar eritema o enrojecimiento asociados con rosácea eritematotelangiectática que comprenden administrar una crema que comprende oximetazolina en una cantidad de aproximadamente 0,0075% a aproximadamente 5% en peso de la crema y excipientes farmacéuticamente aceptables. Algunas realizaciones de la invención se dirigen a métodos para tratar rosácea eritematotelangiectática que comprenden administrar una crema que comprende oximetazolina en una cantidad de aproximadamente 0,0075% a aproximadamente 5% en peso de la crema y excipientes farmacéuticamente aceptables. Algunas realizaciones de la invención se dirigen a métodos para tratar eritema o enrojecimiento asociados con rosácea papulopustular que comprenden administrar una crema que comprende oximetazolina en una cantidad de aproximadamente 0,0075% a aproximadamente 5% en peso de la crema y excipientes farmacéuticamente aceptables. Algunas realizaciones de la invención se dirigen a métodos para tratar pápulas asociadas con rosácea papulopustular que comprenden administrar una crema que comprende oximetazolina en una cantidad de aproximadamente 0,0075% a aproximadamente 5% en peso de la crema y excipientes farmacéuticamente aceptables. Algunas realizaciones de la invención se dirigen a métodos para tratar rosácea papulopustular que comprenden administrar una crema que

comprende oximetazolina en una cantidad de aproximadamente 0,0075% a aproximadamente 5% en peso de la crema y excipientes farmacéuticamente aceptables. Unas realizaciones de la invención se dirigen a métodos para tratar síntomas asociados con rosácea que comprenden administrar una crema que comprende oximetazolina en una cantidad de aproximadamente 0,0075% a aproximadamente 5% en peso de la crema y excipientes farmacéuticamente aceptables, en donde los síntomas se seleccionan del grupo que consiste en pápulas, pústulas, eritema (enrojecimiento), engrosamiento de la piel y telangiectasias. Algunas realizaciones de la invención se dirigen a métodos para tratar púrpura que comprenden administrar una crema que comprende oximetazolina en una cantidad de aproximadamente 0,0075% a aproximadamente 5% en peso de la crema y excipientes farmacéuticamente aceptables. Unas realizaciones se dirigen a métodos para tratar rosácea, queratosis pilosa, lupus miliar diseminado facial o similares, que comprenden administrar una crema que comprende oximetazolina en una cantidad de aproximadamente 0,0075% a aproximadamente 5% en peso de la crema y excipientes farmacéuticamente aceptables. Unas realizaciones se dirigen a métodos para tratar rosácea y síntomas asociados con rosácea, incluyendo, por ejemplo, pápulas, pústulas, fimas (engrosamiento de la piel), telangiectasias o eritema asociado con rosácea, otros eritemas cutáneos, telangiectasias, púrpura, y otras manifestaciones asociadas con los mismos; otras afecciones inflamatorias de la piel incluyendo, pero no limitadas a, queratosis pilosa, lupus miliar diseminado facial, eccema, dermatitis, tales como dermatitis por contacto, dermatitis atópica, dermatitis seborreica, dermatitis numular, dermatitis exfoliativa generalizada, dermatitis por estasis, neurodermatitis, liquen simple crónico, xerosis y dermatitis xerótica, dishidrosis y dermatitis dishidrótica, dermatitis asteotótica u otras afecciones caracterizadas por piel sensible o una perturbación de la barrera epidérmica; trastornos caracterizados por piel áspera, seca, agrietada o fisurada, trastornos caracterizados por piel hiperqueratótica tales como queratodermas e ictiosis y dermatosis ictiosiformes; trastornos de los folículos pilosos y las glándulas sebáceas, tales como acné, dermatitis perioral y pseudofoliculitis de la barba; trastornos de las glándulas sudoríparas, tales como miliaria, incluyendo, pero no limitada a, miliaria cristalina, miliaria rubra, miliaria profunda, miliaria pustulosa; quemaduras solares, daño actínico crónico, poiquiloderma, dermatitis por radiación, púrpura actínica ("púrpura solar"); otras dermatosis, reacciones y afecciones inflamatorias de la piel, incluyendo, pero no limitadas a, psoriasis, erupciones por fármacos, eritema multiforme, eritema nudoso y granuloma anular; enfermedades y afecciones caracterizadas por hemorragia o hematomas tales como petequias, equimosis, púrpura y similares incluyendo cualquier acumulación de sangre en la piel debida a extravasación vascular, independientemente del tamaño o la causa, hemorragia o hematomas debidos a cualquier lesión de la piel que puede incluir cualquier traumatismo incluyendo un traumatismo quirúrgico o intervencionista; infección, dermatosis inflamatorias, inflamación debida a cualquier causa, que comprenden administrar una crema que comprende oximetazolina en una cantidad de aproximadamente 0,0075% a aproximadamente 5% en peso de la crema y excipientes farmacéuticamente aceptables. En realizaciones adicionales, la formulación es cosméticamente aceptable.

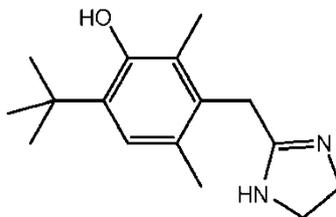
Ciertas realizaciones de la invención se dirigen a métodos para tratar eritema o enrojecimiento asociados con rosácea que comprenden administrar una crema que consiste en oximetazolina en una cantidad de aproximadamente 0,0075% a aproximadamente 5% en peso de la crema y excipientes farmacéuticamente aceptables. Algunas realizaciones se dirigen a métodos para tratar pápulas asociadas con rosácea, que comprenden administrar una crema que consiste en oximetazolina en una cantidad de aproximadamente 0,0075% a aproximadamente 5% en peso de la crema y excipientes farmacéuticamente aceptables. Algunas realizaciones de la invención se dirigen a métodos para tratar síntomas asociados con rosácea, que comprenden administrar una crema que consiste en oximetazolina en una cantidad de aproximadamente 0,0075% a aproximadamente 5% en peso de la crema y excipientes farmacéuticamente aceptables, en donde los síntomas se seleccionan del grupo que consiste en pápulas, pústulas, eritema (enrojecimiento), engrosamiento de la piel y telangiectasias. Algunas realizaciones de la invención se dirigen a métodos para tratar eritema o enrojecimiento asociados con telangiectasia que comprenden administrar una crema que consiste en oximetazolina en una cantidad de aproximadamente 0,0075% a aproximadamente 5% en peso de la crema y excipientes farmacéuticamente aceptables. Algunas realizaciones de la invención se dirigen a métodos para tratar telangiectasia que comprenden administrar una crema que consiste en oximetazolina en una cantidad de aproximadamente 0,0075% a aproximadamente 5% en peso de la crema y excipientes farmacéuticamente aceptables. Algunas realizaciones de la invención se dirigen a métodos para tratar eritema o enrojecimiento asociados con rosácea eritematotelangiectática que comprenden administrar una crema que consiste en oximetazolina en una cantidad de aproximadamente 0,0075% a aproximadamente 5% en peso de la crema y excipientes farmacéuticamente aceptables. Algunas realizaciones de la invención se dirigen a métodos para tratar rosácea eritematotelangiectática que comprenden administrar una crema que consiste en oximetazolina en una cantidad de aproximadamente 0,0075% a aproximadamente 5% en peso de la crema y excipientes farmacéuticamente aceptables. Algunas realizaciones de la invención se dirigen a métodos para tratar eritema o enrojecimiento asociados con rosácea papulopustular que comprenden administrar una crema que consiste en oximetazolina en una cantidad de aproximadamente 0,0075% a aproximadamente 5% en peso de la crema y excipientes farmacéuticamente aceptables. Algunas realizaciones de la invención se dirigen a métodos para tratar pápulas o pústulas asociadas con rosácea papulopustular que comprenden administrar una crema que consiste en oximetazolina en una cantidad de aproximadamente 0,0075% a aproximadamente 5% en peso de la crema y excipientes farmacéuticamente aceptables. Algunas realizaciones de la invención se dirigen a métodos para tratar rosácea papulopustular que comprenden administrar una crema que consiste en oximetazolina en una cantidad de aproximadamente 0,0075% a aproximadamente 5% en peso de la crema y excipientes farmacéuticamente aceptables. Algunas realizaciones de la invención se dirigen a métodos para tratar púrpura que comprenden administrar una crema que consiste en oximetazolina en una cantidad de aproximadamente 0,0075% a

aproximadamente 5% en peso de la crema y excipientes farmacéuticamente aceptables. Unas realizaciones se dirigen a métodos para tratar rosácea y síntomas asociados con rosácea, incluyendo, por ejemplo, pápulas, pústulas, fimas (engrosamiento de la piel), telangiectasias o eritema asociado con rosácea, otros eritemas cutáneos, telangiectasias, púrpura, y otras manifestaciones asociadas con los mismos; otras afecciones inflamatorias de la piel incluyendo, pero no limitadas a, queratosis pilosa, lupus miliar diseminado facial, eccema, dermatitis, tales como dermatitis por contacto, dermatitis atópica, dermatitis seborreica, dermatitis numular, dermatitis exfoliativa generalizada, dermatitis por estasis, neurodermatitis, liquen simple crónico, xerosis y dermatitis xerótica, dishidrosis y dermatitis dishidrotica, dermatitis asteotótica u otras afecciones caracterizadas por piel sensible o una perturbación de la barrera epidérmica; trastornos caracterizados por piel áspera, seca, agrietada o fisurada, trastornos caracterizados por piel hiperqueratótica tales como queratodermas e ictiosis y dermatosis ictiosiformes; trastornos de los folículos pilosos y las glándulas sebáceas, tales como acné, dermatitis perioral y pseudofoliculitis de la barba; trastornos de las glándulas sudoríparas, tales como miliaria, incluyendo, pero no limitada a, miliaria cristalina, miliaria rubra, miliaria profunda, miliaria pustulosa; quemaduras solares, daño actínico crónico, poiquiloderma, dermatitis por radiación, púrpura actínica ("púrpura solar"); otras dermatosis, reacciones y afecciones inflamatorias de la piel, incluyendo, pero no limitadas a, psoriasis, erupciones por fármacos, eritema multiforme, eritema nudoso y granuloma anular; enfermedades y afecciones caracterizadas por hemorragia o hematomas tales como petequias, equimosis, púrpura y similares incluyendo cualquier acumulación de sangre en la piel debida a extravasación vascular, independientemente del tamaño o la causa, hemorragia o hematomas debidos a cualquier lesión de la piel que puede incluir cualquier traumatismo incluyendo un traumatismo quirúrgico o intervencionista; infección, dermatosis inflamatorias, inflamación debida a cualquier causa, que comprenden administrar una crema que consiste en oximetazolina en una cantidad de aproximadamente 0,0075% a aproximadamente 5% en peso de la crema and excipientes farmacéuticamente aceptables. En realizaciones adicionales, la formulación es cosméticamente aceptable.

Ciertas realizaciones de la invención se dirigen a métodos para tratar eritema o enrojecimiento asociados con rosácea que comprenden administrar una crema que consiste esencialmente en oximetazolina en una cantidad de aproximadamente 0,0075% a aproximadamente 5% en peso de la crema y excipientes farmacéuticamente aceptables. Algunas realizaciones se dirigen a métodos para tratar pápulas asociadas con rosácea, que comprenden administrar una crema que consiste esencialmente en oximetazolina en una cantidad de aproximadamente 0,0075% a aproximadamente 5% en peso de la crema y excipientes farmacéuticamente aceptables. Algunas realizaciones de la invención se dirigen a métodos para tratar síntomas asociados con rosácea, que comprenden administrar una crema que consiste esencialmente en oximetazolina en una cantidad de aproximadamente 0,0075% a aproximadamente 5% en peso de la crema y excipientes farmacéuticamente aceptables, en donde los síntomas se seleccionan del grupo que consiste en pápulas, pústulas, eritema (enrojecimiento), engrosamiento de la piel y telangiectasias. Algunas realizaciones de la invención se dirigen a métodos para tratar eritema o enrojecimiento asociados con telangiectasia que comprenden administrar una crema que consiste esencialmente en oximetazolina en una cantidad de aproximadamente 0,0075% a aproximadamente 5% en peso de la crema y excipientes farmacéuticamente aceptables. Algunas realizaciones de la invención se dirigen a métodos para tratar telangiectasia que comprenden administrar una crema que consiste esencialmente en oximetazolina en una cantidad de aproximadamente 0,0075% a aproximadamente 5% en peso de la crema y excipientes farmacéuticamente aceptables. Algunas realizaciones de la invención se dirigen a métodos para tratar eritema o enrojecimiento asociados con rosácea eritematotelangiectática que comprenden administrar una crema que consiste esencialmente en oximetazolina en una cantidad de aproximadamente 0,0075% a aproximadamente 5% en peso de la crema y excipientes farmacéuticamente aceptables. Algunas realizaciones de la invención se dirigen a métodos para tratar rosácea eritematotelangiectática que comprenden administrar una crema que consiste esencialmente en oximetazolina en una cantidad de aproximadamente 0,0075% a aproximadamente 5% en peso de la crema y excipientes farmacéuticamente aceptables. Algunas realizaciones de la invención se dirigen a métodos para tratar eritema o enrojecimiento asociados con rosácea papulopustular que comprenden administrar una crema que consiste esencialmente en oximetazolina en una cantidad de aproximadamente 0,0075% a aproximadamente 5% en peso de la crema y excipientes farmacéuticamente aceptables. Algunas realizaciones de la invención se dirigen a métodos para tratar pápulas o pústulas asociadas con rosácea papulopustular que comprenden administrar una crema que consiste esencialmente en oximetazolina en una cantidad de aproximadamente 0,0075% a aproximadamente 5% en peso de la crema y excipientes farmacéuticamente aceptables. Algunas realizaciones de la invención se dirigen a métodos para tratar rosácea papulopustular que comprenden administrar una crema que consiste esencialmente en oximetazolina en una cantidad de aproximadamente 0,0075% a aproximadamente 5% en peso de la crema y excipientes farmacéuticamente aceptables. Algunas realizaciones se dirigen a métodos para tratar rosácea, queratosis pilosa, lupus miliar diseminado facial o similares, que comprenden administrar una crema que consiste esencialmente en oximetazolina en una cantidad de aproximadamente 0,0075% a aproximadamente 5% en peso de la crema y excipientes farmacéuticamente aceptables. Algunas realizaciones se dirigen a métodos para tratar rosácea y síntomas asociados con rosácea, incluyendo, por ejemplo, pápulas, pústulas, fimas (engrosamiento de la piel), telangiectasias o eritema asociado con rosácea, otros eritemas cutáneos, telangiectasias, púrpura, y otras manifestaciones asociadas con los mismos; otras afecciones inflamatorias de la piel incluyendo, pero no limitadas a, queratosis pilosa, lupus miliar diseminado facial, eccema, dermatitis, tales como dermatitis por contacto, dermatitis

atópica, dermatitis seborreica, dermatitis numular, dermatitis exfoliativa generalizada, dermatitis por estasis, neurodermatitis, liquen simple crónico, xerosis y dermatitis xerótica, dishidrosis y dermatitis dishidrótica, dermatitis asteotótica u otras afecciones caracterizadas por piel sensible o una perturbación de la barrera epidérmica; trastornos caracterizados por piel áspera, seca, agrietada o fisurada, trastornos caracterizados por piel hiperqueratótica tales como queratodermas e ictiosis y dermatosis ictiosiformes; trastornos de los folículos pilosos y las glándulas sebáceas, tales como acné, dermatitis perioral y pseudofoliculitis de la barba; trastornos de las glándulas sudoríparas, tales como miliaria, incluyendo, pero no limitada a, miliaria cristalina, miliaria rubra, miliaria profunda, miliaria pustulosa; quemaduras solares, daño actínico crónico, poiquiloderma, dermatitis por radiación, púrpura actínica ("púrpura solar"); otras dermatosis, reacciones y afecciones inflamatorias de la piel, incluyendo, pero no limitadas a, psoriasis, erupciones por fármacos, eritema multiforme, eritema nudoso y granuloma anular; enfermedades y afecciones caracterizadas por hemorragia o hematomas tales como petequias, equimosis, púrpura y similares incluyendo cualquier acumulación de sangre en la piel debida a extravasación vascular, independientemente del tamaño o la causa, hemorragia o hematomas debidos a cualquier lesión de la piel que puede incluir cualquier traumatismo incluyendo un traumatismo quirúrgico o intervencionista; infección, dermatosis inflamatorias, inflamación debida a cualquier causa, que comprenden administrar una crema que consiste esencialmente en oximetazolina en una cantidad de aproximadamente 0,0075% a aproximadamente 5% en peso de la crema and excipientes farmacéuticamente aceptables. En realizaciones adicionales, la formulación es cosméticamente aceptable.

Oximetazolina es el nombre común para el 3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetil)-2,4-dimetil-6-terc-butil-fenol, que tiene la estructura química:



Según se usa en la presente memoria, oximetazolina incluye tanto base libre de oximetazolina como una sal por adición de ácido de oximetazolina. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la oximetazolina usada en la preparación de la composición farmacéutica puede incluir una sal farmacéutica, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido carbónico, ácido fosfórico y similares, o un ácido orgánico tal como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido glucónico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido maleico, ácido maloneico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido aspártico, ácido ascórbico, ácido glutámico, ácido antranílico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido embónico, ácido fenilacético, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico y similares. En ciertas realizaciones, la sal farmacéutica puede ser ácido clorhídrico.

Una "crema", según se usa en la presente memoria, se refiere a una emulsión semisólida, es decir, un sistema dispersado que tiene al menos dos fases inmiscibles donde una fase está dispersada en otra, con gotículas que varían en diámetro de aproximadamente 0,1 μm a aproximadamente 100 μm , que es capaz de penetrar en la capa del estrato córneo de la piel. Las cremas de diversas realizaciones pueden tener una viscosidad de aproximadamente 2.500 centipoises (cP) a aproximadamente 150.000 cP a aproximadamente 25°C. En algunas realizaciones, las cremas descritas en la presente memoria pueden exhibir un punto de fusión de más de aproximadamente 25°C, más de aproximadamente 30°C, más de aproximadamente 35°C, más de aproximadamente 40°C, de aproximadamente 25°C a aproximadamente 80°C, de aproximadamente 25°C a aproximadamente 60°C, de aproximadamente 30°C a aproximadamente 80°C, de aproximadamente 30°C a aproximadamente 60°C, de aproximadamente 35°C a aproximadamente 80°C, de aproximadamente 35°C a aproximadamente 60°C, de aproximadamente 35°C a aproximadamente 50°C, de aproximadamente 35°C a aproximadamente 40°C, de aproximadamente 40°C a aproximadamente 80°C, o de aproximadamente 40°C a aproximadamente 60°C.

En ciertas realizaciones de la presente invención, se proporciona una crema que comprende oximetazolina, como el ingrediente farmacéutico activo (API, por sus siglas en inglés), y excipientes farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones, la crema puede comprender de aproximadamente 0,0075% a aproximadamente 5%, de aproximadamente 0,0075% a aproximadamente 2,5%, de aproximadamente 0,0075% a aproximadamente 2%, de aproximadamente 0,0075% a aproximadamente 1,5%, de aproximadamente 0,0075% a aproximadamente 1%, de aproximadamente 0,0075% a aproximadamente 0,5%, de aproximadamente 0,0075% a aproximadamente 0,25%, de aproximadamente 0,0075% a aproximadamente 0,15%, de aproximadamente 0,0075% a aproximadamente 0,1%, de aproximadamente 0,0075% a aproximadamente 0,025%, de aproximadamente 0,0075% a aproximadamente 0,075%, de aproximadamente 0,0075% a aproximadamente 0,06%, de aproximadamente 0,0075% a aproximadamente 0,05%, de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 5%, de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 2,5%, de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 2%, de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 1,5%, de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 1%, de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 0,5%, de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 0,25%, de aproximadamente 0,01% a

proporciona una crema que consiste en oximetazolina, un agonista alfa 2-adrenérgico no selectivo y excipientes farmacéuticamente aceptables.

En algunas realizaciones, la crema puede comprender un API distinto de la oximetazolina en una cantidad que sea clínicamente eficaz. En algunas realizaciones, la crema puede comprender de aproximadamente 0,0075% a aproximadamente 50%, de aproximadamente 0,0075% a aproximadamente 40%, de aproximadamente 0,0075% a aproximadamente 35%, de aproximadamente 0,0075% a aproximadamente 30%, de aproximadamente 0,0075% a aproximadamente 25%, de aproximadamente 0,0075% a aproximadamente 20%, de aproximadamente 0,0075% a aproximadamente 15%, de aproximadamente 0,0075% a aproximadamente 10%, de aproximadamente 0,0075% a aproximadamente 5%, de aproximadamente 0,0075% a aproximadamente 4%, de aproximadamente 0,0075% a aproximadamente 3%, de aproximadamente 0,0075% a aproximadamente 2,5%, de aproximadamente 0,0075% a aproximadamente 2%, de aproximadamente 0,0075% a aproximadamente 1%, de aproximadamente 0,0075% a aproximadamente 0,5%, de aproximadamente 0,0075% a aproximadamente 0,25%, de aproximadamente 0,0075% a aproximadamente 0,15%, de aproximadamente 0,0075% a aproximadamente 0,1%, de aproximadamente 0,0075% a aproximadamente 0,075%, de aproximadamente 0,0075% a aproximadamente 0,06%, de aproximadamente 0,0075% a aproximadamente 0,05%, de aproximadamente 0,0075% a aproximadamente 0,025%, de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 40%, de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 35%, de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 30%, de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 25%, de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 20%, de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 15%, de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 10%, de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 5%, de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 4%, de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 3%, de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 2,5%, de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 2%, de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 1%, de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 0,5%, de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 0,25%, de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 0,15%, de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 0,1%, de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 0,05%, de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 0,025%, de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 40%, de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 35%, de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 30%, de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 25%, de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 20%, de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 15%, de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 10%, de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 5%, de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 4%, de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 3%, de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 2,5%, de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 2%, de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 1%, de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 0,5%, de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 0,25%, de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 0,1%, de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 0,075%, de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 40%, de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 35%, de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 30%, de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 25%, de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 20%, de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 15%, de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 10%, de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5%, de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 4%, de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 3%, de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 2,5%, de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 2%, de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 1%, de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 0,5%, de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 0,25%, de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 0,15%, de aproximadamente 0,15% a aproximadamente 40%, de aproximadamente 0,15% a aproximadamente 35%, de aproximadamente 0,15% a aproximadamente 30%, de aproximadamente 0,15% a aproximadamente 25%, de aproximadamente 0,15% a aproximadamente 20%, de aproximadamente 0,15% a aproximadamente 15%, de aproximadamente 0,15% a aproximadamente 10%, de aproximadamente 0,15% a aproximadamente 5%, de aproximadamente 0,15% a aproximadamente 4%, de aproximadamente 0,15% a aproximadamente 3%, de aproximadamente 0,15% a aproximadamente 2,5%, de aproximadamente 0,15% a aproximadamente 2%, de aproximadamente 0,15% a aproximadamente 1%, de aproximadamente 0,15% a aproximadamente 0,5%, de aproximadamente 0,15% a aproximadamente 0,25% en peso de un API distinto de la oximetazolina y excipientes farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones, la crema puede comprender aproximadamente 0,0075%, aproximadamente 0,01%, aproximadamente 0,025%, aproximadamente 0,05%, aproximadamente 0,06%, aproximadamente 0,075%, aproximadamente 0,1%, aproximadamente 0,15%, aproximadamente 0,2%, aproximadamente 0,25%, aproximadamente 0,3%, aproximadamente 0,35%, aproximadamente 0,4%, aproximadamente 0,45%, aproximadamente 0,5%, aproximadamente 0,75%, aproximadamente 1%, aproximadamente 2%, aproximadamente 2,5% o aproximadamente 5% en peso de un API distinto de la oximetazolina y excipientes farmacéuticamente aceptables.

En ciertas realizaciones, se proporciona una crema que comprende un API distinto de oximetazolina, un agonista alfa-adrenérgico no imidazolinico y excipientes farmacéuticamente aceptables. En ciertas realizaciones, se proporciona una crema que comprende un API distinto de oximetazolina, un agonista alfa-adrenérgico imidazolinico y excipientes farmacéuticamente aceptables. En ciertas realizaciones, se proporciona una crema que comprende un API distinto de oximetazolina, un agonista alfa 1-adrenérgico no imidazolinico y excipientes farmacéuticamente aceptables. En ciertas realizaciones, se proporciona una crema que comprende un API distinto de oximetazolina, un agonista alfa 2-adrenérgico y

excipientes farmacéuticamente aceptables. En ciertas realizaciones, se proporciona una crema que comprende un API distinto de oximetazolina, un agonista alfa-adrenérgico selectivo y excipientes farmacéuticamente aceptables. En ciertas realizaciones, se proporciona una crema que comprende un API distinto de oximetazolina, un agonista alfa-adrenérgico no selectivo y excipientes farmacéuticamente aceptables. En ciertas realizaciones, se proporciona una crema que comprende un API distinto de oximetazolina, un agonista alfa 1-adrenérgico selectivo y excipientes farmacéuticamente aceptables. En ciertas realizaciones, se proporciona una crema que comprende un API distinto de oximetazolina, un agonista alfa 2-adrenérgico selectivo y excipientes farmacéuticamente aceptables. En ciertas realizaciones, se proporciona una crema que comprende un API distinto de oximetazolina, un agonista alfa 1-adrenérgico no selectivo y excipientes farmacéuticamente aceptables. En ciertas realizaciones, se proporciona una crema que comprende un API distinto de oximetazolina, un agonista alfa 2-adrenérgico no selectivo y excipientes farmacéuticamente aceptables.

En ciertas realizaciones, la crema puede comprender una formulación que tiene un sistema tamponador. En algunas realizaciones, la crema puede comprender un agente tamponador. En algunas realizaciones, el agente tamponador se puede seleccionar de un grupo que consiste en ácido cítrico, citrato sódico, lactato sódico, hidróxido amónico, acetato Trizma, borato sódico, ácido acético, acetato sódico, ácido fosfórico, fosfato sódico, deshidrato de citrato sódico y similares. En ciertas realizaciones, la capacidad tamponadora puede ser de aproximadamente 0 mM a aproximadamente 600 mM; de aproximadamente 0 mM a aproximadamente 600 mM; de aproximadamente 5 mM a aproximadamente 600 mM; de aproximadamente 5 mM a aproximadamente 400 mM; de aproximadamente 5 mM a aproximadamente 300 mM; de aproximadamente 5 mM a aproximadamente 200 mM; de aproximadamente 200 mM a aproximadamente 400 mM; aproximadamente 0 mM, aproximadamente 100 mM, aproximadamente 200 mM, aproximadamente 300 mM, aproximadamente 400 mM, aproximadamente 500 mM o aproximadamente 600 mM.

En ciertas realizaciones, la crema puede comprender la formulación de cualquiera de las Pruebas 1-51 descritas en la presente memoria con oximetazolina como el API. En otras realizaciones, la crema puede comprender la formulación de cualquiera de las Pruebas 1-51 con un API distinto de oximetazolina. En ciertas realizaciones de la presente invención, la crema puede comprender la formulación de cualquiera de las Pruebas 22, 24, 25 o 35-51 que se describen en la presente memoria. En una realización de la presente invención, la crema puede consistir esencialmente en la formulación de cualquiera de las Pruebas 22, 24, 25 o 35-51 que se describen en la presente memoria. En una realización de la presente invención, la crema puede consistir en la formulación de cualquiera de las Pruebas 22, 24, 25 o 35-51 que se describen en la presente memoria. En algunas realizaciones, la formulación en crema comprende la Prueba 38 como una formulación de base.

En ciertas realizaciones, las formulaciones en crema son no solo "anirritantes" para la piel sensible de pacientes con rosácea, sino que también son calmantes o "suavizantes" para la piel. Además, el efecto calmante o suavizante y humectante de la formulación en crema de ciertas realizaciones de la presente memoria puede extenderse un período prolongado. En algunas realizaciones, el efecto suavizante puede durar hasta al menos aproximadamente cuatro horas, al menos aproximadamente cinco horas, al menos aproximadamente seis horas, al menos aproximadamente siete horas, al menos aproximadamente ocho horas, al menos aproximadamente diez horas, al menos aproximadamente 12 horas, al menos aproximadamente 15 horas, al menos aproximadamente 18 horas, al menos aproximadamente 21 horas, al menos aproximadamente 24 horas o al menos aproximadamente 48 horas con una sola aplicación. En algunas realizaciones, el efecto suavizante puede durar de aproximadamente 1 a aproximadamente 48 horas; de aproximadamente 1 a aproximadamente 24 horas; de aproximadamente 1 a aproximadamente 21 horas; de aproximadamente 1 a aproximadamente 18 horas; de aproximadamente 1 a aproximadamente 16 horas; de aproximadamente 1 a aproximadamente 12 horas; de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 horas; de aproximadamente 1 a aproximadamente 8 horas; de aproximadamente 2 a aproximadamente 824 horas; de aproximadamente 2 a aproximadamente 16 horas; de aproximadamente 2 a aproximadamente 12 horas; de aproximadamente 2 a aproximadamente 8 horas; de aproximadamente 4 a aproximadamente 24 horas; de aproximadamente 4 a aproximadamente 16 horas; de aproximadamente 4 a aproximadamente 12 horas; de aproximadamente 4 a aproximadamente 8 horas; de aproximadamente 6 a aproximadamente 24 horas; de aproximadamente 6 a aproximadamente 16 horas; de aproximadamente 6 a aproximadamente 12 horas; de aproximadamente 4 a aproximadamente 8 horas; de aproximadamente 6 a aproximadamente 8 horas; de aproximadamente 2 a aproximadamente 6 horas; de aproximadamente 4 a aproximadamente 6 horas, o combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, este efecto suavizante se puede mantener con aplicaciones diarias de la formulación en crema a la piel. En algunas realizaciones, este efecto suavizante se puede mantener tanto tiempo como la formulación en crema se aplique a la piel diariamente. En algunas realizaciones, este efecto suavizante se puede mantener con la aplicación diaria de la formulación en crema durante al menos aproximadamente 1 mes, al menos aproximadamente 2 meses, al menos aproximadamente 3 meses, al menos aproximadamente 4 meses, al menos aproximadamente 5 meses, al menos aproximadamente 6 meses, al menos aproximadamente 9 meses o al menos aproximadamente 12 meses.

La formulación en crema de ciertas realizaciones es cosméticamente aceptable tanto para pacientes con rosácea, un trastorno caracterizado por un defecto en la barrera epidérmica, como mediante controles normales.

En ciertas realizaciones, la formulación en crema es un humectante suavizante de larga duración que es cosméticamente elegante y es bien tolerado incluso en sujetos con piel extremadamente sensible y muy reactiva.

En algunas realizaciones, la crema puede incluir un agente emulsionante, o emulgente. El emulgente se puede proporcionar para ajustar las propiedades de la crema, tales como densidad, viscosidad, el punto de fusión y/o el tamaño de las gotículas; y, en algunas realizaciones, el emulgente puede incrementar la estabilidad de la crema. Diversas emulsiones adecuadas para realizaciones descritas en la presente memoria y métodos para preparar tales emulsiones son muy conocidos en la técnica y se describen, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pa., EE. UU. de A., que se incorpora por la presente mediante referencia en su totalidad. En algunas realizaciones, la crema puede incluir un emulgente en una cantidad de aproximadamente 1% a aproximadamente 30%, de aproximadamente 1% a aproximadamente 25%, de aproximadamente 1% a aproximadamente 20% o de aproximadamente 4% a aproximadamente 12% de emulgente. En algunas realizaciones, la crema puede incluir emulgente en una cantidad de más de 8%. En algunas realizaciones, la crema puede incluir de aproximadamente 8% a aproximadamente 30% de emulgente. En algunas realizaciones, la crema puede incluir de aproximadamente 8% a aproximadamente 25% de emulgente. En otras realizaciones, la crema puede incluir de aproximadamente 8% a aproximadamente 20% de emulgente. En otras realizaciones más, la crema puede incluir de aproximadamente 8% a aproximadamente 10% de emulgente. Si se usa más de un emulgente, la crema puede incluir de aproximadamente 1% a aproximadamente 30% de cada emulgente, de aproximadamente 2% a aproximadamente 30% de cada emulgente o de aproximadamente 2% a aproximadamente 25% de cada emulgente.

Las cremas de diversas realizaciones pueden incluir cualesquiera emulgentes o combinación de emulgentes. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la crema puede ser una emulsión común de aceite en agua o agua en aceite que incluye oximetazolina y agua o uno o más aceites comunes tales como, por ejemplo, aceites de semillas de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino, soja, mineral y sésamo. En otras realizaciones, la crema puede incluir uno o más emulgentes, tales como, por ejemplo, sesquioleatos tales como sesquioleato de sorbitano o sesquioleato de poliglicerilo-2, ésteres etoxilados de derivados de aceites naturales tales como el éster polietoxilado de aceite de ricino hidrogenado, emulgentes silicónicos tales como polioles de silicona, emulgentes aniónicos, jabones de ácido graso tales como estearato potásico y sulfatos de ácido graso como cetostearyl sulfato sódico, alcoholes grasos etoxilados, ésteres de sorbitano, ésteres de sorbitano etoxilados, ésteres de ácido graso etoxilados tales como estearatos etoxilados, mono-, di- y triglicéridos etoxilados, ceras autoemulsionantes no iónicas, ácidos grasos etoxilados, ésteres de metilglucosa tales como diestearato de poliglicerol-3-metilglucosa y mezclas de los mismos. En realizaciones, el emulgente puede ser un ácido graso etoxilado tal como, por ejemplo, la mezcla de estearato de PEG-6/PEG-32/glicol comercializada bajo la marca comercial TEFOSE™ 63 por Gattefosse. Según se usa en la presente memoria, TEFOSE™ 63 se considera un emulgente y, en ciertas realizaciones descritas en la presente memoria, se considerará una mezcla de uno o más estearatos de polietilenglicol (PEG) y uno o más estearatos de glicol. En algunas realizaciones, el emulgente puede comprender un estearato de polietilenglicol (PEG), un estearato de glicol o una mezcla de los mismos. En algunas realizaciones, la crema puede incluir de aproximadamente 1% a aproximadamente 30% de TEFOSE™ 63. En algunas realizaciones, la crema puede incluir de aproximadamente 1% a aproximadamente 20% de TEFOSE™ 63. En otras realizaciones, la crema puede incluir de aproximadamente 1% a menos de aproximadamente 20% de TEFOSE™ 63. En unas realizaciones, la crema puede incluir de aproximadamente 4% a aproximadamente 12% de TEFOSE™ 63. En algunas realizaciones, la crema puede incluir más de aproximadamente 8% de TEFOSE™ 63. En otras realizaciones, la crema puede incluir de aproximadamente 8% a aproximadamente 10% de TEFOSE™ 63. En otras realizaciones más, la crema puede incluir de aproximadamente 8% a menos de aproximadamente 10% de TEFOSE™ 63. En algunas realizaciones, la crema puede comprender TEFOSE™ 63 en una cantidad de aproximadamente 1% a aproximadamente 20%. En diversas realizaciones, la crema puede comprender TEFOSE™ 63 en una cantidad de aproximadamente 3% a aproximadamente 15%, de aproximadamente 5% a aproximadamente 10%, de aproximadamente 7% a aproximadamente 10%, aproximadamente 9% o aproximadamente 8%. En algunas realizaciones la crema puede comprender aproximadamente 7,1%, aproximadamente 7,2%, aproximadamente 7,3%, aproximadamente 7,4%, aproximadamente 7,5%, aproximadamente 7,6%, aproximadamente 7,7%, aproximadamente 7,8%, aproximadamente 7,9%, aproximadamente 8%, aproximadamente 8,1%, aproximadamente 8,2%, aproximadamente 8,3%, aproximadamente 8,4% o aproximadamente 8,5% en peso de TEFOSE™ 63. En ciertas realizaciones, TEFOSE™ 63 está comprendido por estearato de PEG-6, estearato de glicol y estearato de PEG-32. En unas realizaciones, la crema comprende estearato de PEG-6, estearato de glicol y estearato de PEG-32 añadidos como TEFOSE™ 63 en una cantidad de aproximadamente 1% a aproximadamente 20%, de aproximadamente 3% a aproximadamente 15%, de aproximadamente 5% a aproximadamente 10%, de aproximadamente 7% a aproximadamente 10%, aproximadamente 9% o aproximadamente 8%. En algunas realizaciones, la crema comprende estearato de PEG-6, estearato de glicol y estearato de PEG-32 en una relación de aproximadamente 63:18,5:18,5, aproximadamente 75:12,5:12,5, aproximadamente 50:25:25, aproximadamente 75:15:10 o intervalos de tales relaciones. En unas realizaciones, la crema puede comprender estearato de PEG-6, estearato de glicol y estearato de PEG-32 en una cantidad combinada de aproximadamente 1% a aproximadamente 30%, de aproximadamente 1% a aproximadamente 20%, de aproximadamente 3% a aproximadamente 15%, de aproximadamente 5% a aproximadamente 10%, de aproximadamente 7% a aproximadamente 10%, aproximadamente 9% o aproximadamente 8%. En unas realizaciones, la crema puede comprender estearato de PEG-6 en una cantidad de aproximadamente 1% a aproximadamente 20% en peso, de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% en peso, de aproximadamente 4% a aproximadamente 10% en peso o de aproximadamente 4% a aproximadamente 6% en peso. En algunas realizaciones, la crema puede comprender estearato de glicol en

5 una cantidad de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 10%, de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 8%, de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 5%, de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 3%, de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 2% o de aproximadamente 0,8% a aproximadamente 2%. En algunas realizaciones, la crema puede comprender estearato de PEG-32 en una cantidad de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 10%, de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 8%, de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 5%, de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 3%, de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 2% o de aproximadamente 0,8% a aproximadamente 2%. En algunas realizaciones, la crema puede comprender PEG-6 que puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 5% p/p; estearato de glicol que puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 1,5% p/p, estearato de PEG-32 que puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 1,5% p/p.

10 En algunas realizaciones, el equilibrio hidrófilo-lipófilo ("HLB", por sus siglas en inglés) de la fase oleosa (o fase interna) de la crema puede estar muy ajustado a los valores del HLB de la combinación de emulgentes de la crema. Por ejemplo, los ingredientes de la fase oleosa pueden incluir valores del HLB de:

Ingrediente	Valor del HLB*
Triglicéridos de cadena media	10,0
adipato de diisopropilo	9,0
alcohol oleílico	14,0
lanolina	12,0

*Los valores del HLB son aproximados y pueden variar en aproximadamente ± 1 unidad.

15 Además, como ejemplo, la combinación de emulgentes puede incluir valores del HLB de:

Ingrediente	Valor del HLB*
TEFOSE™ 63	9,0-10,0
alcohol cetoestearílico	15,5
Éter cetoestearílico de macrogol (6)	10,0-12,0
Éter cetoestearílico de macrogol (25)	15,0-17,0

*Los valores del HLB son aproximados y pueden variar en aproximadamente ± 1 unidad.

20 En algunas realizaciones, la crema puede comprender un emulgente que tiene un equilibrio hidrófilo-lipófilo de aproximadamente 9,0 a aproximadamente 17,0. En algunas realizaciones, el equilibrio hidrófilo-lipófilo se determina mediante el método de Griffin. Por ejemplo, en la Prueba 38, los valores del HLB para la fase oleosa y la combinación de emulgentes son como sigue:

Fase oleosa			
Componente	HLB deseado	Porcentaje en la Fórmula	Contribución
Triglicéridos de cadena media	10,0	7,0	0,70
Adipato de diisopropilo	9,0	7,0	0,63
Alcohol oleílico	14,0	7,0	0,98
Lanolina	12,0	2,0	0,24
		SUMA de la Fase Oleosa	2,55
Combinación de emulgentes			
Componente	Valor del HLB*	Porcentaje en la Fórmula	Contribución
Tefose 63	9 a 10	8,0	0,76
Alcohol cetoestearílico	15,5	8,0	1,24
Éter cetoestearílico de macrogol (6)	10 a 12	2,0	0,22
Éter cetoestearílico de macrogol (25)	15 a 17	2,0	0,32
		SUMA de la Combinación de Emulgentes	2,54
*Para los intervalos de valores del HLB, el valor más suave se usó para ejecutar el cálculo.			

5 Se debe entender a partir de los cálculos anteriores que cuando los porcentajes de los ingredientes de la fase oleosa son variados, se pueden obtener emulsiones físicamente estables al variar los porcentajes de emulgentes de la combinación de modo que el HLB de la fase acuosa requerido siga estando muy ajustado. En unas realizaciones, el HLB se puede ajustar dentro de un valor del HLB +/-1, dentro de un valor del HLB +/-0,5 o dentro de un valor del HLB +/-0,1 .

10 Sin querer limitarse por una teoría, es sorprendente que, por ejemplo, la Prueba 38, que usa cuatro emulgentes de neutros a hidrófilos, tales como TEFOSE 63™ (que tiene un valor del HLB de aproximadamente 9,0 a aproximadamente 10,0) o éter cetoestearílico de macrogol (25) (que tiene un valor del HLB de aproximadamente 15,0 a aproximadamente 17,0), en las concentraciones o proporciones descritas, dé como resultado una emulsión cosméticamente aceptable que es anirritante. Tensioactivos anirritantes tales como los usados en realizaciones de la presente memoria pueden contener irritantes tales como polietilenglicol (PEG). Tales tensioactivos PEGilados o que contienen PEG pueden ser irritantes y pueden provocar dermatitis por contacto a niveles altos. En algunas realizaciones, la formulación en crema puede comprender un emulgente que tiene un valor del HLB de aproximadamente 9,0 a aproximadamente 17,0 en realizaciones de crema descritas en la presente memoria en las que la formulación en crema es cosméticamente aceptable y anirritante. En unas realizaciones, la formulación en crema puede ser anirritante incluso para pacientes con piel extremadamente reactiva y/o sensible, tal como, pero no limitado, a la observada típicamente en pacientes con rosácea, eccema, dermatitis y otras afecciones de la piel caracterizadas por una alteración de la barrera epidérmica.

20 Por otra parte, es sorprendente que en algunas realizaciones, la crema pueda producir además un efecto suavizante prolongado sobre la piel. El término "suavizante", según se usa en la presente memoria, significa que la formulación es humectante, flexibilizante, cosméticamente atractiva, anirritante o generalmente calmante y reconfortante para la piel o puede disminuir cualquier eritema (o enrojecimiento), si está presente.

25 Así, en algunas realizaciones, la formulación en crema es suavizante para la piel. En algunas realizaciones, el efecto suavizante de las formulaciones en crema de las realizaciones de la presente memoria puede ser duradero. En

5 algunas realizaciones, el efecto suavizante puede durar hasta al menos aproximadamente cuatro horas, al menos aproximadamente cinco horas, al menos aproximadamente seis horas, al menos aproximadamente siete horas, al menos aproximadamente ocho horas, al menos aproximadamente diez horas, al menos aproximadamente 12 horas, al menos aproximadamente 15 horas, al menos aproximadamente 18 horas, al menos aproximadamente 21 horas, al menos aproximadamente 24 horas o al menos aproximadamente 48 horas con una sola aplicación. En algunas realizaciones, el efecto suavizante puede durar de aproximadamente 1 a aproximadamente 48 horas; de aproximadamente 1 a aproximadamente 24 horas; de aproximadamente 1 a aproximadamente 21 horas; de aproximadamente 1 a aproximadamente 18 horas; de aproximadamente 1 a aproximadamente 16 horas; de aproximadamente 1 a aproximadamente 12 horas; de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 horas; de aproximadamente 1 a aproximadamente 8 horas; de aproximadamente 2 a aproximadamente 24 horas; de aproximadamente 2 a aproximadamente 16 horas; de aproximadamente 2 a aproximadamente 12 horas; de aproximadamente 2 a aproximadamente 8 horas; de aproximadamente 4 a aproximadamente 24 horas; de aproximadamente 4 a aproximadamente 16 horas; de aproximadamente 4 a aproximadamente 12 horas; de aproximadamente 4 a aproximadamente 8 horas; de aproximadamente 6 a aproximadamente 24 horas; de aproximadamente 6 a aproximadamente 16 horas; de aproximadamente 6 a aproximadamente 12 horas; de aproximadamente 6 a aproximadamente 8 horas; de aproximadamente 2 a aproximadamente 6 horas; de aproximadamente 4 a aproximadamente 6 horas, o combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, este efecto suavizante se puede mantener con aplicaciones diarias de la formulación en crema a la piel. En algunas realizaciones, este efecto suavizante se puede mantener tanto tiempo como la formulación en crema se aplique a la piel diariamente. En algunas realizaciones, este efecto suavizante se puede mantener con la aplicación diaria de la formulación en crema durante al menos aproximadamente 1 mes, al menos aproximadamente 2 meses, al menos aproximadamente 3 meses, al menos aproximadamente 4 meses, al menos aproximadamente 5 meses, al menos aproximadamente 6 meses, al menos aproximadamente 9 meses o al menos aproximadamente 12 meses.

25 En algunas realizaciones descritas en la presente memoria, la formulación en crema es cosméticamente elegante y muy estable. Sin querer limitarse por una teoría, se cree que tales emulsiones cosméticamente elegantes y estables pueden restaurar y reforzar la función de la barrera epidérmica normalmente proporcionada por un estrato córneo sano, ceramidas, colesterol y lípidos epidérmicos, proporcionando protección y restaurando la hidratación de la piel.

30 En algunas realizaciones, la formulación en crema comprende un emulgente en una cantidad de más de aproximadamente 5% y es anirritante. En algunas realizaciones, la formulación en crema comprende un emulgente en una cantidad de más de aproximadamente 10% y es anirritante. En algunas realizaciones, la formulación en crema comprende un emulgente en una cantidad de más de aproximadamente 15% y es anirritante. En algunas realizaciones, la formulación en crema comprende un emulgente en una cantidad de más de aproximadamente 20% y es anirritante. En algunas realizaciones, la formulación en crema comprende un emulgente en una cantidad de más de aproximadamente 25% y es anirritante. En algunas realizaciones, la formulación en crema comprende un emulgente en una cantidad de más de aproximadamente 30% y es anirritante. En algunas realizaciones, la formulación en crema comprende polietilenglicol y es anirritante. En algunas realizaciones, la formulación en crema comprende propilenglicol en una cantidad de más de aproximadamente 4% y es anirritante.

40 Las cremas de diversas realizaciones pueden incluir cualquier número de componentes adicionales tales como, por ejemplo, conservantes, estabilizantes de la emulsión, ajustadores del pH, agentes quelantes, modificadores de la viscosidad, antioxidantes, tensioactivos, emolientes, agentes opacificantes, acondicionadores cutáneos, tampones, fragancias y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, tales componentes adicionales pueden proporcionar un propósito doble. Por ejemplo, ciertos tensioactivos también pueden actuar como emulgentes, ciertos emolientes también pueden actuar como agentes opacificantes y ciertos agentes tamponadores también pueden actuar como agentes quelantes.

45 En ciertas realizaciones de la invención, la formulación puede comprender además un agente farmacéutico o cosmético tópicamente activo distinto de oximetazolina, destinado en parte a tener un efecto sinérgico o un efecto terapéutico asociado con otra dolencia, afección o malestar de la piel. Ejemplos de estos agentes incluyen: agentes contra la rosácea tales como metronidazol, azufre precipitado, sulfacetamida sódica o ácido acelaico; agentes antibacterianos (antibióticos) tales como fosfato de clindamicina, eritromicina, o antibióticos de la familia de la tetraciclina; agentes antimicobacterianos tales como dapsona; otros agentes contra el acné tales como retinoides o peróxido de benzoilo; agentes antiparasitarios tales como metronidazol, permetrina, crotamitón, tiabendazol, ivermectina o piretroides; agentes antifúngicos tales como compuestos de la familia del imidazol tales como miconazol, clotrimazol, econazol, cetoconazol, o sales de los mismos, compuestos poliénicos tales como anfotericina B, compuestos de la familia de las alilaminas tales como terbinafina; agentes antiinflamatorios esteroideos tales como hidrocortisona, triamcinolona, fluocinonida, valerato de betametasona o propionato de clobetasol, o agentes antiinflamatorios no esteroideos tales como ibuprofeno y sales del mismo, naproxeno y sales del mismo, o acetaminofeno; agentes anestésicos tales como los anestésicos de "amida" y "éster", incluyendo, pero no limitados a, lidocaína, prilocaína, tetracaína, hidrocloruro y derivados de los mismos; agentes antipruriginosos tales como tenaldina, trimepracina o pramoxina; agentes antivirales tales como aciclovir; agentes queratolíticos tales como alfa- y beta-hidroxiácidos tales como ácido glicólico o ácido salicílico, o urea; agentes contra los radicales libres (antioxidantes) tales como vitamina E (alfatocoferol) y sus derivados, vitamina C (ácido ascórbico), vitamina A (retinol) y sus derivados, y superóxido dismutasas; agentes antiseborreicos tales como piritiona de cinc y sulfuro de

selenio; antihistamínicos tales como ciproheptadina o hidroxicina; antidepresivos tricíclicos tales como hidrocloreto de doxepina; agentes antipsoriásicos tales como calcipotrieno, antralinas, alquitrán de hulla; agentes inmunomoduladores tales como imiquimod, o los inhibidores de calcineurina pimecrolimus y tacrolimus, y agentes quimioterapéuticos tales como 5-fluorouracilo, mostaza nitrogenada, carmustina, bexaroteno, mitomicina-c o combinaciones de los mismos.

El agente farmacéutico o cosmético tópicamente activo puede incluir, sin limitación, uno o más hidroxiácidos, polihidroxiácidos, polihidroxi lactonas, cetoácidos y compuestos relacionados; ácidos fenilalfaenciloalcanoicos y derivados; N-acil-aldosaminas, N-acilaminoácidos y compuestos N-acilados relacionados; N-(fosfonoalquil)-aminocarbhidratos, N-(fosfonoalquil)-aminoácidos y sus N-(fosfonoalquil)-compuestos relacionados; analgésicos y anestésicos locales; agentes contra el acné; agentes antibacterianos; agentes contra levaduras; agentes antifúngicos; agentes antivirales; agentes antiinfecciosos; agentes anticasca; agentes antidermatíticos; agentes antiinflamatorios; agentes antihistamínicos; agentes antipruríticos; antieméticos; agentes anticinetóticos; agentes antiinflamatorios; agentes antihiperqueratóticos; antitranspirantes; agentes antipsoriásicos; agentes contra la rosácea; agentes antiborreicos; acondicionadores capilares y agentes de tratamiento capilar; agentes antienvjecimiento y antiarrugas; agentes ansiolíticos; agentes anticonvulsivos; agentes antidepresivos; agentes de bloqueo solar y protección solar; agentes de aclaramiento de la piel; agentes despigmentadores; astringentes; agentes limpiadores; agentes de eliminación de durezas, callos y verrugas; agentes de relleno de la piel; agentes voluminizadores de la piel; agentes reafirmantes de la piel; inhibidores de metaloproteinasas de matriz (MMP, por sus siglas en inglés); agentes cardiovasculares tópicos; agentes cicatrizantes; agentes para enfermedades de las encías o para el cuidado oral; aminoácidos; péptidos; dipéptidos; tripéptidos; glutatona y sus derivados; oligopéptidos; polipéptidos; carbohidratos; aminocarbhidratos; vitaminas; corticosteroides; agentes bronceadores; hormonas, retinoides o combinaciones de los mismos.

En algunas realizaciones, el agente farmacéutico o cosmético tópicamente activo puede incluir, sin limitación, abacavir, acebutolol, acetaminofeno, acetaminosalol, acetazolamida, ácido acetohidroxiámico, ácido acetilsalicílico, éster etílico y otros ésteres de N-acilglutatona, éster etílico y otros ésteres de N-acilprolina, acitretina, aclovato, acrivastina, actiq, aciclovir, adalimumab, adapaleno, adefovir dipivoxilo, adenosina, albuterol, alefacept, alfuzosina, alopurinol, aloxantina, almotriptano, alprazolam, alprenolol, acetato de aluminio, cloruro de aluminio, clorohidróxido de aluminio, hidróxido de aluminio, amantadina, amilorida, aminacrina, ácido p-aminobenzoico, ácido aminocaproico, ácido aminolevulínico, ácido aminosalicílico, amiodarona, amitriptilina, amlodipino, amocarcina, amodiaquina, amorolfina, amoxapina, anfetamina, ampicilina, anagrelida, anastrozol, antralina, apomorfinina, apreptant, arbutina, aripiprazol, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, atazanavir, atenolol, atomoxetina, atropina, azatioprina, ácido acelaico, azelastina, acitromicina, bacitracina, dipropionato de beclometasona, bemegrida, benaceprilo, ácido bencílico, bendroflumetiazida, benzocaína, benzonatato, benzofenona, peróxido de benzoílo, benzotropina, bepridilo, dipropionato de betametasona, valerato de betametasona, toxina botulínica, brimonidina, bromfeniramina, bupivacaína, buprenorfina, bupropiona, burimamida, butenafina, butoconazol, cabergolina, ácido cafeico, cafeína, calcipotrieno, alcanfor, candesartán cilexetilo, capsaicina, carbamacepina, peróxido de carbamida, cefditorén pivoxilo, cefepima, cefpodoxima proxetilo, celecoxib, cetirizina, cevimelina, quitosano, clordiazepóxido, clorhexidina, cloroquina, clortiazida, cloroxilenol, clorfeniramina, clorpromazina, clorpropamida, ciclopirox, cilostazol, cimetidina, cinacalcet, ciprofloxacina, citalopram, ácido cítrico, cladribina, claritromicina, clemastina, clindamicina, cloquinol, propionato de clobetasol, pivalato de clocortolona, clomifeno, clonidina, clopidogrel, clotrimazol, clozapina, cocaína, codeína, cromolina, crotamitón, ciclizina, ciclobenzaprina, cicloserina, citarabina, dacarbazina, dalfopristina, dapsona, daptomicina, daunorrubicina, deferoxamina, deshidroepiandrosterona, delavirdina, desipramina, desloratadina, desmopresina, desoximetasona, dexametasona, dexmedetomidina, dexmetilfenidato, dextrazoxano, dextroanfetamina, diazepam, diclofenaco, diciclomina, didanosina, dihidrocodeína, dihidromorfina, diltiazem, ácido 6,8-dimercaptooctanoico (ácido dihidrolipoico), difenhidramina, difenoxilato, dipiridamol, disopiamida, dobutamina, dofetilida, dolasetrona, donepezilo, ésteres de dopa, dopamida, dopamina, dorzolamida, doxepina, doxorubicina, doxiciclina, doxilamina, doxipina, duloxetina, diclonina, econazol, efalizumab, eflornitina, eletriptano, emtricitabina, enalaprilol, efedrina, epinefrina, epinina, epirubicina, eptifibatida, ergotamina, eritromicina, escitalopram, esmolol, esomeprazol, estazolam, estradiol, etanercept, ácido etacrínico, etinilestradiol, piruvato de etilo, etidocaína, etomidato, famciclovir, famotidina, felodipina, fentanilo, ácido ferúlico, fexofenadina, finasterida, flecamida, fluconazol, flucitosina, acetónico de fluocinolona, fluocinonida, 5-fluorouracilo, fluoxetina, flufenazina, flurazepam, propionato de fluticasona, fluvoxamina, formoterol, furosemida, galactarolactona, ácido galactónico, galactonolactona, galantamina, gatifloxacina, gefitinib, gemcitabina, gemifloxacina, glucarolactona, ácido glucónico, gluconolactona, ácido glucurónico, glucuronolactona, ácido glicólico, griseofulvina, guaifenesina, guanetidina, N-guanilhistamina, haloperidol, haloprogina, hexilresorcinol, homatropina, homosalato, hidralazina, hidrocortizida, hidrocortisona, 21-acetato de hidrocortisona, 17-butilato de hidrocortisona, 17-valerato de hidrocortisona, peróxido de hidrógeno, hidromorfona, hidroquinona, monoéter de hidroquinona, hidroxizina, hiosciamina, hipoxantina, ibuprofeno, ictamol, idarrubicina, imatinib, imipramina, imiquimod, indinavir, indometacina, infliximab, irbesartán, irinotecán, isotarina, isoproterenol, itraconazol, kanamicina, cetamina, cetanserina, cetoconazol, cetoprofeno, cetotifeno, ácido cójico, labetalol, ácido láctico, ácido lactobiónico, lamivudina, lamotrigina, lansoprazol, letrozol, leuprolida, levalbuterol, levofloxacina, lidocaína, linezolidina, lobelina, loratadina, loperamida, losartán, loxapina, dietilamida lisérgica, mafenida, ácido málico, ácido maltobiónico, ácido mandélico, maprotilina, mebendazol, mecamilamina, meclizina, meclociclina, memantina, mentol, meperidina, mepivacaína, mequinol, mercaptopurina, mescalina, metanefrina, metaproterenol, metaraminol, metformina, metadona, metanfetamina, metotrexato,

metoxamina, ésteres de metildopa, metildopamida, 3,4-metilendioximetanfetamina, ácido metil-láctico, nicotinato de metilo, fenidato de metilo, salicilato de metilo, metiamida, metolazona, metoprolol, metronidazol, mexiletina, miconazol, midazolam, midodrina, miglustat, minociclina, minoxidilo, mirtazapina, mitoxantrona, moexiprilat, molindona, monobenzona, morfina, moxifloxacina, moxonidina, mupirocina, nadolol, naftifina, nalbufina, nalmefeno, 5 naloxona, naproxeno, nefazodona, nelfinavir, neomicina, nevirapina, nifedipina, nicardipina, nicotina, nifedipina, nimodipina, nisoldipina, nitrofurantoína, nizatidina, norepinefrina, nistatina, octopamina, octreótido, metoxicinamato de octilo, salicilato de octilo, ofloxacina, olanzapina, olmesartán medoxomilo, olopatadina, omeprazol, ondansetrona, oxiconazol, oxotremorina, oxibenzona, oxibutinina, oxiconona, propoxifeno, oximetazolina, padimato O, palonosetrona, ácido pantoténico, pantoil-lactona, paroxetina, pemolina, penciclovir, penicilamina, penicilinas, pentazocina, pentobarbital, 10 pentostatina, pentoxifilina, pergolida, perindoprilol, permectrina, fenciclidina, fenelzina, feniramina, fenmetrazina, fenobarbital, fenol, fenoxibenzamina, fentolamina, fenilefrina, fenilpropranolamina, feniloína, N-(fosfonometil)-glicina, N-(fosfonometil)-creatina, N-(fosfonometil)-tiramina, fisostigmina, pilocarpina, pimecrolimus, pimozida, pindolol, pioglitazona, pipamazina, butóxido de piperonilo, pirenzepina, podofilox, podofilina, povidona yodo, pramipexol, pramoxina, prazosina, prednisona, prenalterol, prilocaína, procainamida, procaína, procarbazona, pralina, promazina, 15 prometazina, propionato de prometazina, propafenona, propoxifeno, propranolol, propiltiouracilo, propritrilina, pseudoefedrina, piretrina, pirilamina, pirimetamina, quetiapina, quinaprilol, quinetazona, quinidina, quinupristina, rabeprazol, reserpina, resorcinol, retinal, ácido 13-cis-retinoico, ácido retinoico, retinol, acetato de retinilo, palmitato de retinilo, ribavirina, ácido ribónico, ribonolactona, rifampina, rifapentina, rifaximina, riluzol, rimantadina, ácido risedrónico, risperidona, ritodrina, rivastigmina, rizatriptano, ropinirol, ropivacaína, salicilamida, ácido salicílico, 20 salmeterol, escopolamina, selegilina, sulfuro de selenio, serotonina, sertaconazol, sertindol, sertralina, alquitán de pizarra, sibutramina, sildenafilifilo, sotalol, estreptomina, estircina, sulconazol, sulfacetamida, sulfabenz sulfabenzamida, sulfabromometazina, sulfacetamida (sulfacetamida sódica), sulfaclopiridazina, sulfacitina, sulfadiazina, sulfadimetoxina, sulfadoxina, sulfaguanol, sulfaleno, sulfametizol, sulfametoxazol, sulfanilamida, sulfapiridazina, sulfapiridina, sulfasalazina, sulfasomizol, sulfatiazol, sulfisoxazol, azufre, tacrolimus, tadalafilo, 25 tamsulosina, ácido tartárico, tazaroteno, tegaserol, telitromicina, telmisartán, temozolomida, tenofovir disoproxilol, terazosina, terbinafina, terbutalina, terconazol, terfenadina, tetracaína, tetraciclina, tetrahidrozolina, talidomida, teobromina, teofilina, tiabendazol, ácido tióctico (ácido lipoico), tioridazina, tiotixeno, timol, tiagabina, timolol, tinidazol, tioconazol, tirofibano, tizanidina, tobramicina, tocamida, tolazolina, tolbutamida, tolnaftato, tolterodina, tramadol, tranilcipromina, trazodona, acetónido de triamcinolona, diacetato de triamcinolona, hexacetónico de 30 triamcinolona, triamtereno, triazolam, triclosano, triflupromazina, trimetoprim, trimipramina, tripelenamina, triprolidina, trometamina, ácido trópico, tiramina, ácido undecilénico, urea, ácido urocánico, ursodiol, vardenafilol, venlafaxina, verapamilol, acetato de vitamina E, voriconazol, warfarina, alquitrán de madera, xantina, zafirlukast, zaleplona, piritona de cinc, ziprasidona, zolmitriptano, zolpidem o combinaciones de los mismos.

Las realizaciones no se limitan por el número o el tipo de conservantes usados en las cremas descritas en la 35 presente memoria. Por ejemplo, conservantes útiles en las realizaciones pueden incluir, pero no se limitan a, pentilenglicol, tetraacetato de etilendiamina (EDTA) y sus sales, clorhexidina y sus derivados de diacetato, dihidrocloruro, digluconato, 1,1,1-tricloro-2-metil-2-propanol, paraclorometaxilenol, hidrocloreuro de polihexametilenbiguanida, ácido deshidroacético, diazolidinilurea, alcohol 2,4-diclorobencílico, 4,4-dimetil-1,3-oxazolidina, formaldehído, glutaraldehído, dimetilidantoína, imidazolidinilurea, 5-cloro-2-metil-4-isotiazolin-3-ona, 40 orto-fenilfenol, alcohol bencílico, ácido benzoico y sus sales, ácido 4-hidroibenzoico y sus ésteres metílico, etílico, propílico, isopropílico, butílico, isobutílico (parabenos), metilparabeno, propilparabeno, isopropilparabenos, isobutilparabenos, butilparabenos, etilparabeno, triclosano, 2-fenoxietanol, acetato fenilmercúrico, cuaternio-15, salicilato de metilo, ácido salicílico y sus sales, ácido sórbico y sus sales, butilcarbamatol de yodopropanilo, sorbato cálcico, piritona de cinc, 5-bromo-5-nitro-1,3-dioxano, 2-bromo-2-nitropropano-1,3-diol, sulfitos, bisulfitos, y cloruro 45 de benzalconio, fenoxietanol, 2-fenoxietanol, cloroxilenol, diazolidinilurea y combinaciones de los mismos. En unas realizaciones, la crema puede incluir cualquier conservante, incluyendo, pero no limitado a, los listados anteriormente o una combinación de los mismos. En ciertas realizaciones, la crema puede incluir una combinación de metilparabeno, propilparabeno y 2-fenoxietanol.

Los conservantes se pueden proporcionar en cualquier concentración conocida en la técnica. Por ejemplo, en 50 algunas realizaciones, la crema puede incluir de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 3% en peso de un conservante cualquiera y, en otras realizaciones, la crema puede incluir de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 1,2% en peso de un conservante cualquiera. Así, en cremas que incluyen más de un conservante, cada conservante se puede proporcionar en de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 3% en peso o de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 1,2% en peso. En algunas realizaciones la crema puede comprender 55 cada conservante en una cantidad de aproximadamente 0,05%, aproximadamente 0,1%, aproximadamente 0,15%, aproximadamente 0,2%, aproximadamente 0,25%, aproximadamente 0,3%, aproximadamente 0,35%, aproximadamente 0,4%, aproximadamente 0,45%, aproximadamente 0,5%, aproximadamente 0,55%, aproximadamente 0,6%, aproximadamente 0,65%, aproximadamente 0,7%, aproximadamente 0,75%, aproximadamente 0,8%, aproximadamente 0,85%, aproximadamente 0,9%, aproximadamente 0,95% o 60 aproximadamente 1% en peso.

Las cremas de diversas realizaciones pueden incluir cualquier agente quelante o combinación de agentes quelantes. Ejemplos de los agentes quelantes útiles en diversas realizaciones incluyen, pero no se limitan a, alanina, polifosfato sódico, metafosfato sódico, ácido cítrico, ácido fosfórico, ácido tartárico, ácido etilendiaminotetraacético (edetato,

EDTA) y derivados y sales de los mismos, dihidroxietilglicina, y mezclas de los mismos. En realizaciones particulares, el agente quelante puede ser EDTA o dihidrato de edetato disódico.

Los agentes quelantes se pueden proporcionar en cualquier cantidad eficaz. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la crema puede incluir de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 2% en peso de un agente quelante y en otras realizaciones, la crema puede incluir de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 1% en peso de agente quelante. En algunas realizaciones la crema puede comprender aproximadamente 0,001%, aproximadamente 0,002%, aproximadamente 0,003%, aproximadamente 0,004%, aproximadamente 0,005%, aproximadamente 0,006%, aproximadamente 0,007%, aproximadamente 0,008%, aproximadamente 0,009%, aproximadamente 0,01%, aproximadamente 0,011%, aproximadamente 0,012%, aproximadamente 0,013%, aproximadamente 0,014%, aproximadamente 0,015%, aproximadamente 0,016%, aproximadamente 0,017%, aproximadamente 0,018%, aproximadamente 0,019%, aproximadamente 0,02%, aproximadamente 0,025%, aproximadamente 0,03%, aproximadamente 0,035%, aproximadamente 0,04%, aproximadamente 0,045%, o aproximadamente 0,05% en peso de agente quelante.

En algunas realizaciones, la crema puede incluir uno o más modificadores de la viscosidad. El modificador de la viscosidad de tales realizaciones puede incluir generalmente un compuesto de alto peso molecular tal como, por ejemplo, polímero carboxivinílico, carboximetilcelulosa, polivinilpirrolidona, hidroxietilcelulosa, metilcelulosa, una goma natural tal como gelatina y goma de tragacanto, y diversos alcoholes tales como poli(alcohol vinílico). En otras realizaciones, el modificador de la viscosidad puede incluir etanol o alcohol isopropílico. En algunas realizaciones, el modificador de la viscosidad puede ser un alcohol graso saturado e insaturado de alto peso molecular tal como, pero no limitado a, carbitol, alcohol laurílico, alcohol miristílico, alcohol cetílico, alcohol isocetílico, alcohol estearílico, alcohol isosteárico, alcohol hidroxisteárico, alcohol oleílico, alcohol ricinoleílico, alcohol behenílico, alcohol erucílico, alcohol 2-octilodecanílico, alcohol cetearílico, alcohol lanolínico y similares y, en ciertas realizaciones, el modificador de la viscosidad puede ser alcohol oleílico.

El modificador de la viscosidad se puede proporcionar en cualquier cantidad necesaria para crear una crema que se ajuste dentro de la viscosidad descrita anteriormente y, en ciertas realizaciones, la crema puede incluir de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 30% en peso del modificador de la viscosidad. En algunas realizaciones, la crema puede incluir de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 20% en peso del modificador de la viscosidad. En algunas realizaciones, la crema puede incluir de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 10% en peso del modificador de la viscosidad. En algunas realizaciones, la crema puede incluir un modificador de la viscosidad en una cantidad de aproximadamente 2% a aproximadamente 10% en peso. En algunas realizaciones la crema puede comprender aproximadamente 2%, aproximadamente 2,5%, aproximadamente 3%, aproximadamente 3,5%, aproximadamente 4%, aproximadamente 4,5%, aproximadamente 5%, aproximadamente 5,5%, aproximadamente 6%, aproximadamente 6,5%, aproximadamente 7%, aproximadamente 7,5%, aproximadamente 8%, aproximadamente 8,5%, aproximadamente 9%, aproximadamente 9,5%, o aproximadamente 10% en peso del modificador de la viscosidad.

La crema de ciertas realizaciones puede incluir uno o más antioxidantes. Se conocen en la técnica numerosos antioxidantes, y cualquiera de tales antioxidantes se puede usar para preparar las cremas de oximetazolina descritas en la presente memoria. Ejemplos de antioxidantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, aminoácidos tales como glicina, histidina, tirosina, triptófano y derivados de los mismos, imidazoles tales como ácido urocánico y derivados de los mismos, péptidos, tales como D,L-carnosina, α -carnosina, L-carnosina y derivados de los mismos tales como anserina, carotenoides, carotenos tales como α -caroteno, β -caroteno, licopeno y derivados de los mismos, ácido clorogénico y derivados del mismo, ácido lipico y derivados del mismo tales como ácido dihidrolipoico, aurotioglucosa, propiltiouracilo y otros tioles tales como tioredoxina, glutatona, cisteína, cistina, cistamina y ésteres glucosílico, N-acetílico, metílico, etílico, propílico, amílico, butílico, laurílico, palmitoílico, oleílico, α -linoleílico, colesterílico y glicerílico y sales de los mismos, tiodipropionato de dilaurilo, tiodipropionato de diesteárico, ácido tiodipropionico y derivados del mismo tales como ésteres, éteres, péptidos, lípidos, nucleótidos, nucleósidos y sales, compuestos de sulfoximina tales como butioninsulfoximinas, homocisteinsulfoximinas, butioninsulfonas, penta-, hexa-, heptationinsulfoximina, ácidos grasos insaturados y derivados de los mismos tales como ácido α -linoléico, ácido linoleico, ácido oleico, ácido fólico y derivados de los mismos, ubiquinona y ubiquinol y derivados de los mismos, vitamina C y derivados de la misma tales como palmitato de ascorbilo, ascorbilfosfato magnésico, acetato de ascorbilo, tocoferoles y derivados tales como acetato de vitamina E, vitamina A y derivados tales como palmitato de vitamina A, vitamina B y derivados de la misma, benzoato de coniferilo de resina de benzoína, ácido rutínico y derivados del mismo, α -glucosilrutina, ácido ferúlico, furfuralidenglucitol, carnosina, butilhidroxitolueno, trihidroxibutirofenona, ácido úrico y derivados del mismo, manosa y derivados de la misma, superóxido dismutasa, cinc y derivados del mismo tales como ZnO, ZnSO₄, selenio y derivados del mismo tales como seleniometonina, estilbeno y derivados del mismo tales como óxido de estilbeno, óxido de trans-estilbeno y similares. En realizaciones ejemplares particulares, el uno o más antioxidantes pueden incluir vitamina B, ácido nordihidroguayarático, hidroxianisol butilado (BHA, por sus siglas en inglés), hidroxitolueno butilado (BHT, por sus siglas en inglés), galato de propilo, ácido eritorbático, eritorbato sódico, palmitato de ascorbilo y estearato de ascorbilo, butilhidroxianisol y ésteres gálicos y, en algunas realizaciones, el uno o más antioxidantes pueden incluir BHT.

El uno o más antioxidantes se pueden proporcionar en cualquier cantidad adecuada. Por ejemplo, en algunas realizaciones, uno o más antioxidantes pueden ser de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 3% en peso de la crema y, en otras realizaciones, el uno o más antioxidantes pueden ser de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 1% en peso de la crema o de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 0,50% en peso de la crema. En algunas realizaciones la crema puede comprender aproximadamente 0,01%, aproximadamente 0,015%, aproximadamente 0,02%, aproximadamente 0,025%, aproximadamente 0,03%, aproximadamente 0,035%, aproximadamente 0,04%, aproximadamente 0,045%, aproximadamente 0,05%, aproximadamente 0,055%, aproximadamente 0,06%, aproximadamente 0,065%, aproximadamente 0,07%, aproximadamente 0,075%, aproximadamente 0,08%, aproximadamente 0,085%, aproximadamente 0,09%, aproximadamente 0,095%, o aproximadamente 0,1% en peso del antioxidante.

En algunas realizaciones, las cremas de oximetazolina descritas en la presente memoria pueden incluir uno o más tensioactivos. Tales realizaciones no están limitadas por el tipo de tensioactivo usado; por ejemplo, en algunas realizaciones, el uno o más tensioactivos pueden ser tensioactivos aniónicos tales como alquilsulfatos, alquiletersulfatos, alquilsulfonatos, alquilarilsulfonatos, alquilsuccinatos, alquilsulfosuccinatos, N-alcoilsarcosinatos, acilauratos, acilisetionatos, alquilfosfatos, alquileterfosfatos, alquiletercarboxilatos, α -olefinsulfonatos, y las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos y las sales amónicas y trietanolamínicas de los mismos. Tales alquiletersulfatos, alquileterfosfatos y alquiletercarboxilatos pueden tener entre 1 y 10 unidades de óxido de etileno u óxido de propileno y, en algunas realizaciones, de 1 a 3 unidades de óxido de etileno, por molécula. Ejemplos más específicos incluyen, pero no se limitan a, laurilsulfato sódico, laurilsulfato amónico, lauriletersulfato sódico, lauriletersulfato amónico, laurilsarcosinato sódico, oleilsuccinato sódico, laurilsulfosuccinato amónico, dodecilbencenosulfonato sódico, dodecilbencenosulfonato de trietanolamina. En otras realizaciones, el uno o más tensioactivos pueden ser tensioactivos anfóteros tales como, por ejemplo, alquilbetaínas, alquilamidopropilbetaínas, alquilsulfobetainas, alquilglicinatos, alquilcarboxiglicinatos, alquilanfocetatos o α -propionatos, alquilanfodiacetatos o α -dipropionatos y, más específicamente, cocodimetilsulfopropilbetaína, laurilbetaína, cocamidopropilbetaína o cocanfopropionato sódico.

En ciertas realizaciones, el uno o más tensioactivos pueden ser tensioactivos no iónicos tales como, por ejemplo, los productos de reacción de alcoholes alifáticos o alquilfenoles que tienen de 6 a 20 átomos de carbono en una cadena alquílica lineal o ramificada con óxido de etileno y/u óxido de propileno donde el óxido de alquileo puede ser de aproximadamente 6 moles a aproximadamente 60 moles por mol de alcohol. En realizaciones particulares, los tensioactivos no iónicos pueden incluir óxidos de alquilamina, mono- y dialquilalcanolamidas, ésteres de ácido graso de polietilenglicoles, amidas de ácidos grasos etoxilados, alcoholes de ácido graso saturados que han reaccionado con óxido de etileno, alquilpoliglucósidos y ésteres de éter de sorbitano y, en algunas realizaciones, los tensioactivos no iónicos pueden ser cetearret-2, cetearret-3, cetearret-4, cetearret-5, cetearret-6, cetearret-7, cetearret-8, cetearret-9, cetearret-10, cetearret-11, cetearret-12, cetearret-13, cetearret-14, cetearret-15, cetearret-16, cetearret-17, cetearret-18, cetearret-20, cetearret-22, cetearret-23, cetearret-24, cetearret-25, cetearret-27, cetearret-28, cetearret-29, cetearret-30, cetearret-33, cetearret-34, cetearret-40, cetearret-50, cetearret-55, cetearret-60, cetearret-80, cetearret-100 y similares o combinaciones de los mismos, o uno o más cetearrets en combinación con un alcohol de ácido graso tal como alcohol estearílico, alcohol oleílico, alcohol linoleílico, alcohol araquidílico, alcohol cetílico y similares. En ciertas realizaciones, el uno o más tensioactivos pueden ser un cetearret disponible comercialmente que contiene tensioactivos tales como CREMOPHOR EL®, CREMOPHOR A-6®, CREMOPHOR A-25® o combinaciones de los mismos.

El uno o más tensioactivos de diversas realizaciones pueden constituir de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 50% en peso de la crema y, en algunas realizaciones, de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 20% en peso de la crema. En realizaciones en las que se proporciona más de un tensioactivo en la crema de oximetazolina, cada tensioactivo puede ser de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 12% en peso de la crema y, en algunas realizaciones, cada tensioactivo de la crema de oximetazolina que contiene dos o más tensioactivos puede ser de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 5% en peso de la crema. En algunas realizaciones la crema puede comprender cada tensioactivo en una cantidad de aproximadamente 0,5%, aproximadamente 1%, aproximadamente 1,5%, aproximadamente 2%, aproximadamente 2,5%, aproximadamente 3%, aproximadamente 3,5%, aproximadamente 4%, aproximadamente 4,5% o aproximadamente 5% en peso.

En algunas realizaciones, la crema de oximetazolina puede incluir uno o más emolientes. Generalmente, los emolientes funcionan para permitir que la crema y por extensión el agente activo permanezcan sobre la superficies de la piel o en el estrato córneo. Los emolientes son muy conocidos en la técnica y se listan, por ejemplo, en the International Cosmetic Ingredient Dictionary, Octava Edición, 2000, que se incorpora en la presente memoria mediante referencia en su totalidad. En ciertas realizaciones, el uno o más emolientes pueden ser ésteres grasos, alcoholes grasos o combinaciones de los mismos incluyendo, pero no limitados a, adipato de diisopropilo, alcohol oleílico, lanolina, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, triglicéridos caprílico/cáprico, lactato de cetilo, palmitato de cetilo, aceite de ricino hidrogenado, ésteres glicéricos, isoestearato de hidroxicetilo, fosfato de hidroxicetilo, isoestearato de isopropilo, isoestearato de isoestearilo, sebacato de diisopropilo, éter cetílico de polioxipropileno (5)-poloxietileno (20) (PPG-5-cet-20), isononanoato de 2-etilhexilo, estearato de 2-etilhexilo, un alcohol graso C₁₂ a C₁₆, lactato de alcohol graso C₁₂ a C₁₆, lanolato de isopropilo, salicilato de 2-etilhexilo y mezclas de los mismos. En algunas realizaciones, el uno o más emolientes pueden ser una combinación de alcoholes

grasos. En ciertas realizaciones, el uno o más emolientes pueden ser 1-hexadecanol, lanolina acetilada, behenocildimeticona, benzoato de alquilo C₁₂₋₁₅, octanoato de cetearilo, cocoglicéridos, copoliol de dicaprilato/dicaprato-dimeticona, dimeticonol, adipato de dioctilo, estearato de glicerilo, alcohol isocetílico, isohexadecano, isopentilciclohexanona, palmitato de isopropilo, lactato de laurilo, un aceite mineral, copolímero de metoxi-peg-22/dodeciliglicol, lactato de miristilo, neopentanoato de octildodecilo, cocoato de octilo, palmitato de octilo, estearato de octilo, neopentanoato de octildodecilo, isoestearato de poliglicerilo-4, estearato de polioxilo 40, polioximetilenurea, sorbato potásico, propilenglicol, acetato de isocet-3 de propilenglicol y acetato de éster miristílico de propilenglicol.

El emoliente se puede proporcionar en cualquier cantidad adecuada. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el uno o más emolientes pueden ser de aproximadamente 1% a aproximadamente 50% en peso de la crema y, en otras realizaciones, el emoliente puede ser de aproximadamente 2% a aproximadamente 7% en peso de la crema de oximetazolina. En algunas realizaciones la crema puede comprender cada emoliente en una cantidad de aproximadamente 1%, aproximadamente 1,5%, aproximadamente 2%, aproximadamente 2,5%, aproximadamente 3%, aproximadamente 3,5%, aproximadamente 4%, aproximadamente 4,5%, aproximadamente 5%, aproximadamente 5,5%, aproximadamente 6%, aproximadamente 6,5%, aproximadamente 7%, aproximadamente 7,5% o aproximadamente 8% en peso. Según se indica anteriormente, el emoliente también se puede proporcionar en una cantidad suficiente para proporcionar una relación de emulgente a emoliente de aproximadamente 0,002:1 a aproximadamente 50:1. En algunas realizaciones, la relación de emulgente a emoliente es de aproximadamente 0,1:1 a aproximadamente 1,8:1, de aproximadamente 0,2:1 a aproximadamente 1,8:1, de aproximadamente 0,3:1 a aproximadamente 1,8:1, de aproximadamente 0,4:1 a aproximadamente 1,8:1, de aproximadamente 0,5:1 a aproximadamente 1,8:1, de aproximadamente 0,7:1 a aproximadamente 1,8:1, aproximadamente 0,3:1 a aproximadamente 1,5:1, aproximadamente 0,3:1 a aproximadamente 1,285:1, aproximadamente 0,3 a aproximadamente 1:1, aproximadamente 0,4:1 a aproximadamente 1,5:1, aproximadamente 0,4:1 a aproximadamente 1,285:1, aproximadamente 0,4:1 a aproximadamente 1:1, aproximadamente 0,7:1 a aproximadamente 1,8:1, aproximadamente 0,7:1 a aproximadamente 1,5:1, aproximadamente 0,7:1 a aproximadamente 1,285:1, aproximadamente 0,7:1 a aproximadamente 1:1, aproximadamente 0,73:1 a aproximadamente 1,8:1, aproximadamente 0,73:1 a aproximadamente 1,5:1, aproximadamente 0,73:1 a aproximadamente 1,285:1, aproximadamente 0,73:1 a aproximadamente 1:1, aproximadamente 0,87:1 a aproximadamente 1,5:1, aproximadamente 0,87:1 a aproximadamente 1,285:1, aproximadamente 0,87:1 a aproximadamente 1:1, aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1,285:1, aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1,25:1, aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1,2:1, aproximadamente 1:1, aproximadamente 0,87:1, aproximadamente 0,73:1, o aproximadamente 0,7:1 o combinaciones de las mismas. En tales realizaciones, el porcentaje en peso de emoliente en la crema estará dentro de estos intervalos. En algunas realizaciones, el emulgente puede comprender TEFOSE™ 63, éter cetosteárilico de alcohol cetosteárilico macrogol (6), éter cetosteárilico de macrogol (25) o combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, la crema puede comprender un emulgente de polietilenglicol o polietilenglicoles de bajo peso molecular o sus ésteres (p. ej. estearato de PEG-32, estearato de PEG-6). En algunas realizaciones, la relación de TEFOSE™ 63 a alcohol cetosteárilico es de aproximadamente 0,7:1 a aproximadamente 1,8:1, de aproximadamente 0,7:1 a aproximadamente 1,5:1, de aproximadamente 0,7:1 a aproximadamente 1,285:1, de aproximadamente 0,7 a aproximadamente 1:1, de aproximadamente 0,73:1 a aproximadamente 1,8:1, de aproximadamente 0,73:1 a aproximadamente 1,5:1, de aproximadamente 0,73:1 a aproximadamente 1,285:1, de aproximadamente 0,73:1 a aproximadamente 1:1, de aproximadamente 0,87:1 a aproximadamente 1,5:1, de aproximadamente 0,87:1 a aproximadamente 1,285:1, de aproximadamente 0,87:1 a aproximadamente 1:1, de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1,285:1, de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1,25:1, de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1,2:1, aproximadamente 1:1, aproximadamente 0,87:1, aproximadamente 0,73:1, o aproximadamente 0,7:1 o combinaciones de las mismas. En algunas realizaciones, el emoliente puede comprender triglicéridos de cadena media, adipato de diisopropilo, alcohol oleílico, lanolina o combinaciones de los mismos.

Sin querer limitarse por una teoría, desde el punto de vista de la estabilidad de la emulsión, si un éster no se emulsiona apropiadamente, la emulsión exhibirá "cremado": separación de la fase no polar hacia la parte superior de la crema y la capa acuosa inferior. Se cree que las realizaciones descritas en la presente memoria no contienen fase oleosa "verdadera" y los triglicéridos de cadena media, el adipato de diisopropilo y el alcohol oleílico no son aceites "verdaderos", formando así una emulsión sin fase oleosa. Esto puede hacer extremadamente difícil emulsionar la formulación en crema de realizaciones de la presente memoria y puede explicar por qué existen tantos emulgentes variados.

En ciertas realizaciones, la crema de oximetazolina puede incluir uno o más agentes opacificantes. Los agentes opacificantes proporcionan color o blancura a una composición que de otro modo tendría claramente un color no deseable. En algunas realizaciones, componentes tales como, por ejemplo, emolientes, tensioactivos y/o emulgentes pueden proporcionar suficiente opacidad. En otras realizaciones, se pueden proporcionar a la crema uno o más agentes opacificantes adicionales. Los agentes opacificantes son muy conocidos en la técnica e incluyen, pero no se limitan a, alcoholes grasos superiores tales como alcohol cetílico, estearílico, cetosteárilico, alcoholes araquidílico y behenílico, ésteres sólidos tales como palmitato de cetilo, laurato de glicerilo, estearato de estearamida-MEA, amidas grasas y alcanolamidas de alto peso molecular y diversos derivados de ácido graso tales como ésteres de propilenglicol y polietilenglicol. En otras realizaciones, los agentes opacificantes pueden incluir

materiales inorgánicos tales como, por ejemplo, silicato de magnesio y aluminio, óxido de cinc, dióxido de titanio u otros agentes de bloqueo solar.

En realizaciones en las que se usa un agente opacificante, el agente opacificante se puede proporcionar en cualquier cantidad necesaria para proporcionar la opacidad deseada. En tales realizaciones, el agente opacificante puede ser generalmente de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 20% en peso de la crema y, en algunas realizaciones, el agente opacificante puede ser de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 5% o de aproximadamente 0,02% a aproximadamente 2% en peso de la crema. En algunas realizaciones, la crema puede comprender aproximadamente 2%, aproximadamente 2,5%, aproximadamente 3%, aproximadamente 3,5%, aproximadamente 4%, aproximadamente 4,5%, aproximadamente 5%, aproximadamente 5,5%, aproximadamente 6%, aproximadamente 6,5%, aproximadamente 7%, aproximadamente 7,1%, aproximadamente 7,2%, aproximadamente 7,3%, aproximadamente 7,4%, aproximadamente 7,5%, aproximadamente 7,6%, aproximadamente 7,7%, aproximadamente 7,8%, aproximadamente 7,9%, aproximadamente 8%, aproximadamente 8,1%, aproximadamente 8,2%, aproximadamente 8,3%, aproximadamente 8,4%, aproximadamente 8,5%, aproximadamente 8,6%, aproximadamente 8,7%, aproximadamente 8,8%, aproximadamente 8,9%, aproximadamente 9%, aproximadamente 9,5%, aproximadamente 10%, aproximadamente 10,5%, aproximadamente 11%, aproximadamente 11,5%, o aproximadamente 12% en peso de agente opacificante.

En algunas realizaciones, la crema de oximetazolina puede incluir uno o más acondicionadores cutáneos. Los acondicionadores cutáneos son componentes que generalmente pueden mejorar la retención de humedad en la piel, retardar la evaporación de agua de la piel y provocar reblandecimiento/suavización de la piel. Acondicionadores cutáneos comunes incluyen, por ejemplo, un aceite mineral, vaselina, alcoholes alifáticos, lanolina y sus derivados, ácidos grasos, ácidos grasos glicólicos, azúcares, glicerina, propilenglicol, sorbitoles y polietilenglicoles, vitaminas y derivados de hierbas. Acondicionadores cutáneos adicionales se pueden encontrar en CTFA Cosmetic Ingredient Handbook, 1ª Ed., 1988, que se incorpora en la presente memoria mediante referencia en su totalidad. En algunas realizaciones, el uno o más acondicionadores cutáneos pueden incluir, pero no se limitan a, humectantes, tales como fructosa, glucosa, glicerina, propilenglicol, glicerol-26, manitol y urea, ácido pirrolidonacarboxílico, lecitina hidrolizada, cocobetaina, hidrocloreto de cisteína, glutamina, polioxipropileno (15) polioxietileno (PPG-15), gluconato sódico, aspartato potásico, oleilbetaina, hidrocloreto de tiamina, lauretsulfato sódico, hialuronato sódico, proteínas hidrolizadas, queratina hidrolizada, aminoácidos, óxidos de amina, derivados hidrosolubles de vitaminas A, E y D, siliconas con funcionalidad amino, glicerina etoxilada, α -hidroxiácidos y sales de los mismos, derivados de aceites grasos hidrosolubles, tales como PEG-24-lanolina hidrogenada, aceite de almendra, aceite de semillas de uva y aceite de ricino; otros muchos acondicionadores cutáneos hidrosolubles, y mezclas de los mismos. En ciertas realizaciones, los acondicionadores cutáneos pueden incluir lanolina o derivados de lanolina, triglicérido caprílico/cáprico, adipato de diisopropilo y combinaciones de los mismos.

Los acondicionadores cutáneos se pueden proporcionar a las cremas de diversas realizaciones en cualquier cantidad conocida en la técnica, y la cantidad de acondicionador cutáneo proporcionada puede variar dependiendo del tipo de afección cutánea o la combinación de acondicionadores cutáneos usada. En general, las cremas de las realizaciones pueden incluir un acondicionador en una cantidad de aproximadamente 1% a aproximadamente 50% en peso de la crema o de aproximadamente 1% a aproximadamente 25% en peso de la crema. En algunas realizaciones la crema puede comprender cada acondicionador cutáneo en una cantidad de aproximadamente 1%, aproximadamente 1,5%, aproximadamente 1,6%, aproximadamente 1,7%, aproximadamente 1,8%, aproximadamente 1,9%, aproximadamente 2%, aproximadamente 2,1%, aproximadamente 2,2%, aproximadamente 2,3%, aproximadamente 2,4%, aproximadamente 2,5%, aproximadamente 3%, aproximadamente 3,5%, aproximadamente 3,6%, aproximadamente 3,7%, aproximadamente 3,8%, aproximadamente 3,9%, aproximadamente 4%, aproximadamente 4,1%, aproximadamente 4,2%, aproximadamente 4,3%, aproximadamente 4,4%, aproximadamente 4,5%, aproximadamente 5%, aproximadamente 5,5%, aproximadamente 6%, aproximadamente 6,5%, aproximadamente 6,6%, aproximadamente 6,7%, aproximadamente 6,8%, aproximadamente 6,9%, aproximadamente 7%, aproximadamente 7,1%, aproximadamente 7,2%, aproximadamente 7,3%, aproximadamente 7,4%, aproximadamente 7,5%, aproximadamente 8%, aproximadamente 8,5%, aproximadamente 9%, aproximadamente 9,5% o aproximadamente 10% en peso.

Las cremas de oximetazolina de diversas realizaciones pueden ser de pH neutro a débilmente ácido para permitir la aplicación cómoda a la piel del sujeto, particularmente a la luz del estado de enfermedad o la afección sufrida por el sujeto. Por ejemplo, en diversas realizaciones, el pH de las cremas puede ser de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 7,0, de aproximadamente 4,0 a aproximadamente 7,0 o de aproximadamente 4,0 a aproximadamente 5,5 a temperatura ambiente. En otras realizaciones, el pH de tales cremas puede ser de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 5,5 a temperatura ambiente, y en realizaciones particulares, el pH de las cremas puede ser aproximadamente 4,5 a temperatura ambiente. Cualesquiera componentes o combinación de componentes conocidos y útiles en la técnica se pueden usar para alcanzar un pH apropiado tal como, por ejemplo, reguladores del pH incluyendo, pero no limitados, ácido láctico, ácido cítrico, citrato sódico, ácido glicólico, ácido succínico, ácido fosfórico, fosfato monosódico, fosfato disódico, ácido oxálico, ácido dl-málico, carbonato cálcico, hidróxido sódico y carbonato sódico, hidrogenocarbonato sódico e hidrogenocarbonato amónico. En ciertas realizaciones, los reguladores del pH comprenden ácido cítrico anhidro y dihidrato de citrato sódico. En diversas realizaciones, la capacidad tamponadora total puede ser de aproximadamente 0 mM a aproximadamente 600 mM;

de aproximadamente 0 mM a aproximadamente 600 mM; de aproximadamente 5 mM a aproximadamente 600 mM; de aproximadamente 5 mM a aproximadamente 400 mM; de aproximadamente 5 mM a aproximadamente 300 mM; de aproximadamente 5 mM a aproximadamente 200 mM; de aproximadamente 200 mM a aproximadamente 400 mM; aproximadamente 0 mM, aproximadamente 100 mM, aproximadamente 200 mM, aproximadamente 300 mM, aproximadamente 400 mM, aproximadamente 500 mM o aproximadamente 600 mM. En algunas realizaciones la crema comprende cada regulador del pH en una cantidad de aproximadamente 0,05%, aproximadamente 0,1%, aproximadamente 0,15%, aproximadamente 0,16%, aproximadamente 0,17%, aproximadamente 0,18%, aproximadamente 0,19%, aproximadamente 0,2%, aproximadamente 0,21%, aproximadamente 0,22%, aproximadamente 0,23%, aproximadamente 0,24%, aproximadamente 0,25%, aproximadamente 0,26%, aproximadamente 0,27%, aproximadamente 0,28%, aproximadamente 0,29%, aproximadamente 0,3%, aproximadamente 0,31%, aproximadamente 0,32%, aproximadamente 0,33%, aproximadamente 0,34%, aproximadamente 0,35%, aproximadamente 0,36%, aproximadamente 0,37%, aproximadamente 0,38%, aproximadamente 0,39%, aproximadamente 0,4%, aproximadamente 0,45%, aproximadamente 0,5%, aproximadamente 0,55%, aproximadamente 0,6%, aproximadamente 0,65%, aproximadamente 0,7%, aproximadamente 0,75%, aproximadamente 0,8%, aproximadamente 0,85%, aproximadamente 0,9%, aproximadamente 0,95% o aproximadamente 1% en peso.

Unas realizaciones de la invención también incluyen métodos para preparar composiciones farmacéuticas como las descritas anteriormente mediante, por ejemplo, mezclado convencional y similares. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la oximetazolina se puede combinar con cualquier combinación de componentes descritos anteriormente en agua purificada usando mezclado convencional y, después de que se haya formado una emulsión, el pH y la viscosidad se pueden ajustar usando métodos conocidos para conseguir una crema que tenga un pH apropiado. En otras realizaciones, diversas combinaciones de componentes se pueden combinar en agua purificada mediante mezclado convencional y a continuación la oximetazolina se puede añadir a la mezcla. El pH, la viscosidad, la opacidad y/o la densidad se pueden ajustar para conseguir una crema que sea cosméticamente aceptable.

Ciertas realizaciones se dirigen a métodos para elaborar la formulación en crema que comprenden las etapas de disolver conservantes, tales como metilparabeno y propilparabeno, en un disolvente, tal como polietilenglicol 300, mezclar con un agitador magnético hasta que la mezcla se haga homogénea, añadir otros conservantes, tales como 2-fenoxietanol, a la mezcla; elaborar una segunda solución que comprende las etapas de calentar agua purificada y un agente quelante, tal como edetato disódico (EDTA); elaborar una fase oleosa que comprende añadir emulgentes, tales como Tefose 63, alcohol cetosteárico, Cremophor A-6 y Cremaphor A-25; antioxidantes, tales como hidroxitolueno butilado; emolientes, tales como lanolina, adipato de diisopropilo, triglicéridos de cadena media; y modificadores de la viscosidad, tales como alcohol cetosteárico; calentar y mezclar la fase oleosa; disolver oximetazolina en la segunda solución para crear una fase acuosa; añadir la primera solución a la fase acuosa para elaborar una solución en fase acuosa; y añadir la solución en fase acuosa a la fase oleosa para elaborar una crema.

Ciertas realizaciones se dirigen a métodos para elaborar la formulación en crema que comprenden un procedimiento "en un reactor". En el procedimiento en un reactor, la partida se puede fabricar en una vasija, perol o recipiente que se puede calentar por medio de vapor de agua o un fluido calentado. En primer lugar, se puede elaborar una fase oleosa que comprende añadir emulgentes, tales como Tefose 63, alcohol cetosteárico, Cremophor A-6 y Cremaphor A-25; antioxidantes, tales como hidroxitolueno butilado; emolientes, tales como lanolina, adipato de diisopropilo, triglicéridos de cadena media; y modificadores de la viscosidad tales como alcohol cetosteárico, calentar y mezclar la fase oleosa, a continuación, separadamente en un recipiente pequeño, preparar una mezcla secundaria al disolver conservantes, tales como metilparabeno y propilparabeno, en un disolvente, tal como polietilenglicol 300, mezclar con un agitador magnético hasta que la mezcla se haga homogénea, añadir otros conservantes, tales como 2-fenoxietanol, a la mezcla; y un agente quelante, tal como edetato disódico (EDTA) y añadir esta solución a la fase oleosa, mezclar y calentar esta solución hasta alta temperatura y a continuación añadir lentamente el agua purificada, el agua se añade a una velocidad para que la temperatura del reactor se mantenga por encima de aproximadamente 70 grados C; una vez que se ha añadido el agua y se ha elaborado la crema, disolver el API (p. ej. oximetazolina) en la crema. Alternativamente, el API se puede añadir en cualquier momento durante el procedimiento que sea factible o cuando se añade convencionalmente.

Otras realizaciones más se dirigen a métodos para usar las composiciones farmacéuticas. En general, las cremas de oximetazolina de ciertas realizaciones descritas en la presente se pueden administrar tópicamente a la piel y, en algunas realizaciones, las cremas de oximetazolina se pueden aplicar a porciones de la piel que exhiben o pueden ser propensas a pápulas, pústulas, otras lesiones inflamatorias, fimas (engrosamiento de la piel) o eritema asociado con rosácea, púrpura, telangiectasias, queratosis pilosa, lupus miliar diseminado facial o similares. En otras realizaciones, la crema de oximetazolina se puede aplicar sobre una zona de piel total que incluye las zonas que no exhiben actualmente o propensas a pápulas, pústulas, otras lesiones inflamatorias, fimas (engrosamiento de la piel) o eritema asociado con rosácea, púrpura, telangiectasias, queratosis pilosa, lupus miliar diseminado facial o similares. En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas se pueden proporcionar en una cantidad eficaz a una zona de piel que exhibe o propensa a una afección cutánea (p. ej. sequedad).

En diversas realizaciones, las composiciones farmacéuticas se pueden aplicar para proporcionar una cantidad eficaz de oximetazolina al sujeto y, en ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas se pueden proporcionar en

una cantidad eficaz a una zona de la piel que exhiba o propensa a los síntomas de rosácea, telangiectasias, engrosamiento de la piel, pústulas, pápulas, otros eritemas cutáneos, púrpura, queratosis pilosa, lupus miliar diseminado facial o similares. En algunas realizaciones, una cantidad eficaz de la crema (p. ej. crema de oximetazolina) se puede aplicar a la piel del sujeto que necesite tratamiento como resultado de una sola aplicación.

5 En otras realizaciones, la crema (p. ej. crema de oximetazolina) se puede volver a aplicar en el transcurso de, por ejemplo, un día, una semana, un mes, varios meses o varios años o hasta que se resuelva la afección. Por ejemplo, en una realización ejemplar, un método terapéutico puede incluir aplicar las cremas de oximetazolina descritas en la presente memoria a una zona de la piel que exhiba o propensa a síntomas de rosácea, engrosamiento de la piel, telangiectasias, pústulas, pápulas, otros eritemas cutáneos, púrpura, queratosis pilosa, lupus miliar diseminado facial

10 o similares una vez al día mientras persistan los síntomas. En otras realizaciones, la crema de oximetazolina se puede aplicar como una terapia de mantenimiento, en donde la crema se aplica continuamente según sea necesario o se aplica con una base programada a lo largo del tiempo mientras el sujeto necesite tal tratamiento. En unas realizaciones, un método terapéutico puede incluir aplicar la crema una vez al día, 2 veces al día, 3 veces al día, 4 veces al día o según sea necesario o esté prescrito. En algunas realizaciones, un método terapéutico puede incluir aplicar la crema *pro re nata* (PRN o según sea necesario). En otras realizaciones, un método terapéutico puede incluir aplicar la crema de oximetazolina 2 veces al día, por ejemplo, cada 4 horas, tanto tiempo como persistan los síntomas. En otras realizaciones ejemplares, un método terapéutico puede incluir aplicar la crema de oximetazolina 2 o más veces, por ejemplo, cada 6 horas o cada 12 horas, al día tanto tiempo como persistan los síntomas. En tales realizaciones, la aplicación de las cremas de oximetazolina se puede llevar a cabo hasta que los síntomas de

20 rosácea, engrosamiento de la piel, telangiectasias, pústulas, pápulas, otros eritemas cutáneos, púrpura, queratosis pilosa, lupus miliar diseminado facial o similares se hayan reducido sustancialmente o eliminado y, en algunas realizaciones, la cantidad de crema de oximetazolina aplicada o la frecuencia de aplicación se pueden modificar en el transcurso del tratamiento basándose en la reacción del sujeto a la composición farmacéutica y las recomendaciones del profesional clínico. Por ejemplo, después de que se observe la reducción o la eliminación de los síntomas, la cantidad de crema de oximetazolina aplicada o la frecuencia de las aplicaciones se pueden

25 modificar para mantener un efecto terapéutico.

Las cremas de diversas realizaciones se pueden aplicar mediante cualquier método. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la crema de oximetazolina puede ser aplicada a mano por el sujeto u otra persona, tal como un profesional clínico. En otras realizaciones, la crema se puede envasar con un aplicador tal como una varilla, un trozo de tela o un taco aplicador y, en otras realizaciones más, dosis medidas de la crema se pueden envasar para la aplicación a mano. Sin querer limitarse por una teoría, proveer a la crema de un aplicador preenvasado o en dosis medidas puede proporcionar una dosis más controlada. En general, el sujeto y/o el profesional clínico asegurarán que la crema se aplique uniformemente sobre la zona de piel que se va a tratar.

30

En una realización, una formulación comprende oximetazolina y un excipiente farmacéuticamente aceptable, en donde la formulación es una crema. En un aspecto, la formulación comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de oximetazolina. En un aspecto, la formulación es cosméticamente aceptable. En un aspecto, la formulación comprende un emulgente y un emoliente. En un aspecto adicional, el equilibrio hidrófilo-lipófilo del emulgente es de aproximadamente 9,0 a aproximadamente 17,0. En un aspecto adicional, el emulgente está presente en una cantidad total de aproximadamente 1% a aproximadamente 30% en peso. En un aspecto adicional, el emulgente comprende Tefose 63™. En un aspecto adicional, el emulgente comprende un estearato de PEG, un estearato de glicol o una mezcla de los mismos. En un aspecto adicional, el emulgente es polietilenglicol 6 (PEG-6), polietilenglicol 32 (PEG-32) y estearato de glicol. En un aspecto adicional, el emulgente comprende ácidos grasos etoxilados. En un aspecto adicional, el emoliente está presente en una cantidad total de aproximadamente 1% a aproximadamente 50% en peso. En un aspecto adicional, el emoliente comprende alcohol cetosteárico. En un aspecto adicional, la relación del emulgente al emoliente comprende de aproximadamente 0,7:1 a aproximadamente 1,8:1. En un aspecto adicional, la relación del emulgente al emoliente comprende de aproximadamente 0,7:1 a aproximadamente 1,5:1. En un aspecto, la formulación comprende un aditivo seleccionado del grupo que consiste en conservantes, estabilizantes de la emulsión, ajustadores del pH, agentes quelantes, modificadores de la viscosidad, antioxidantes, tensioactivos, emolientes, agentes opacificantes, acondicionadores cutáneos, tampones y combinaciones de los mismos. En un aspecto adicional, el uno o más conservantes están presentes en una cantidad de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 5% en peso. En un aspecto adicional, el uno o más agentes quelantes están presentes en una cantidad de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 2% en peso. En un aspecto adicional, el uno o más modificadores de la viscosidad están presentes en una cantidad de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 30% en peso. En un aspecto adicional, el uno o más antioxidantes están presentes en una cantidad de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 3% en peso. En un aspecto adicional, el uno o más tensioactivos están presentes en una cantidad de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 50% en peso. En un aspecto adicional, el uno o más agentes opacificantes están presentes en una cantidad de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 20% en peso. En un aspecto adicional, el uno o más acondicionadores cutáneos están presentes en una cantidad de aproximadamente 1% a aproximadamente 50% en peso. En un aspecto adicional, el uno o más reguladores del pH están presentes en una cantidad suficiente para proporcionar un pH de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 7,0 para la formulación. En un aspecto, la formulación comprende además un agente farmacéutico o agente cosmético tópicamente activo. En un aspecto adicional, el agente farmacéutico tópicamente activo se selecciona del grupo que consiste en un agente antimicrobacteriano, un agentes contra la rosácea y una mezcla de los mismos. En un aspecto adicional, la

35

40

45

50

55

60

formulación comprende además dapsona o metronidazol. En un aspecto, la formulación comprende un pH de aproximadamente 2,0 a aproximadamente 7,0 a temperatura ambiente. En un aspecto, el pH de la formulación no disminuye después de aproximadamente 4 semanas de almacenamiento a aproximadamente 25°C/60% de HR, aproximadamente 30°C/75% de HR o aproximadamente 40°C/75% de HR. En un aspecto, el pH de la formulación no disminuye después de aproximadamente 1 semana de almacenamiento (p. ej. cuando la formulación en crema está envasada en tubos - por ejemplo en tubos de polietileno de 30 g o tubos de Glamine de 30 g) a aproximadamente 60°C. En un aspecto, el pH de la formulación está inalterado después de aproximadamente 4 semanas de almacenamiento a aproximadamente 25°C/60% de HR, aproximadamente 30°C/75% de HR o aproximadamente 40°C/75% de HR. En un aspecto, el pH de la formulación está inalterado después de aproximadamente 1 semana de almacenamiento a aproximadamente 60°C. En un aspecto, la formulación mantiene un pH de aproximadamente 4,30 a aproximadamente 4,70 después de aproximadamente 4 semanas de almacenamiento a aproximadamente 25°C/60% de HR, aproximadamente 30°C/75% de HR o aproximadamente 40°C/75% de HR. En un aspecto, la formulación mantiene un pH de aproximadamente 4,30 a aproximadamente 4,70 después de 1 semana a aproximadamente 60°C. En un aspecto, la formulación mantiene un pH de aproximadamente 4,30 a aproximadamente 4,70 después de aproximadamente 9 meses de almacenamiento a aproximadamente 25°C/60% de HR, o después de aproximadamente 6 meses de almacenamiento a aproximadamente 40°C/75% de HR. En un aspecto, la formulación mantiene un pH de aproximadamente 4,10 a aproximadamente 4,60 después de aproximadamente 3 meses de almacenamiento a aproximadamente 25°C/60% de HR o después de aproximadamente 3 meses a aproximadamente 40°C/75% de HR. En un aspecto, la formulación mantiene un pH de aproximadamente 4,5 después de aproximadamente 4 semanas de almacenamiento a aproximadamente 25°C/60% de HR, aproximadamente 30°C/75% de HR o aproximadamente 40°C/75% de HR. En un aspecto, la formulación mantiene un pH de aproximadamente 4,5 después de aproximadamente 1 semana de almacenamiento a aproximadamente 60°C. En un aspecto, la apariencia (p. ej. viscosidad, consistencia y/o color) de la formulación está inalterada después de aproximadamente 4 semanas de almacenamiento a aproximadamente 25°C/60% de HR, aproximadamente 30°C/75% de HR o aproximadamente 40°C/75% de HR. En un aspecto, la apariencia de la formulación está inalterada después de aproximadamente 1 semana de almacenamiento a aproximadamente 60°C. En un aspecto, la oximetazolina está presente en una cantidad de aproximadamente 0,0075% a aproximadamente 5% en peso. En un aspecto, la oximetazolina está presente en una cantidad de aproximadamente 0,5%, aproximadamente 1,0% o aproximadamente 1,5% en peso. En un aspecto, la formulación comprende un vasoconstrictor. En un aspecto adicional, el vasoconstrictor es un agonista alfa-adrenérgico. En un aspecto adicional, el vasoconstrictor es un agonista alfa-adrenérgico de tipo imidazolínico, un agonista alfa-adrenérgico de tipo no imidazolínico, un agonista alfa-1 adrenérgico, un agonista alfa-2 adrenérgico, un agonista alfa-adrenérgico selectivo, un agonista alfa-adrenérgico no selectivo, un agonista alfa 1-adrenérgico selectivo, un agonista alfa 2-adrenérgico selectivo, un agonista alfa 1-adrenérgico no selectivo, un agonista alfa 2-adrenérgico no selectivo o una combinación de los mismos.

En otra realización, una formulación en crema comprende un ingrediente farmacéutico activo distinto de oximetazolina, un emulgente y un emoliente. En un aspecto, la relación del emulgente al emoliente es de aproximadamente 0,7:1 a aproximadamente 1,8:1. En un aspecto adicional, la formulación comprende un emulgente en una cantidad total de aproximadamente 1% a aproximadamente 30% en peso. En un aspecto adicional, el emulgente comprende Tefose 63™. En un aspecto adicional, el emulgente comprende un estearato de PEG, un estearato de glicol o una combinación de los mismos. En un aspecto adicional, el emulgente es polietilenglicol 6 (PEG-6), polietilenglicol 32 (PEG-32) y estearato de glicol. En un aspecto adicional, el equilibrio hidrófilo-lipófilo del emulgente es de aproximadamente 9,0 a aproximadamente 17,0. En un aspecto adicional, el emulgente comprende ácidos grasos etoxilados. En un aspecto adicional, el emulgente comprende alcohol cetosteárilico. En un aspecto adicional, la formulación comprende un emulgente y un emoliente y la relación del emulgente al emoliente comprende de aproximadamente 0,7:1 a aproximadamente 1,5:1. En un aspecto adicional, la formulación comprende además un aditivo seleccionado del grupo que consiste en conservantes, estabilizantes de la emulsión, ajustadores del pH, agentes quelantes, modificadores de la viscosidad, antioxidantes, tensioactivos, emolientes, agentes opacificantes, acondicionadores cutáneos, tampones y combinaciones de los mismos. En un aspecto adicional, el ingrediente farmacéutico es un agente farmacéutico o cosmético tópicamente activo. En un aspecto adicional, el ingrediente farmacéutico es un agente farmacéutico o cosmético sistémicamente activo. En un aspecto adicional, la formulación comprende un pH de aproximadamente 2,0 a aproximadamente 7,0 a temperatura ambiente. En un aspecto adicional, la formulación comprende un pH de aproximadamente 4,0 a aproximadamente 5,5 a temperatura ambiente. En un aspecto adicional, el ingrediente farmacéutico activo está en una cantidad de aproximadamente 0,0075% a aproximadamente 50% en peso. En un aspecto adicional, el ingrediente farmacéutico activo es un agonista alfa-adrenérgico de tipo imidazolínico, un agonista alfa-adrenérgico de tipo no imidazolínico, un agonista alfa-1 adrenérgico, un agonista alfa-2 adrenérgico, un agonista alfa-adrenérgico selectivo, un agonista alfa-adrenérgico no selectivo, un agonista alfa 1-adrenérgico selectivo, un agonista alfa 2-adrenérgico selectivo, un agonista alfa 1-adrenérgico no selectivo, un agonista alfa 2-adrenérgico no selectivo o una combinación de los mismos.

En una realización, una formulación en crema comprende un emulgente y un emoliente, en donde una relación del emulgente al emoliente es de aproximadamente 0,7:1 a aproximadamente 1,8:1 y en donde la formulación no contiene un ingrediente farmacéutico activo.

En una realización, una composición farmacéutica comprende un API distinto a la oximetazolina; un emulgente; y un emoliente; en donde una relación del emulgente al emoliente comprende de aproximadamente 0,7:1 a aproximadamente 1,8:1 y en donde la composición es una crema.

- 5 En una realización, una composición farmacéutica comprende un API distinto de la oximetazolina en una cantidad de aproximadamente 0,0075% a aproximadamente 50% en peso de la composición farmacéutica; un emulgente en una cantidad de aproximadamente 1% a aproximadamente 30% en peso de la composición farmacéutica; y un emoliente en una cantidad de aproximadamente 1% a aproximadamente 50% en peso de la composición farmacéutica.

Al menos una realización proporciona un método para tratar una afección cutánea seleccionada del grupo que consiste en rosácea y síntomas asociados con rosácea, incluyendo, por ejemplo, pápulas, pústulas, fimas, telangiectasias o eritema asociado con rosácea, otros eritemas cutáneos, telangiectasias, púrpura, y otras manifestaciones asociadas con los mismos; otras afecciones inflamatorias de la piel incluyendo, pero no limitadas a, queratosis pilosa, lupus miliar diseminado facial, eccema, dermatitis, tales como dermatitis por contacto, dermatitis atópica, dermatitis seborreica, dermatitis numular, dermatitis exfoliativa generalizada, dermatitis por estasis, neurodermatitis, liquen simple crónico, xerosis y dermatitis xerótica, dishidrosis y dermatitis dishidrótica, dermatitis asteotótica u otras afecciones caracterizadas por piel sensible o una perturbación de la barrera epidérmica; trastornos caracterizados por piel áspera, seca, agrietada o fisurada, trastornos caracterizados por piel hiperqueratótica tales como queratodermas e ictiosis y dermatosis ictiosiformes; trastornos de los folículos pilosos y las glándulas sebáceas, tales como acné, dermatitis perioral y pseudofoliculitis de la barba; trastornos de las glándulas sudoríparas, tales como miliaria, incluyendo, pero no limitada a, miliaria cristalina, miliaria rubra, miliaria profunda, miliaria pustulosa; una quemadura solar, daño actínico crónico, poiquiloderma, dermatitis por radiación, púrpura actínica; otras dermatosis, reacciones y afecciones inflamatorias de la piel, incluyendo, pero no limitadas a, psoriasis, erupciones por fármacos, eritema multiforme, eritema nudoso y granuloma anular; enfermedades y afecciones caracterizadas por hemorragia o hematomas tales como petequias, equimosis, púrpura y similares incluyendo cualquier acumulación de sangre en la piel debida a extravasación vascular, independientemente del tamaño o la causa, hemorragia o hematomas debidos a cualquier lesión de la piel que puede incluir cualquier traumatismo incluyendo un traumatismo quirúrgico o intervencionista; una infección, dermatosis inflamatorias o inflamación debida a cualquier causa, que comprende administrar una formulación en crema de una realización descrita en la presente memoria.

Ejemplos

- 30 Aunque la presente invención se ha descrito con detalle considerable con referencia a ciertas realizaciones preferidas de la misma, son posibles otras versiones. Por lo tanto, el espíritu y el alcance de las reivindicaciones adjuntas no se debe limitar a la descripción y las versiones preferidas contenidas dentro de esta memoria descriptiva. Diversos aspectos de la presente invención se ilustrarán con referencia a los siguientes ejemplos no limitativos.

35 Ejemplo 1

La cantidad por partida (kg) para cada componente de la crema de oximetazolina preparada según se describe posteriormente se proporciona con su concentración en peso de la crema total en la Tabla 1. La Tabla 2 ilustra una función y cantidad por partida (kg) para cada componente de la crema preparada como se describe posteriormente con cada concentración de componente en peso de la crema total en la que Tefose™ 63 se reemplaza por una mezcla de estearato de PEG-6, estearato de glicol y estearato de PEG-32.

40 Solución 1: En un vaso de precipitados de vidrio de 2 l, se disolvieron 44,0 g de metilparabeno, NF y 11,0 g de propilparabeno, NF en 880 g de polietilenglicol al mezclar con un agitador magnético hasta que la mezcla se hacía homogénea. Una vez que se disolvían los parabenos, se añadieron a la mezcla 176,0 g de fenoxietanol de la Farmacopea Europea.

45 Solución 2: En un vaso de precipitados de acero inoxidable de 36 l de capacidad separado, 11.305 g de agua purificada térmicamente se calentaron hasta de 75°C a 78°C usando una placa calentadora, y se añadieron al agua tratada 2,2 g de edetato disódico (EDTA), USP, 44,0 g de ácido cítrico anhidro, USP, y 66,0 g de deshidrato de citrato sódico, USP, usando una velocidad de mezcladura baja (450 rpm) mientras se mantenía la temperatura de la solución a de 75°C a 78°C.

50 Fase oleosa: Se añadieron a un recipiente reactor, preferiblemente un recipiente reactor equipado con propulsor de tipo ancla, 11,0 g de hidroxitolueno butilado, NF, 1.760 g de Tefose™ 63 (glicol de PEG y estearato de PEG-32), 1.760 g de alcohol cerosteárico, NF, 1.540 g de triglicéridos de cadena media, NF (triglicéridos caprílico/cáprico), 1.540 g de adipato de diisopropilo, 1.540 g de alcohol oleílico, NF, 440 g de lanolina, USP, 440 g de éter cetosteárico de macrogol (6) (Cremophor A-6), Farmacopea Europea, y 440 g de éter cetosteárico de macrogol (25) (Cremophor A-25), Farmacopea Europea, y la mezcla se calentó hasta de 73°C a 75°C mientras se mezclaba a una baja velocidad de mezcladura (50 rpm).

Mientras la fase oleosa se fundía, se disolvió hidrocloreto de oximetazolina, USP, en la Solución 2 para crear la fase acuosa, y el agua evaporada se reemplazó añadiendo 10,9 g de agua purificada al vaso de precipitados de acero

5 inoxidable. A continuación, la Solución 1 se añadió a la fase acuosa mientras la temperatura se mantenía a de 75°C a 78°C con mezclado a baja velocidad (250 rpm). A continuación, la solución en fase acuosa resultante se añadió a una velocidad moderada a la fase oleosa en el recipiente reactor, preferiblemente un recipiente reactor equipado con propulsor de tipo ancla, con mezclado a baja velocidad (50 rpm), y la agitación se continuó hasta que la temperatura en el reactor fuera 40°C. A continuación, la velocidad de mezclado se redujo hasta 30 rpm y la temperatura se redujo hasta 35°C. Cuando se alcanzaban 35°C, la velocidad de mezclado se disminuyó de nuevo hasta 20 rpm. La crema blanca resultante se descargó manualmente del reactor y se almacenó en dos vasos de precipitados de acero inoxidable de 12 l.

Tabla 1		
COMPOSICIÓN DE CREMA DE OXIMETAZOLINA PRUEBA 36		
Ingrediente	% p/p	Cantidad por Partida (g)
Hidrocloruro de oximetazolina, USP	0,01	2,2
2-Fenoxietanol, Farmacopea Europea	0,80	176
Metilparabeno, NF	0,20	44
Propilparabeno, NF	0,05	11
Dihidrato de Edetato Disódico, USP	0,01	2,2
Hidroxitolueno Butilado, NF	0,05	11
Polietilenglicol 300, NF	4,0	880
Tefose 63	8,0	1760
Alcohol cetoestearílico, NF	8,0	1760
Triglicéridos de cadena media, NF (triglicéridos caprílico/cáprico)	7,0	1540
Adipato de diisopropilo	7,0	1540
Alcohol oleílico, NF	7,0	1540
Lanolina, USP	2,0	440
Cremophor A-6	2,0	440
Cremophor A-25	2,0	440
Agua Purificada, USP (1)	51,38	11305,8
Agua Purificada, USP (2)	CS	CS
Ácido Cítrico Anhidro, USP	0,20	44
Dihidrato de Citrato Sódico, USP	0,30	66

Tabla 2		
COMPOSICIÓN DE CREMA DE OXIMETAZOLINA PRUEBA 36		
% p/p	Ingredientes	Función
CS	Hidrocloruro de oximetazolina, USP	Agente activo
0,80	Fenoxietanol, Farmacopea Europea	Conservante antimicrobiano
0,20	Metilparabeno, NF	Conservante antimicrobiano
0,05	Propilparabeno, NF	Conservante antimicrobiano
0,01	Edetato Disódico, USP	Agente quelante
0,05	Hidroxitolueno Butilado, NF	Antioxidante
4,00	Polietilenglicol 300, NF	Humectante
5,00	Estearato de PEG-6	Emulgente
1,50	Estearato de glicol	Emulgente
1,50	Estearato de PEG-32	Emulgente
8,00	Alcohol cetoestearílico, NF	Emoliente, agente endurecedor y estabilizante de la emulsión
7,00	Triglicéridos de cadena media, NF (triglicéridos caprílico/cáprico)	Emoliente, componente oleoso
7,00	Adipato de diisopropilo	Emoliente, componente oleoso
7,00	Alcohol oleílico, NF	Emoliente, componente oleoso
2,00	Lanolina, USP	Emoliente, componente oleoso
2,00	Éter Cetoestearílico de Macrogol (6) (Cremophor A-6), Farmacopea Europea	Emulgente aceite/agua no iónico, potenciador de la consistencia
2,00	Éter Cetoestearílico de Macrogol (25) (Cremophor A-25), Farmacopea Europea	Emulgente aceite/agua no iónico, potenciador de la consistencia
51,38	Agua Purificada, USP	Vehículo
0,20	Ácido Cítrico Anhidro, USP	Agente tamponador
0,30	Dihidrato de Citrato Sódico, USP	Agente tamponador
100,00		

Ejemplo 2

Se prepararon cremas de oximetazolina que tenían una variedad de formulaciones como se describe en el ejemplo 1 a fin de obtener una crema que fuera cosméticamente aceptable y tuviera suficiente consistencia para soportar la exposición prolongada a 40°C sin perder su integridad física. La Prueba 1 era una formulación de base sin API. La Prueba 2 incluía 0,1% de API para determinar el impacto que el API tendría sobre la formulación de base. La consistencia (valor de la viscosidad) revelaba que no había un impacto físico inmediato del ingrediente activo en una concentración de 0,1% sobre la integridad física de la base de crema en comparación con la base simple en la Prueba 1. Las Pruebas 3, 5 y 6 eran formulaciones preparadas durante el trabajo de investigación. Las Pruebas 7-11 eran formulaciones preparadas para el primer estudio de estabilidad. Las Pruebas 12-13 eran formulaciones que contenían concentraciones superiores de oximetazolina (2% y 1%, respectivamente). Las Pruebas 15-18 eran formulaciones elaboradas para estudios toxicológicos. Las Partidas A y B eran iguales y se combinaron para formar una partida mayor para los estudios toxicológicos. La Prueba 19 era una formulación sin conservantes para el desarrollo de métodos analíticos. Las Pruebas 20-34 eran la primera ronda de formulaciones de optimización. Las Pruebas 35-37 se tamponaron a pH 4,5 e incluían un alto contenido de alcohol cetosteárico y Tefose™ 63. Las Pruebas 38-41 optimizaban adicionalmente la formulación de la Prueba 36 con 0,5%, 1%, 2% de API y un placebo. Las Pruebas 42-43 optimizaban adicionalmente la formulación de la Prueba 36 con 0,01% y 0,15% de API y se usaron en los estudios del flujo de penetración. La Prueba 45 era una partida industrial grande de la formulación de la Prueba 36. Las Pruebas 46-48 y 51 se elaboraron para el desarrollo de métodos analíticos. Las Pruebas 49-50 se elaboraron para estudios toxicológicos y contenían 0,05% y 0% de API, respectivamente.

	Prueba 1	Prueba 2	Prueba 3	Prueba 4	Prueba 5	Prueba 6	Prueba 7	Prueba 7A
HCl de oximetazolina	0,000	0,100	0,025	NA	0,100	0,050	0,150	0,025
Fenoxietanol	0,800	0,800	0,800	NA	0,800	0,800	0,800	0,800
Metilparabeno	0,200	0,200	0,200	NA	0,200	0,200	0,200	0,200
Propilparabeno	0,050	0,050	0,050	NA	0,050	0,050	0,050	0,050
Edetato disódico	0,010	0,010	0,010	NA	0,010	0,010	0,010	0,010
Hidroxitolueno butilado	0,050	0,050	0,050	NA	0,050	0,050	0,050	0,050
Polietilenglicol 300	4,000	4,000	4,000	NA	4,000	4,000	4,000	4,000
Tefose 63	7,500	7,500	8,000	NA	8,000	8,000	8,000	8,000
Alcohol cetosteárico	4,000	4,000	5,000	NA	5,000	5,000	5,000	5,000
Triglicéridos de cadena media	7,000	7,000	7,000	NA	7,000	7,000	7,000	7,000
Adipato de diisopropilo	7,000	7,000	7,000	NA	7,000	7,000	7,000	7,000
Alcohol oleílico	7,000	7,000	7,000	NA	7,000	7,000	7,000	7,000
Lanolina	2,000	2,000	2,000	NA	2,000	2,000	2,000	2,000
Éter cetosteárico de macrogol (6)	2,000	2,000	2,000	NA	2,000	2,000	2,000	2,000
Éter cetosteárico de macrogol (25)	2,000	2,000	2,000	NA	2,000	2,000	2,000	2,000

Tabla 3								
PREPARACIÓN DE CREMA DE OXIMETAZOLINA: PRUEBAS 1-7A (% p/p)								
	Prueba 1	Prueba 2	Prueba 3	Prueba 4	Prueba 5	Prueba 6	Prueba 7	Prueba 7A
Ácido Cítrico Anhidro	0,000	0,000	0,000	NA	0,000	0,000	0,000	0,000
Citrato sódico dihidratado	0,000	0,000	0,000	NA	0,000	0,000	0,000	0,000
Hidroxietilcelulosa	0,000	0,000	0,000	NA	0,000	0,000	0,000	0,000
Lipoid S-75	0,000	0,000	0,000	NA	0,000	0,000	0,000	0,000
Trizma	0,000	0,000	0,000	NA	0,000	0,000	0,000	0,000
Agua purificada	56,390	56,290	54,865	NA	54,790	54,840	54,740	54,865

Tabla 4								
PREPARACIÓN DE CREMA DE OXIMETAZOLINA: PRUEBAS 8-15A (% p/p)								
	Prueba 8	Prueba 9	Prueba 10	Prueba 11	Prueba 12	Prueba 13	Prueba 14	Prueba 15A
HCl de oximetazolina	0,100	0,050	0,150	0,010	2,000	1,000	NA	2,000
Fenoxietanol	0,800	0,800	0,800	0,800	0,800	0,800	NA	0,800
Metilparabeno	0,200	0,200	0,200	0,200	0,200	0,200	NA	0,200
Propilparabeno	0,050	0,050	0,050	0,050	0,050	0,050	NA	0,050
Edetato disódico	0,010	0,010	0,010	0,010	0,010	0,010	NA	0,010
Hidroxitolueno butilado	0,050	0,050	0,050	0,050	0,050	0,050	NA	0,050
Polietilenglicol 300	4,000	4,000	4,000	4,000	4,000	4,000	NA	4,000
Tefose 63	8,000	8,000	8,000	8,000	8,000	8,000	NA	8,000
Alcohol cetosteárico	5,000	5,000	5,000	5,000	5,000	5,000	NA	5,000
Triglicéridos de cadena media	7,000	7,000	7,000	7,000	7,000	7,000	NA	7,000
Adipato de diisopropilo	7,000	7,000	7,000	7,000	7,000	7,000	NA	7,000
Alcohol oleílico	7,000	7,000	7,000	7,000	7,000	7,000	NA	7,000
Lanolina	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000	NA	2,000
Éter cetosteárico de macrogol (6)	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000	NA	2,000

Tabla 4								
PREPARACIÓN DE CREMA DE OXIMETAZOLINA: PRUEBAS 8-15A (% p/p)								
	Prueba 8	Prueba 9	Prueba 10	Prueba 11	Prueba 12	Prueba 13	Prueba 14	Prueba 15A
Éter cetosteárico de macrogol (25)	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000	NA	2,000
Ácido Cítrico Anhidro	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	NA	0,000
Citrato sódico dihidratado	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	NA	0,000
Hidroxietilcelulosa	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	NA	0,000
Lipoid S-75	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	NA	0,000
Trizma	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	NA	0,000
Agua purificada	54,790	54,840	54,740	54,880	52,890	53,890	NA	52,890

Tabla 5								
PREPARACIÓN DE CREMA DE OXIMETAZOLINA: PRUEBAS 15B-19 (% p/p)								
	Prueba 15B	Prueba 16A	Prueba 16B	Prueba 17A	Prueba 17B	Prueba 18A	Prueba 18B	Prueba 19
HCl de oximetazolina	2,000	1,000	1,000	0,500	0,500	0,000	0,000	0,150
Fenoxietanol	0,800	0,800	0,800	0,800	0,800	0,800	0,800	0,000
Metilparabeno	0,200	0,200	0,200	0,200	0,200	0,200	0,200	0,000
Propilparabeno	0,050	0,050	0,050	0,050	0,050	0,050	0,050	0,000
Edetato disódico	0,010	0,010	0,010	0,010	0,010	0,010	0,010	0,010
Hidroxitolueno butilado	0,050	0,050	0,050	0,050	0,050	0,050	0,050	0,050
Polietilenglicol 300	4,000	4,000	4,000	4,000	4,000	4,000	4,000	4,000
Tefose 63	8,000	8,000	8,000	8,000	8,000	8,000	8,000	8,000
Alcohol cetosteárico	5,000	5,000	5,000	5,000	5,000	5,000	5,000	5,000
Triglicéridos de cadena media	7,000	7,000	7,000	7,000	7,000	7,000	7,000	7,000
Adipato de diisopropilo	7,000	7,000	7,000	7,000	7,000	7,000	7,000	7,000
Alcohol oleílico	7,000	7,000	7,000	7,000	7,000	7,000	7,000	7,000

Tabla 5								
PREPARACIÓN DE CREMA DE OXIMETAZOLINA: PRUEBAS 15B-19 (% p/p)								
	Prueba 15B	Prueba 16A	Prueba 16B	Prueba 17A	Prueba 17B	Prueba 18A	Prueba 18B	Prueba 19
Lanolina	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000
Éter cetosteárico de macrogol (6)	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000
Éter cetosteárico de macrogol (25)	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000
Ácido Cítrico Anhidro	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Citrato sódico dihidratado	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Hidroxietilcelulosa	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Lipoid S-75	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Trizma	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Agua purificada	52,890	53,890	53,890	54,390	54,390	54,890	54,890	55,790

Tabla 6								
PREPARACIÓN DE CREMA DE OXIMETAZOLINA: PRUEBAS 20-27 (% p/p)								
	Prueba 20	Prueba 21	Prueba 22	Prueba 23	Prueba 24	Prueba 25	Prueba 26	Prueba 27
HCl de oximetazolina	0,010	0,150	0,010	0,010	0,010	0,010	0,010	0,010
Fenoxietanol	0,800	0,800	0,800	0,800	0,800	0,800	0,800	0,800
Metilparabeno	0,200	0,200	0,200	0,200	0,200	0,200	0,200	0,200
Propilparabeno	0,050	0,050	0,050	0,050	0,050	0,050	0,050	0,050
Edetato disódico	0,010	0,010	0,010	0,010	0,010	0,010	0,010	0,010
Hidroxitolueno butilado	0,050	0,050	0,050	0,050	0,050	0,050	0,050	0,050
Polietilenglicol 300	4,000	4,000	4,000	4,000	4,000	4,000	4,000	4,000
Tefose 63	8,000	8,000	8,000	8,000	8,000	8,000	10,000	10,000
Alcohol cetosteárico	5,000	5,000	5,000	5,000	5,000	5,000	8,000	10,000
Triglicéridos de cadena media	7,000	7,000	7,000	7,000	7,000	7,000	7,000	7,000

Tabla 6								
PREPARACIÓN DE CREMA DE OXIMETAZOLINA: PRUEBAS 20-27 (% p/p)								
	Prueba 20	Prueba 21	Prueba 22	Prueba 23	Prueba 24	Prueba 25	Prueba 26	Prueba 27
Adipato de diisopropilo	7,000	7,000	7,000	7,000	7,000	7,000	7,000	7,000
Alcohol oleílico	7,000	7,000	7,000	7,000	7,000	7,000	7,000	7,000
Lanolina	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000
Éter cetosteárico de macrogol (6)	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000
Éter cetosteárico de macrogol (25)	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000
Ácido Cítrico Anhidro	0,000	0,000	0,200	0,000	0,100	0,200	0,000	0,000
Citrato sódico dihidratado	0,000	0,000	0,300	0,000	0,450	0,300	0,000	0,000
Hidroxietilcelulosa	0,000	0,000	0,000	0,500	0,000	0,500	0,000	0,000
Lipoid S-75	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Trizma	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Agua purificada	54,880	54,740	54,380	54,380	54,330	53,880	49,880	47,880

Tabla 7								
PREPARACIÓN DE CREMA DE OXIMETAZOLINA: PRUEBAS 28-35 (% p/p)								
	Prueba 28	Prueba 29	Prueba 30	Prueba 31	Prueba 32	Prueba 33	Prueba 34	Prueba 35
HCl de oximetazolina	0,010	0,010	0,010	0,010	0,010	0,150	0,150	0,010
Fenoxietanol	0,800	0,800	0,800	0,800	0,800	0,800	0,800	0,800
Metilparabeno	0,200	0,200	0,200	0,200	0,200	0,200	0,200	0,200
Propilparabeno	0,050	0,050	0,050	0,050	0,050	0,050	0,050	0,050
Edetato disódico	0,010	0,010	0,010	0,010	0,010	0,010	0,010	0,010
Hidroxitolueno butilado	0,050	0,050	0,050	0,050	0,050	0,050	0,050	0,050
Polietilenglicol 300	4,000	4,000	4,000	4,000	4,000	4,000	4,000	4,000
Tefose 63	8,000	8,000	8,000	8,000	8,000	8,000	8,000	10,000

Tabla 7								
PREPARACIÓN DE CREMA DE OXIMETAZOLINA: PRUEBAS 28-35 (% p/p)								
	Prueba 28	Prueba 29	Prueba 30	Prueba 31	Prueba 32	Prueba 33	Prueba 34	Prueba 35
Alcohol cetosteárico	5,000	5,000	5,000	5,000	5,000	5,000	5,000	10,000
Triglicéridos de cadena media	3,500	10,500	7,000	7,000	7,000	3,500	10,500	7,000
Adipato de diisopropilo	3,500	10,500	7,000	7,000	7,000	3,500	10,500	7,000
Alcohol oleico	14,000	0,000	0,000	0,000	7,000	14,000	0,000	7,000
Lanolina	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000
Éter cetosteárico de macrogol (6)	2,000	2,000	2,000	2,000	1,000	2,000	2,000	2,000
Éter cetosteárico de macrogol (25)	2,000	2,000	2,000	2,000	1,000	2,000	2,000	2,000
Ácido Cítrico Anhidro	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,200
Citrato sódico dihidratado	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,300
Hidroxietilcelulosa	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Lipoid S-75	0,000	0,000	2,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Trizma	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Agua purificada	54,880	54,880	59,880	61,880	56,880	54,740	54,740	47,380

Tabla 8								
PREPARACIÓN DE CREMA DE OXIMETAZOLINA: PRUEBAS 36-40A (% p/p)								
	Prueba 36	Prueba 37	Prueba 38	Prueba 38A	Prueba 39	Prueba 39A	Prueba 40	Prueba 40A
HCl de oximetazolina	0,010	0,010	0,000	0,000	0,500	0,500	1,000	1,000
Fenoxietanol	0,800	0,800	0,800	0,800	0,800	0,800	0,800	0,800
Metilparabeno	0,200	0,200	0,200	0,200	0,200	0,200	0,200	0,200
Propilparabeno	0,050	0,050	0,050	0,050	0,050	0,050	0,050	0,050
Edetato disódico	0,010	0,010	0,010	0,010	0,010	0,010	0,010	0,010
Hidroxitolueno butilado	0,050	0,050	0,050	0,050	0,050	0,050	0,050	0,050

Tabla 8								
PREPARACIÓN DE CREMA DE OXIMETAZOLINA: PRUEBAS 36-40A (% p/p)								
	Prueba 36	Prueba 37	Prueba 38	Prueba 38A	Prueba 39	Prueba 39A	Prueba 40	Prueba 40A
Polietilenglicol 300	4,000	4,000	4,000	4,000	4,000	4,000	4,000	4,000
Tefose 63	8,000	9,000	8,000	8,000	8,000	8,000	8,000	8,000
Alcohol cetosteárico	8,000	7,000	8,000	8,000	8,000	8,000	8,000	8,000
Triglicéridos de cadena media	7,000	7,000	7,000	7,000	7,000	7,000	7,000	7,000
Adipato de diisopropilo	7,000	7,000	7,000	7,000	7,000	7,000	7,000	7,000
Alcohol oleico	7,000	7,000	7,000	7,000	7,000	7,000	7,000	7,000
Lanolina	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000
Éter cetosteárico de macrogol (6)	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000
Éter cetosteárico de macrogol (25)	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000
Ácido Cítrico Anhidro	0,200	0,200	0,200	0,200	0,200	0,200	0,200	0,200
Citrato sódico dihidratado	0,300	0,300	0,300	0,300	0,300	0,300	0,300	0,300
Hidroxietilcelulosa	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Lipoid S-75	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Trizma	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Agua purificada	51,380	51,380	51,390	51,390	50,890	50,890	50,390	50,390

Tabla 9								
PREPARACIÓN DE CREMA DE OXIMETAZOLINA: PRUEBAS 41-47 (% p/p)								
	Prueba 41	Prueba 41A	Prueba 42	Prueba 43	Prueba 44	Prueba 45	Prueba 46	Prueba 47
HCl de oximetazolina	2,000	2,000	0,010	0,150	NA	0,000	0,500	0,250
Fenoxietanol	0,800	0,800	0,800	0,800	NA	0,800	0,800	0,800
Metilparabeno	0,200	0,200	0,200	0,200	NA	0,200	0,200	0,200
Propilparabeno	0,050	0,050	0,050	0,050	NA	0,050	0,050	0,050

Tabla 9								
PREPARACIÓN DE CREMA DE OXIMETAZOLINA: PRUEBAS 41-47 (% p/p)								
	Prueba 41	Prueba 41A	Prueba 42	Prueba 43	Prueba 44	Prueba 45	Prueba 46	Prueba 47
Edetato disódico	0,010	0,010	0,010	0,010	NA	0,010	0,010	0,010
Hidroxitolueno butilado	0,050	0,050	0,050	0,050	NA	0,050	0,050	0,050
Polietilenglicol 300	4,000	4,000	4,000	4,000	NA	4,000	4,000	4,000
Tefose 63	8,000	8,000	8,000	8,000	NA	8,000	8,000	8,000
alcohol cetosteárico	8,000	8,000	8,000	8,000	NA	8,000	8,000	8,000
Triglicéridos de cadena media	7,000	7,000	7,000	7,000	NA	7,000	7,000	7,000
Adipato de diisopropilo	7,000	7,000	7,000	7,000	NA	7,000	7,000	7,000
Alcohol oleílico	7,000	7,000	7,000	7,000	NA	7,000	7,000	7,000
Lanolina	2,000	2,000	2,000	2,000	NA	2,000	2,000	2,000
Éter cetosteárico de macrogol (6)	2,000	2,000	2,000	2,000	NA	2,000	2,000	2,000
Éter cetosteárico de macrogol (25)	2,000	2,000	2,000	2,000	NA	2,000	2,000	2,000
Ácido Cítrico Anhidro	0,200	0,200	0,200	0,200	NA	0,200	0,200	0,200
Citrato sódico dihidratado	0,300	0,300	0,300	0,300	NA	0,300	0,300	0,300
Hidroxietilcelulosa	0,000	0,000	0,000	0,000	NA	0,000	0,000	0,000
Lipoid S-75	0,000	0,000	0,000	0,000	NA	0,000	0,000	0,000
Trizma	0,000	0,000	0,000	0,000	NA	0,000	0,000	0,000
Agua purificada	49,390	49,390	51,380	51,240	NA	51,390	50,890	51,140

Tabla 10				
PREPARACIÓN DE CREMA DE OXIMETAZOLINA: PRUEBAS 48-51 (% p/p)				
	Prueba 48	Prueba 49	Prueba 50	Prueba 51
HCl de oximetazolina	0,100	0,050	0,000	0,150
Fenoxietanol	0,800	0,800	0,800	0,800
Metilparabeno	0,200	0,200	0,200	0,200

Tabla 10				
PREPARACIÓN DE CREMA DE OXIMETAZOLINA: PRUEBAS 48-51 (% p/p)				
	Prueba 48	Prueba 49	Prueba 50	Prueba 51
Propilparabeno	0,050	0,050	0,050	0,050
Edetato disódico	0,010	0,010	0,010	0,010
Hidroxitolueno butilado	0,050	0,050	0,050	0,050
Polietilenglicol 300	4,000	4,000	4,000	4,000
Tefose 63	8,000	8,000	8,000	8,000
Alcohol cetosteárfico	8,000	8,000	8,000	8,000
Triglicéridos de cadena media	7,000	7,000	7,000	7,000
Adipato de diisopropilo	7,000	7,000	7,000	7,000
Alcohol oleílico	7,000	7,000	7,000	7,000
Lanolina	2,000	2,000	2,000	2,000
Éter cetosteárfico de macrogol (6)	2,000	2,000	2,000	2,000
Éter cetosteárfico de macrogol (25)	2,000	2,000	2,000	2,000
Ácido Cítrico Anhidro	0,200	0,200	0,200	0,000
Citrato sódico dihidratado	0,300	0,300	0,300	0,000
Hidroxietilcelulosa	0,000	0,000	0,000	0,000
Lipoid S-75	0,000	0,000	0,000	0,000
Trizma	0,000	0,000	0,000	0,000
Agua purificada	51,290	51,340	51,390	51,740

5 El propósito de este protocolo era realizar un estudio de estabilidad sobre cremas tópicas de oximetazolina, 0,05%, 0,10% y 0,15%. Las cremas se envasaron en dos configuraciones de envasado; tubos de polietileno de 30 g y tubos de Glaminat de 30 g. Se prepararon aproximadamente 120 tubos de cada concentración de crema. Las cremas se estabilizaron durante hasta 36 meses en la condición de almacenamiento nominal de 25°C/60% de HR y durante 6 meses en condiciones aceleradas de 40°C/75% de HR. Algunas muestras también se almacenaron a la condición intermedia, 30°C/75% de HR. Los resultados de este estudio de estabilidad se pueden encontrar en las Tablas 11-13. El pH del producto exhibía una tendencia a disminuir con el tiempo. Esta tendencia parecía ser más pronunciada en las muestras almacenadas a 40°C/75% de HR. La apariencia observada del producto a 40°C/75% de HR indicaba que había una porción de la crema que se fundía hasta el punto de convertirse en líquido. Ambos elementos representaban un problema para la estabilidad a largo plazo de la formulación en crema. Se apunta que desde el punto de vista de la estabilidad química del fármaco, no había una caída apreciable en la potencia y había una presencia muy baja de impurezas en las muestras probadas.

10

ES 2 618 907 T3

Tabla 11					
RESULTADOS DE ESTUDIOS DE ESTABILIDAD - PRODUCTO ALMACENADO EN TUBOS DE POLIETILENO					
Cremas de HCl de oximetazolina 0,01%					
<i>Parámetros</i>	<i>Temperatura ambiente @ inicial</i>	<i>40°C/75% de HR, 2 Semanas</i>	<i>40°C/75% de HR, 1 Mes</i>	<i>25°C/60% de HR, 1 Mes</i>	<i>30°C/65% de HR, 1 Mes</i>
Ensayo (%LC)	101,0	102,0	96,0	101,5	N/R
pH	4,45	4,23	4,03	4,05	4,22
Cremas de HCl de oximetazolina 0,05%					
<i>Parámetros</i>	<i>Temperatura ambiente @ inicial</i>	<i>40°C/75% de HR, 2 Semanas</i>	<i>40°C/75% de HR, 1 Mes</i>	<i>25°C/60% de HR, 1 Mes</i>	<i>30°C/65% de HR, 1 Mes</i>
Ensayo (%LC)	104,3	101,3	101,3	101,8	100,6
CP (% del Área)	0,5	0,6	0,3	0,4	N/R
pH	4,29	4,16	3,98	4,09	4,14
Cremas de HCl de oximetazolina 0,10%					
<i>Parámetros</i>	<i>Temperatura ambiente @ inicial</i>	<i>40°C/75% de HR, 2 Semanas</i>	<i>40°C/75% de HR, 1 Mes</i>	<i>25°C/60% de HR, 1 Mes</i>	<i>30°C/65% de HR, 1 Mes</i>
Ensayo (% LC)	104,1	104,5	106,8	101,6	101,8
CP (% del Área)	0,3	0,4	0,1	0,2	N/R
pH	4,39	4,22	3,98	4,05	4,11
Cremas de HCl de oximetazolina 0,15%					
<i>Parámetros</i>	<i>Temperatura ambiente @ inicial</i>	<i>40°C/75% de HR, 2 Semanas</i>	<i>40°C/75% de HR, 1 Mes</i>	<i>25°C/60% de HR, 1 Mes</i>	<i>30°C/65% de HR, 1 Mes</i>
Ensayo (%LC)	100,9	99,2	102,1	99,8	100,1
CP (%del Área)	0,2	0,3	0,1	0,2	N/P
pH	4,42	4,22	3,87	4,04	4,08
N/R = no presentado					

Tabla 12				
RESULTADOS DE ESTUDIOS DE ESTABILIDAD - PRODUCTO ALMACENADO EN TUBOS DE GLAMINATE				
Cremas de HCl de oximetazolina 0,01%				
Parámetros	Temperatura ambiente @ inicial	40°C/75% de HR, 2 Semanas	Prom	% de RSD
Ensayo (%LC)	101,5	101,0	101,3	0,3
pH	4,38	4,11	4,2	4,5
Cremas de HCl de oximetazolina 0,05%				
Parámetros	Temperatura ambiente @ inicial	40°C/75% de HR, 2 Semanas	Prom	% de RSD
Ensayo (%LC)	102,8	105,0	103,9	1,5
CP (%del Área)	0,7	0,8	NA	NA
pH	4,12	4,01	4,1	1,9
Cremas de HCl de oximetazolina 0,10%				
Parámetros	Temperatura ambiente @ inicial	40°C/75% de HR, 2 Semanas	Prom	% de RSD
Ensayo (%LC)	102,1	104,0	103,1	1,3
CP (%del Área)	0,5	0,5	NA	NA
pH	4,13	4,01	4,1	2,1
Cremas de HCl de oximetazolina 0,15%				
Parámetros	Temperatura ambiente @ inicial	40°C/75% de HR, 2 Semanas	Prom	% de RSD
Ensayo (%LC)	100,2	101,4	100,8	0,8
CP (%del Área)	0,4	0,3	NA	NA
pH	4,10	3,98	4,0	2,1
La apariencia de las muestras almacenadas durante 1 mes a 30°C está dentro de la especificación (crema blanca viscosa); las cremas homogéneas son similares a las muestras almacenadas a 25°C.				

Tabla 13		
RESULTADOS DEL ESTUDIO DE ESTABILIDAD - APARIENCIA DEL PRODUCTO EN TUBOS DE POLIETILENO Y TUBOS DE GLAMINATE		
Tubos de Polietileno		
Descripción de la Muestra	Condición	Apariencia
Cremas de HCl de oximetazolina 0,01%	25°C/60% de HR, 1 Mes	Crema blanca viscosa
Cremas de HCl de oximetazolina 0,05%	25°C/60% de HR, 1 Mes	Crema blanca viscosa
Cremas de HCl de oximetazolina 0,10%	25°C/60% de HR, 1 Mes	Crema blanca viscosa
Cremas de HCl de oximetazolina 0,15%	25°C/60% de HR, 1 Mes	Crema blanca viscosa
Tubos de Glamine		
Descripción de la Muestra	Condición	Apariencia
Cremas de HCl de oximetazolina 0,01%	40°C/75% de HR, 1 Mes	Crema blanca viscosa (no homogénea) (Una porción de la crema se transfirió desde el tubo a un tubo de cultivo de vidrio, se observó una consistencia diferente)
Cremas de HCl de oximetazolina 0,05%	40°C/75% de HR, 1 Mes	Crema blanca viscosa (no homogénea) (Una porción de la crema se transfirió desde el tubo a un tubo de cultivo de vidrio, se observó una consistencia diferente)
Cremas de HCl de oximetazolina 0,10%	40°C/75% de HR, 1 Mes	Crema blanca viscosa (no homogénea) (Una porción de la crema se transfirió desde el tubo a un tubo de cultivo de vidrio, se observó una consistencia diferente)
Cremas de HCl de oximetazolina 0,15%	40°C/75% de HR, 1 Mes	Crema blanca viscosa (no homogénea) (Una porción de la crema se transfirió desde el tubo a un tubo de cultivo de vidrio, se observó una consistencia diferente)

5 Las cremas de las Pruebas 20-34 se envasaron en tubos de Glamine de 30 g. Las cremas se estabilizaron durante hasta 4 semanas en condiciones de almacenamiento de 25°C/60% de HR, en condiciones aceleradas de 60°C y 40°C/75% de HR y en la condición intermedia 30°C/75% de HR. Las Pruebas 20-34 se realizaron inicialmente y después de 1 semana. La viscosidad se midió usando un Brookfield RVT, C/P, Husillo CPE-52, 25 rpm, TA. Los resultados se resumen en la Tabla 14.

<p align="center">Tabla 14 RESULTADOS DEL ESTUDIO</p>						
Identificación de Muestra	Viscosidad cPs	pH (Inicial)	pH (1 semana) ²	Apariencia (Inicial)	Apariencia (1 semana) ²	
Prueba 20	Nº 1836	4,45	4,58	Crema blanca viscosa (Homogénea)	Crema blanca viscosa (Homogénea)	
			4,32		Crema blanca viscosa (Homogénea)	
			4,16		Crema blanca viscosa (Homogénea)	
Prueba 21	Nº 2367	3,92	3,89	Crema blanca viscosa (Homogénea)	Crema blanca viscosa (Homogénea)	
			3,74		Crema blanca viscosa (Homogénea)	
			3,58		Crema blanca viscosa (Homogénea)	
Prueba 22	Nº 3450	4,57	4,55	Crema blanca viscosa (Homogénea)	Crema blanca viscosa (Homogénea)	
			4,57		Crema blanca viscosa (Homogénea)	
			4,54		Crema blanca viscosa (Homogénea)	
Prueba 23	Nº 6895	4,24	4,15	Crema blanca viscosa (Homogénea)	Crema blanca viscosa (Homogénea)	
			4,05		Crema blanca viscosa (Homogénea)	
			3,93		Crema blanca viscosa con manchas aceitosas	
Prueba 24	Nº 1608	5,58	5,51	Crema blanca viscosa (Homogénea)	Crema blanca viscosa (Homogénea)	
			5,51		Crema-loción blanca	
			5,48		Crema blanca viscosa (Homogénea)	
Prueba 25	Nº 19183 ¹	4,66	4,58	Crema blanca viscosa (Homogénea)	Crema blanca viscosa (Homogénea)	
			4,58		Crema blanca viscosa	

<p align="center">Tabla 14</p> <p align="center">RESULTADOS DEL ESTUDIO</p>					
Identificación de Muestra	Viscosidad cPs	pH (Inicial)	pH (semana) ¹ ₂	Apariencia (Inicial)	Apariencia (1 semana) ²
					(Homogénea)
			4,58		Crema blanca viscosa (Homogénea)
Prueba 26	Nº 8458 ¹	3,94	3,69	Crema blanca viscosa (Homogénea)	Crema blanca viscosa (Homogénea)
			3,72		Crema blanca viscosa (Homogénea)
			3,64		Crema blanca viscosa (Homogénea)
Prueba 27	Nº 21067	4,44	4,17	Crema blanca viscosa (Homogénea)	Crema blanca viscosa (Homogénea)
			4,04		Crema blanca viscosa (Homogénea)
			3,87		Crema blanca viscosa (Homogénea)
Prueba 28	Nº 4695	4,61	4,54	Crema blanca viscosa (Homogénea)	Crema blanca viscosa (Homogénea)
			4,38		Crema blanca viscosa (Homogénea)
			4,18		Crema blanca viscosa (Homogénea)
Prueba 29	Nº 4686	4,53	4,41	Crema blanca viscosa (Homogénea)	Crema blanca viscosa (Homogénea)
			4,26		Crema blanca viscosa (Homogénea)
			4,23		Crema-loción blanca
Prueba 30	Nº 6931	3,64	3,65	Crema blancuzca viscosa (Homogénea)	Crema blancuzca viscosa (Homogénea)
			3,56		Crema blancuzca viscosa (Homogénea)
			3,55		Crema blancuzca viscosa (Homogénea)

Tabla 14						
RESULTADOS DEL ESTUDIO						
Identificación de Muestra	Nº	Viscosidad cPs	pH (Inicial)	pH (semana) ⁽¹⁾	Apariencia (Inicial)	Apariencia (1 semana) ⁽²⁾
Prueba 31	Nº 1700		5,65	5,50	Crema blanca viscosa (Homogénea)	Crema blanca viscosa (Homogénea)
				5,36		Crema blanca viscosa (Homogénea)
				5,04		Crema-loción blanca
Prueba 32	Nº 7269		3,75	3,69	Crema blanca viscosa (Homogénea)	Crema blanca viscosa (Homogénea)
				3,56		Crema blanca blanda
				3,62		Loción blanca
Prueba 33	Nº 2580		4,25	4,23	Crema blanca viscosa (Homogénea)	Crema blanca viscosa (Homogénea)
				4,07		Crema-loción blanca
				3,87		Crema blanca viscosa (Homogénea)
Prueba 34	Nº 5639		4,09	4,03	Crema blanca viscosa (Homogénea)	Crema blanca viscosa (Homogénea)
				3,95		Crema-loción blanca
				3,84		Crema-loción blanca
⁽¹⁾ El método modificado usaba una velocidad de 10 RPM						
⁽²⁾ Orden: 25°C/60% de HR 40°C/75% de HR 60°C						

Basándose en los estudios de estabilidad de las Pruebas 20-34, parece que los sistemas tamponadores estabilizan el pH de la formulación. Las formulaciones con alto contenido de alcohol cetosteárico y Tefose™ 63 muestran una viscosidad superior y una consistencia física estable cuando se exponen a una temperatura de 60°C durante 1 semana. Aunque sin querer limitarse por una teoría, esto se puede explicar debido a la consistencia cerosa de los dos excipientes y como tales imparten una estructura más rígida a la crema. Una evaluación adicional de los datos de estabilidad apuntaba a formulaciones que se optimizaban mediante tampones y un contenido superior de material ceroso. Un tampón que podría mantener un pH de aproximadamente 4,5 se seleccionó para las Pruebas 35-37.

Ejemplo 3

5 Cremas de oximetazolina formuladas como las Pruebas 35-37 se cargaron en tubos de 30 gramos y se almacenaron a 25°C, 30°C, 40°C y 60°C. Cada crema se probó inicialmente con respecto a la apariencia (Ap), el punto de fusión (mDSC), el potencial zeta (ZP), el pH y la viscosidad (V), y cada muestra se reevaluó una vez a la semana durante 4 semanas para evaluar la estabilidad como sigue:

10 Inicial: Ap; mDSC; ZP; pH; y V

Semana-1 (25; 40; 60): Ap; mDSC; ZP; pH; y V (si pasa Ap)

Semana-2 (25; 40): Ap; mDSC; ZP; pH; y V (si pasa Ap)

Semana-4 (25; 40): Ap; mDSC; pH; y V (si pasa Ap)

5 Se efectuó una evaluación sensorial mediante un grupo de expertos con enmascaramiento. La evaluación por el grupo de expertos de la aceptabilidad cosmética se basaba en los criterios proporcionado en la Tabla 15:

Tabla 15	
CRITERIOS PARA LA EVALUACIÓN DE LA ACEPTABILIDAD COSMÉTICA	
Categoría del ensayo	Escala
Apariencia General	7 = Agradable ↔ 1 = Desagradable
Color	7 = Agradable ↔ 1 = Desagradable
Olor	7 = Agradable ↔ 1 = Desagradable
Pegajosidad	7 = No Pegajoso ↔ 1 = Muy Pegajoso
Oleosidad	7 = No Oleoso ↔ 1 = Muy Oleoso
Elegancia Cosmética	7 = Muy elegante ↔ 1 = No Elegante
Facilidad de Aplicación	7 = Se Extiende Fácilmente ↔ 1 = Mal
Velocidad de Absorción	7 = Muy Rápidamente ↔ 1 = Muy Lentamente
Aplicación Global	7 = Muy Agradable ↔ 1 = Muy Desagradable
Irritación/Escozor	7 = Anirritante ↔ 1 = Muy Irritante
Piel Seca	7 = No Secante ↔ 1 = Muy Secante
Humectante	7 = Humectante ↔ 1 = No Humectante
Se puede aplicar maquillaje sobre la crema	7 = Muy de Acuerdo ↔ 1 = Muy en Desacuerdo
Impresión General	7 = Producto Excelente ↔ 1 = Producto Terrible

10 Las puntuaciones medias por categoría se proporcionan en la FIG. 1, y los resultados medios para las categorías de evaluación clave se proporcionan en la FIG. 2. La puntuación media total se proporciona en la FIG. 3. Según se indica en la FIG. 1-3, cada formulación exhibía una apariencia aceptable. En general, el grupo de expertos seleccionaba la formulación de la Prueba 36 en cuanto a contener los mejores atributos sensoriales según los criterios bajo la Tabla 15.

15 Se realizaron determinaciones de calorimetría de barrido diferencial modulada (mDSC, por sus siglas en inglés) y el potencial zeta (ZP, por sus siglas en inglés) sobre muestras de las Pruebas 20 a 34 y para las tres formulaciones con alto contenido de cera Pruebas 36, 37 y 38. Las muestras de las cremas se sometieron a ciclos de mDSC de calentamiento y enfriamiento de aproximadamente 7°C a 60°C y al revés. Se encontró que una formulación óptima combina un sistema tamponador a pH 4,5, tal como la Prueba 22, con un alto contenido de material ceroso (alcohol cetosteárilico y Tefose 63) que demostraban una formulación físicamente estable.

Se efectuaron estudios de confirmación de mDSC y potencial zeta sobre la formulación de la Prueba 36. La formulación de la Prueba 36 se comparó con la formulación de la Prueba 27. Resultados: La formulación de la

Prueba 36 mostraba que no estaban teniendo lugar cambios importantes con respecto a la estructura del compuesto hasta 42,5°C, excepto cambios en las propiedades físicas del material después de 39°C en el primer calentamiento y después de 33°C en el segundo calentamiento. La formulación de la Prueba 27 mostraba que la mDSC inicial a 25°C y después de 1 semana era menos estable que las formulaciones de la Prueba 36. Los cambios físicos están presentes desde aproximadamente 26°C y los cambios estructurales muestran una actividad incrementada después de aproximadamente 40°C. Al mismo tiempo, la gráfica de la formulación de la Prueba 36 es muy similar a la formulación de la Prueba 27 representada después de 1 semana a una estabilidad a 60°C. La mejora en la mDSC de la Prueba 36 parece estar relacionada con el resultado combinado de ajustar la relación de alcohol cetosteárico a Tefose™ 63 hasta 1:1, la optimización de las concentraciones de Tefose y alcohol cetosteárico y la optimización de las concentraciones totales generales y la relación de emulgente a emoliente.

El pH de la Prueba 36 se ajustó hasta 4,5 usando ácido cítrico anhidro (0,2% en peso) y dihidrato de citrato sódico (0,3% en peso) y el potencial zeta de esta fórmula era -5.

Ejemplo 4

La formulación de la Prueba 36 se seleccionó para un estudio de estabilidad acelerado formal. Para este estudio, se prepararon la Prueba 42 con 0,01% de API y la Prueba 43 con 0,15% de API. El propósito de este protocolo era realizar un estudio de estabilidad sobre cremas tópicas de oximetazolina, 0,01% y 0,15%, basado en la Prueba 36. Las cremas de envasaron en tubos de Glaminat de 30 g. Se prepararon aproximadamente 60 tubos de cada concentración de crema. Las cremas se estabilizaron a la condición de almacenamiento nominal de 25°C/60% de HR y a condiciones aceleradas de 40°C/75% de HR. Las muestras también se almacenaron a la condición intermedia, 30°C/75% de HR. La viscosidad se midió usando un Brookfield RVT, C/P, Husillo CPE-52, 25 rpm, TA.

Resultados: La apariencia, la viscosidad, el pH y los resultados de ensayo de las muestras estaban de acuerdo con las submuestras de la parte superior, el medio y la parte inferior del tubo así como la muestra compuesta. Esto muestra que el procedimiento de fabricación se llevaba a cabo eficazmente. Los resultados indican que la preparación es una formulación estable.

Ejemplo 5

Se desarrolló un procedimiento de penetración in vitro para crema de oximetazolina usando la crema de oximetazolina al 0,01 y 0,10% p/p. Los experimentos in vitro se efectuaron usando un aparato Hanson Microette Franz Cell y PBS 0,01 N (pH 7,4) como el medio de recepción. Se evaluaron otros parámetros críticos tales como el tipo de membrana semisintética, la cronología de la muestra (perfil de liberación-permeabilidad dependiente del tiempo), la sensibilidad, la especificidad y la linealidad del método.

La caracterización de la penetración de una crema de oximetazolina de diferentes intensidades (0,01% p/p, 0,05% p/p, 0,10 % p/p y 0,15% p/p) se basaba en la prueba de flujo a través de dos membranas artificiales (acetato de celulosa y polisulfona). La concentración de oximetazolina que penetraba a través de las membranas se midió usando un ensayo de HPLC.

Resultados: La velocidad de penetración de oximetazolina a lo largo de un intervalo de concentración estudiado exhibía un perfil de descarga rápida y extinción, alcanzando un máximo después de 0,5 horas de la aplicación de la crema. Después de este período, la liberación del fármaco disminuía gradualmente durante las 24 horas siguientes. La permeabilidad de oximetazolina (AUC_{0-24h}) se incrementaba linealmente en el intervalo de concentración 0,01-0,10% p/p. Un incremento adicional de la concentración de fármaco (0,10-0,15% p/p) no conducía a un incremento proporcional en la cantidad de fármaco aportado a través de la membrana. El transporte membranario in vitro alcanzaba la saturación por encima del nivel de 0,1% p/p independientemente del tipo de membrana usado.

La eficacia de la permeabilidad a través de las membranas de acetato de celulosa y polisulfona (expresada como un porcentaje del fármaco total filtrado como un función del tiempo) era similar para las cuatro potencias (30-40%) después del período de aplicación de 24 horas. Se observó una liberación inferior de oximetazolina en el caso de la polisulfona al nivel más bajo de 0,01% p/p. Sin querer limitarse por una teoría, este efecto puede estar provocado por la unión del fármaco a esta membrana a este nivel de concentración bajo.

Ejemplo 6

Se elaboraron formulaciones adicionales usando la Prueba 38 como la formulación de base y variando la cantidad de oximetazolina. Tales formulaciones incluían oximetazolina en 0,01%, 0,05%, 0,06%, 0,1%, 0,15%, 0,25%, 0,5%, 1% y 2,5%, y se encontró que eran estables.

Ejemplo 7

Se realizaron estudios de estabilidad en cremas de oximetazolina: crema al 0,01%, crema al 0,10% y crema al 0,15, después de 9 meses a 25°C/60% de HR, y después de 6 meses a 40°C/75% de HR.

Resultados: La apariencia para todas las muestras en condiciones normales y aceleradas está de acuerdo con la apariencia inicial indicando que no hay cambio de apariencia desde la inicial. Los resultados del ensayo (potencia de API) de las muestras a 25°C/60% de HR y 40°C/75% de HR están todos por encima de 100% indicando una estabilidad química del fármaco en la formulación. Los valores de pH a ambas condiciones de almacenamiento están dentro del intervalo estrecho de 4,30 y 4,70 indicando que el sistema tamponador está manteniendo el pH de la formulación. No se presentan problemas microbianos que muestren que sea eficaz el conservante. La viscosidad de las muestras en ambas condiciones de almacenamiento parecen aumentar y en algunos casos disminuir. Esto no es raro para sistemas en emulsión que contienen una matriz cerosa. En tales sistemas, la fusión y la recristalización de lípidos producen una mezcla de materiales cerosos de diferentes formas cristalinas que tienen un impacto sobre el comportamiento reológico de la crema. Ref.: Theory and Practice of Industrial Pharmacy. Lachman, Lieberman y Kanig).

Ejemplo 8

Se realizaron estudios de estabilidad en cremas de oximetazolina: cremas de 0,25% y 0,50%, después de 3 meses a 25°C/60% de HR y después de 3 meses a 40°C/75% de HR.

Resultados: La apariencia de todas las muestras en condiciones normales y aceleradas está de acuerdo con la apariencia inicial indicando que no hay cambio en la apariencia desde la inicial. Los resultados del ensayo (potencia de API) de las muestras a 25°C/60% de HR y 40°C/75% de HR están todos por encima de 100% indicando una estabilidad química del fármaco en la formulación. Los valores de pH a ambas condiciones de almacenamiento están dentro del intervalo estrecho de 4,10 y 4,60 indicando que el sistema tamponador está manteniendo el pH de la formulación. No se presentan problemas microbianos que muestren que sea eficaz el conservante. La viscosidad de las muestras en ambas condiciones de almacenamiento parecen aumentar y en algunos casos disminuir. Esto no es raro para sistemas en emulsión que contienen una matriz cerosa. En tales sistemas, la fusión y la recristalización de lípidos producen una mezcla de materiales cerosos de diferentes formas cristalinas que tienen un impacto sobre el comportamiento reológico de la crema (Ref.: Theory and Practice of Industrial Pharmacy. Lachman, Lieberman y Kanig).

Ejemplo 9

Se elaboraron las siguientes formulaciones y se encontró que eran estables.

Tabla 16			
Formulaciones de oximetazolina			
Componente	% p/p		
Oximetazolina	0,5	1,0	1,5
Fenoxietanol	0,8	0,8	0,8
Metilparabeno	0,2	0,2	0,2
Propilparabeno	0,05	0,05	0,05
EDTA	0,01	0,01	0,01
BHT	0,05	0,05	0,05
PEG 300	4,0	4,0	4,0
Tefose-63 (PEG y glicol y estearato de PEG-32)	8,0	8,0	8,0
Alcohol cetoestearílico	8,0	8,0	8,0
Triglicéridos de cadena media (triglicéridos caprílico/cáprico)	7,0	7,0	7,0
Adipato de diisopropilo	7,0	7,0	7,0

Tabla 16			
Formulaciones de oximetazolina			
Componente	% p/p		
Alcohol oleílico	7,0	7,0	7,0
Lanolina	2,0	2,0	2,0
Cremophor A-25	2,0	2,0	2,0
Cremophor A-6	2,0	2,0	2,0
Ácido Cítrico Anhidro	0,2	0,2	0,2
Citrato sódico dihidratado	0,3	0,3	0,3
Agua Purificada, USP	CS 100%	CS 100%	CS 100%

Ejemplo 10

Se efectuó un estudio de biodisponibilidad relativa cruzado bidireccional en un solo centro, de crema V-101 (oximetazolina) al 0,50% administrada tópicamente y solución de HCl de oximetazolina (Afrin®) al 0,05% administrada intranasalmente a sujetos con rosácea eritematosa de moderada a intensa.

Objetivos: Valorar la biodisponibilidad relativa de crema V-101 al 0,50% y aerosol nasal de oximetazolina al 0,05% bajo condiciones de uso máximo y para evaluar la seguridad de la crema V-101 al 0,50% administrada tópicamente a la cara en sujetos de ambos sexos con rosácea de moderada a intensa bajo condiciones de uso máximo.

Metodología: Este era un estudio cruzado bidireccional aleatorizado con doble enmascaramiento de crema V-101 al 0,50% y aerosol nasal de oximetazolina al 0,05% administrados en sujetos adultos con rosácea eritematosa de moderada a intensa. Se observó el cribado de los sujetos hasta 28 días antes de la Visita de Tratamiento 1. Los sujetos que se podían elegir para la aleatorización tenían 2 visitas de tratamiento separadas por un período de reposo farmacológico de 6 a 21 días. En la Visita de Tratamiento 1 los sujetos de trataron con una aplicación facial de 0,5 g de crema V 101 al 0,50% más 3 pulverizaciones de control (solución salina normal) de aerosol nasal en cada fosa nasal (Tratamiento A) o una aplicación facial de 0,5 g de crema de vehículo más 3 pulverizaciones de aerosol nasal de oximetazolina al 0,05% en cada fosa nasal (Tratamiento B). La secuencia de tratamiento (A y a continuación B o B y a continuación A) se aleatorizó. Los sujetos recibían el tratamiento opuesto en la Visita de Tratamiento 2. Tuvieron lugar evaluaciones y muestreo de sangre para la determinación de las concentraciones plasmáticas de oximetazolina a lo largo de 12 horas después de la dosificación en cada visita de tratamiento.

Número de Sujetos (Planificados y Analizados): Se planificaron aproximadamente 28 sujetos (14 por secuencia de tratamiento) para asegurar que al menos 20 sujetos completaran 2 visitas de tratamiento; 28 se aleatorizaron e incluyeron en los análisis.

Diagnóstico y Criterios Principales para la Inclusión: Diagnóstico: Rosácea eritematosa de moderada a intensa. Criterios de Inclusión Principales: Hombres y mujeres edad ≥ 18 años con buena salud general con un diagnóstico clínico de rosácea eritematosa, puntuaciones de autoevaluación del sujeto (SSA, por sus siglas en inglés) y evaluación clínica del eritema (CEA, por sus siglas en inglés) de ≥ 3 , ≤ 3 lesiones inflamatorias (pápulas y/o pústulas) dentro de la zona de tratamiento, presión (IOP, por sus siglas en inglés) ≥ 10 mm Hg y ≤ 21 mm Hg, y mujeres con prueba de embarazo negativa que no eran lactantes, y que usaban un método activo de control de la natalidad.

Producto de Ensayo, Dosis y Modo de Administración, Número de Partida: se aplicó tópicamente crema V-101 (oximetazolina) al 0,50% (lote B10013) a la cara de un miembro de la plantilla local en una dosis de 0,5 g después de que se le administrara al sujeto el aerosol nasal asignado.

Duración del Tratamiento: El estudio incluía 2 tratamientos separados por un período de reposo farmacológico de 6 a 21 días. El Tratamiento A era crema V-101 al 0,50% y aerosol nasal de solución salina de control. El Tratamiento B era crema de vehículo y aerosol nasal de oximetazolina al 0,05%.

5 Criterios para la Evaluación: La eficacia fue evaluada como la intensidad global del eritema en la zona de tratamiento en las visitas de estudio por el sujeto, usando la escala SSA de 5 puntos y por el investigador, usando la escala CEA de 5 puntos a las 0 (justo antes de la dosis de medicación del estudio), 2, 3, 4, 6, 9 y 12 horas después de la dosificación. La farmacocinética y la biodisponibilidad relativa se habían de evaluar basándose en la cuantificación de los niveles de oximetazolina a partir de muestras de sangre recogidas en cada visita de tratamiento a las 0 (justo antes de la dosis de medicación del estudio), 1, 2, 3, 4, 6, 9 y 12 horas después de la dosificación. La seguridad se evaluó mediante episodios adversos (AE, por sus siglas en inglés) que surgen del tratamiento, evaluaciones de laboratorio, signos vitales, electrocardiogramas (ECG) y presión intraocular (IOP).

10 Análisis de la Eficacia: Evaluación Clínica del Eritema (CEA): La variable de eficacia primaria, el cambio medio desde antes de la dosificación en el AUC para CEA, era -9,107 después del tratamiento con la crema V-101 al 0,50% y el aerosol nasal de control en comparación con -0,411 después del tratamiento con crema de vehículo y aerosol nasal de oximetazolina al 0,05%. La diferencia entre los tratamientos era estadísticamente significativa, $p < 0,001$. A través de ambas secuencias de tratamiento combinadas, el valor antes de la dosificación de CEA y el cambio desde los valores anteriores a la dosificación se resumen en la Tabla 17. Se observó una mejora significativamente mayor estadísticamente después del tratamiento con crema V-101 al 0,50% aerosol nasal de control en comparación con crema de vehículo y aerosol nasal de oximetazolina al 0,05% en todos los momentos desde las 2 a las 12 horas después de la dosificación ($p < 0,003$).

Tabla 17

Evaluación Clínica de Eritema: Valor Anterior a la Dosificación Medio y Cambio de la Media desde el Valor anterior a la Dosificación para Sujetos que Completan el Estudio (secuencias de Tratamiento Combinadas)

Tiempo	Media (Desviación Estándar)		Valor de P ¹
	Crema V-101 + Aerosol de Control (N = 28)	Crema de Vehículo + Aerosol de Oxi al 0,05% (N = 28)	
Antes de la dosificación	3,214 (0,418)	3,214 (0,418)	NA
Cambio 2 horas	-1,214 (0,833)	-0,143 (0,448)	< 0,001
Cambio 3 horas	-1,571 (0,920)	-0,036 (0,331)	< 0,001
Cambio 4 horas	-1,036 (0,793)	-0,036 (0,189)	< 0,001
Cambio 6 horas	-0,893 (0,832)	0,000 (0,272)	< 0,001
Cambio 9 horas	-0,500 (0,694)	-0,036 (0,189)	< 0,001
Cambio 12 horas	-0,286 (0,460)	0,000 (0,272)	0,003
Cambio 3-6 h prom.	-1,107 (0,832)	-0,036 (0,189)	< 0,001

Prom. = Promedio, NA = no aplicable, Oxi = oximetazolina

¹ Los valores de P se calcularon usando análisis de covarianza basado en el cambio desde el valor anterior a la dosificación y las variables se analizaron como variables continuas.

20 Se realizó un análisis en el que el éxito del tratamiento se definió como una puntuación de 0 o 1 o una reducción desde el valor de referencia de al menos 2 grados en la CEA. El nivel de éxito era significativamente mayor estadísticamente para el tratamiento con crema V-101 al 0,50% y aerosol nasal de control que para el tratamiento con crema de vehículo y aerosol nasal de oximetazolina al 0,05% desde las 2 hasta las 6 horas ($p \leq 0,010$ mediante la prueba de la ji al cuadrado). Para la puntuación de las horas 3-6 promediada, donde el nivel de éxito se definía como una puntuación de 0 o 1 o una reducción desde el valor de referencia de al menos 1,5 grados en la CEA, 9 de 28 (32%) sujetos después del tratamiento con crema V-101 al 0,50% y aerosol nasal de control y ninguno de los 28

sujetos (0%) después del tratamiento con crema de vehículo y aerosol nasal de oximetazolina al 0,05% alcanzaban éxito de tratamiento ($p = 0,010$ mediante la prueba de la ji al cuadrado).

5 Autoevaluación del Sujeto (SSA): El cambio medio desde el valor anterior a la dosificación en el AUC para SSA era 6,661 después del tratamiento con crema V 101 al 0,50% y aerosol nasal de control en comparación con 0,339 después del tratamiento con crema de vehículo y aerosol nasal de oximetazolina al 0,05%. La diferencia entre los tratamientos era estadísticamente significativa, $p < 0,001$.

10 A través de ambas secuencias de tratamiento combinadas, el valor anterior a la dosificación de SSA y el cambio desde los valores anteriores a la dosificación se resumen en la Tabla 18. Se observó una mejora significativamente mayor estadísticamente después del tratamiento con crema V-101 al 0,50% y aerosol nasal de control en comparación con crema de vehículo y aerosol nasal de oximetazolina al 0,05% en todos los momentos desde las 2 a las 12 horas después de la dosificación ($p < 0,001$).

Tabla 18			
Autoevaluación del Sujeto: Valor Anterior a la Dosificación Medio y Cambio de la Media desde el Valor Anterior a la Dosificación para Sujetos que Completan el Estudio (Secuencias de Tratamiento Combinadas)			
Tiempo	Media (Desviación Estándar)		Valor de P^1
	Crema V-101 + Aerosol de Control (N = 28)	Crema de Vehículo + Aerosol de Oxi al 0,05% (N = 28)	
Predosis	3,071 (0,262)	3,107 (0,315)	NA
Cambio 2 horas	-0,500 (0,638)	0,000 (0,000)	< 0,001
Cambio 3 horas	-0,607 (0,629)	0,036 (0,189)	< 0,001
Cambio 4 horas	-0,643 (0,731)	0,036 (0,189)	< 0,001
Cambio 6 horas	-0,643 (0,731)	0,036 (0,189)	< 0,001
Cambio 9 horas	-0,607 (0,737)	0,036 (0,189)	< 0,001
Cambio 12 horas	-0,607 (0,786)	0,036 (0,189)	< 0,001
Cambio 3-6 h prom.	-0,643 (0,731)	0,036 (0,189)	< 0,001

Prom. = Promedio, NA = no aplicable, Oxi = oximetazolina

¹ Los valores de P se calcularon usando análisis de covarianza basado en el cambio desde el valor anterior a la dosificación y las variables se analizaron como variables continuas.

15 Se realizó un análisis en el que el éxito del tratamiento se definió como una puntuación de 0 o 1 o una reducción desde el valor de referencia de al menos 2 grados en la SSA. El nivel de éxito era superior para el tratamiento con crema V-101 al 0,50% y aerosol nasal de control que para el tratamiento con crema de vehículo y aerosol nasal de oximetazolina al 0,05% desde las 2 hasta las 12 horas pero las diferencias de tratamientos intermedios no eran estadísticamente significativas. Para la puntuación de las horas 3-6 promediada, donde el nivel de éxito se definía como una puntuación de 0 o 1 o una reducción desde el valor de referencia de al menos 1,5 grados en la SSA, 2 de 28 (7%) sujetos después del tratamiento con crema V-101 al 0,50% y aerosol nasal de control y ninguno de los 28 sujetos (0%) después del tratamiento con crema de vehículo y aerosol nasal de oximetazolina al 0,05% alcanzaban éxito de tratamiento.

25 En un análisis que define el éxito de tratamiento como una puntuación de 0 o 1 o una reducción desde el valor de referencia de al menos 2 grados tanto en la CEA como en la SSA, el nivel de éxito era superior para el tratamiento con crema V-101 al 0,50% y aerosol nasal de control que para el tratamiento con crema de vehículo y aerosol nasal de oximetazolina al 0,05% desde las 2 hasta las 12 horas pero las diferencias de tratamientos intermedios no eran estadísticamente significativas. Para la puntuación de las horas 3-6 promediada, donde el nivel de éxito se definía

como una puntuación de 0 o 1 o una reducción desde el valor de referencia de al menos 1,5 grados tanto en la CEA como en la SSA, 2 de 28 (7%) sujetos después del tratamiento con crema V101 al 0,50% y aerosol nasal de control y ninguno de los 28 sujetos (0%) después del tratamiento con crema de vehículo y aerosol nasal de oximetazolina al 0,05% alcanzaban éxito de tratamiento.

- 5 Farmacocinética: En general, se observó una exposición sistémica mínima de oximetazolina después de la aplicación tópica facial de crema V-101 al 0,50% en sujetos con rosácea eritematosa de moderada a intensa. La concentración plasmática observada máxima media ($C_{m\acute{a}x}$) y el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo desde las 0 horas hasta la última concentración plasmática medible (AUC_{0-t}) después del tratamiento con crema V-101 al 0,50% y aerosol nasal de control eran 34,7 pg/ml y 295 pg-h/ml, respectivamente. Después del
- 10 tratamiento con crema de vehículo y aerosol nasal de oximetazolina al 0,05%, el tiempo mediano hasta la $C_{m\acute{a}x}$ ($T_{m\acute{a}x}$) era 3,00 horas y el área Coax media, AUC_{0-t} , bajo la curva de concentración plasmática-tiempo extrapolada hasta el infinito ($AUC_{0-\infty}$), la constante de velocidad de fase terminal aparente (λ_z) y la semivida en fase terminal plasmática aparente ($t_{1/2}$) eran 245 pg/ml, 1741 pg-h/ml, 1859 pg-h/ml, 0,143 (1/h) y 4,99 horas, respectivamente.

- 15 Conclusión: Una sola administración facial tópica de crema V-101 al 0,50% bajo condiciones de uso máximo en sujetos con rosácea eritematosa de moderada a intensa daba como resultado una exposición sistémica mínima cuando se comparaba con una sola administración de aerosol nasal de afrina al 0,05%. La aplicación facial tópica de crema V-101 al 0,50% era bien tolerada y reducía significativamente el eritema de 2 a 12 horas después de la dosificación.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende oximetazolina, alcohol cetosteárico, estearato de polietilenglicol 6 (PEG-6), estearato de polietilenglicol 32 (PEG-32) y estearato de glicol, en donde la composición es una crema, con la condición de que la crema no tenga la siguiente composición:

Ingrediente	Porcentaje en Peso
Tartrato de brimonidina	0,5%
Hidrocloruro de oximetazolina	0,5%
Fenoxietanol	0,8%
Metilparabeno	0,2%
Propilparabeno	0,05%
EDTA disódico	0,01%
Hidroxitolueno butilado	0,05%
PEG-300	4,0%
Estearato de PEG-6 (y) estearato de glicol (y) estearato de PEG-32	7,5%
Alcohol cetosteárico	4,0%
Triglicéridos caprílico/cáprico	7,0%
Adipato de diisopropilo	7,0%
alcohol oleílico	7,0%
Lanolina USP	2,0%
Cetearet-6 (y) Alcohol estearílico	2,0%
Cetearet-25	2,0%
Ácido tartárico	0,001%
Agua DI	55,389%
Total	100%

5

2. Una composición farmacéutica que comprende oximetazolina, alcohol cetosteárico, estearato de polietilenglicol 6 (PEG-6), estearato de polietilenglicol 32 (PEG-32) y estearato de glicol, en donde la composición es una crema, y en donde la oximetazolina es el único ingrediente farmacéutico activo en la formulación.

10 3. La composición farmacéutica según la reivindicación 1 o 2, en la que la oximetazolina está presente en una cantidad de 0,0075% a 5% en peso.

4. La composición farmacéutica según la reivindicación 1 o 2, que contiene emulgente en una cantidad de 1% a 30% en peso.

5. La composición farmacéutica según la reivindicación 1 o 2, que contiene emoliente en una cantidad de 1% a 50% en peso.
- 5 6. La composición farmacéutica según la reivindicación 1 o 2, que contiene un emulgente y un emoliente en una relación de 0,7:1 a 1,8:1, en donde el emoliente se selecciona de ésteres grasos, alcoholes grasos o combinaciones de los mismos.
- 10 7. La composición farmacéutica según la reivindicación 1 o 2, que comprende además un aditivo seleccionado del grupo que consiste en conservantes, estabilizantes de la emulsión, ajustadores del pH, agentes quelantes, modificadores de la viscosidad, antioxidantes, tensioactivos, emolientes, agentes opacificantes, acondicionadores cutáneos, tampones y combinaciones de los mismos, en donde el emoliente se selecciona de ésteres grasos, alcoholes grasos o combinaciones de los mismos.
8. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, en donde la composición comprende además un agente farmacéutico tópicamente activo seleccionado del grupo que consiste en un agente antimicobacteriano, un agente contra la rosácea y una mezcla de los mismos.
- 15 9. La composición farmacéutica según la reivindicación 1 o 2, en donde la composición comprende un pH de 2,0 a 7,0 a temperatura ambiente.
10. La composición farmacéutica según la reivindicación 1 o 2, en donde el pH está inalterado después de 4 semanas de almacenamiento a 25°C/60% de HR, 30°C/75% de HR o 40°C/75% de HR.
11. La composición farmacéutica según la reivindicación 1 o 2, en donde el pH está inalterado después de 1 semana de almacenamiento a 60°C.
- 20 12. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, que comprende además un vasoconstrictor.
13. La composición farmacéutica según la reivindicación 1 o 2, que comprende además uno o más componentes seleccionados de:
- 25 uno o más conservantes en una cantidad de 0,01% a 5% en peso de la composición farmacéutica;
- uno o más agentes quelantes en una cantidad de 0,001% a 2% en peso de la composición farmacéutica;
- 25 uno o más modificadores de la viscosidad en una cantidad de 0,5% a 30% en peso de la composición farmacéutica;
- uno o más antioxidantes en una cantidad de 0,01% a 3% en peso de la composición farmacéutica;
- uno o más tensioactivos en una cantidad de 0,1% a 50% en peso de la composición farmacéutica;
- uno o más agentes opacificantes en una cantidad de 0,01% a 20% en peso de la composición farmacéutica;
- uno o más acondicionadores cutáneos en una cantidad de 1% a 50% en peso de la composición farmacéutica;
- 30 uno o más reguladores de pH en una cantidad suficiente para proporcionar un pH de 2,5 a 7,0 para la composición farmacéutica; y
- combinaciones de los mismos.

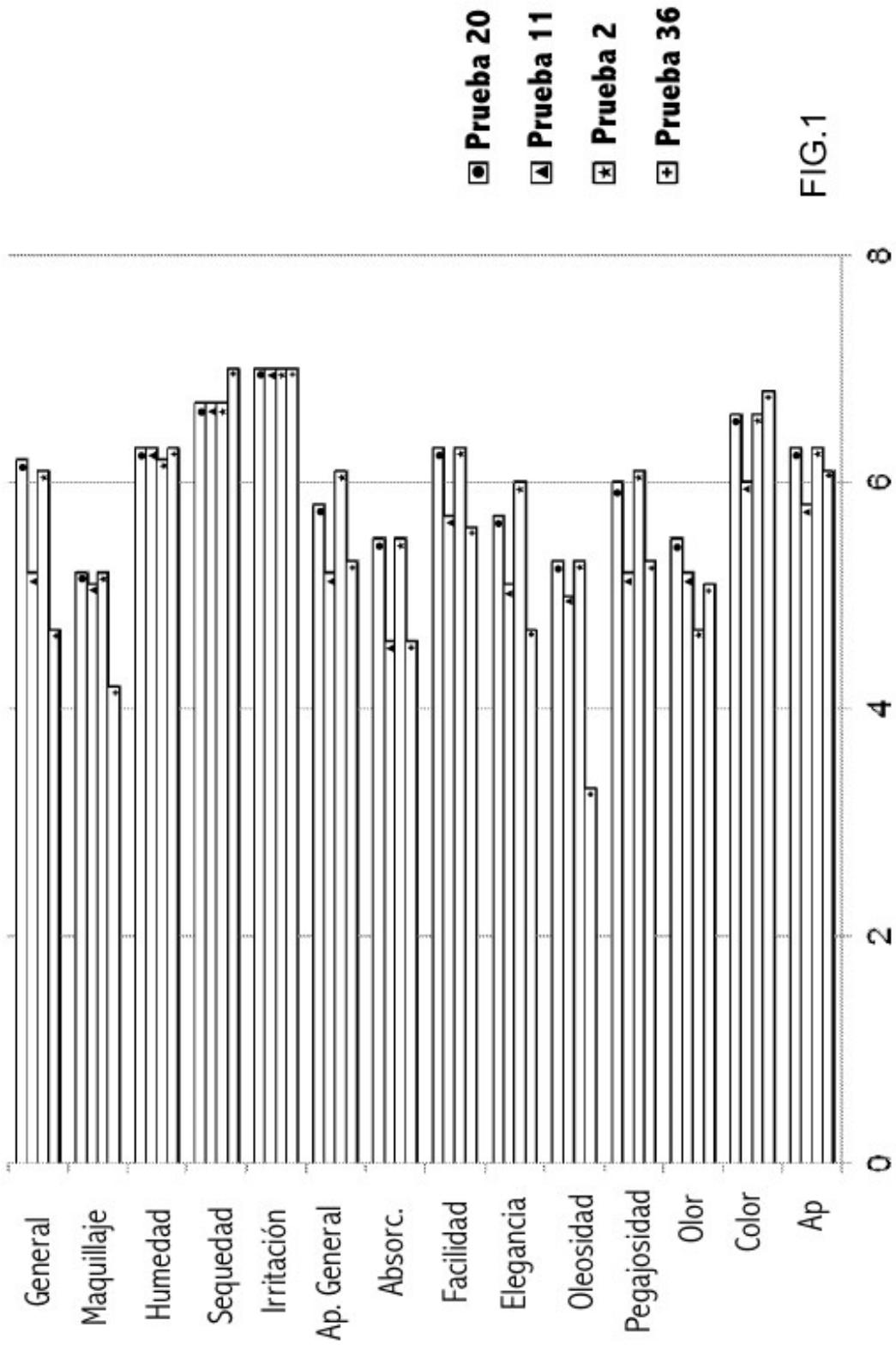


FIG.1

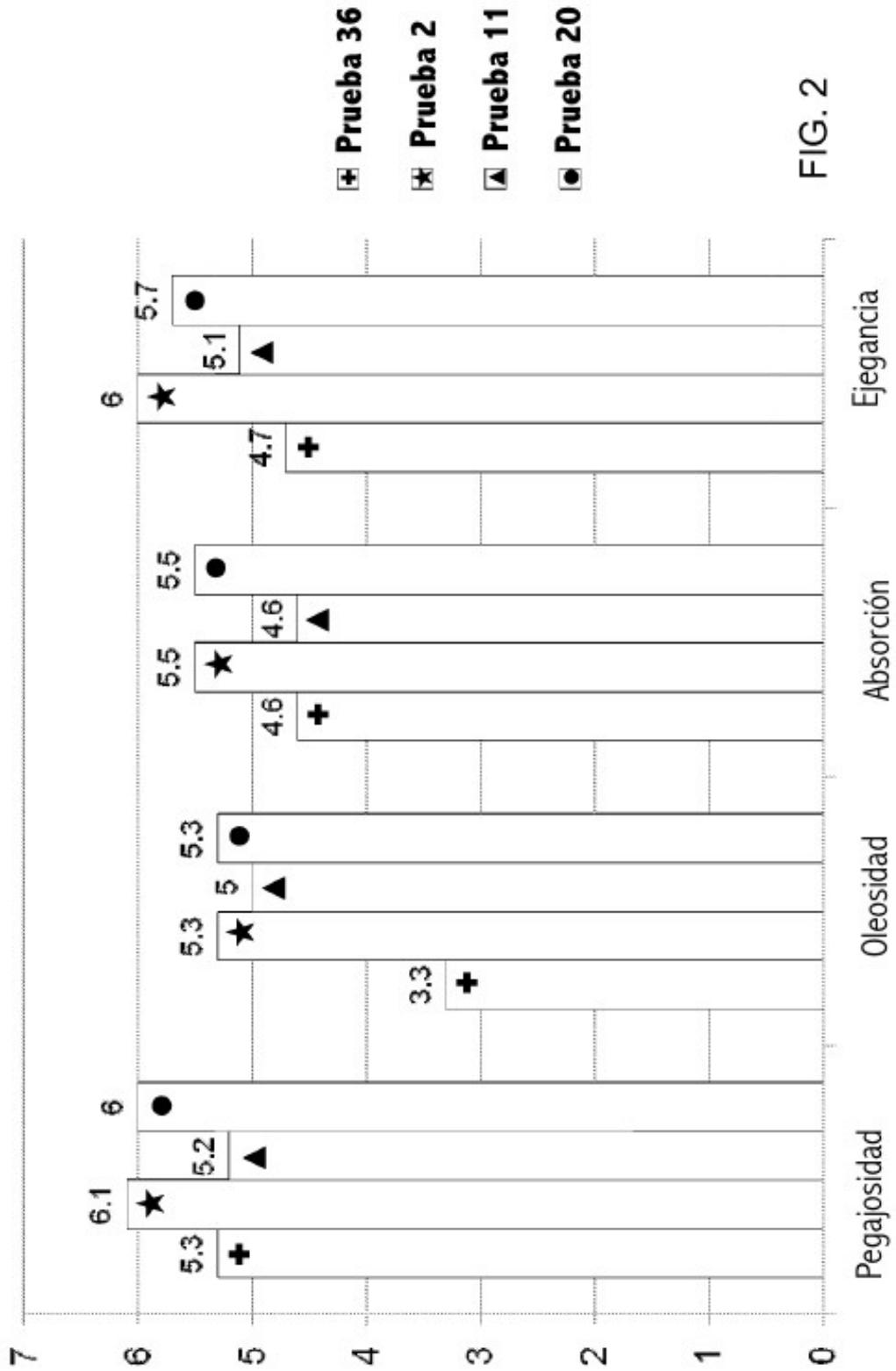


FIG. 2

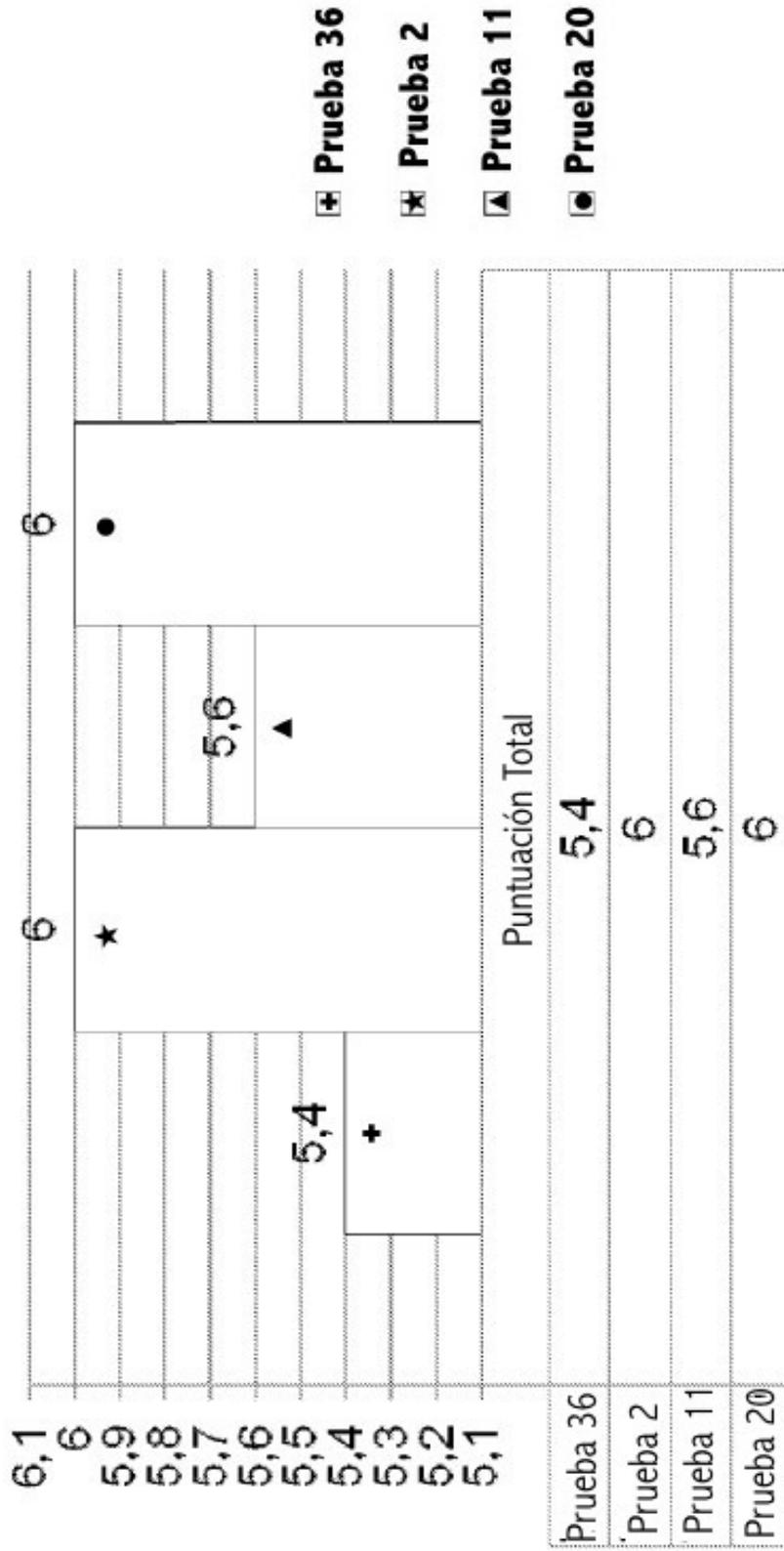


FIG. 3