

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 742 273**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4174 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.02.2012 PCT/US2012/025068**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.08.2012 WO12112566**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.02.2012 E 12705755 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.04.2019 EP 2675449**

54 Título: **Composiciones de crema farmacéuticas de oximetazolina para tratar los síntomas de la rosácea**

30 Prioridad:

15.02.2011 US 201161443210 P

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

13.02.2020

73 Titular/es:

**ACLARIS THERAPEUTICS, INC. (100.0%)
640 Lee Road, Suite 200
Wayne, Pennsylvania 19087, US**

72 Inventor/es:

**SHANLER, STUART D. y
POWALA, CHRISTOPHER**

74 Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

ES 2 742 273 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 de crema farmacéuticas de oximetazolina para tratar los síntomas de la rosácea

5 Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional estadounidense con n.º de serie 61/443.210, presentada el 15 de febrero de 2011.

10 Técnica anterior

El documento US 2005/0165079 se refiere a un método para tratar eritema de la piel mediante administración tópica de un agonista del receptor adrenérgico alfa-1 tal como oximetazolina.

15 El documento WO 2012/075319, que es la técnica anterior según el artículo 54(3) EPC, divulga el tratamiento de la rosácea usando una composición de crema que comprende oximetazolina, un emulsionante y un emoliente.

Breve resumen de la invención

20 La presente invención proporciona una composición farmacéutica que consiste esencialmente en oximetazolina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, para su uso en un método de tratamiento de lesiones inflamatorias asociadas con rosácea, en la que la composición es una crema, el método comprende administración tópica de la composición, y el efecto terapéutico de la composición se mantiene durante al menos 27 días después de la administración final.

25 En algunas realizaciones, la composición farmacéutica puede administrarse en combinación con una terapia adicional dirigida hacia el tratamiento de lesiones inflamatorias con el fin de proporcionar un efecto aditivo o sinérgico sobre las lesiones inflamatorias. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica puede administrarse en combinación con una terapia adicional dirigida hacia el tratamiento de manifestaciones no inflamatorias de la rosácea tales como telangiectasias, eritema, disfunción de la barrera epidérmica u otra manifestación de la rosácea con el fin de proporcionar tratamiento tanto de manifestaciones inflamatorias como no inflamatorias.

30 Las realizaciones pueden referirse a la composición farmacéutica mencionada anteriormente para su uso en un método de tratamiento de eritema, telangiectasia y lesiones inflamatorias asociadas con rosácea que comprende administración tópica de la composición farmacéutica.

35 El efecto terapéutico de las formulaciones de crema descritas en el presente documento se mantiene durante al menos aproximadamente 30 días después de detener la administración de la formulación de crema.

40 Las realizaciones pueden referirse a una formulación de crema que consiste esencialmente en oximetazolina en una cantidad de desde aproximadamente el 0,0075% hasta aproximadamente el 5% en peso y excipientes farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones, la formulación de crema puede comprender oximetazolina en una cantidad desde aproximadamente el 0,01% hasta aproximadamente el 2% en peso. Las realizaciones pueden incluir uno o más emulsionantes en una cantidad total de desde aproximadamente el 1% hasta aproximadamente el 30% en peso de la composición farmacéutica; y/o uno o más emolientes en una cantidad total de desde aproximadamente el 1% hasta aproximadamente el 50% en peso de la composición farmacéutica. En algunas realizaciones, la formulación puede comprender además aditivos adicionales seleccionados del grupo que consiste en conservantes, emulsionantes, estabilizadores de emulsión, agentes de ajuste del pH, agentes quelantes, modificadores de la viscosidad, antioxidantes, tensioactivos, emolientes, agentes opacificantes, acondicionadores de la piel, tampones y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, la formulación puede comprender además un agente cosmético o agente farmacéutico tópicamente activo.

55 Descripción de los dibujos

Para una mayor comprensión de la naturaleza y las ventajas de las realizaciones descritas en el presente documento, debe hacerse referencia a la siguiente descripción detallada tomada en relación con los dibujos adjuntos, en los que:

60 la figura 1 es un gráfico de barras que muestra las puntuaciones medias de aceptabilidad cosmética, incluyendo las puntuaciones de evaluación sensorial y aspecto por categoría para las cremas del ensayo 36, ensayo 2, ensayo 11 y ensayo 20.

65 La figura 2 es un gráfico de barras que muestra las puntuaciones medias de aceptabilidad cosmética, incluyendo las puntuaciones de evaluación sensorial y aspecto para las cremas del ensayo 36, ensayo 2, ensayo 11 y ensayo 20 en categorías clave.

La figura 3 es un gráfico de barras que muestra las puntuaciones medias de aceptabilidad cosmética, incluyendo las puntuaciones de evaluación sensorial y aspecto para cada una de las cremas del ensayo 36, ensayo 2, ensayo 11 y ensayo 20.

La figura 4 ilustra el cambio desde el nivel inicial de puntuaciones de evaluación de telangiectasia por el médico en el día 28 del estudio de grupo paralelo aleatorizado, de doble ciego y controlado por vehículo.

La figura 5 ilustra el mantenimiento del efecto clínico en el día 35 después de suspender las composiciones de crema de oximetazolina después de 28 días de aplicación diaria. La mejora del eritema se mantuvo durante al menos 7 días después de la suspensión de la aplicación del fármaco, y no hubo rebote/empeoramiento de la afección de eritema.

Descripción detallada

Antes de que se describan las presentes composiciones y métodos, debe entenderse que esta invención no se limita a los procesos, composiciones o metodologías descritos particulares, ya que pueden variar. También debe entenderse que la terminología usada en la descripción es con el propósito de describir las versiones o realizaciones particulares solamente, y no se pretende que limite el alcance de la presente invención que sólo se limitará por las reivindicaciones adjuntas. A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que entiende comúnmente un experto habitual en la técnica. Aunque puede usarse cualquier método y material similar o equivalente a los descritos en el presente documento en la práctica o pruebas de las realizaciones de la presente invención, ahora se describen los métodos, dispositivos y materiales preferidos.

También debe indicarse que tal como se usa en el presente documento y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares “un”, “una” y “el/la” incluye la referencia plural a menos que el contexto dicte claramente lo contrario. Por tanto, por ejemplo, la referencia a un “conservante” es una referencia a uno o más conservantes y equivalentes del mismo conocidos para los expertos en la técnica, y así sucesivamente.

Tal como se usa en el presente documento, el término “aproximadamente” significa más o menos el 10% del valor numérico del número con el que se usa. Por tanto, aproximadamente el 50% significa en el intervalo del 45%-55%.

“Administrar”, cuando se usa junto con un agente terapéutico, significa administrar un agente terapéutico directamente en o sobre un tejido diana o administrar un agente terapéutico a un sujeto, mediante lo cual el agente terapéutico impacta positivamente el tejido al que se dirige. Por tanto, tal como se usa en el presente documento, el término “administrar”, cuando se usa junto con un agente terapéutico, puede incluir, pero no se limita a, proporcionar un agente terapéutico a un sujeto por vía sistémica mediante, por ejemplo, inyección intravenosa, mediante lo cual el agente terapéutico alcanza el tejido diana. Administrar una composición o agente terapéutico puede lograrse mediante, por ejemplo, inyección, administración oral, administración tópica, o mediante estos métodos en combinación con otras técnicas conocidas. Tales técnicas de combinación pueden incluir calentamiento, radiación, ultrasonidos y el uso de agentes de administración. Preferiblemente, administrar es una autoadministración, en la que el agente terapéutico o la composición lo administra el propio sujeto. Alternativamente, administrar puede ser 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 diana, o administrar un agente terapéutico a un sujeto mediante lo cual el agente terapéutico impacta positivamente el tejido al que se dirige.

El término “animal” tal como se usa en el presente documento incluye, pero no se limita a, vertebrados humanos y no humanos tales como animales salvajes, domésticos y de granja.

El término “paciente” o “sujeto” tal como se usa en el presente documento es un animal, particularmente un humano, que padece una enfermedad o afección no deseada que puede tratarse mediante el agente terapéutico y/o composiciones descritas en el presente documento.

El término “mejora” se usa para transmitir que la presente invención cambia o bien las características y/o bien los atributos físicos del tejido al que se proporciona, aplica o administra. El término “mejora” también puede usarse junto con un estado patológico de modo que cuando un estado patológico se “mejora”, los síntomas o características físicas asociadas con el estado patológico se disminuyen, se reducen o se eliminan.

El término “inhibir” generalmente se refiere a prevención de la aparición de los síntomas, alivio de los síntomas o eliminación de la enfermedad, afección o trastorno.

“Opcional” u “opcionalmente” significa que el acontecimiento o circunstancia posteriormente descrito puede o no producirse, y que la descripción incluye casos en los que se produce el acontecimiento y casos en los que no.

Tal como se usa en el presente documento, “temperatura ambiente” significa una temperatura interior de desde aproximadamente 20°C hasta aproximadamente 25°C (de 68 a 77°F).

5 En toda la memoria descriptiva de la solicitud, se usan diversos términos tales como “primario”, “secundario”, “primero”, “segundo”, y similares. Estos términos son palabras de conveniencia con el fin de distinguir entre diferentes elementos, y tales términos no se pretende que sean limitativos sobre cómo pueden utilizarse los diferentes elementos.

10 Por “farmacéuticamente aceptable”, “fisiológicamente tolerable”, y variaciones gramaticales de los mismos, ya que se refieren a composiciones, portadores, diluyentes, y reactivos u otros componentes de la formulación, pueden usarse de manera intercambiable y representan que los materiales son capaces de administrarse sin la producción de efectos fisiológicos no deseables tales como exantema, quemazón, irritación u otros efectos perjudiciales hasta el punto de ser intolerables para el receptor de los mismos.

15 Tal como se usa en el presente documento, el término “cosméticamente aceptable” y variaciones gramaticales del mismo, ya que se refieren a composiciones, portadores, diluyentes y reactivos u otros componentes de la formulación, representan que los materiales usados y la composición final no son irritantes o de otro modo perjudiciales para el paciente en general y para la piel, en particular, y preferiblemente son agradables y se toleran bien con respecto al aspecto general, pH, color, olor y textura (sensación), que no son, por ejemplo, inaceptablemente pringosos (pegajosos), oleosos o secantes, y que se extienden fácilmente, se absorben en la piel a una velocidad de absorción aceptable y son generalmente hidratantes.

20 Las “sales farmacéuticamente aceptables” incluyen tanto sales de adición de ácido como de base. “Sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable” se refiere a las sales que conservan la eficacia y propiedades biológicas 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. Pueden seleccionarse ácidos orgánicos de clases alifáticas, cicloalifáticas, aromáticas, aralifáticas, heterocíclicas, carboxílicas y sulfónicas 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 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.

35 Tal como se usa en el presente documento, el término “terapéutico” significa un agente utilizado para tratar, combatir, mitigar, prevenir o mejorar una afección o enfermedad no deseada de un sujeto. La presente invención se refiere al tratamiento de la rosácea y síntomas asociados con la rosácea, incluyendo, por ejemplo, pápulas y pústulas.

40 Los términos “terapéuticamente eficaz” o “eficaz”, tal como se usa en el presente documento, pueden usarse de manera intercambiable y se refieren a una cantidad de una composición terapéutica de realizaciones de la presente invención. Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición es una cantidad de la composición, y particularmente el principio activo, tal como oximetazolina, que logra generalmente el efecto deseado.

45 Una “cantidad terapéuticamente eficaz” o “cantidad eficaz” de una composición es una cantidad necesaria o suficiente para lograr el resultado deseado. La actividad contemplada por las realizaciones en el presente documento incluye tratamiento médicamente terapéutico y/o profiláctico, tal como sea apropiado. La dosis específica de un compuesto administrado según esta invención para obtener efectos terapéuticos y/o profilácticos se determinará, por supuesto, por las circunstancias particulares que rodean el caso, incluyendo, por ejemplo, el compuesto administrado, la vía de administración y la afección que está tratándose. Sin embargo, la cantidad eficaz administrada puede determinarla el médico o fabricante o paciente a la luz de las circunstancias relevantes incluyendo la afección que va a tratarse, la elección de compuesto que va a administrarse y la vía de administración escogida, y por tanto, los intervalos de dosificación anteriores no se pretende que limiten el alcance de la invención en modo alguno. Una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de realizaciones en el presente documento es normalmente una cantidad tal que cuando se administra en una composición de excipiente fisiológicamente tolerable, es suficiente lograr una concentración local o concentración sistémica eficaz en o sobre el tejido para lograr el resultado clínico o terapéutico deseado.

60 Los términos “tratar”, “tratado” o “que trata” tal como se usa en el presente documento se refieren a tratamiento terapéutico y/o medidas profilácticas o preventivas, en los que el objeto va a prevenir o ralentizar (disminuir) una afección, trastorno o enfermedad fisiológica no deseada, o para obtener resultados clínicos deseados o beneficiosos. Con los propósitos de esta invención, los resultados clínicos deseados o beneficiosos incluyen, pero no se limitan a, alivio de los síntomas; disminución del grado de la afección, trastorno o enfermedad; estabilización (es decir, no empeoramiento) del estado de la afección, trastorno o enfermedad; retraso en la aparición o ralentización de la progresión de la afección, trastorno o enfermedad; mejora del estado de la afección, trastorno o

enfermedad; y remisión (ya sea parcial o total), ya sea detectable o indetectable, o potenciamiento o mejora de la afección, trastorno o enfermedad. El tratamiento incluye provocar una respuesta clínicamente significativa sin niveles excesivos de efectos secundarios.

5 Tal como se usa en el presente documento, el término “consiste en” o “que consiste en” significa que la formulación incluye sólo los elementos, etapas o componentes específicamente enumerados en la reivindicación o realización reivindicada particular.

10 Tal como se usa en el presente documento, el término “que consiste esencialmente en” o “consiste esencialmente en” significa que el único principio activo farmacéutico en la formulación o método que trata la afección especificada (por ejemplo eritema o enrojecimiento asociado con la enfermedad particular que va a tratarse) es el agente terapéutico específicamente enumerado en la realización particular o reivindicación.

15 Generalmente hablando, el término “tejido” se refiere a cualquier agregación de células especializadas de manera similar que se unen en la acción de una función particular.

20 La rosácea es una enfermedad crónica más comúnmente caracterizada por eritema facial (enrojecimiento). Hay al menos cuatro subtipos de rosácea identificados y los pacientes pueden tener más de un subtipo presente. Los cuatro subtipos más reconocidos son la rosácea eritematotelangiectásica (ETR); rosácea papulopustular; rosácea fitosa; y rosácea ocular. Existen otras formas menos comunes y los signos y síntomas de cada subtipo no son exclusivos de ese subtipo y pueden superponerse o coexistir con cualquiera de las manifestaciones de cualquier otro subtipo. La ETR puede caracterizarse por eritema transitorio y/o permanente con tendencia a enrojecerse y sonrojarse fácilmente y telangiectasias, que en su forma más leve pueden parecerse o presentarse como eritema (enrojecimiento) y en su estado más pronunciado pueden manifestarse como vasos sanguíneos visibles discretos (enrojecimiento) sobre la superficie de la piel. La rosácea papulopustular puede caracterizarse por eritema transitorio y/o permanente con pápulas (protuberancias rojas) y pústulas (protuberancias llenas de pus). Sin querer limitarse a la teoría, aunque las pápulas y otras lesiones inflamatorias (por ejemplo, pústulas) de la rosácea papulopustular pueden confundirse con el acné, se cree que las pápulas y pústulas de la rosácea son diferentes de las pápulas y pústulas del acné y surgen de diferentes procesos fisiopatológicos subyacentes. La rosácea fitosa puede caracterizarse por engrosamiento de la piel, nodularidades superficiales irregulares, agrandamiento de las áreas faciales (por ejemplo, nariz y mejillas), eritema y telangiectasias. La rosácea ocular puede caracterizarse por ojos y párpados rojos, secos e irritados. En cada subtipo, el eritema y las telangiectasias de grado variable pueden ser una característica.

35 Los pacientes con rosácea pueden necesitar medicamentos tópicos u orales (sistémicos) para aliviar su angustia; sin embargo, la piel de un paciente puede ser tan sensible que muchos productos son irritantes y, de hecho, pueden exacerbar los síntomas de la rosácea y pueden causar más enrojecimiento e incomodidad de lo que los pacientes pueden tolerar. Por tanto, la rosácea puede ser muy difícil de tratar eficazmente y, por tanto, no solo puede ser físicamente angustiante sino también psicológicamente angustiante. En consecuencia, existe la necesidad de un agente terapéutico cosmética y farmacéuticamente aceptable que aborde las innumerables manifestaciones de la rosácea, que incluyen, entre otras, eritema o enrojecimiento asociado con la rosácea y telangiectasias asociadas con la rosácea. Además, existe la necesidad de un agente terapéutico cosmética y farmacéuticamente aceptable que aborde las lesiones inflamatorias y las manifestaciones asociadas con la rosácea, incluidas las pápulas, pústulas y fimas (engrosamiento de la piel).

45 Tal como se usa en el presente documento, 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 puede producirse en muchas afecciones de la piel, incluyendo pero sin limitarse a, rosácea y síntomas asociados con la rosácea, que incluyen, por ejemplo, pápulas, pústulas, fimas (engrosamiento de la piel), telangiectasias o eritema asociado con rosácea, otros eritemas de la piel, telangiectasias, púrpura o similar, y otras manifestaciones asociadas con los mismos; otras afecciones inflamatorias de la piel incluyendo, pero sin limitarse a, queratosis pilaris, lupus miliaris disseminatus faciei, eccema, dermatitis, tales como dermatitis de 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 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, que incluyen, pero no se limitan a, miliaria cristalina, miliaria rubra, miliaria profunda, miliaria pustulosa; quemaduras solares, daño actínico crónico, poiquilodermia, dermatitis por radiación, púrpura actínica (“púrpura solar”); otras dermatosis inflamatorias, reacciones y afecciones de la piel, que incluyen, pero no se limitan a, psoriasis, erupciones farmacológicas, eritema multiforme, eritema nudoso y granuloma anular; enfermedades y afecciones caracterizadas por sangrado o hematomas, tales como petequias, equimosis, púrpura y similares, incluyendo cualquier acumulación de sangre en la piel debido a la extravasación vascular, independientemente del tamaño o la causa, sangrado o hematomas debido a cualquier lesión cutánea que puede incluir cualquier traumatismo incluyendo traumatismo quirúrgico o de procedimiento; infección, dermatosis inflamatorias; inflamación debido a cualquier causa o una combinación de las mismas.

La queratosis pilaris (KP) es una afección folicular genética muy común que se manifiesta por la aparición de protuberancias ásperas en la piel y puede ir acompañada de eritema. El lupus miliaris disseminatus faciei (LMDF) es una dermatosis crónica poco común caracterizada por pápulas de color rojo a amarillo o marrón amarillento de la cara central, particularmente sobre y alrededor de los párpados, que pueden estar acompañadas de eritema.

Tal como se usa en el presente documento, el término “púrpura” se refiere a cualquier acumulación de sangre en la piel debido a la extravasación vascular, independientemente de su tamaño o causa. Tal como se usa en el presente documento, “púrpura” se refiere a afecciones médicas comúnmente denominadas “petequias” (manchas puntiformes), “equimosis” (parches maculares (planos) más grandes) y “púrpura” (manchas más grandes).

La púrpura, en general, es una hemorragia de sangre desde los espacios vasculares y hacia 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 tejidos subdérmicos de la piel que es visible inicialmente como una decoloración púrpura/roja oscura que cambia de color a medida que se descompone y se reabsorbe.

En particular, la púrpura puede caracterizarse como plana (macular o no palpable) o elevada (palpable o papular). La definición de subtipos purpúricos maculares incluye: petequias definidas como púrpura pequeña (menos de 4-5 milímetros (mm) de diámetro, púrpura definida como más de 4-5 mm y menos de 1 cm (centímetro) de diámetro, y equimosis definido como mayor de 1 cm de diámetro. Las divisiones de tamaño no son absolutas pero son reglas útiles y a menudo existe un intervalo de tamaño de púrpuras clínicas en cualquier afección específica.

Un hematoma, también denominado contusión o equimosis, es una lesión en el tejido biológico en el que se dañan los vasos sanguíneos tales como los capilares, lo que permite que la sangre se filtre en el/los tejido(s) circundante(s). Los hematomas están provocados habitualmente por un impacto contundente y su probabilidad y su gravedad aumentan a medida que uno envejece debido al adelgazamiento y la pérdida de elasticidad de la piel.

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 la administración de oximetazolina a la piel de manera efectiva para tratar la afección patológica. Por tanto, las realizaciones en el presente documento están dirigidas a composiciones farmacéuticas formuladas para la administración tópica de oximetazolina. Las composiciones farmacéuticas son cremas. Las realizaciones de la invención están dirigidas a una formulación de crema que consiste esencialmente en oximetazolina desde aproximadamente el 0,0075% hasta aproximadamente el 5% y excipientes farmacéuticamente aceptables. Las realizaciones de la invención están dirigidas a una formulación de crema que consiste en oximetazolina desde aproximadamente el 0,0075% hasta aproximadamente el 5% y excipientes farmacéuticamente aceptables. Tales formulaciones se usan para tratar lesiones inflamatorias asociadas con rosácea, incluyendo, por ejemplo, pápulas y pústulas. En las realizaciones adicionales, la formulación es cosméticamente aceptable.

En determinadas realizaciones, tal como se usa en el presente documento, el término “telangiectasia” se refiere a una dilatación de los vasos sanguíneos, tales como capilares, arteriolas y vénulas. En algunas realizaciones, los vasos sanguíneos dilatados pueden ser clínicamente indistinguibles. Un “vaso sanguíneo clínicamente indistinguible” se refiere a un vaso sanguíneo dilatado visualmente imperceptible para un observador sin la ayuda de un equipo de aumento (que no sean gafas normalmente utilizadas por el observador). En algunas realizaciones, los vasos sanguíneos dilatados pueden ser distinguibles. Un “vaso sanguíneo distinguible” se refiere a un vaso sanguíneo dilatado discernible visualmente para un observador sin la ayuda de un equipo de aumento (que no sean las gafas que normalmente usa el observador). En algunas realizaciones, la telangiectasia puede ser permanente. Una telangiectasia permanente puede ser duradera, por ejemplo, cuando los vasos sanguíneos permanecen dilatados. En algunas realizaciones, la telangiectasia puede ser transitoria. Una telangiectasia transitoria puede ser una que dura solo un corto periodo de tiempo o no es permanente. En determinadas realizaciones, las telangiectasias pueden ser vasos sanguíneos dilatados con un diámetro de más de o igual a aproximadamente 0,5 mm. En determinadas realizaciones, las telangiectasias pueden ser vasos sanguíneos dilatados con un diámetro de aproximadamente 0,5 mm a aproximadamente 1 mm. En determinadas realizaciones, las telangiectasias pueden ser vasos sanguíneos dilatados con un diámetro de menos de aproximadamente 0,5 mm. En determinadas realizaciones, las telangiectasias pueden ser vasos sanguíneos dilatados con un diámetro de menos de aproximadamente 0,4 mm. En determinadas realizaciones, las telangiectasias pueden ser vasos sanguíneos dilatados con un diámetro de menos de aproximadamente 0,3 mm. En determinadas realizaciones, las telangiectasias pueden ser vasos sanguíneos dilatados con un diámetro de menos de aproximadamente 0,2 mm. En determinadas realizaciones, las telangiectasias pueden ser vasos sanguíneos dilatados con un diámetro de menos de aproximadamente 0,1 mm. Las telangiectasias pueden asociarse con numerosas afecciones, síndromes, enfermedades y trastornos. En algunos aspectos, una telangiectasia puede estar asociada con la rosácea, mientras que en ciertos aspectos alternativos, una telangiectasia puede ser una telangiectasia no asociada con la rosácea. En algunas realizaciones, la telangiectasia puede incluir cualquier telangiectasia.

Tal como se usa en el presente documento, “lesiones inflamatorias” puede incluir pápulas, pústulas, quistes o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, las pápulas pueden ser lesiones inflamatorias elevadas de

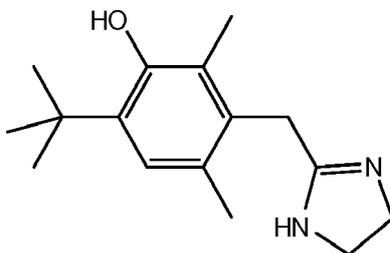
menos de aproximadamente 0,5 cm de diámetro sin material purulento. En algunas realizaciones, las pústulas pueden ser lesiones inflamatorias elevadas de menos de aproximadamente 0,5 cm de diámetro con material purulento visible. En algunas realizaciones, los quistes puede ser cualquier masa circunscrita, inflamatoria mayor de o igual a aproximadamente 0,5 cm de diámetro. En algunas realizaciones, la formulación para tratar lesiones inflamatorias puede consistir en el ensayo 38 como formulación base con oximetazolina en una concentración de desde aproximadamente el 0,0075% hasta aproximadamente el 5% en peso de la crema, incluyendo, por ejemplo, el 0,01%, el 0,06%, el 0,10%, el 0,15%, el 0,5% o el 5%, y excipientes farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones, la formulación para tratar lesiones inflamatorias puede consistir esencialmente en el ensayo 38 como formulación base con oximetazolina en una concentración de desde aproximadamente el 0,0075% hasta aproximadamente el 5% en peso de la crema, incluyendo, por ejemplo, el 0,01%, el 0,06%, el 0,10%, el 0,15%, el 0,5% o el 5%, y excipientes farmacéuticamente aceptables.

En algunas realizaciones, un método de tratamiento de eritema, telangiectasia y lesiones inflamatorias asociadas con rosácea puede comprender administrar cualquier formulación de realizaciones en el presente documento. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica para tratar eritema, telangiectasia, y lesiones inflamatorias asociadas con rosácea puede consistir en el ensayo 38 como formulación base con oximetazolina en una concentración de desde aproximadamente el 0,0075% hasta aproximadamente el 5% en peso de la crema, incluyendo, por ejemplo, el 0,01%, el 0,06%, el 0,10%, el 0,15%, el 0,5% o el 5%, y excipientes farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones, la formulación para tratar eritema, telangiectasia, y lesiones inflamatorias asociadas con rosácea puede consistir esencialmente en el ensayo 38 como formulación base con oximetazolina en una concentración de desde aproximadamente el 0,0075% hasta aproximadamente el 5% en peso de la crema, incluyendo, por ejemplo, el 0,01%, el 0,06%, el 0,10%, el 0,15%, el 0,5% o el 5%, y excipientes farmacéuticamente aceptables.

En realizaciones, las lesiones inflamatorias son pápulas asociadas con rosácea, y la crema consiste en oximetazolina en una cantidad desde aproximadamente el 0,0075% hasta aproximadamente el 5% en peso de la crema y excipientes farmacéuticamente aceptables. Según algunas realizaciones de la invención, las lesiones inflamatorias son pápulas o pústulas asociadas con rosácea papulopustular, y la crema consiste en oximetazolina en una cantidad desde aproximadamente el 0,0075% hasta aproximadamente el 5% en peso de la crema. En las realizaciones adicionales, la formulación es cosméticamente aceptable.

En realizaciones, las lesiones inflamatorias son pápulas asociadas con rosácea y la crema consiste esencialmente en oximetazolina en una cantidad de desde aproximadamente el 0,0075% hasta aproximadamente el 5% en peso de la crema y excipientes farmacéuticamente aceptables. Según algunas realizaciones de la invención, las lesiones inflamatorias son pápulas o pústulas asociadas con rosácea papulopustular, y la crema consiste esencialmente en oximetazolina en una cantidad de desde aproximadamente el 0,0075% hasta aproximadamente el 5% en peso de la crema y excipientes farmacéuticamente aceptables. En las realizaciones adicionales, la formulación es cosméticamente aceptable.

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



Tal como se usa en el presente documento, la oximetazolina incluye tanto base libre de oximetazolina como una sal de 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 cinnámico, ácido mandélico, ácido embónico, ácido fenilacético, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, y similares. En determinadas realizaciones, la sal farmacéutica puede ser ácido clorhídrico.

Una "crema", tal como se usa en el presente documento, se refiere a una emulsión semisólida, es decir un sistema disperso que tiene al menos dos fases inmiscibles en donde una fase se dispersa en otra, oscilando el tamaño de

las gotitas desde aproximadamente 0,1 μm hasta aproximadamente 100 μm que es capaz de penetrar la capa de estrato córneo de la piel. Las cremas de diversas realizaciones pueden tener una viscosidad de desde aproximadamente 2.500 mPa·s (2.500 centipoise (cP)) hasta aproximadamente 150.000 mPa·s (150.000 cP) a aproximadamente 25°C. En algunas realizaciones, las cremas descritas en el presente documento pueden mostrar 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, desde aproximadamente 25°C hasta aproximadamente 80°C, desde aproximadamente 25°C hasta aproximadamente 60°C, desde aproximadamente 30°C hasta aproximadamente 80°C, desde aproximadamente 30°C hasta aproximadamente 60°C, desde aproximadamente 35°C hasta aproximadamente 80°C, desde aproximadamente 35°C hasta aproximadamente 60°C, desde aproximadamente 35°C hasta aproximadamente 50°C, desde aproximadamente 35°C hasta aproximadamente 40°C, desde aproximadamente 40°C hasta aproximadamente 80°C, o desde aproximadamente 40°C hasta aproximadamente 60°C.

En algunas realizaciones, la crema puede consistir esencialmente en desde aproximadamente el 0,0075% hasta aproximadamente el 5%, desde aproximadamente el 0,0075% hasta aproximadamente el 2,5%, desde aproximadamente el 0,0075% hasta aproximadamente el 2%, desde aproximadamente el 0,0075% hasta aproximadamente el 1%, desde aproximadamente el 0,0075% hasta aproximadamente el 0,5%, desde aproximadamente el 0,0075% hasta aproximadamente el 0,25%, desde aproximadamente el 0,0075% hasta aproximadamente el 0,15%, desde aproximadamente el 0,0075% hasta aproximadamente el 0,1%, desde aproximadamente el 0,0075% hasta aproximadamente el 0,025%, desde aproximadamente el 0,0075% hasta aproximadamente el 0,075%, desde aproximadamente el 0,0075% hasta aproximadamente el 0,06%, desde aproximadamente el 0,0075% hasta aproximadamente el 0,05%, desde aproximadamente el 0,01% hasta aproximadamente el 5%, desde aproximadamente el 0,01% hasta aproximadamente el 2,5%, desde aproximadamente el 0,01% hasta aproximadamente el 2%, desde aproximadamente el 0,01% hasta aproximadamente el 1%, desde aproximadamente el 0,01% hasta aproximadamente el 0,5%, desde aproximadamente el 0,01% hasta aproximadamente el 0,25%, desde aproximadamente el 0,01% hasta aproximadamente el 0,15%, desde aproximadamente el 0,01% hasta aproximadamente el 0,1%, desde aproximadamente el 0,01% hasta aproximadamente el 0,025%, desde aproximadamente el 0,05% hasta aproximadamente el 5%, desde aproximadamente el 0,05% hasta aproximadamente el 2,5%, desde aproximadamente el 0,05% hasta aproximadamente el 2%, desde aproximadamente el 0,05% hasta aproximadamente el 1%, desde aproximadamente el 0,05% hasta aproximadamente el 0,5%, desde aproximadamente el 0,05% hasta aproximadamente el 0,25%, desde aproximadamente el 0,05% hasta aproximadamente el 0,15%, desde aproximadamente el 0,05% hasta aproximadamente el 0,1%, desde aproximadamente el 0,05% hasta aproximadamente el 0,075%, desde aproximadamente el 0,1% hasta aproximadamente el 5%, desde aproximadamente el 0,1% hasta aproximadamente el 2,5%, desde aproximadamente el 0,1% hasta aproximadamente el 2%, desde aproximadamente el 0,1% hasta aproximadamente el 1%, desde aproximadamente el 0,1% hasta aproximadamente el 0,5%, desde aproximadamente el 0,1% hasta aproximadamente el 0,25%, desde aproximadamente el 0,1% hasta aproximadamente el 0,15%, desde aproximadamente el 0,15% hasta aproximadamente el 5%, desde aproximadamente el 0,15% hasta aproximadamente el 2,5%, desde aproximadamente el 0,15% hasta aproximadamente el 2%, desde aproximadamente el 0,15% hasta aproximadamente el 1%, desde aproximadamente el 0,15% hasta aproximadamente el 0,5%, desde aproximadamente el 0,15% hasta aproximadamente el 0,25% en peso de oximetazolina y excipientes farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones, la crema puede consistir esencialmente en aproximadamente el 0,0075%, aproximadamente el 0,01%, aproximadamente el 0,025%, aproximadamente el 0,05%, aproximadamente el 0,06%, aproximadamente el 0,075%, aproximadamente el 0,1%, aproximadamente el 0,15%, aproximadamente el 0,2%, aproximadamente el 0,25%, aproximadamente el 0,3%, aproximadamente el 0,35%, aproximadamente el 0,4%, aproximadamente el 0,45%, aproximadamente el 0,5%, aproximadamente el 0,75%, aproximadamente el 1%, aproximadamente el 2%, aproximadamente el 2,5% o aproximadamente el 5% en peso de oximetazolina y excipientes farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones, la crema puede consistir esencialmente en menos de aproximadamente el 5% en peso de oximetazolina y excipientes farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones, la crema puede consistir esencialmente en menos de aproximadamente el 2,5% en peso de oximetazolina y excipientes farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones, la crema puede consistir esencialmente en menos de aproximadamente el 2% en peso de oximetazolina y excipientes farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones, la crema puede consistir esencialmente en menos de aproximadamente el 1% en peso de oximetazolina y excipientes farmacéuticamente aceptables.

En realizaciones de la presente invención se proporciona una crema que consiste en oximetazolina y excipientes farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones, la crema puede consistir en desde aproximadamente el 0,0075% hasta aproximadamente el 5%, desde aproximadamente el 0,0075% hasta aproximadamente el 2,5%, desde aproximadamente el 0,0075% hasta aproximadamente el 2%, desde aproximadamente el 0,0075% hasta aproximadamente el 1%, desde aproximadamente el 0,0075% hasta aproximadamente el 0,5%, desde aproximadamente el 0,0075% hasta aproximadamente el 0,25%, desde aproximadamente el 0,0075% hasta aproximadamente el 0,15%, desde aproximadamente el 0,0075% hasta aproximadamente el 0,1%, desde aproximadamente el 0,0075% hasta aproximadamente el 0,075%, desde aproximadamente el 0,0075% hasta aproximadamente el 0,06%, desde aproximadamente el 0,075%, desde aproximadamente el 0,0075% hasta aproximadamente el 0,025%, desde aproximadamente el 0,0075% hasta aproximadamente el 0,01%, desde aproximadamente el 0,0075% hasta aproximadamente el 0,0075% hasta aproximadamente el 0,06%, desde

aproximadamente el 0,0075% hasta aproximadamente el 0,05%, desde aproximadamente el 0,01% hasta aproximadamente el 5%, desde aproximadamente el 0,01% hasta aproximadamente el 2,5%, desde aproximadamente el 0,01% hasta aproximadamente el 2%, desde aproximadamente el 0,01% hasta aproximadamente el 1%, desde aproximadamente el 0,01% hasta aproximadamente el 0,5%, desde aproximadamente el 0,01% hasta aproximadamente el 0,25%, desde aproximadamente el 0,01% hasta aproximadamente el 0,15%, desde aproximadamente el 0,01% hasta aproximadamente el 0,1%, desde aproximadamente el 0,01% hasta aproximadamente el 0,025%, desde aproximadamente el 0,05% hasta aproximadamente el 5%, desde aproximadamente el 0,05% hasta aproximadamente el 2,5%, desde aproximadamente el 0,05% hasta aproximadamente el 2%, desde aproximadamente el 0,05% hasta aproximadamente el 1%, desde aproximadamente el 0,05% hasta aproximadamente el 0,5%, desde aproximadamente el 0,05% hasta aproximadamente el 0,25%, desde aproximadamente el 0,05% hasta aproximadamente el 0,15%, desde aproximadamente el 0,05% hasta aproximadamente el 0,1%, desde aproximadamente el 0,05% hasta aproximadamente el 0,075% desde aproximadamente el 0,1% hasta aproximadamente el 5%, desde aproximadamente el 0,1% hasta aproximadamente el 2,5%, desde aproximadamente el 0,1% hasta aproximadamente el 2%, desde aproximadamente el 0,1% hasta aproximadamente el 1%, desde aproximadamente el 0,1% hasta aproximadamente el 0,5%, desde aproximadamente el 0,1% hasta aproximadamente el 0,25%, desde aproximadamente el 0,1% hasta aproximadamente el 0,15%, desde aproximadamente el 0,15% hasta aproximadamente el 5%, desde aproximadamente el 0,15% hasta aproximadamente el 2,5%, desde aproximadamente el 0,15% hasta aproximadamente el 2%, desde aproximadamente el 0,15% hasta aproximadamente el 1%, desde aproximadamente el 0,15% hasta aproximadamente el 0,5%, desde aproximadamente el 0,15% hasta aproximadamente el 0,25% en peso de oximetazolina y excipientes farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones, la crema puede consistir en aproximadamente el 0,0075%, aproximadamente el 0,01%, aproximadamente el 0,025%, aproximadamente el 0,05%, aproximadamente el 0,06%, aproximadamente el 0,075%, aproximadamente el 0,1%, aproximadamente el 0,15%, aproximadamente el 0,2%, aproximadamente el 0,25%, aproximadamente el 0,3%, aproximadamente el 0,35%, aproximadamente el 0,4%, aproximadamente el 0,45%, aproximadamente el 0,5%, aproximadamente el 0,75%, aproximadamente el 1%, aproximadamente el 2%, aproximadamente el 2,5% o aproximadamente el 5% en peso de oximetazolina y excipientes farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones, la crema puede consistir en menos de aproximadamente el 5% en peso de oximetazolina y excipientes farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones, la crema puede consistir en menos de aproximadamente el 2,5% en peso de oximetazolina y excipientes farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones, la crema puede consistir en menos de aproximadamente el 2% en peso de oximetazolina y excipientes farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones, la crema puede consistir en menos de aproximadamente el 1% en peso de oximetazolina y excipientes farmacéuticamente aceptables.

En una realización, la crema puede comprender una formulación que tiene un sistema de tampón. En una realización, la crema puede comprender un agente de tamponamiento. En algunas realizaciones, el agente de tamponamiento puede seleccionarse de un grupo que consiste en ácido cítrico, citrato de sodio, lactato de sodio, hidróxido de amonio, acetato Trizma, borato de sodio, ácido acético, acetato de sodio, ácido fosfórico, fosfato de sodio, citrato de sodio deshidratado, y similares.

En una realización de la presente invención, la crema consiste esencialmente en la formulación de cualquiera de los ensayos 22, 24, 25 y 35-51 tal como se describe en el presente documento. En una realización de la presente invención, la crema consiste en la formulación de cualquiera de los ensayos 22, 24, 25 y 35-51 tal como se describe en el presente documento. En una realización de la presente invención, la crema consiste esencialmente en la formulación de ensayo 38 como formulación base con oximetazolina y un excipiente farmacéuticamente aceptable tal como se describe en el presente documento. En una realización de la presente invención, la crema consiste en la formulación de ensayo 38 como formulación base con oximetazolina y un excipiente farmacéuticamente aceptable tal como se describe en el presente documento. En tales realizaciones, la oximetazolina puede estar presente a una concentración de desde aproximadamente el 0,0075% hasta aproximadamente el 5% en peso de la crema.

En algunas realizaciones, la crema de oximetazolina puede incluir un agente de emulsión o emulsionante. El emulsionante puede proporcionarse para ajustar las propiedades de la crema, tales como densidad, viscosidad, el punto de fusión y/o tamaño de gotita; y en algunas realizaciones, el emulsionante puede aumentar la estabilidad de la crema. Diversas emulsiones adecuadas para realizaciones descritas en el presente documento y métodos para preparar tales emulsiones se conocen bien en la técnica y se describen en, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pa., EE.UU. En algunas realizaciones, la crema puede incluir un emulsionante en una cantidad de desde aproximadamente el 1% hasta aproximadamente el 30%, desde aproximadamente el 1% hasta aproximadamente el 25%, desde aproximadamente el 1% hasta aproximadamente el 20%, o desde aproximadamente el 4% hasta aproximadamente el 12% de emulsionante. En algunas realizaciones, la crema puede incluir emulsionante en una cantidad mayor del 8%. En algunas realizaciones, la crema puede incluir desde aproximadamente el 8% hasta aproximadamente el 30% de emulsionante. En algunas realizaciones, la crema puede incluir desde aproximadamente el 8% hasta aproximadamente el 25% de emulsionante. En otras realizaciones, la crema puede incluir desde aproximadamente el 8% hasta aproximadamente el 20% de emulsionante. En todavía otras realizaciones, la crema puede incluir desde aproximadamente el 8% hasta aproximadamente el 10% de emulsionante. Si se usa más de un emulsionante, la crema puede incluir desde

aproximadamente el 1% hasta aproximadamente el 30% de cada emulsionante, desde aproximadamente el 2% hasta aproximadamente el 30% de cada emulsionante o desde aproximadamente el 2% hasta aproximadamente el 25% de cada emulsionante.

5 Las cremas de diversas realizaciones pueden incluir cualquier emulsionante o combinación de emulsionantes. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la crema puede ser una emulsión de aceite en agua o agua en aceite común que incluye oximetazolina y agua o uno o más aceites comunes tales como, por ejemplo, aceites de semilla de algodón, cacahuete, maíz, germen de trigo, oliva, ricino, soja, minerales y de sésamo. En otras realizaciones, la crema puede incluir uno o más emulsionantes, tales como, por ejemplo, sesquioleatos tales como sesquioleato de sorbitano o poligliceril-2-sesquioleato, ésteres etoxilados de derivados de aceites naturales tales como el éster polietoxilado de aceite de ricino hidrogenado, emulsionantes de silicona tales como polioles de silicona, emulsionantes aniónicos, jabones de ácidos grasos tales como estearato de potasio y sulfatos de ácido graso como cetoestearilsulfato de sodio, alcoholes grasos etoxilados, ésteres de sorbitano, ésteres de sorbitano etoxilados, ésteres de ácidos grasos 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 las realizaciones particulares, el emulsionante 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. Tal como se usa en el presente documento, TEFOSE™ 63 se considera un emulsionante y, en determinadas realizaciones descritas en el presente documento, debe considerarse una mezcla de uno o más estearatos de polietilenglicol (PEG) y uno o más estearatos de glicol. En algunas realizaciones, el emulsionante puede comprender un estearato de polietilenglicol (PEG), un estearato de glicol o una mezcla de los mismos. En algunas realizaciones, la crema puede incluir desde aproximadamente el 1% hasta aproximadamente el 30% de TEFOSE™ 63. En algunas realizaciones, la crema puede incluir desde aproximadamente el 1% hasta aproximadamente el 20% de TEFOSE™ 63. En otras realizaciones, la crema puede incluir desde aproximadamente el 1% hasta menos de aproximadamente el 20% de TEFOSE™ 63. En las realizaciones, la crema puede incluir desde aproximadamente el 4% hasta aproximadamente el 12% de TEFOSE™ 63. En algunas realizaciones, la crema puede incluir más de aproximadamente el 8% de TEFOSE™ 63. En otras realizaciones, la crema puede incluir desde aproximadamente el 8% hasta aproximadamente el 10% de TEFOSE™ 63. En todavía otras realizaciones, la crema puede incluir desde aproximadamente el 8% hasta menos de aproximadamente el 10% de TEFOSE™ 63. En algunas realizaciones, la crema puede comprender TEFOSE™ 63 en una cantidad de desde aproximadamente el 1% hasta aproximadamente el 20%. En diversas realizaciones, la crema puede comprender TEFOSE™ 63 en una cantidad de desde aproximadamente el 3% hasta aproximadamente el 15%, desde aproximadamente el 5% hasta aproximadamente el 10%, desde aproximadamente el 7% hasta aproximadamente el 10%, aproximadamente el 9% o aproximadamente el 8%. En determinadas realizaciones, TEFOSE™ 63 está compuesto por estearato de PEG-6, estearato de glicol y estearato de PEG-32. En las realizaciones, la crema comprende estearato de PEG-6, estearato de glicol y estearato de PEG-32 en una cantidad de desde aproximadamente el 1% hasta aproximadamente el 20%, desde aproximadamente el 3% hasta aproximadamente el 15%, desde aproximadamente el 5% hasta aproximadamente el 10%, desde aproximadamente el 7% hasta aproximadamente el 10%, aproximadamente el 9% o aproximadamente el 8%. En algunas realizaciones, la crema comprende estearato de PEG-6, estearato de glicol y estearato de PEG-32 en una razón 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 razones. En las realizaciones, la crema puede comprender estearato de PEG-6, estearato de glicol y estearato de PEG-32 en una cantidad combinada de desde aproximadamente el 1% hasta aproximadamente el 30%, desde aproximadamente el 1% hasta aproximadamente el 20%, desde aproximadamente el 3% hasta aproximadamente el 15%, desde aproximadamente el 5% hasta aproximadamente el 10%, desde aproximadamente el 7% hasta aproximadamente el 10%, aproximadamente el 9% o aproximadamente el 8%. En las realizaciones, la crema puede comprender estearato de PEG-6 en aproximadamente desde aproximadamente el 1% hasta aproximadamente el 20% en peso, desde aproximadamente el 1% hasta aproximadamente el 10% en peso, desde aproximadamente el 4% hasta aproximadamente el 10% en peso o desde aproximadamente el 4% hasta aproximadamente el 6% en peso. En algunas realizaciones, la crema puede comprender estearato de glicol en una cantidad de desde aproximadamente el 0,1% hasta aproximadamente el 10%, desde aproximadamente el 0,1% hasta aproximadamente el 8%, desde aproximadamente el 0,5% hasta aproximadamente el 5%, desde aproximadamente el 0,5% hasta aproximadamente el 3%, desde aproximadamente el 0,5% hasta aproximadamente el 2%, o desde aproximadamente el 0,8% hasta aproximadamente el 2%. En algunas realizaciones, la crema puede comprender estearato de PEG-32 en una cantidad de desde aproximadamente el 0,1% hasta aproximadamente el 10%, desde aproximadamente el 0,1% hasta aproximadamente el 8%, desde aproximadamente el 0,5% hasta aproximadamente el 10%, desde aproximadamente el 5% hasta aproximadamente el 0,5% hasta aproximadamente el 3%, desde aproximadamente el 0,5% hasta aproximadamente el 0,5% hasta aproximadamente el 2%, o desde aproximadamente el 0,8% hasta aproximadamente el 2%. En algunas realizaciones, la crema puede comprender PEG-6 puede estar presente en una cantidad de aproximadamente el 5% p/p; el estearato de glicol puede estar presente en una cantidad de aproximadamente el 1,5% p/p, el estearato de PEG-32 puede estar presente en una cantidad de aproximadamente el 1,5% p/p.

65 En algunas realizaciones, el equilibrio hidrófilo-lipófilo ("HLB") de la fase oleosa (o fase interna) de la crema puede coincidir muy estrechamente con los valores de HLB de la combinación de emulsionantes en la crema. Por ejemplo, los componentes en la fase oleosa puede incluir valores de HLB de:

Componente	Valor de HLB*
Triglicéridos de cadena media	10,0
Adipato de diisopropilo	9,0
Alcohol oleico	14,0
Lanolina	12,0

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

5 Además, como ejemplo, la combinación de emulsionantes puede incluir valores de HLB de:

Componente	Valor de HLB*
TEFOSE TM 63	9,0-10,0
Alcohol cetoestearílico	15,5
Cetoestearil éter de macrogol (6)	10,0-12,0
Cetoestearil éter de macrogol (25)	15,0-17,0

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

10 En algunas realizaciones, la crema puede comprender un emulsionante que tiene un equilibrio hidrófilo-lipófilo de desde aproximadamente 9,0 hasta aproximadamente 17,0. En algunas realizaciones, el equilibrio hidrófilo-lipófilo se determina mediante el método de Griffin. Por ejemplo, en el ensayo 38, los valores de HLB para la fase oleosa y la combinación de emulsionantes es tal como sigue:

Fase oleosa			
Componente	HLB deseado	Porcentaje en fórmula	Contribución
Triglicéridos de cadena media	10,0	7,0	0,70
Adipato de diisopropilo	9,0	7,0	0,63
Alcohol oleico	14,0	7,0	0,98
Lanolina	12,0	2,0	0,24
		SUM de fase de aceite	2,55
Combinación de emulsionantes			
Componente	Valor de HLB *	Porcentaje en fórmula	Contribución
Tefose 63	De 9 a 10	8,0	0,76
Alcohol cetoestearílico	15,5	8,0	1,24
Cetoestearil éter de macrogol (6)	De 10 a 12	2,0	0,22
Cetoestearil éter de macrogol (25)	De 15 a 17	2,0	0,32
		SUM de combinación de emulsionantes	2,54

15 * Para los intervalos de valores de HLB, se usó el valor medio para ejecutar el cálculo.

20 Puede entenderse a partir de los cálculos anteriores que cuando se varían los porcentajes de los componentes de la fase oleosa, pueden obtenerse emulsiones físicamente estables variando los porcentajes de emulsionantes de combinación de modo que el HLB requerido de la fase oleosa permanece estrechamente coincidente. En las realizaciones, el HLB puede coincidir dentro de ± 1 del valor de HLB, dentro de $\pm 0,5$ del valor de HLB o dentro de $\pm 0,1$ del valor de HLB.

25 Sin desear limitarse a la teoría, es sorprendente que, por ejemplo, en el ensayo 38, usar cuatro emulsionantes neutros a hidrófilos, tales como TEFOSE 63TM (que tiene un valor de HLB desde aproximadamente 9,0 hasta

aproximadamente 10,0) o cetostearyl éter de macrogol (25) (que tiene un valor de HLB de desde aproximadamente 15,0 hasta aproximadamente 17,0), en las concentraciones o proporciones descritas, da como resultado una emulsión cosméticamente aceptable que no es irritante. Los tensioactivos no iónicos tales como los utilizados en las realizaciones en el presente documento pueden contener irritantes tales como polietilenglicol (PEG). Tales tensioactivos pegilados o que contienen PEG pueden ser irritantes y provocar dermatitis de contacto a altos niveles. En algunas realizaciones, la formulación de crema puede comprender un emulsionante que tiene un valor de HLB de desde aproximadamente 9,0 hasta aproximadamente 17,0 en las realizaciones de crema descritas en el presente documento en las que la formulación de crema es cosméticamente aceptable y no irritante. En las realizaciones, la formulación de crema puede ser no irritante incluso para pacientes con piel extremadamente reactiva y/o sensible, tal como, pero sin limitarse a, la observada normalmente en pacientes con rosácea, eccema, dermatitis, y otras afecciones de la piel caracterizadas por una perturbación de la barrera epidérmica.

Además, es sorprendente que en algunas realizaciones, la crema puede producir además un efecto calmante duradero en la piel. El término "calmante", tal como se usa en el presente documento, significa que la formulación es hidratante, suavizante, cosméticamente atractiva, no irritante o generalmente que calma y reconforta la piel o puede disminuir cualquier eritema (o enrojecimiento), si está presente.

Por tanto, en algunas realizaciones, la formulación de crema es calmante para la piel. En algunas realizaciones, el efecto calmante de las formulaciones de crema de realizaciones en el presente documento puede ser duradero. En algunas realizaciones, el efecto calmante 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 calmante puede durar desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 48 horas; desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 24 horas; desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 21 horas; desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 18 horas; desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 16 horas; desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 12 horas; desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 10 horas; desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 8 horas; desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 24 horas; desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 16 horas; desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 12 horas; desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 8 horas; desde aproximadamente 4 hasta aproximadamente 24 horas; desde aproximadamente 4 hasta aproximadamente 16 horas; desde aproximadamente 4 hasta aproximadamente 12 horas; desde aproximadamente 4 hasta aproximadamente 8 horas; desde aproximadamente 6 hasta aproximadamente 24 horas; desde aproximadamente 6 hasta aproximadamente 16 horas; desde aproximadamente 6 hasta aproximadamente 12 horas; desde aproximadamente 6 hasta aproximadamente 8 horas; desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 6 horas; desde aproximadamente 4 hasta aproximadamente 6 horas, o combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, este efecto calmante puede mantenerse con aplicación diaria de la formulación de crema a la piel. En algunas realizaciones, este efecto calmante puede mantenerse siempre que la formulación de crema se aplique a la piel diariamente. En algunas realizaciones, este efecto calmante puede mantenerse con la aplicación diaria de la formulación de 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.

En algunas realizaciones, se encontró sorprendentemente que la formulación de crema puede producir efectos duraderos en la piel y puede modificar el transcurso a largo plazo de la rosácea, es decir, puede "modificar la enfermedad." Específicamente, en determinadas realizaciones, el efecto clínico de la composición puede mantenerse tiempo después de la administración final de la composición de oximetazolina de las realizaciones en el presente documento, incluyendo, sin limitación, mejora de eritema, telangiectasias, lesiones inflamatorias agudas y crónicas tales como pápulas y pústulas, fimas o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, la administración de la composición de oximetazolina de las realizaciones en el presente documento puede ralentizar la progresión de la enfermedad o trastorno, incluyendo, sin limitación, rosácea, eritema, telangiectasias, lesiones inflamatorias agudas y crónicas tales como pápulas y pústulas, fimas o una combinación de los mismos.

En algunas realizaciones descritas en el presente documento, la formulación de crema es cosméticamente elegante y muy estable. Sin desear limitarse a la teoría, se cree que tales emulsiones cosméticamente elegantes y estables pueden restablecer y reforzar la función de la barrera epidérmica proporcionada normalmente por el estrato córneo sano, ceramidas, colesterol y lípidos epidérmicos, proporcionando protección y restableciendo la hidratación en la piel.

En algunas realizaciones, la formulación de crema comprende un emulsionante en una cantidad de más de aproximadamente el 5% y no es irritante. En algunas realizaciones, la formulación de crema comprende un emulsionante en una cantidad de más de aproximadamente el 10% y no es irritante. En algunas realizaciones, la formulación de crema comprende un emulsionante en una cantidad de más de aproximadamente el 15% y no es irritante. En algunas realizaciones, la formulación de crema comprende un emulsionante en una cantidad de más de aproximadamente el 20% y no es irritante. En algunas realizaciones, la formulación de crema comprende un

emulsionante en una cantidad de más de aproximadamente el 25% y no es irritante. En algunas realizaciones, la formulación de crema comprende un emulsionante en una cantidad de más de aproximadamente el 30% y no es irritante. En algunas realizaciones, la formulación de crema comprende propilenglicol y no es irritante. En algunas realizaciones, la formulación de crema comprende propilenglicol en una cantidad de más de aproximadamente el 4% y no es irritante.

La cremas de diversas realizaciones pueden incluir cualquier número de componentes adicionales tales como, por ejemplo, conservantes, estabilizadores de emulsión, agentes de ajuste del pH, agentes quelantes, modificadores de la viscosidad, antioxidantes, tensioactivos, emolientes, agentes opacificantes, acondicionadores de la piel, tampones, fragancias y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, tales componentes adicionales pueden proporcionar un doble propósito. Por ejemplo, determinados tensioactivos pueden actuar también como emulsionantes, determinados emolientes también pueden actuar como agentes opacificantes, y determinados agentes de tamponamiento también pueden actuar como agentes quelantes.

En otra realización de la invención, la formulación puede comprender además un agente cosmético o agente farmacéutico tópicamente activo destinado, en parte, a tener un efecto terapéutico asociado con otra dolencia, afección o afección cutánea. Los ejemplos de estos agentes incluyen: agentes contra la rosácea tales como metronidazol, azufre precipitado, sulfacetamida de sodio o ácido azelaico; agentes antibacterianos (antibióticos) tales como fosfato de clindamicina, eritromicina, o antibióticos de la familia de las tetraciclinas; agentes antimicobacterianos tales como dapsona; otros agentes antiacné 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 de los imidazoles tales como miconazol, clotrimazol, econazol, ketoconazol, o sales de los mismos, compuestos de polieno tales como anfotericina B, compuestos de la familia de las alilaminas tal como terbinafina; agentes inflamatorios esteroideos tales como hidrocortisona triamcinolona, fluocinonida, valerato de betametasona o propionato de clobetasol, o agentes inflamatorios 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 sin limitarse a, lidocaína, prilocaína, tetracaína, clorhidrato y derivados de los mismos; agentes antipruriginosos tales como tenaldina, trimeprazina o pramoxina; agentes antivirales tales como aciclovir; agentes queratolíticos tales como hidroxiácidos alfa y beta tales como ácido glicólico o ácido salicílico, o urea; agentes antirradicales libres (antioxidantes) tales como vitamina E (alfa tocoferol) y sus derivados, vitamina C (ácido ascórbico), vitamina A (retinol) y sus derivados, y superóxido dismutasas; agentes antiseborreicos tales como piritiona de zinc y sulfuro de selenio; antihistaminas tales como ciproheptadina o hidroxizina; antidepresivos tricíclicos tales como clorhidrato de doxepina; agentes antipsoriáticos tales como calcipotrieno, antralin, alquitrán de hulla; agentes moduladores del sistema inmunitario tales como imiquimod, o los inhibidores de calcineurina pimecrolimús y tacrolimús, y agentes quimioterápicos tales como 5-fluorouracilo, mostaza de nitrógeno, carmustina, bexaroteno, mitomicina C. El agente cosmético o farmacéutico tópicamente activo puede incluir, sin limitación, uno o más de hidroxiácidos, polihidroxiácidos, polihidroxiactonas, ketoácidos y compuestos relacionados; ácidos fenil alfa aciloxialcanoicos y derivados; N-acil-aldosaminas, N-acilaminoácidos y compuestos de N-acilo relacionados; N-(fosfonoalquil)-aminocarbohidratos, N-(fosfonoalquil)-aminoácidos y sus compuestos de N-(fosfonoalquilo) relacionados; analgésicos y anestésicos locales; agentes antiacné; agentes antibacterianos; agentes antilevaduras; agentes antifúngicos; agentes antivirales; agentes antiinfecciosos; agentes anticaspa; agentes antidermatitis; agentes antiieccema; agentes antihistamínicos; agentes antiprurito; antieméticos; agentes contra el mareo; agentes antiinflamatorios; agentes antihiperqueratóticos; antitranspirantes; agentes antipsoriáticos; agentes contra la rosácea; agentes antiseborreicos; acondicionadores capilares y agentes de tratamiento capilares; agentes antienvjecimiento y antiarrugas; agentes contra la ansiedad; agentes anticonvulsivos; agentes antidepresivos; agentes de protección solar y filtro solar; agentes blanqueantes de la piel; agentes despigmentantes; astringentes; agentes de lavado; agentes eliminadores de durezas, callos y verrugas; agentes rellenadores de la piel; agentes voluminizantes de la piel; agentes reafirmantes de la piel; inhibidores de la matriz metaloproteínasa (MPP); agentes cardiovasculares tópicos; agentes cicatrizantes; agentes de cuidado oral o enfermedad de las encías; aminoácidos; péptidos; dipéptidos; tripéptidos; glutatión y sus derivados; oligopéptidos; polipéptidos; carbohidratos; aminocarbohidratos; vitaminas; corticosteroides; agentes de bronceado; hormonas, retinoides o combinaciones de los mismos.

En algunas realizaciones, el agente cosmético o farmacéutico tópicamente activo puede incluir, sin limitación, abacavir, acebutolol, acetaminofeno, acetaminosalol, acetazolamida, ácido acetohidroxiácido, ácido acetilsalicílico, éster etílico de N-acil-glutatión y otros ésteres, éster etílico de N-acil-prolina y otros ésteres, acitretina, Aclovate, acrivastina, Actiq, aciclovir, adalimumab, adapaleno, adefovir dipivoxil, adenosina, albuterol, alefacept, alfuzosina, alopurinol, aloxantina, almotriptán, alprazolam, alprenolol, acetato de aluminio, cloruro de aluminio, clorhidróxido de aluminio, hidróxido de aluminio, amantadina, amilorida, aminacrina, ácido p-aminobenzoico, ácido aminocaproico, ácido aminolevulínico, ácido aminosalicílico, amiodarona, amitriptilina, amlodipina, amocarsina, amodiaquina, amorolfina, amoxapina, anfetamina, ampicilina, anagrelida, anastrozol, antralina, apomorfina, aprepitant, arbutina, aripiprazol, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, atazanavir, atenolol, atomoxetina, atropina, azatioprina, ácido azelaico, azelastina, azitromicina, bacitracina, dipropionato de beclometasona, bemegrida, benazepril, ácido benzílico, bendroflumetiazida, benzocaína, benzonatato, benzofenona, peróxido de benzoilo, benzotropina, bepridil, dipropionato de betametasona, valerato de betametasona, toxina botulínica, brimonidina, bromfeniramina, bupivacaína, buprenorfina, bupropión, burimamida, butenafina, butoconazol, cabergolina, ácido cafeico, cafeína,

calcipotrieno, alcanfor, candesartán cilexetilo, capsaicina, carbamazepina, peróxido de carbamida, cefditoren pivoxilo, cefepima, cefpodoxima proxetilo, celecoxib, cetirizina, cevimelina, quitosano, clordiazepóxido, clorhexidina, cloroquina, clorotiazida, cloroxilenol, clorfeniramina, clorpromazina, clorpropamida, ciclopirox, cilostazol, cimetidina, cinacalcet, ciprofloxacina, citalopram, ácido cítrico, cladribina, claritromicina, clemastina, clindamicina, clioquinol,

 5 propionato de clobetasol, pivalato de clocortolona, clomifeno, clonidina, clodogrel, clotrimazol, clozapina, cocaína, codeína, cromolina, crotamitón, ciclizina, ciclobenzaprina, cicloserina, citarabina, dacarbazina, dalfopristina, dapsona, daptomicina, daunorrubicina, deferoxamina, dehidroepiandrosterona, delavirdina, desipramina, desloratadina, desmopresina, desoximetasona, dexametasona, dexmedetomidina, dexmetilfenidato, dexrazoxana, dextroanfetamina, diazepam, diclofenaco, diciclomina, didanosina, dihidrocodeína, dihidromorfina, diltiazem, ácido

 10 6,8-dimercaptooctanoico (ácido dihidrolipoico), difenhidramina, difenoxilato, dipiridamol, disopiramida, dobutamina, dofetilida, dolasetrón, donepezil, ésteres dopa, dopamida, dopamina, dorzolamida, doxepina, doxorubicina, doxiciclina, doxilamina, doxipina, duloxetina, diclonina, econazol, efalizumab, eflornitina, eletriptano, emtricitabina, enalapril, efedrina, epinefrina, epinina, epirubicina, eptifibatida, ergotamina, eritromicina, escitalopram, esmolol, esomeprazol, estazolam, estradiol, etanercept, ácido etacrínico, estradiol de etinilo, piruvato de etilo, etidocaína, etomidato, famciclovir, famotidina, felodipina, fentanilo, ácido ferúlico, fexofenadina, finasterida, finacida, fluconazol, flucitosina, acetona de fluocinolona, fluocinonida, 5-fluorouracilo, fluoxetina, flufenazina, flurazepam, propionato de fluticasona, fluvoxamina, formoterol, furosemda, 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, hidrocortisidina, hidrocortisona, acetato de hidrocortisona 21, butirato de hidrocortisona 17, valerato de hidrocortisona 17, peróxido de hidrógeno, hidromorfona, hidroquinona, monoéter de hidroquinona, hidroxizina, hiosciamina, hipoxantina, ibuprofeno, ictamol, idarrubicina, imatinib, imipramina, imiquimod, indinavir, indometacina, infliximab, irbesartán, irinotecán, isoetarina, isoproterenol, itraconazol, kanamicina, ketamina, ketanserina, ketoconazol, ketoprofeno, ketotifeno, ácido

 15 kójico, labetalol, ácido láctico, ácido lactobiónico, lamivudina, lamotrigina, lansoprazol, letrozol, leuprolida, levalbuterol, levofloxacina, lidocaína, linezolid, 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 metílicos dopa, metildopamida, 3,4-metilendioximetanfetamina, ácido metil-láctico, nicotinato de metilo, metilfenidato, salicilato de metilo, metiamida, metolazona, metoprolol, metronidazol, mexiletino, miconazol, midazolam, midodrina, miglustat, minociclina, minoxidil, mirtazapina, mitoxantrona, moexiprilat, molindona, monobenzona, morfina, moxifloxacina, moxonidina, mupirocina, nadolol, naftifina, nalbufina, nalmefeno, naloxona, naproxeno, nefazodona, nelfinavir, neomicina, nevirapina, nifedipina, nicotina, nifedipina, nimodipina, nisoldipina, nitrofurantoína, nizatidina, norepinefrina, nistatina, octopamina, octeótido, metoxicinnamato de octilo, salicilato de octilo, ofloxacina, olanzapina, olmesartán medoxomilo, olopatadina, omeprazol, ondansetrón, oximetazolinol, oxotremorina, oxibenzona, oxibutinina, oxicondona, oximetazolina, padimato O, palonosetrón, ácido pantoténico, pantoilo lactona, paroxetina, pemolina, penciclovir, penicilamina, penicilinas, pentazocina, pentobarbital, pentostatina, pentoxifilina, pergolida, perindoprilol, permetrina, fenciclidina, fenelzina, feniramina, fenmetrazina, fenobarbital, fenol, fenoxibenzamina, fentolamina, fenilefrina, fenilpropranolamina, feniloína, N-(fosfonometil)-glicina, N-(fosfonometil)-creatina, N-(fosfonometil)-tiramina, fisostigmina, pilocarpina, pimecrolimús, pimozida, pindolol, pioglitazona, pipamazina, butóxido de piperonilo, pirenzepina, podofilox, podofilina, yodopovidona, pramipexol, pramoxina, prazosina, prednisona, prenatalol, prilocalol, procainamida, procaína, procarbazona, pralina, promazina, prometazina, propionato de prometazina, propafenona, propoxifeno, propranolol, propiltiouracilo, protriptilina, pseudoefedrina, piretrina, pirilamina, pirimetamina, quetiapina, quinapril, quinetazona, quinidina, quinupristina, rabeprazol, reserpina, resorcinol, retinal, ácido 13-cisretinoico, ácido retinoico, retinol, acetato de retinilo, palmitato de retinilo, ribavirina, ácido ribónico, ribonolactona, rifampina, rifapentina, rifaximina, riluzol, rimantadina, ácido

 20 risedrónico, risperidona, ritodrina, rivastigmina, rizatriptán, ropinirol, ropivacaína, salicilamida, ácido salicílico, salmeterol, escopolamina, selegilina, sulfuro de selenio, serotonina, sertaconazol, sertindol, sertralina, alquitrán de pizarra, sibutramina, sildenafil, sotalol, estreptomycinina, estricnina, sulconazol, sulfacetamida, sulfabenz, sulfabenzamida, sulfabromometazina, sulfacetamida (sulfacetamida de sodio), sulfaclorpiridazina, sulfacitina, sulfadiazina, sulfadimetoxina, sulfadoxina, sulfaguanol, sulfaleno, sulfametizol, sulfametoxazol, sulfanilamida, sulfapirazina, sulfapiridina, sulfasalazina, sulfasomizol, sulfatiazol, sulfisoxazol, azufre, tacrolimús, tadalafil, 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, tioribán, tizanidina, tobramicina, tocamida, tolazolina, tolbutamida, tolnaftato, tolterodina, tramadol, tranilcipromina, trazodona, acetónido de triamcinolona, diacetato de triamcinolona, hexacetónido de triamcinolona, triamtereno, triazolam, triclosán, triflupromazina, trimetoprim, trimipramina, tripelenamina, triprolidina, trometamina, ácido trópico, tiramina, ácido undecilénico, urea, ácido urocánico, ursodiol, vardenafilo, venlafaxina, verapamilo, acetato de vitamina E, voriconazol, warfarina, alquitrán de madera, xantina, zafirlukast, zaleplon, piritona de zinc, ziprasidona, zolmitriptán, zolpidem o combinaciones de los mismos.

65 Las realizaciones no están limitadas por el número o tipo de conservantes usados en las cremas descritas en el presente documento. Por ejemplo, los conservantes útiles en las realizaciones pueden incluir, pero no se limitan a, pentilenglicol, ácido etilendiaminatetraacético (EDTA) y sus sales, clorhexidina y su diacetato, diclorhidrato,

derivados de digluconato, 1,1,1-tricloro-2-metil-2-propanol, paraclorometaxilenol, clorhidrato de polihexametilenbiguanida, ácido deshidroacético, diazolidinil urea, alcohol 2,4-diclorobencílico, 4,4-dimetil-1,3-oxazolidina, formaldehído, glutaraldehído, dimetilhidantoína, imidazolidinil urea, 5-cloro-2-metil-4-isotiazolin-3-ona, orto-fenilfenol, alcohol bencílico, ácido benzoico y sus sales, ácido 4-hidroxibenzoico y sus ésteres metílicos, etílicos, propílicos, isopropílicos, isobutílicos (parabenos), metilparabeno, propilparabeno, isopropilparabenos, isobutilparabenos, butilparabenos, etilparabeno, triclosán, 2-fenoxietanol, acetato de fenilo mercuríco, cuaternio-15, salicilato de metilo, ácido salicílico y sus sales, ácido sórbico y sus sales, butilcarbamato de yodopropanilo, sorbato de calcio, piritona de zinc, 5-bromo-S-nitro-1,3-dioxano, 2-bromo-2-nitropropano-1,3-diol, sulfitos, bisulfitos y cloruro de benzalconio, fenoxietanol, 2-fenoxietanol, cloroxilenol, diazolidinil urea, y combinaciones de los mismos. En las realizaciones, la crema puede incluir cualquier conservante, incluyendo, pero sin limitarse a los enumerados anteriormente o una combinación de los mismos. En determinadas realizaciones, la crema puede incluir una combinación de metilparabeno, propilparabeno y 2-fenoxietanol.

Pueden proporcionarse conservantes en cualquier concentración conocida en la técnica. Por ejemplo en algunas realizaciones, la crema puede incluir desde aproximadamente el 0,01% hasta aproximadamente el 3% en peso de un conservante cualquiera, y en otras realizaciones, la crema puede incluir desde aproximadamente el 0,05% hasta aproximadamente el 1,2% en peso de un conservante cualquiera. Por tanto, en cremas que incluyen más de un conservante, cada conservante puede proporcionarse a de aproximadamente el 0,01% a aproximadamente el 3% en peso o desde aproximadamente el 0,05% hasta aproximadamente el 1,2% en peso.

La cremas de diversas realizaciones pueden incluir cualquier agente quelante o combinación de agentes quelantes. Los ejemplos de los agentes quelantes útiles en diversas realizaciones incluyen, pero no se limitan a, alanina, polifosfato de sodio, metafosfato de sodio, ácido cítrico, ácido fosfórico, ácido tartárico, ácido etilendiaminatetraacético (edetato, EDTA) y derivados y sales de los mismos, dihidroxiethylglicina, y mezclas de las mismas. En las realizaciones particulares, el agente quelante puede ser EDTA o edetato disódico, dihidratado.

Los agentes quelantes pueden proporcionarse en cualquier cantidad eficaz. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la crema puede incluir desde aproximadamente el 0,001% hasta aproximadamente el 2% en peso de agente quelante, y en otras realizaciones, la crema puede incluir desde aproximadamente el 0,05% hasta aproximadamente el 1% 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 de carboxivinilo, carboximetilcelulosa, polivinilpirrolidona, hidroxietilcelulosa, metilcelulosa, goma natural tal como gelatina y goma 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 se limita a, carbitol, alcohol laurílico, alcohol miristílico, alcohol cetílico, alcohol isocetílico, alcohol estearílico, alcohol isoestearílico, alcohol hidroxiestearílico, alcohol oleílico, alcohol ricinioléílico, alcohol behenílico, alcohol eurcílico, alcohol 2-octildodecanílico, alcohol cetearílico, alcohol lanolílico, y similares, y en determinadas realizaciones, el modificador de la viscosidad puede ser alcohol oleílico.

El modificador de la viscosidad puede proporcionarse en cualquier cantidad necesaria para crear una crema que se ajusta dentro de la viscosidad descrita anteriormente, y en determinadas realizaciones, la crema puede incluir desde aproximadamente el 0,1% hasta aproximadamente el 30% en peso de modificador de la viscosidad. En algunas realizaciones, la crema puede incluir desde aproximadamente el 0,5% hasta aproximadamente el 20% en peso de modificador de la viscosidad. En algunas realizaciones, la crema puede incluir desde aproximadamente el 0,5% hasta aproximadamente el 10% en peso de modificador de la viscosidad. En algunas realizaciones, la crema puede incluir un modificador de la viscosidad en una cantidad de desde aproximadamente el 2% hasta aproximadamente el 10% en peso.

La crema de determinadas realizaciones puede incluir uno o más antioxidantes. Numerosos antioxidantes se conocen en la técnica, y puede usarse cualquier antioxidante de este tipo para preparar las cremas de oximetazolina descritas en el presente documento. Los 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, D-carnosina, L-carnosina y derivados de los mismos tales como anserina, carotinoides, carotenos tales como α -caroteno, β -caroteno, licopeno, y derivados de los mismos, ácido clorogénico y derivados del mismo, ácido lipoico y derivados del mismo tales como ácido dihidrolipoico, aurotioglicosa, propiltiouracilo y otros tioles tales como tioredoxina, glutatión, cisteína, cistina, cistamina y glicosilo, ésteres N-acetílicos, metílicos, etílicos, propílicos, amílicos, butílicos, laurílicos, palmitoílicos, oleílicos, α -linoléílicos, colesterílicos y glicerílicos y sales de los mismos, tioldipropionato de dilaurilo, tioldipropionato de diestearilo, ácido tioldipropiónico y derivados del mismo tales como ésteres, éteres, péptidos, lípidos, nucleótidos, nucleósidos, y sales, compuestos de sulfoximina tales como sulfoximinas de butionina, sulfoximina de homocisteína, sulfonas de butionina, sulfoximina penta, hexa y heptationina, ácidos grasos insaturados y derivados de los mismos tales como ácido α -linoleico, 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 de tal como palmitato de ascorbilo, ascorbil

fosfato de magnesio, 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 los mismos, benzoato de coniferilo de resina de benzoína, ácido rutínico y derivados de los mismos, α -glicosilrutina, ácido ferúlico, furfuralideno glucitol, carnosina, butilhidroxitolueno, trihidroxibutirofenona, ácido úrico y derivados del mismo, manosa y derivados de la misma, superóxido dismutasa, zinc y derivados del mismo tales como ZnO, ZnSO₄, selenio y derivados del mismo tal como metionina selenio, estilbeno y derivados del mismo tal como óxido de estilbeno, óxido de transestilbeno y similares. En particular, las realizaciones a modo de ejemplo del uno o más antioxidantes pueden incluir vitamina B, ácido nordihidroguaiarético, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), galato de propilo, ácido de eritorbato, eritorbato de sodio, palmitato de ascorbir y estearato de ascorbir, butilhidroxianisol, y ésteres gálicos, y en algunas realizaciones, el uno o más antioxidantes puede incluir BHT.

El uno o más antioxidantes pueden proporcionarse en cualquier cantidad adecuada. Por ejemplo en algunas realizaciones, uno o más antioxidantes pueden estar desde aproximadamente el 0,001% hasta aproximadamente el 3% en peso de la crema, y en otras realizaciones, el uno o más antioxidantes pueden estar desde aproximadamente el 0,01% hasta aproximadamente el 1% en peso de la crema o desde aproximadamente el 0,01% hasta aproximadamente el 0,50% en peso de la crema.

En algunas realizaciones, las cremas de oximetazolina descritas en el presente documento 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 sulfatos de alquilo, sulfatos de alquil éter, sulfonatos de alquilo, sulfonatos de alquilarilo, succinatos de alquilo, sulfosuccinatos de alquilo, N-alcoilsarcosinatos, tauratos de acilo, isetonatos de acilo, fosfatos de alquilo, fosfatos de alquil éter, carboxilatos de alquil éter, α -olefinsulfonatos, y las sales de metales alcalinos y metales alcalinotérreos y sales de amonio y trietanolamina de las mismas. Tales sulfatos de alquil éter, fosfatos de alquil éter y carboxilatos de alquil éter 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. Los ejemplos más específicos incluyen, pero no se limitan a, lauril sulfato de sodio, lauril sulfato de amonio, sulfato de lauril éter de sodio, sulfato de lauril éter de amonio, lauril sarcosinato de sodio, oleil succinato de sodio, lauril sulfosuccinato de amonio, dodecibencenosulfonato de sodio, dodecibencenosulfonato de trietanolamina. En otras realizaciones, el uno o más tensioactivos pueden ser tensioactivos anfotéricos tales como, por ejemplo, alquilbetainas, alquilamidopropilbetainas, alquilsulfobetainas, alquiliglicinatos, alquilcarboxiglicinatos, alquilanfocetatos o α -propionatos, alquilanfodiacetatos o α -dipropionatos, y más específicamente, cocodimetilsulfopropilbetaína, lauril betaína, cocamidopropilbetaína o cocanfopropionato de sodio.

En determinadas 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 de alquilo lineal o ramificada con óxido de etileno y/u óxido de propileno en donde el óxido de alquilenos puede ser desde aproximadamente 6 moles hasta aproximadamente 60 moles por mol de alcohol. En las realizaciones particulares, los tensioactivos no iónicos pueden incluir óxidos de alquilamina, mono y dialquilalcanolamidas, ésteres de ácidos grasos de polietilenglicoles, amidas de ácidos grasos etoxilados, alcoholes de ácidos grasos saturados reaccionados con óxido de etileno, poliglicósidos de alquilo, y ésteres de éter de sorbitano, y en algunas realizaciones, el tensioactivo no iónico puede ser ceteareth-2, ceteareth-3, ceteareth-4, ceteareth-5, ceteareth-6, ceteareth-7, ceteareth-8, ceteareth-9, ceteareth-10, ceteareth-11, ceteareth-12, ceteareth-13, ceteareth-14, ceteareth-15, ceteareth-16, ceteareth-17, ceteareth-18, ceteareth-20, ceteareth-22, ceteareth-23, ceteareth-24, ceteareth-25, ceteareth-27, ceteareth-28, ceteareth-29, ceteareth-30, ceteareth-33, ceteareth-34, ceteareth-40, ceteareth-50, ceteareth-55, ceteareth-60, ceteareth-80, ceteareth-100, y similares o combinaciones de los mismos, o uno o más ceteareth en combinación con un alcohol de ácido graso tal como alcohol estearílico, alcohol oleílico, alcohol linoleílico, alcohol araquidílico, alcohol cetílico, y similares. En determinadas realizaciones, el uno o más tensioactivos pueden ser un ceteareth comercialmente disponible 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 desde aproximadamente el 0,1% hasta aproximadamente el 50% en peso de la crema y en algunas realizaciones, desde aproximadamente el 0,5% hasta aproximadamente el 20% en peso de la crema. En las realizaciones en las que se proporciona más de un tensioactivo en la crema de oximetazolina, cada tensioactivo puede ser desde aproximadamente el 0,5% hasta aproximadamente el 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 desde aproximadamente el 0,5% hasta aproximadamente el 5% en peso de la crema.

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 superficie de la piel o en el estrato córneo. Los emolientes se conocen bien en la técnica y se enumeran, por ejemplo, en el International Cosmetic Ingredient Dictionary, octava edición, 2000. En determinadas realizaciones, el uno o más emolientes pueden ser ésteres grasos, alcoholes grasos, o combinaciones de los mismos que incluyen, pero no se limitan a, adipato de diisopropilo, alcohol oleílico, lanolina, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, triglicéridos caprílicos/cápricos, lactato de cetilo, palmitato de cetilo, aceite de ricino hidrogenado, ésteres glicerílicos,

5 isoestearato de hidroxicetilo, fosfato de hidroxicetilo, isoestearato de isopropilo, isoestearato de isoestearilo, sebacato de diisopropilo, cetil éter de polioxipropileno (5) y poloxietileno (20) (PPG-5-Ceteth-20), isononoato de 2-etilhexilo, estearato de 2-etilhexilo, 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
 10 una combinación de alcoholes grasos. En determinadas realizaciones, el uno o más emolientes pueden ser 1-hexadecanol, lanolina acetilada, behenocil dimeticona, benzoato de alquilo C₁₂₋₁₅, octanoato de cetearilo, cocoglicéridos, dimeticona copoliol de dicaprilato/dicaprato, dimeticonol, adipato de dioctilo, estearato de glicerilo, alcohol isocetílico, isohexadecano, isopentilciclohexanona, palmitato de isopropilo, lactato de laurilo, aceite mineral, copolímero de metoxi peg-22/dodecilo glicol, lactato de miristilo, neopentanoato de octildodecilo, cocoato de octilo,
 15 palmitato de octilo, estearato de octilo, neopentanoato de octildodecilo, poligliceril-4 isoesterato, estearato de polioxilo 40, polioximetilen urea, sorbato de potasio, propilenglicol, acetato de propilenglicol isoceth-3 y acetato de miristil éter de propilenglicol.

El emoliente puede proporcionarse en cualquier cantidad adecuada. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el uno o
 15 más emolientes pueden ser desde aproximadamente el 1% hasta aproximadamente el 50% en peso de la crema, y en otras realizaciones, el emoliente puede ser desde aproximadamente el 2% hasta aproximadamente el 7% en peso de la crema de oximetazolina. Tal como se indicó anteriormente, el emoliente también puede proporcionarse en una cantidad suficiente para proporcionar una razón de emulsionante con respecto a emoliente de desde
 20 aproximadamente 0,002:1 hasta aproximadamente 50:1. En algunas realizaciones, la razón de emulsionante con respecto a emoliente es desde aproximadamente 0,1:1 hasta aproximadamente 1,8:1, desde aproximadamente 0,2:1 hasta aproximadamente 1,8:1, desde aproximadamente 0,3:1 hasta aproximadamente 1,8:1, desde aproximadamente 0,4:1 hasta aproximadamente 1,8:1, desde aproximadamente 0,5:1 hasta aproximadamente 1,8:1, desde aproximadamente 0,7:1 hasta aproximadamente 1,8:1, aproximadamente 0,3:1 hasta aproximadamente 1,5:1,
 25 aproximadamente 0,3:1 hasta aproximadamente 1,285:1, de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 1:1, aproximadamente 0,4:1 hasta aproximadamente 1,5:1, aproximadamente 0,4:1 hasta aproximadamente 1,285:1, aproximadamente 0,4:1 hasta aproximadamente 1:1, aproximadamente 0,7:1 hasta aproximadamente 1,8:1, aproximadamente 0,7:1 hasta aproximadamente 1,5:1, aproximadamente 0,7:1 hasta aproximadamente 1,285:1, aproximadamente 0,7:1 hasta aproximadamente 1:1, aproximadamente 0,73:1 hasta aproximadamente 1,8:1, aproximadamente 0,73:1 hasta aproximadamente 1,5:1, aproximadamente 0,73:1 hasta aproximadamente 1,285:1,
 30 aproximadamente 0,73:1 hasta aproximadamente 1:1, aproximadamente 0,87:1 hasta aproximadamente 1,5:1, aproximadamente 0,87:1 hasta aproximadamente 1,285:1, aproximadamente 0,87:1 hasta aproximadamente 1:1, aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 1,285:1, aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 1,25:1, aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 1,2:1, aproximadamente 1:1, aproximadamente 0,87:1, aproximadamente 0,73:1, o aproximadamente 0,7:1, o combinaciones de los mismos. En tales realizaciones, el porcentaje en peso de emoliente en la crema se situará dentro de estos intervalos. En algunas realizaciones, el emulsionante puede comprender TEFOSE™ 63, alcohol cetoestearílico, cetoestearil éter de macrogol (6), cetoestearil éter de macrogol (25) o combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, la crema puede comprender un emulsionante de polietilenglicol(es) de bajo peso molecular o su(s) ésteres (por ejemplo estearato de PEG-32, estearato de PEG-6). En algunas realizaciones, la razón de TEFOSE™ 63 con respecto a alcohol
 40 cetoestearílico es desde aproximadamente 0,7:1 hasta aproximadamente 1,8:1, aproximadamente 0,7:1 hasta aproximadamente 1,5:1, aproximadamente 0,7:1 hasta aproximadamente 1,285:1, de aproximadamente 0,7 a aproximadamente 1:1, aproximadamente 0,73:1 hasta aproximadamente 1,8:1, aproximadamente 0,73:1 hasta aproximadamente 1,5:1, aproximadamente 0,73:1 hasta aproximadamente 1,285:1, aproximadamente 0,73:1 hasta aproximadamente 1:1, aproximadamente 0,87:1 hasta aproximadamente 1,5:1, aproximadamente 0,87:1 hasta
 45 aproximadamente 1,285:1, aproximadamente 0,87:1 hasta aproximadamente 1:1, aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 1,285:1, aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 1,25:1, aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 1,2:1, aproximadamente 1:1, aproximadamente 0,87:1, aproximadamente 0,73:1, o aproximadamente 0,7:1 o combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el emoliente puede comprender triglicéridos de cadena media, adipato de diisopropilo, alcohol oleílico, lanolina o combinaciones de los mismos.

50 Sin desear limitarse a la teoría, desde el punto de vista de estabilidad de la emulsión, si un éster no se emulsiona adecuadamente, la emulsión mostrará "formación de crema": separación de la fase no polar en la parte superior de la crema y capa acuosa por debajo. Se cree que las realizaciones descritas en el presente documento no contienen una fase oleosa "verdadera" y los triglicéridos de cadena media, adipato de diisopropilo y alcohol oleílico no son aceites "verdaderos", formando por tanto una emulsión de fase menos oleosa. Esto hace que la formulación de crema de las realizaciones en el presente documento sea extremadamente difícil de emulsionar y puede explicar por
 55 qué hay tantos emulsionantes variados.

En determinadas realizaciones, la crema de oximetazolina puede incluir uno o más agentes opacificantes. Los
 60 agentes opacificantes proporcionan color o blancura a una composición que de otro modo sería transparente o tendría un color indeseable. En algunas realizaciones, componentes tales como, por ejemplo, emolientes, tensioactivos y/o emulsionantes pueden proporcionar suficiente opacidad. En otras realizaciones, uno o más agentes opacificantes adicionales pueden proporcionarse a la crema. Los agentes opacificantes se conocen bien en la técnica e incluyen, pero no se limitan a, alcoholes grasos superiores tales como alcohol cetílico, alcohol estearílico, alcohol cetoestearílico, alcoholes araquidílicos y behenílicos, ésteres sólidos tales como palmitato de cetilo, laurato de glicerilo, estearamida MEA-estearato, alcanolamidas y amidas grasas de alto peso molecular y diversos
 65

derivados de ácidos grasos tales como ésteres de polietilenglicol y propilenglicol. En otras realizaciones, los agentes opacificantes pueden incluir materiales inorgánicos tales como, por ejemplo, silicato de magnesio y aluminio, óxido de zinc, dióxido de titanio u otros agentes de protección solar.

5 En realizaciones en las que se usa un agente opacificante, el agente opacificante puede proporcionarse en cualquier cantidad necesaria para proporcionar la opacidad deseada. En tales realizaciones, el agente opacificante puede ser generalmente desde aproximadamente el 0,01% hasta aproximadamente el 20% en peso de la crema, y en algunas realizaciones, el agente opacificante puede ser desde aproximadamente el 0,01% hasta aproximadamente el 5% o de aproximadamente el 0,02% a aproximadamente el 2% en peso de la crema.

10 En algunas realizaciones, la crema de oximetazolina puede incluir uno o más acondicionadores de la piel. Los acondicionadores de la piel son componentes que pueden mejorar generalmente la retención de humedad en la piel, retardar la evaporación de agua de la piel y provocar plastificación/suavización de la piel. Los acondicionadores de la piel comunes incluyen, por ejemplo, aceite mineral, petrolato, alcoholes alifáticos, lanolina y sus derivados, ácidos grasos, ácidos grasos de glicol, azúcares, glicerina, propilenglicol, sorbitoles y polietilenglicoles, vitaminas y derivados herbarios. Pueden encontrarse acondicionadores de la piel adicionales en CTFA Cosmetic Ingredient Handbook, 1ª ed., 1988. En algunas realizaciones, el uno o más acondicionadores de la piel pueden incluir, pero no se limitan a, humectantes, tales como fructosa, glucosa, glicerina, propilenglicol, glycereth-26, manitol y urea, ácido carboxílico de pirrolidona, lecitina hidrolizada, coco-betaina, clorhidrato de cisteína, glutamina, polioxipropileno (15) polioxietileno (PPG-15), gluconato de sodio, aspartato de potasio, oleil betaina, clorhidrato de tiamina, laureth sulfato de sodio, hialuronato de sodio, proteínas hidrolizadas, queratina hidrolizada, aminoácidos, óxidos de amina, derivados solubles en agua de vitaminas A, E y D, siliconas amino funcionales, glicerina etoxilada, α -hidroxiácidos y sales de los mismos, derivados de aceites grasos solubles en agua, tales como lanolina hidrogenada de PEG-24, aceite de almendras, aceite de pepita de uva y aceite de ricino; otros numerosos acondicionadores de la piel solubles en agua enumerados, y mezclas de los mismos. En determinadas realizaciones, los acondicionadores de la piel pueden incluir lanolina o derivados de lanolina, triglicérido cáprico/caprílico, adipato de diisopropilo, y combinaciones de los mismos.

30 Pueden proporcionarse acondicionadores de la piel a las cremas de diversas realizaciones en cualquier cantidad conocida en la técnica, y la cantidad de acondicionador de la piel proporcionado puede variar según el tipo de afección cutánea o combinación de acondicionadores de la piel usada. En general, las cremas de las realizaciones pueden incluir un acondicionador en una cantidad desde aproximadamente el 1% hasta aproximadamente el 50% en peso de la crema o desde aproximadamente el 1% hasta aproximadamente el 25% en peso de la crema.

35 Las cremas de oximetazolina de diversas realizaciones pueden ser de pH neutro a ligeramente ácido para permitir una aplicación cómoda a la piel del sujeto, particularmente a la luz de la afección o estado patológico padecido por el sujeto. Por ejemplo, en diversas realizaciones, el pH de las cremas puede ser desde aproximadamente 2,5 hasta aproximadamente 7,0, desde aproximadamente 4,0 hasta aproximadamente 7,0, o desde aproximadamente 4,0 hasta 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 las realizaciones particulares, el pH de las cremas puede ser de aproximadamente 4,5 a temperatura ambiente. Cualquier componente o combinación de componentes conocida y útil en la técnica puede usarse para lograr un pH apropiado tal como, por ejemplo, reguladores del pH incluyendo, pero sin limitarse a, ácido láctico, ácido cítrico, citrato de sodio, ácido glicólico, ácido succínico, ácido fosfórico, monofosfato de sodio, difosfato de sodio, ácido oxálico, ácido dl-málico, carbonato de calcio, hidróxido de sodio y carbonato de sodio, hidrogenocarbonato de sodio y hidrogenocarbonato de amonio. En diversas realizaciones, la capacidad de tampón total puede ser de desde aproximadamente 0 mM hasta aproximadamente 600 mM; desde aproximadamente 0 mM hasta aproximadamente 600 mM; desde aproximadamente 5 mM hasta aproximadamente 600 mM; desde aproximadamente 5 mM hasta aproximadamente 400 mM; desde aproximadamente 5 mM hasta aproximadamente 300 mM; desde aproximadamente 5 mM hasta aproximadamente 200 mM; desde aproximadamente 200 mM hasta 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.

55 Los métodos para preparar composiciones farmacéuticas tal como se describió anteriormente incluyen, por ejemplo, mezclado convencional, y similares. Por ejemplo, puede combinarse oximetazolina con cualquier combinación de componentes descrita anteriormente en agua purificada usando mezclado convencional, y después de que se haya formado una emulsión estable, el pH y la viscosidad pueden ajustarse usando métodos conocidos para lograr una crema que tiene un pH apropiado. En otros métodos, diversas combinaciones de componentes pueden combinarse en agua purificada mediante mezclado convencional y entonces puede añadirse oximetazolina a la mezcla. El pH, la viscosidad, la opacidad y/o la densidad pueden ajustarse para lograr una crema que es cosméticamente aceptable.

65 Un método a modo de ejemplo de elaborar la formulación de crema comprende elaborar una primera disolución que comprende 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 vuelve homogénea, añadir otros conservantes, tales como 2-fenoxietanol, a la mezcla; elaborar una segunda disolución que comprende las etapas de calentar agua purificada, y un agente quelante, tal como edetato de disodio (EDTA); elaborar una fase

oleosa que comprende añadir emulsionantes, 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 disolución para crear una fase acuosa; añadir la primera disolución a la fase acuosa para elaborar una disolución de fase acuosa; y añadir la disolución de fase acuosa a la fase oleosa para elaborar una crema.

La formulación de crema puede producirse mediante un procedimiento de “un recipiente”. En el procedimiento de un recipiente, el lote puede fabricarse en un vaso, hervidor o envase que puede calentarse por medio de un vapor o un fluido calentado. En primer lugar, puede elaborarse una fase oleosa que comprende añadir emulsionantes, 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, luego por separado en un pequeño envase prepara una mezcla secundaria disolviendo conservantes, tales como metilparabeno y propilparabeno, en un disolvente, tal como polietilenglicol 300, mezclar con un agitador magnético hasta que la mezcla se vuelve homogénea, añadir otros conservantes, tales como 2-fenoxietanol, a la mezcla; y un agente quelante, tal como edetato de sodio (EDTA) y añadir esta disolución a la fase oleosa, mezclar y calentar esta disolución hasta alta temperatura y luego añadir lentamente el agua purificada, se añade el agua a una velocidad que la temperatura en el recipiente se mantiene a por encima de aproximadamente 70°C; una vez que todo el agua se ha añadido y se ha elaborado la crema, disolver oximetazolina en la crema.

En general, las cremas de oximetazolina descritas en el presente documento pueden administrarse por vía tópica a la piel, y en algunas realizaciones, las cremas de oximetazolina pueden aplicarse a porciones de la piel que muestran o pueden ser propensas a pápulas, pústulas, otras lesiones inflamatorias, fimas (engrosamiento de la piel) o eritema asociado con rosácea, púrpura, telangiectasias, queratosis pilaris, lupus miliaris disseminatus faciei o similares. En otras realizaciones, la crema de oximetazolina puede aplicarse sobre toda una zona de piel incluyendo aquellas zonas que actualmente no muestran o no son propensas a pápulas, pústulas, otras lesiones inflamatorias, fimas (engrosamiento de la piel) o eritema asociado con rosácea, púrpura, telangiectasias, queratosis pilaris, lupus miliaris disseminatus faciei o similar.

En diversas realizaciones, las composiciones farmacéuticas pueden aplicarse para proporcionar una cantidad eficaz de oximetazolina al sujeto, y en determinadas realizaciones, las composiciones farmacéuticas pueden proporcionarse en una cantidad eficaz a una zona de piel que presenta o es propensa a los síntomas de la rosácea, telangiectasias, engrosamiento de la piel, pústulas, pápulas, otros eritemas cutáneos, púrpura, queratosis pilaris, lupus miliaris disseminatus faciei o similares. En algunas realizaciones, una cantidad eficaz puede aplicarse a la piel del sujeto que necesita tratamiento como resultado de una sola aplicación de la crema de oximetazolina. En otras realizaciones, la crema de oximetazolina puede reaplicarse durante el transcurso de, por ejemplo, un día, una semana, un mes, varios meses o varios años, o hasta que se resuelve la afección. Por ejemplo, en una realización a modo de ejemplo, un método terapéutico puede incluir aplicar las cremas de oximetazolina descritas en el presente documento a una zona de piel que muestra o es propensa a síntomas de la rosácea, engrosamiento de la piel, telangiectasias, pústulas, pápulas, otros eritemas cutáneos, púrpura, queratosis pilaris, lupus miliaris disseminatus faciei o similares una vez al día siempre que persistan los síntomas. En otras realizaciones, la crema de oximetazolina puede aplicarse como terapia de mantenimiento, en la que la crema se aplica continuamente según sea necesario o se aplica de manera programada a lo largo del tiempo mientras el sujeto necesite de tal tratamiento. En las 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 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, siempre que los síntomas persistan. En otras realizaciones a modo de ejemplo, un método terapéutico puede incluir aplicar las cremas de oximetazolina 2 o más veces, por ejemplo, cada 6 horas o cada 12 horas, al día siempre que los síntomas persistan. En tales realizaciones, la aplicación de las cremas de oximetazolina puede llevarse a cabo hasta que los síntomas de la rosácea, engrosamiento de la piel, telangiectasias, pústulas, pápulas, otros eritemas cutáneos, púrpura, queratosis pilaris, lupus miliaris disseminatus faciei o similares se han reducido o eliminado sustancialmente, y en algunas realizaciones, la cantidad de crema de oximetazolina aplicada o la frecuencia de aplicación pueden modificarse durante el transcurso del tratamiento basándose en la reacción del sujeto a la composición farmacéutica y las recomendaciones del médico. Por ejemplo, después de observarse reducción o eliminación de los síntomas, la cantidad de crema de oximetazolina aplicada o la frecuencia de las aplicaciones pueden modificarse para mantener un efecto terapéutico.

Las cremas de diversas realizaciones pueden aplicarse mediante cualquier método. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la crema de oximetazolina puede aplicarla el sujeto con la mano u otra persona, tal como un médico. En otras realizaciones, la crema de oximetazolina puede envasarse con un aplicador tal como una varilla, trozo de tela o almohadilla aplicadora, y en todavía otras realizaciones, las dosis medidas de la crema de oximetazolina pueden envasarse para su aplicación a mano. Sin desear limitarse a la teoría, proporcionar la crema de oximetazolina con un aplicador previamente envasado o en dosis medidas puede proporcionar una dosis más controlada. En general, el sujeto y/o médico garantizarán que la crema de oximetazolina se aplica uniformemente

sobre la zona de piel que va a tratarse.

Ejemplos

- 5 Aunque la presente invención se ha descrito en considerable detalle con referencia a determinadas realizaciones preferidas de la misma, son posibles otras versiones. Los diversos aspectos de la presente invención se ilustrarán con referencia a los siguientes ejemplos no limitativos.

Ejemplo 1 (referencia)

10 La cantidad por lote (kg) para cada componente de la crema de oximetazolina preparada tal como se describe a continuación se proporciona con su concentración en peso de la crema total en la tabla 1. La tabla 2 ilustra una función y cantidad por lote (kg) para cada componente de la crema preparada tal como se describe a continuación con cada concentración de componente en peso de la crema total en la que se sustituye Tefose™ 63 con una
15 mezcla de estearato de PEG-6, estearato de glicol y estearato de PEG-32.

Disolución 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 mezclando con un agitador magnético hasta que la mezcla se volvió homogénea. Una vez que se disolvieron los parabenos, se añadieron 176,0 g de fenoxietanol Farm. Eur. a la
20 mezcla.

Disolución 2: en un vaso de precipitados de acero inoxidable de 36 l de capacidad separado, se calentaron 11305 g purificados con calor de agua purificada hasta de 75°C a 78°C usando una placa de calefacción, y se añadieron 2,2 g de edetato de disodio (EDTA), USP, 44,0 g de ácido cítrico anhidro, USP y 66,0 g de citrato de sodio deshidratado, USP al agua calentada usando una velocidad de mezclado baja (450 rpm) mientras que se mantiene la temperatura de la disolución a de 75°C a 78°C.
25

Fase oleosa: en un recipiente de reacción, preferiblemente un recipiente de reacción equipado con una hélice, de tipo ancla, se añadieron 11,0 g de hidroxitolueno butilado, NF, 1760 g de Tefose™ 63 (estearato de PEG y de glicol y de PEG-32), 1760 g de alcohol cetosteárico, NF, 1540 g de triglicéridos de cadena media, NF (triglicéridos caprílicos-cápricos), 1540 g de adipato de diisopropilo, 1540 g de alcohol oleílico, NF, 440 g de lanolina, USP, 440 g de cetosteárico éter de macrogol (6) (Cremophor A-6), Farm. Eur., y 440 g de cetosteárico éter de macrogol (25) (Cremophor A-25), Farm. Eur., y se calentó la mezcla hasta de 73°C a 75°C mientras se mezclaba a una velocidad de mezclado baja (50 rpm).
30
35

Mientras se fundía la fase oleosa, se disolvió clorhidrato de oximetazolina, USP en la disolución 2 para crear la fase acuosa, y se sustituyó el agua evaporada añadiendo 10,9 g de agua purificada al vaso de precipitados de acero inoxidable. Luego se añadió la disolución 1 a la fase acuosa mientras que se mantenía la temperatura a de 75°C a 78°C mezclando a baja velocidad (250 rpm). Luego se añadió la disolución de fase acuosa resultante a una
40 velocidad moderada a la fase oleosa en el recipiente de reacción, preferiblemente un recipiente de reacción equipado con una hélice, de tipo ancla, mezclando a baja velocidad (50 rpm), y se continuó la agitación hasta que la temperatura en el reactor fue de 40°C. Luego se bajó la velocidad de mezclado hasta 30 rpm, y se redujo la temperatura hasta 35°C. Cuando se alcanzaron 35°C, se bajó de nuevo la velocidad de mezclado hasta 20 rpm. Se descargó manualmente la crema blanca resultante del reactor y se almacenó en dos vasos de precipitados de acero
45 inoxidable de 12 l.

TABLA 1		
COMPOSICIÓN DEL ENSAYO 36 DE CREMA DE OXIMETAZOLINA		
Componente	% P/P	Cantidad por lote (g)
Clorhidrato de oximetazolina, USP	0,01	2,2
2-Fenoxietanol, Farm. Eur.	0,80	176
Metilparabeno, NF	0,20	44
Propilparabeno, NF	0,05	11
Edetato de disodio, dihidratado, USP	0,01	2,2
Hidroxitolueno butilado, NF	0,05	11
Polietilenglicol 300, NF	4,0	880

ES 2 742 273 T3

Tefose 63	8,0	1760
Alcohol cetoestearílico, NF	8,0	1760
Triglicéridos de cadena media, NF (triglicéridos caprílicos-cápricos)	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)	QS	QS
Ácido cítrico anhidro, USP	0,20	44
Citrato de sodio dihidratado, USP	0,30	66

TABLA 2		
COMPOSICIÓN DEL ENSAYO 36 DE CREMA DE OXIMETAZOLINA		
% P/P	Componentes	Función
QS	Clorhidrato de oximetazolina, USP	Activo
0,80	Fenoxietanol, Farm. Eur.	Conservante antimicrobiano
0,20	Metilparabeno, NF	Conservante antimicrobiano
0,05	Propilparabeno, NF	Conservante antimicrobiano
0,01	Edetato de disodio, USP	Agente quelante
0,05	Hidroxitolueno butilado, NF	Antioxidante
4,00	Polietilenglicol 300, NF	Humectante
5,00	Estearato de PEG-6	Emulsionante
1,50	Estearato de glicol	Emulsionante
1,50	Estearato de PEG-32	Emulsionante
8,00	Alcohol cetoestearílico, NF	Emoliente, agente endurecedor y estabilizador de emulsión
7,00	Triglicéridos de cadena media, NF (triglicéridos caprílicos-cápricos)	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	Cetoestearil éter de macrogol (6) (Cremophor A-6), Farm. Eur.	Emulsionante aceite en agua no iónico, potenciador de consistencia
2,00	Cetoestearil éter de macrogol (25) (Cremophor A-25), Farm. Eur.	Emulsionante aceite en agua no iónico, potenciador de consistencia
51,38	Agua purificada, USP	Vehículo
0,20	Ácido cítrico anhidro, USP	Agente de tamponamiento
0,30	Citrato de sodio dihidratado, USP	Agente de tamponamiento
100,00		

Ejemplo 2 (referencia)

Se prepararon cremas de oximetazolina que tenían una variedad de formulaciones tal como se describe en el ejemplo 1 para obtener una crema que era cosméticamente aceptable y tenía suficiente consistencia para soportar una exposición prolongada a 40°C sin perder su integridad física. El ensayo 1 fue una formulación base sin ningún API. El ensayo 2 incluyó API al 0,1% para determinar el impacto que el API tendrá sobre la formulación base. La consistencia (valor de viscosidad) reveló que hubo impacto físico inmediato del principio activo al 0,1% de concentración sobre la integridad física de la crema base en comparación con la base simple en el ensayo 1. Los ensayos 3, 5 y 6 fueron formulaciones preparadas durante el trabajo de desarrollo. Los ensayos 7-11 fueron formulaciones preparadas para el primer estudio de estabilidad. Los ensayos 12-13 fueron formulaciones que contenían concentraciones superiores de oximetazolina (el 2% y el 1%, respectivamente). Los ensayos 15-18 fueron formulaciones hechas para estudios de toxicología. Los lotes A y B fueron los mismos y se combinaron para hacer un lote más grande para los estudios de toxicología. El ensayo 19 fue una formulación sin conservantes para el desarrollo del método analítico. Los ensayos 20-34 fueron la primera tanda de formulaciones de optimización. Los ensayos 35-37 se tamponaron a pH 4,5 e incluyeron un alto contenido de alcohol cetosteárico y Tefose™ 63. Los ensayos 38-41 optimizaron adicionalmente la formulación del ensayo 36 con API al 0,5%, al 1%, al 2% y un placebo. Los ensayos 42-43 optimizaron la formulación del ensayo 36 con API al 0,01% y al 0,15% y se usaron en los estudios de flujo de permeación. El ensayo 45 fue un gran lote de modificación por ingeniería de la formulación del ensayo 36. Los ensayos 46-48 y 51 se hicieron para el desarrollo del método analítico. Los ensayos 49-50 se hicieron para estudios de toxicología y contenían API al 0,05% y al 0%, respectivamente.

	Ensayo 1	Ensayo 2	Ensayo 3	Ensayo 4	Ensayo 5	Ensayo 6	Ensayo 7	Ensayo 7A
HCl de oximetazolina	0,000	0,100	0,025	N/A	0,100	0,050	0,150	0,025
Fenoxietanol	0,800	0,800	0,800	N/A	0,800	0,800	0,800	0,800
Metilparabeno	0,200	0,200	0,200	N/A	0,200	0,200	0,200	0,200
Propilparabeno	0,050	0,050	0,050	N/A	0,050	0,050	0,050	0,050
Edetato de disodio	0,010	0,010	0,010	N/A	0,010	0,010	0,010	0,010
Hidroxitolueno butilado	0,050	0,050	0,050	N/A	0,050	0,050	0,050	0,050
Polietilenglicol 300	4,000	4,000	4,000	N/A	4,000	4,000	4,000	4,000
Tefose 63	7,500	7,500	8,000	N/A	8,000	8,000	8,000	8,000

ES 2 742 273 T3

Alcohol cetosteárico	4,000	4,000	5,000	N/A	5,000	5,000	5,000	5,000
Triglicéridos de cadena media	7,000	7,000	7,000	N/A	7,000	7,000	7,000	7,000
Adipato de diisopropilo	7,000	7,000	7,000	N/A	7,000	7,000	7,000	7,000
Alcohol oleílico	7,000	7,000	7,000	N/A	7,000	7,000	7,000	7,000
Lanolina	2,000	2,000	2,000	N/A	2,000	2,000	2,000	2,000
Cetoestearil éter de macrogol (6)	2,000	2,000	2,000	N/A	2,000	2,000	2,000	2,000
Cetoestearil éter de macrogol (25)	2,000	2,000	2,000	N/A	2,000	2,000	2,000	2,000
Ácido cítrico anhidro	0,000	0,000	0,000	N/A	0,000	0,000	0,000	0,000
Citrato de sodio dihidratado	0,000	0,000	0,000	N/A	0,000	0,000	0,000	0,000
Hidroxietilcelulosa	0,000	0,000	0,000	N/A	0,000	0,000	0,000	0,000
Lipoide S-75	0,000	0,000	0,000	N/A	0,000	0,000	0,000	0,000
Trizma	0,000	0,000	0,000	N/A	0,000	0,000	0,000	0,000
Agua purificada	56,390	56,290	54,865	N/A	54,790	54,840	54,740	54,865

TABLA 4								
PREPARACIÓN DE CREMA DE OXIMETAZOLINA: ENSAYOS 8-15A (% P/P)								
	Ensayo 8	Ensayo 9	Ensayo 10	Ensayo 11	Ensayo 12	Ensayo 13	Ensayo 14	Ensayo 15A
HCl de oximetazolina	0,100	0,050	0,150	0,010	2,000	1,000	N/A	2,000
Fenoxietanol	0,800	0,800	0,800	0,800	0,800	0,800	N/A	0,800
Metilparabeno	0,200	0,200	0,200	0,200	0,200	0,200	N/A	0,200
Propilparabeno	0,050	0,050	0,050	0,050	0,050	0,050	N/A	0,050
Edetato de disodio	0,010	0,010	0,010	0,010	0,010	0,010	N/A	0,010
Hidroxitolueno butilado	0,050	0,050	0,050	0,050	0,050	0,050	N/A	0,050
Polietilenglicol 300	4,000	4,000	4,000	4,000	4,000	4,000	N/A	4,000
Tefose 63	8,000	8,000	8,000	8,000	8,000	8,000	N/A	8,000
Alcohol cetosteárico	5,000	5,000	5,000	5,000	5,000	5,000	N/A	5,000
Triglicéridos de cadena media	7,000	7,000	7,000	7,000	7,000	7,000	N/A	7,000
Adipato de diisopropilo	7,000	7,000	7,000	7,000	7,000	7,000	N/A	7,000
Alcohol oleílico	7,000	7,000	7,000	7,000	7,000	7,000	N/A	7,000
Lanolina	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000	N/A	2,000
Cetoestearil éter de macrogol (6)	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000	N/A	2,000
Cetoestearil éter de macrogol (25)	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000	N/A	2,000

ES 2 742 273 T3

Ácido cítrico anhidro	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	N/A	0,000
Citrato de sodio dihidratado	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	N/A	0,000
Hidroxietilcelulosa	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	N/A	0,000
Lipoide S-75	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	N/A	0,000
Trizma	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	N/A	0,000
Agua purificada	54,790	54,840	54,740	54,880	52,890	53,890	N/A	52,890

TABLA 5								
PREPARACIÓN DE CREMA DE OXIMETAZOLINA: ENSAYOS 15B-19 (% P/P)								
	Ensayo 15B	Ensayo 16A	Ensayo 16B	Ensayo 17A	Ensayo 17B	Ensayo 18A	Ensayo 18B	Ensayo 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 de disodio	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 cetostearílico	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
Lanolina	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000
Cetostearil éter de macrogol (6)	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000
Cetostearil éter 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 de sodio 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
Lipoide 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: ENSAYOS 20-27 (% P/P)								

ES 2 742 273 T3

	Ensayo 20	Ensayo 21	Ensayo 22	Ensayo 23	Ensayo 24	Ensayo 25	Ensayo 26	Ensayo 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 de disodio	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 cetoestearílico	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
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
Cetoestearil éter de macrogol (6)	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000
Cetoestearil éter 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 de sodio 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
Lipoide 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: ENSAYOS 28-35 (% P/P)								
	Ensayo 28	Ensayo 29	Ensayo 30	Ensayo 31	Ensayo 32	Ensayo 33	Ensayo 34	Ensayo 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 de disodio	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	4,000	4,000	4,000	4,000	4,000	4,000	4,000	4,000

ES 2 742 273 T3

300								
Tefose 63	8,000	8,000	8,000	8,000	8,000	8,000	8,000	10,000
Alcohol cetoestearílico	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 oleílico	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
Cetoestearil éter de macrogol (6)	2,000	2,000	2,000	2,000	1,000	2,000	2,000	2,000
Cetoestearil éter 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 de sodio 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
Lipoide 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: ENSAYOS 36-40A (% P/P)								
	Ensayo 36	Ensayo 37	Ensayo 38	Ensayo 38A	Ensayo 39	Ensayo 39A	Ensayo 40	Ensayo 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 de disodio	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	9,000	8,000	8,000	8,000	8,000	8,000	8,000
Alcohol cetoestearílico	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 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
Cetoestearil éter de macrogol (6)	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000

Cetoestearil éter 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 de sodio 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
Lipoide 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: ENSAYOS 41-47 (% P/P)								
	Ensayo 41	Ensayo 41A	Ensayo 42	Ensayo 43	Ensayo 44	Ensayo 45	Ensayo 46	Ensayo 47
HCl de oximetazolina	2,000	2,000	0,010	0,150	N/A	0,000	0,500	0,250
Fenoxietanol	0,800	0,800	0,800	0,800	N/A	0,800	0,800	0,800
Metilparabeno	0,200	0,200	0,200	0,200	N/A	0,200	0,200	0,200
Propilparabeno	0,050	0,050	0,050	0,050	N/A	0,050	0,050	0,050
Edetato de disodio	0,010	0,010	0,010	0,010	N/A	0,010	0,010	0,010
Hidroxitolueno butilado	0,050	0,050	0,050	0,050	N/A	0,050	0,050	0,050
Polietilenglicol 300	4,000	4,000	4,000	4,000	N/A	4,000	4,000	4,000
Tefose 63	8,000	8,000	8,000	8,000	N/A	8,000	8,000	8,000
Alcohol cetosteárico	8,000	8,000	8,000	8,000	N/A	8,000	8,000	8,000
Triglicéridos de cadena media	7,000	7,000	7,000	7,000	N/A	7,000	7,000	7,000
Adipato de diisopropilo	7,000	7,000	7,000	7,000	N/A	7,000	7,000	7,000
Alcohol oleílico	7,000	7,000	7,000	7,000	N/A	7,000	7,000	7,000
Lanolina	2,000	2,000	2,000	2,000	N/A	2,000	2,000	2,000
Cetoestearil éter de macrogol (6)	2,000	2,000	2,000	2,000	N/A	2,000	2,000	2,000
Cetoestearil éter de macrogol (25)	2,000	2,000	2,000	2,000	N/A	2,000	2,000	2,000
Ácido cítrico anhidro	0,200	0,200	0,200	0,200	N/A	0,200	0,200	0,200
Citrato de sodio dihidratado	0,300	0,300	0,300	0,300	N/A	0,300	0,300	0,300
Hidroxietilcelulosa	0,000	0,000	0,000	0,000	N/A	0,000	0,000	0,000
Lipoide S-75	0,000	0,000	0,000	0,000	N/A	0,000	0,000	0,000
Trizma	0,000	0,000	0,000	0,000	N/A	0,000	0,000	0,000
Agua purificada	49,390	49,390	51,380	51,240	N/A	51,390	50,890	51,140

TABLA 10				
PREPARACIÓN DE CREMA DE OXIMETAZOLINA: ENSAYOS 48-51 (% P/P)				
	Ensayo 48	Ensayo 49	Ensayo 50	Ensayo 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
Propilparabeno	0,050	0,050	0,050	0,050
Edetato de disodio	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 cetosteárico	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
Cetoestearil éter de macrogol (6)	2,000	2,000	2,000	2,000
Cetoestearil éter de macrogol (25)	2,000	2,000	2,000	2,000
Ácido cítrico anhidro	0,200	0,200	0,200	0,000
Citrato de sodio dihidratado	0,300	0,300	0,300	0,000
Hidroxietilcelulosa	0,000	0,000	0,000	0,000
Lipoide 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, al 0,05%, al 0,10% y al 0,15%. Se envasaron las cremas en dos configuraciones de envasado; tubos de polietileno de 30 g y tubos de Glamate de 30 g. Se prepararon aproximadamente 120 tubos de cada concentración de crema. Se colocaron las cremas en estabilidad 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. Se almacenaron también algunas muestras en la condición intermedia, 30°C/75% de HR. Los resultados de este estudio de estabilidad pueden encontrarse en las tablas 11-13. El pH del producto presentó una tendencia a disminuir a lo largo del tiempo. Esta tendencia pareció ser más pronunciada en las muestras almacenadas a 40°C/75% de HR. El aspecto observado del producto a 40°C/75% de HR indicó que hubo una parte de la crema que se fundió hasta el punto de volverse líquida. Ambas cuestiones representaron una preocupación para la estabilidad a largo plazo de la formulación de crema. Se observa desde el punto de vista de la estabilidad química del fármaco, que no hubo una caída apreciable en la potencia y que hubo una presencia muy baja de impurezas en las muestras sometidas a prueba.

15

ES 2 742 273 T3

TABLA 11					
RESULTADOS DEL ESTUDIO DE ESTABILIDAD - PRODUCTO ALMACENADO EN TUBOS DE POLIETILENO					
Cremas de HCl de oximetazolina al 0,01%					
Parámetros	Inicial a temperatura ambiente	40°C/75% de HR, 2 semanas	40°C/75% de HR, 1 mes	25°C/60% de HR, 1 mes	30°C/65% de HR, 1 mes
Ensayo (% de 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 al 0,05%					
Parámetros	Inicial a temperatura ambiente	40°C/75% de HR, 2 semanas	40°C/75% de HR, 1 mes	25°C/60% de HR, 1 mes	30°C/65% de HR, 1 mes
Ensayo (% de 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 al 0,10%,					
Parámetros	Inicial a temperatura ambiente	40°C/75% de HR, 2 semanas	40°C/75% de HR, 1 mes	25°C/60% de HR, 1 mes	30°C/65% de HR, 1 mes
Ensayo (% de 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 al 0,15%					
Parámetros	Inicial a temperatura ambiente	40°C/75% de HR, 2 semanas	40°C/75% de HR, 1 mes	25°C/60% de HR, 1 mes	30°C/65% de HR, 1 mes
Ensayo (% de LC)	100,9	99,2	102,1	99,8	100,1
CP (% del área)	0,2	0,3	0,1	0,2	N/R
pH	4,42	4,22	3,87	4,04	4,08
N/R = no informado					

TABLA 12				
RESULTADOS DEL ESTUDIO DE ESTABILIDAD - PRODUCTO ALMACENADO EN TUBOS DE GLAMINATE				
Cremas de HCl de oximetazolina al 0,01%				
Parámetros	Inicial a temperatura ambiente	40°C/75% de HR, 2 semanas	Promedio	% de DER
Ensayo (% de LC)	101,5	101,0	101,3	0,3
pH	4,38	4,11	4,2	4,5

Cremas de HCl de oximetazolina al 0,05%				
Parámetros	Inicial a temperatura ambiente	40°C/75% de HR, 2 semanas	Promedio	% de DER
Ensayo (% de LC)	102,8	105,0	103,9	1,5
CP (% del área)	0,7	0,8	N/A	N/A
pH	4,12	4,01	4,1	1,9
Cremas de HCl de oximetazolina al 0,10%.				
Parámetros	Inicial a temperatura ambiente	40°C/75% de HR, 2 semanas	Promedio	% de DER
Ensayo (% de LC)	102,1	104,0	103,1	1,3
CP (% del área)	0,5	0,5	N/A	N/A
pH	4,13	4,01	4,1	2,1
Cremas de HCl de oximetazolina al 0,15%				
Parámetros	Inicial a temperatura ambiente	40°C/75% de HR, 2 semanas	Promedio	% de DER
Ensayo (% de LC)	100,2	101,4	100,8	0,8
CP (% del área)	0,4	0,3	N / A	N / A
pH	4,10	3,98	4,0	2,1
El aspecto de las muestras almacenadas durante 1 mes a 30°C está dentro de las especificaciones (crema viscosa blanca); las cremas homogéneas son similares a las muestras almacenadas a 25°C.				

TABLA 13		
RESULTADOS DEL ESTUDIO DE ESTABILIDAD - ASPECTO DEL PRODUCTO EN TUBOS DE POLIETILENO Y TUBOS DE GLAMINATE		
Tubos de polietileno		
Descripción de la muestra	Condición	Aspecto
Cremas de HCl de oximetazolina al 0,01%	25°C/60% de HR, 1 mes	Crema viscosa blanca
Cremas de HCl de oximetazolina al 0,05%	25°C/60% de HR, 1 mes	Crema viscosa blanca
Cremas de HCl de oximetazolina al 0,10%	25°C/60% de HR, 1 mes	Crema viscosa blanca
Cremas de HCl de oximetazolina al 0,15%	25°C/60% de HR, 1 mes	Crema viscosa blanca
Tubos de Glamine		

Descripción de la muestra	Condición	Estado
Cremas de HCl de oximetazolina al 0,01%	40°C/75% de HR, 1 mes	Crema viscosa blanca (no homogénea) (Se transfirió una parte de la crema del tubo a un tubo de cultivo de vidrio, se observó una consistencia diferente)
Cremas de HCl de oximetazolina al 0,05%	40°C/75% de HR, 1 mes	Crema viscosa blanca (no homogénea) (Se transfirió una parte de la crema del tubo a un tubo de cultivo de vidrio, se observó una consistencia diferente)
Cremas de HCl de oximetazolina al 0,10%	40°C/75% de HR, 1 mes	Crema viscosa blanca (no homogénea) (Se transfirió una parte de la crema del tubo a un tubo de cultivo de vidrio, se observó una consistencia diferente)
Cremas de HCl de oximetazolina al 0,15%	40°C/75% de HR, 1 mes	Crema viscosa blanca (no homogénea) (Se transfirió una parte de la crema del tubo a un tubo de cultivo de vidrio, se observó una consistencia diferente)

5 Se envasaron las cremas de los ensayos 20-34 en tubos de Glaminat de 30 g. Se colocaron las cremas en estabilidad durante hasta 4 semanas en condición 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. Se sometieron a prueba los ensayos 20-34 inicialmente y tras 1 semana. Se midió la viscosidad usando un dispositivo Brookfield RVT, C/P, Spindle CPE-52, 25 rpm, TA. Los resultados se resumen en la tabla 14.

TABLA 14					
RESULTADOS DEL ESTUDIO					
ID de muestra	Viscosidad, cP (1 cP = 1 mPa · s)	pH (inicial)	pH (1 semana) ²	Aspecto (inicial)	Aspecto (1 semana) ²
Ensayo n.º 20	1836	4,45	4,58	Crema viscosa blanca (homogénea)	Crema viscosa blanca (homogénea)
			4,32		Crema viscosa blanca (homogénea)
			4,16		Crema viscosa blanca (homogénea)
Ensayo n.º 21	2367	3,92	3,89	Crema viscosa blanca (homogénea)	Crema viscosa blanca (homogénea)
			3,74		Crema viscosa blanca (homogénea)
			3,58		Crema viscosa blanca (homogénea)
Ensayo n.º 22	3450	4,57	4,55	Crema viscosa blanca	Crema viscosa blanca

				(homogénea)	(homogénea)
			4,57		Crema viscosa blanca (homogénea)
			4,54		Crema viscosa blanca (homogénea)
Ensayo n.º 23	6895	4,24	4,15	Crema viscosa blanca (homogénea)	Crema viscosa blanca (homogénea)
			4,05		Crema viscosa blanca (homogénea)
			3,93		Crema viscosa blanca con manchas grasas
Ensayo n.º 24	1608	5,58	5,51	Crema viscosa blanca (homogénea)	Crema viscosa blanca (homogénea)
			5,51		Crema-loción blanca
			5,48		Crema viscosa blanca (homogénea)
Ensayo n.º 25	19183 ¹	4,66	4,58	Crema viscosa blanca (homogénea)	Crema viscosa blanca (homogénea)
			4,58		Crema viscosa blanca (homogénea)
			4,58		Crema viscosa blanca (homogénea)
Ensayo n.º 26	8458 ¹	3,94	3,69	Crema viscosa blanca (homogénea)	Crema viscosa blanca (homogénea)
			3,72		Crema viscosa blanca (homogénea)
			3,64		Crema viscosa blanca (homogénea)
Ensayo n.º 27	21067	4,44	4,17	Crema viscosa blanca (homogénea)	Crema viscosa blanca (homogénea)
			4,04		Crema viscosa blanca (homogénea)
			3,87		Crema viscosa blanca (homogénea)
Ensayo n.º 28	4695	4,61	4,54	Crema viscosa blanca (homogénea)	Crema viscosa blanca (homogénea)

			4,38		Crema viscosa blanca (homogénea)
			4,18		Crema viscosa blanca (homogénea)
Ensayo n.º 29	4686	4,53	4,41	Crema viscosa blanca (homogénea)	Crema viscosa blanca (homogénea)
			4,26		Crema viscosa blanca (homogénea)
			4,23		Crema-loción blanca
Ensayo n.º 30	6931	3,64	3,65	Crema viscosa blanquecina (Homogénea)	Crema viscosa blanquecina (homogénea)
			3,56		Crema viscosa blanquecina (homogénea)
			3,55		Crema viscosa blanquecina (homogénea)
Ensayo n.º 31	1700	5,65	5,50	Crema viscosa blanca (homogénea)	Crema viscosa blanca (homogénea)
			5,36		Crema viscosa blanca (homogénea)
			5,04		Crema-loción blanca
Ensayo n.º 32	7269	3,75	3,69	Crema viscosa blanca (homogénea)	Crema viscosa blanca (homogénea)
			3,56		Crema blanca suave
			3,62		Loción blanca
Ensayo n.º 33	2580	4,25	4,23	Crema viscosa blanca (homogénea)	Crema viscosa blanca (homogénea)
			4,07		Crema-loción blanca
			3,87		Crema viscosa blanca (homogénea)
Ensayo n.º 34	5639	4,09	4,03	Crema viscosa blanca (homogénea)	Crema viscosa blanca (homogénea)
			3,95		Crema-loción blanca
			3,84		Crema-loción blanca

⁽¹⁾ Velocidad usada en el método modificado a 10 RPM

⁽²⁾ Orden: 25°C/60% de HR, 40°C/75%/HR, 60°C

5 Basándose en los estudios de estabilidad de los ensayos 20-34, parece que los sistemas de tampón 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 temperaturas de hasta 60°C durante 1 semana. Sin desear limitarse a la teoría, esto puede explicarse debido a la consistencia similar a la cera de los dos excipientes y como tal confieren una estructura más rígida a la crema. La evaluación adicional de los datos de estabilidad apuntó a formulaciones que fueron optimizadas mediante tampones y mayor contenido de materiales similares a la cera. Se seleccionó un tampón que podía mantener un pH de aproximadamente 4,5 para los ensayos 10 35-37.

Ejemplo 3 (referencia)

15 Se llenaron tubos de 30 gramos con cremas de oximetazolina formuladas como en los ensayos 35-37 y se almacenaron a 25°C, 30°C, 40°C y 60°C. Se sometió a prueba inicialmente cada crema para determinar el aspecto (Ap), punto de fusión (mDSC), potencial zeta (ZP), pH y viscosidad (V), y se volvió a evaluar cada muestra una vez por semana durante 4 semanas para evaluar la estabilidad de la siguiente manera:

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

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

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

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

Se realizó una evaluación sensorial mediante un panel ciego. La evaluación del panel de aceptabilidad cosmética se basó en los criterios proporcionados en la tabla 15:

TABLA 15	
CRITERIOS PARA LA EVALUACIÓN DE LA ACEPTABILIDAD COSMÉTICA	
Categoría de prueba	Escala
Aspecto 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 = No se extiende bien
Velocidad de absorción	7 = Muy rápido ↔ 1 = Muy lentamente
Aplicación general	7 = Muy agradable ↔ 1 = Muy desagradable
Irritación/escozor	7 = No irritante ↔ 1 = Muy irritante
Piel seca	7 = No secante ↔ 1 = Muy secante
Hidratante	7 = Hidratante ↔ 1 = No hidratante

¿Puedo poner maquillaje sobre la crema?	7 = Totalmente de acuerdo ↔ 1 = Totalmente en desacuerdo
Impresión general	7 = Producto excelente ↔ 1 = Producto terrible

Las puntuaciones medias por categoría se proporcionan en la figura 1, y los resultados medios para las categorías de evaluación claves se proporcionan en la figura 2. La puntuación media total se proporciona en la figura 3. Tal como se indica en la figura 1-3, cada formulación presentó un aspecto aceptable. En conjunto, el panel seleccionó la formulación del ensayo 36 como que contenía los mejores atributos sensoriales según los criterios de la tabla 15.

Se realizaron determinaciones de calorimetría diferencial de barrido modulada (mDSC) y potencial zeta (ZP) sobre las muestras de los ensayos 20 a 34 y para los tres ensayos de formulaciones de alto contenido en cera 36, 37 y 38. Se sometieron muestras de las cremas a ciclos de mDSC de calentamiento y enfriamiento desde aproximadamente 7°C hasta 60°C y vuelta. Se encontró que una formulación óptima combina un sistema de tampón a pH 4,5, tal como el ensayo 22, con un alto contenido de material similar a la cera (alcohol cetosteárico y Tefose 63) que demostró una formulación físicamente estable.

Se realizaron estudios confirmatorios de mDSC y potencial zeta sobre la formulación del ensayo 36. Se comparó la formulación del ensayo 36 con la formulación del ensayo 27. Resultados: la formulación del ensayo 36 mostró que no tuvieron lugar cambios mayores con respecto a la estructura del compuesto hasta 42,5°C excepto cambios en las propiedades físicas del material tras 39°C en el primer calentamiento y tras 33°C en el segundo calentamiento. La formulación del ensayo 27 mostró que la mDSC inicial a 25°C y tras 1 semana fue menos estable que las formulaciones del ensayo 36. Los cambios físicos se presentan desde aproximadamente 26°C y los cambios estructurales muestran una actividad aumentada tras aproximadamente 40°C. Al mismo tiempo, el gráfico de la formulación del ensayo 36 es muy similar a la formulación del ensayo 27 representada gráficamente tras 1 semana a una estabilidad de 60°C. La mejor en la mDSC del ensayo 36 parece ser el resultado combinado del ajuste de la razón de alcohol cetosteárico con respecto Tefose™ 63 hasta 1:1, la optimización de las concentraciones de Tefose y alcohol cetosteárico, y las optimización de las concentraciones totales globales y la razón de emulsionante con respecto a emoliente.

Se ajustó el pH del ensayo 36 hasta 4,5 usando ácido cítrico anhidro (el 0,2% en peso) y citrato de sodio dihidratado (el 0,3% en peso), y el potencial zeta de esta fórmula fue de -5.

Ejemplo 4 (referencia)

Se seleccionó la formulación del ensayo 36 para un estudio de estabilidad acelerada formal. Para este estudio, se prepararon los ensayos 42 con API al 0,01% y el ensayo 43 con API al 0,15%. El propósito de este protocolo fue realizar un estudio de estabilidad sobre cremas tópicas de oximetazolina, al 0,01% y al 0,15% basándose en el ensayo 36. Se envasaron las cremas en tubos de Glaminat de 30 g. Se prepararon aproximadamente 60 tubos de cada concentración de crema. Se colocaron las cremas en estabilidad en la condición de almacenamiento nominal de 25°C/60% de HR y en condiciones aceleradas de 40°C/75% de HR. Se almacenaron también muestras en la condición intermedia, 30°C/75% de HR. Se midió la viscosidad usando un dispositivo Brookfield RVT, C/P, Spindle CPE-52, 25 rpm, TA.

RESULTADOS: el aspecto, la viscosidad, el pH y los resultados de los ensayos de las muestras fueron consistentes para las submuestras de la parte superior, media e inferior del tubo así como la muestra de material compuesto. Esto muestra que el procedimiento de fabricación se llevó a cabo de manera eficiente. Los resultados indican que la preparación es una formulación estable.

Ejemplo 5 (referencia)

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

La caracterización de la permeación de la crema de oximetazolina de diferentes concentraciones (al 0,01% p/p, al 0,05% p/p, al 0,10 % p/p y al 0,15% p/p) se basó en un estudio de flujo a través de dos membranas artificiales diferentes (acetato de celulosa y polisulfona). Se midió la concentración de oximetazolina que permeó a través de las membranas usando un ensayo de HPLC.

RESULTADOS: la tasa de permeación de oximetazolina a lo largo del intervalo de concentración presentó un perfil

con forma de troquel y volteo, que alcanzó un pico tras 0,5 horas de la aplicación de la crema. Tras este periodo, la liberación del fármaco descendió de manera gradual durante las siguientes 24 horas. La permeabilidad de la oximetazolina ($AUC_{0-24\text{ h}}$) disminuyó de manera lineal en el intervalo de concentración del 0,01-0,10% p/p. El aumento adicional de la concentración de fármaco (del 0,10-0,15% p/p), no condujo a un aumento proporcional en la cantidad de fármaco suministrado a través de la membrana. El transporte de la membrana *in vitro* alcanzó la saturación por encima del nivel del 0,1% p/p independientemente del tipo de membrana usado.

La eficiencia de permeabilidad a través de membranas de acetato de celulosa y polisulfona (expresada como un porcentaje del fármaco total permeado como una función del tiempo) fue similar para las cuatro concentraciones (30-40%) tras el periodo de aplicación de 24 horas. Se observa una liberación de oximetazolina menor en el caso de polisulfona al nivel más bajo del 0,01% p/p. Sin desear limitarse a la teoría, este efecto puede producirse por la unión del fármaco a esta membrana a este bajo nivel de concentración.

Ejemplo 6 (referencia)

Se realizaron formulaciones adicionales usando el ensayo 38 como la formulación base y variando la cantidad de oximetazolina. Tales formulaciones incluyeron oximetazolina al 0,01%, el 0,05%, el 0,06%, el 0,1%, el 0,15%, el 0,25%, el 0,5%, el 1% y el 2,5%, y se encontró que eran estables.

Ejemplo 7 (referencia)

Se realizó un estudio de grupo paralelo, controlado por vehículo, doble ciego, aleatorizado del perfil de dosis-respuesta de la formulación del ensayo 38 en sujetos con rosácea eritematosa.

OBJETIVO: el principal objetivo era evaluar la relación de dosis-respuesta de 4 concentraciones de oximetazolina de la formulación del ensayo 38 y una crema de vehículo correspondiente cuando se aplica en la cara. Un objetivo adicional era evaluar la seguridad y eficacia de tales aplicaciones cuando se aplicaron a la cara durante 28 días consecutivos. Un objetivo adicional era evaluar la evolución temporal, la duración y magnitud de la respuesta clínica sobre el eritema de rosácea cuando se aplican tales formulaciones a la cara durante 28 días consecutivos. Un objetivo adicional era evaluar la respuesta de telangiectasias, la "puntuación de evaluación de telangiectasia por el médico," la evolución temporal y la duración de la respuesta clínica de las telangiectasias de rosácea cuando se aplican tales formulaciones a la cara durante 28 días consecutivos.

MÉTODOS: este fue un estudio de grupo paralelo, controlado por vehículo, doble ciego, aleatorizado de la formulación base del ensayo 38 con oximetazolina al 0,01%, el 0,06%, el 0,10% y el 0,15% y la formulación del ensayo 38 sin oximetazolina (vehículo) en sujetos con rosácea eritematosa de moderada a grave estable. Se organizaron aproximadamente 175 sujetos (35 por grupo de tratamiento); se aleatorizaron 183 sujetos y se aplicó el medicamento del estudio. Los sujetos incluían hombres y mujeres de ≥ 18 años de edad con buena salud general con un diagnóstico clínico de rosácea eritematosa estable. Los criterios de inclusión incluían puntuaciones de la autoevaluación del sujeto (SSA) y la evaluación del eritema por el médico (CEA) de ≥ 3 , ≤ 3 lesiones inflamatorias (pápulas y/o pústulas) sin quistes dentro del área de tratamiento. Se clasificaron las puntuaciones de SSA y CEA en una escala ordinal de 5 puntos (0=sin signos; 1=mínimo; 2=leve; 3=moderado y 4=grave).

Se determinó la elegibilidad de los sujetos durante la visita 1. Durante la visita 2, se aleatorizaron los sujetos elegibles y se comenzó un periodo de tratamiento de 28 días, que incluyó la visita 3 en el día 14 y la visita 4 en el día 28. El periodo de tratamiento fue seguido por un periodo de seguimiento sin tratamiento de 7 días, con la visita 5 en el día 35, al final del estudio. En los días entre la visita 2 y la visita 4, los sujetos se aplicaron el medicamento del estudio una vez al día.

Se evaluó la eficacia en las visitas del estudio por el sujeto usando la escala de SSA de 5 puntos y por el investigador usando la escala CEA de 5 puntos, La escala de evaluación de telangiectasia por el médico de 5 puntos (CTA) (0=sin signos; 1=mínimo; 2=leve; 3=moderado y 4=grave), y los recuentos de lesiones para las lesiones inflamatorias totales. Se realizaron pruebas deductivas entre los grupos de tratamiento usando modelos de análisis de covarianza (ANCOVA) apropiados en cada momento de evaluación tras la aplicación. Los análisis de eficacia primarios se basaron en el cambio área bajo la curva desde el nivel inicial (AUC) para CEA y SSA calculada a lo largo de todas las visitas tras el nivel inicial. Se realizaron comparaciones por parejas entre cada grupo de tratamiento activo y el grupo del vehículo.

Los análisis de eficacia secundarios caracterizaron el efecto de cada tratamiento sobre la SSA y CEA a lo largo de la duración de una visita. Se evaluaron los cambios medios desde aplicación previa a la visita hasta cada evaluación posterior a la visita usando modelos ANCOVA que incluían comparaciones por parejas entre cada grupo de tratamiento activo y el grupo del vehículo. Para SSA y CEA, también se clasificaron sujetos en cada evaluación posterior a la aplicación para evaluar el éxito del tratamiento en cada uno de los parámetros por separado, donde se logró el éxito del tratamiento si un sujeto tenía una puntuación de < 2 o un cambio desde el nivel inicial del día de la (hora 0) de menos de -1.

Se evaluó la seguridad mediante acontecimientos adversos que se producen por el tratamiento (TEAE), evaluaciones de laboratorio, constantes vitales y síntomas y signos de irritación (ISS).

5 RESULTADOS: se aleatorizaron un total de 183 sujetos, 178 (97%) de los cuales completaron el estudio. El 98,4% del total de sujetos eran blancos, el 69,4% eran mujeres, y la edad oscilaba desde 21 hasta 83 años (51,2 de media).

10 Eficacia: para CEA, tanto los grupos al 0,10% como al 0,15% tenían reducciones significativamente mayores de manera estadística que el grupo del vehículo en AUC a lo largo de los días 0 a 28 (-14,162 y -13,103 frente a -7,456, respectivamente; $p \leq 0,004$). Los grupos al 0,10% y al 0,15% tenían reducciones mayores en AUC que los grupos al 0,01% y al 0,06% (-8,250 y -10,181, respectivamente), que tenían ambas reducciones numéricamente mayores que el grupo del vehículo.

15 Entre los análisis de eficacia secundarios, el cambio desde el nivel inicial en CEA por visita mostró reducciones significativamente mayores de manera estadística (mejora) con el 0,10% que el vehículo en el día 0 a las 3, 4, 6 y 8 horas; en el día 14 a las 3, 4 y 8 horas; y en el día 28 a las 8 horas, y con el 0,15% en el día 0 a las 3, 6 y 8 horas. No hubo una tasa de éxito significativamente de manera estadística superior con el 0,10% y el 0,15% que el vehículo en los puntos de tiempo 2 ó 3 en el día 0.

20 Tal como se evaluó mediante la SSA, la AUC mostró una reducción mayor con el 0,10% y el 0,15% que con el vehículo pero las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Se observó una mejora constante con formulaciones de oximetazolina en los análisis de eficacia secundarios de CEA y SSA, con algunas diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de formulaciones de oximetazolina y el grupo del vehículo (particularmente en el día 0 y a las 8 horas en el día 28).

25 Los resultados de la CTA previos a la dosis en los días 0, 14, 28, y los resultados en el 35 se resumen en la tabla 16. El cambio desde el nivel inicial en la CTA por visita mostró una reducción significativamente mayor de manera estadística (mejora) con las formulaciones de oximetazolina que con el vehículo (o mejora comparada con el empeoramiento con el vehículo) para el grupo al 0,10% en el día 0 a las 6 horas y en el día 28 a las 8 horas, y para 30 el grupo al 0,15% en el día 28 a las 1, 2 y 8 horas (tabla 7; figura 4).

Tabla 16: Evaluación de la telangiectasia por el médico: nivel inicial y cambio medio respecto al nivel inicial

Tiempo	Media (desviación estándar)		
	Vehículo (N = 37)	V-101 al 0,10% (N = 37)	V-101 al 0,15% (N = 35)
Día 0			
Nivel inicial	1,973 (1,093)	2,459 (1,016)	1,743 (1,245)
cambio de 1 hora	0,027 (0,440)	-0,108 (0,567)	0,057 (0,338)
cambio de 2 horas	0,054 (0,575)	-0,189 (0,701)	0,171 (0,514)
cambio de 3 horas	-0,027 (0,552)	-0,351 (0,716)	0,029 (0,568)
cambio de 4 horas	-0,081 (0,493)	-0,243 (0,760)	0,143 (0,601)
cambio de 6 horas	0,000 (0,333)	-0,378 (0,758)*	0,057 (0,539)
cambio de 8 horas	-0,027 (0,687)	-0,324 (0,709)	0,057 (0,482)
Día 28			
Nivel inicial	1,917 (1,228)	2,118 (1,274)	1,882 (1,200)
cambio de 1 hora	0,139 (0,639)	0,029 (0,388)	-0,118 (0,478)*
cambio de 2 horas	0,083 (0,604)	0,029 (0,521)	-0,294 (0,579)*
cambio de 3 horas	0,056 (0,715)	-0,118 (0,591)	-0,176 (0,576)

cambio de 4 horas	0,028 (0,845)	-0,147 (0,657)	-0,118 (0,478)
cambio de 6 horas	0,028 (0,696)	-0,118 (0,478)	-0,088 (0,452)
cambio de 8 horas	0,056 (0,532)	-0,206 (0,538)*	-0,235 (0,431)*

Escala de CTA: 0 = piel clara sin signos de telangiectasia; 1 = casi clara, algunas telangiectasias apenas visibles; 2 = leve, algunas telangiectasias visibles; 3 = moderado, con presencia de telangiectasias claramente visibles; 4 = grave, con la presencia de muchas telangiectasias visibles

5

* p <0.0500

Se observó el mantenimiento del efecto clínico y sin rebote en el día 35 después de suspender la aplicación diaria de composiciones de crema de oximetazolina tras 28 días. La mejora en el eritema se mantuvo durante al menos 7 días después de la suspensión de la aplicación del fármaco. No se observaron taquifilaxia o rebote.

10

Seguridad: no hubo relación aparente entre la concentración de oximetazolina y la incidencia de TEAE en general o para cualquier TEAE individual. La mayoría de los TEAE fueron leves o moderados en gravedad y no se consideraron relacionados con el medicamento del estudio.

15

CONCLUSIÓN: tanto las formulaciones de oximetazolina al 0,10% como al 0,15% mostraron una respuesta significativamente mejor que el vehículo y una respuesta mejor que las concentraciones inferiores sobre el punto final de eficacia primario CEA tal como se evaluó mediante el cambio desde el nivel inicial de la AUC desde el día 0 hasta el día 28. Además, hubo varios resultados estadísticamente significativos para las concentraciones al 0,10% y al 0,15% entre los análisis de eficacia secundarios. Específicamente, la concentración al 0,15% mostró reducciones estadísticamente significativas en las puntuaciones de clasificación de telangiectasias del médico a las horas 3, 4 y 8 en el día 28.

20

Ejemplo 8

25

Estudio de lesiones inflamatorias: el sujeto fue un hombre de 48 años de edad con una historia de 12 años de rosácea caracterizada por episodios persistentes de eritema facial y pápulas y pústulas inflamatorias. El sujeto aplicó la composición tópica de crema de oximetazolina al 0,15% una vez al día a la cara y notificó tanto mejora en el eritema como un descenso drástico en las lesiones inflamatorias (pápulas y pústulas). El uso diario de la preparación dio como resultado la eliminación completa de todas las lesiones inflamatorias en 3 semanas, y la mejora se mantuvo con uso diario continuado. Tras la interrupción de la aplicación diaria, se notificó un mantenimiento de la mejora que continuó durante 4 semanas, después de dicho tiempo las lesiones inflamatorias reaparecieron de manera gradual. Tras la reexposición con la crema de oximetazolina 0,15%, las lesiones inflamatorias volvieron/regresaron de manera gradual.

30

35

Ejemplo 9 (referencia)

Se realizó un estudio cruzado de 2 vías, aleatorizado, doble ciego de crema V-101 al 0,50% y pulverizador nasal de oximetazolina al 0,05% administrada en sujetos adultos con rosácea eritematosa de moderada a grave. Los objetivos de este estudio fueron evaluar la biodisponibilidad relativa de una única administración de crema V-101 al 0,50% y pulverizador nasal de oximetazolina al 0,05% (3 pulverizadores) y evaluar la seguridad de crema V-101 al 0,50%. Un total de 28 sujetos con edades que oscilaban desde 22-63 años de edad completó el ensayo.

40

Tabla 17: Demografía de los sujetos

45

Característica	Secuencia 1 (AB) (N = 14)	Secuencia 2 (BA) (N = 14)	Total (N = 28)
Edad, años			
Media (DE)	43,6 (10,5)	41,8 (10,7)	42,7 (10,4)
Intervalo	25 - 63	22 - 60	22 - 63
Género, N			
Masculino	4 (28,6%)	5 (35,7%)	9 (32,1%)
Femenino	10 (71,4%)	9 (64,3%)	19 (67,9%)
Raza, N			

Blanca	14 (100%)	14 (100%)	28 (100%)
--------	-----------	-----------	-----------

Nota: para las secuencias AB y BA, A = crema V-101 al 0,50% + pulverizador nasal de control (solución salina normal) y B = crema de vehículo + pulverizador nasal de oximetazolina al 0,05% aerosol nasal; DE = desviación estándar

5 En la visita del tratamiento 1, se trataron sujetos con una aplicación facial de 0,5 g de crema V 101 al 0,50% más 3 pulverizaciones de pulverizador nasal (solución salina normal) de control en cada orificio nasal (tratamiento A) o una aplicación facial de 0,5 g de crema de vehículo más 3 pulverizaciones de pulverizador nasal de oximetazolina al 10 0,05% en cada orificio nasal (tratamiento B). Se aleatorizó la secuencia de tratamiento secuencia (A luego B o B luego A). Los sujetos recibieron el tratamiento opuesto en la visita de tratamiento 2. Las evaluaciones y muestreo de sangre para la determinación de concentraciones plasmáticas de oximetazolina tuvieron lugar a lo largo de 12 horas tras la administración de dosis en cada visita de tratamiento.

15 Se observó una mejora mayor en el eritema, que fue clínica y estadísticamente significativa, tras el tratamiento con crema V-101 al 0,50% y pulverizador nasal de control en comparación con tras el tratamiento con crema de vehículo y pulverizador nasal de oximetazolina al 0,05% tal como se midió tanto por la autoevaluación del sujeto como la evaluación del eritema por el médico que comenzó a las 2 horas y continuó hasta la finalización del estudio a las 20 12 horas después de la dosis.

Tabla 18: Evaluación del eritema por el médico: dosis previa media y cambio medio de la dosis previa para sujetos que completan el estudio (secuencias de tratamiento combinadas)

Tiempo	Media (desviación estándar)		Valor de p ^a
	Crema V-101 + pulverizador de control (N = 28)	Crema de vehículo + pulverizador de Oxi al 0,05% (N = 28)	
Dosis previa	3,214 (0,418)	3,214 (0,418)	N/A
Cambio de 2 horas	-1,214 (0,833)	-0,143 (0,448)	< 0,001
Cambio de 3 horas	-1,571 (0,920)	-0,036 (0,331)	< 0,001
Cambio de 4 horas	-1,036 (0,793)	-0,036 (0,189)	< 0,001
Cambio de 6 horas	-0,893 (0,832)	0,000 (0,272)	< 0,001
Cambio de 9 horas	-0,500 (0,694)	-0,036 (0,189)	< 0,001
Cambio de 12 horas	-0,286 (0,460)	0,000 (0,272)	0,003
Cambio de 3 a 6 horas prom.	-1,107 (0,832)	-0,036 (0,189)	< 0,001

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

25 ^a Los valores de p se calcularon utilizando el análisis de covarianza basado en el cambio desde la dosis previa y las variables se analizaron como variables continuas.

30 Tabla 19: Autoevaluación del sujeto: dosis previa media y cambio medio de la dosis previa para sujetos que completan el estudio (secuencias de tratamiento combinadas)

Tiempo	Media (desviación estándar)		Valor de p ^a
	Crema V-101 + pulverizador de control (N = 28)	Crema de vehículo + pulverizador de Oxy al 0,05% (N = 28)	
Dosis previa	3,071 (0,262)	3,107 (0,315)	N/A
Cambio de 2 horas	-0,500 (0,638)	0,000 (0,000)	< 0,001
Cambio de 3 horas	-0,607 (0,629)	0,036 (0,189)	< 0,001
Cambio de 4 horas	-0,643 (0,731)	0,036 (0,189)	< 0,001

Cambio de 6 horas	-0,643 (0,731)	0,036 (0,189)	< 0,001
Cambio de 9 horas	-0,607 (0,737)	0,036 (0,189)	< 0,001
Cambio de 12 horas	-0,607 (0,786)	0,036 (0,189)	< 0,001
Cambio de 3 a 6 horas prom.	-0,643 (0,731)	0,036 (0,189)	< 0,001

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

^a Los valores de p se calcularon utilizando el análisis de covarianza basado en el cambio de la dosis previa y las variables se analizaron como variables continuas.

5

En conclusión, una única administración facial tópica de crema V-101 al 0,50% en las condiciones de uso máximas en sujetos con rosácea eritematosa de moderada a grave dio como resultado una exposición sistémica mínima cuando se comparó con una única administración de pulverizador nasal Afrin al 0,05%. La aplicación fácil tópica de crema V 101 al 0,50% fue bien tolerada y redujo significativamente el eritema desde 2 hasta 12 horas posteriores a la dosis.

10

El estudio demostró la seguridad de una única aplicación facial de uso máximo de crema V 101 al 0,50%. No se notificaron eventos adversos considerados que están relacionados con el medicamento del estudio durante el estudio.

15

Ejemplo 10 (referencia)

20

Se realizó un estudio multicentro, de grupo paralelo, controlado por vehículo, doble ciego, aleatorizado de 2 concentraciones de crema V-101 (al 0,15% y al 0,50%) y la crema de vehículo V-101 correspondiente en sujetos con rosácea eritematosa de moderada a grave. Hubo 2 visitas de estudio. Un total de 85 sujetos con edades que oscilaban desde 27-84 años de edad completó el ensayo.

25

Tabla 20: Demografía de los sujetos

Característica	Vehículo (N = 27)	V-101 al 0,15% (N = 29)	V-101 al 0,50% (N = 29)	Total (N = 85)
Edad, años				
Media (DE)	52,3 (12,2)	46,6 (9,1)	50,6 (9,3)	49,8 (10,4)
Intervalo	27 - 84	33 - 72	33 - 72	27 - 84
Género, N				
Masculino	7 (25,9%)	5 (17,2%)	4 (13,8%)	16 (18,8%)
Femenino	20 (74,1%)	24 (82,8%)	24 (82,8%)	68 (80,0%)
Ausente	0	0	1 (3,4%)	1 (1,2%)
Raza, N				
Blanca	27 (100%)	29 (100%)	29 (100%)	85 (100%)
Otra ^a	0	0	0	
Etnia, N				
Hispano o latino	1 (3,7%)	2 (6,9%)	3 (10,3%)	6 (7,1%)
No hispano o latino	26 (96,3%)	27 (93,1%)	26 (89,7%)	79 (92,9%)

Fuente: Sección 14, tabla 2

30

En la visita 1, se seleccionaron sujetos y se determinó la elegibilidad para aleatorización para estudiar el medicamento durante el periodo de hasta 14 días antes de la visita 2. En la visita 2, los sujetos que eran elegibles se aleatorizaron para estudiar el medicamento (crema V-101 al 0,15%, crema V-101 al 0,50% o crema de vehículo en una razón de 1:1:1). Se administró una única aplicación de 0,5 g de medicamento del estudio y se confinó al sujeto en el centro de investigación hasta el final de las evaluaciones del estudio (aproximadamente 12,5 horas).

35

Se realizaron evaluaciones farmacodinámicas usando la escala SSA de 5 puntos, la escala CEA de 5 puntos y la escala de evaluación de telangiectasia por el médico de 5 puntos (CTA). Se evaluó la seguridad mediante acontecimientos adversos que se producen por el tratamiento (TEAE), evaluaciones de laboratorio, constantes vitales y electrocardiogramas (ECG).

Farmacodinámica/eficacia:

5 Los puntos finales principales de cambio desde el nivel inicial de CEA-AUC y SSA-AUC mostraron ambos reducciones estadísticamente significativas en el eritema para el grupo de V-101 al 0,50% en comparación con el grupo del vehículo en todos los puntos de tiempo evaluados, desde 3 hasta 12 horas tras la aplicación. El grupo de V-101 al 0,15% mostró reducciones estadísticamente significativas en el eritema en comparación con el grupo del vehículo para CEA en todos los puntos de tiempo excepto a las 12 horas y para SSA a las 6 y 8 horas. Hubo una respuesta de dosis consistente entre las concentraciones de V-101. Los resultados fueron similares para la tasa de éxito del tratamiento. El grupo de V-101 al 0,50% tuvo una tasa de éxito total superior estadísticamente significativa que el grupo del vehículo desde 3 hasta 8 horas tras la aplicación, con éxito del tratamiento total definido como una puntuación de < 2 o un cambio desde el nivel inicial del día de visita de < -1 en la CEA y SSA. En el grupo de V-101 al 0,50% la tasa de éxito del tratamiento global aumentó desde el 17,24% a las 3 horas hasta un máximo del 20,68% a las 6 horas. Además, el grupo de V-101 al 0,50% demostró una mejora estadísticamente significativa en CTA en comparación con el vehículo en todos los puntos de tiempo evaluados.

Tabla 21: Cambio medio de la dosis previa como área bajo la curva (AUC) para la evaluación del eritema por el médico (CEA) y la autoevaluación del sujeto (SSA)

Variable	Vehículo (N = 27)	V-101 al 0,15% (N = 29)	V-101 al 0,50% (N = 29)
CEA-AUC			
Media (DE)	-3,241 (5,120)	-8,155 (5,487)	-14,552 (5,888)
Valor de p ^a	--	0,000	0,000
SSA-AUC			
Media (DE)	-2,870 (3,999)	-6,483 (6,973)	-9,379 (5,730)
Valor de p ^a	--	0,023	0,000

20 DE = desviación estándar
^a Los valores de p se calcularon utilizando un análisis de covarianza basado en el valor de nivel inicial y todas las variables se analizaron como variables continuas.

25 Fuente: Sección 14, tablas 9.9.1 y 9.9.2

Tabla 22: Evaluación del eritema por el médico: nivel inicial y cambio medio respecto al nivel inicial

Tiempo	Media (desviación estándar)		
	Vehículo (N = 27)	V-101 al 0,15% (N = 29)	V-101 al 0,50% (N = 29)
Nivel inicial de la visita 2	3,296 (0,465)	3,138 (0,351)	3,241 (0,435)
Cambio tras la aplicación			
3 horas	-0,519 (0,700)	-1,069 (0,884)**	-1,759 (0,786)**
4 horas	-0,407 (0,694)	-1,138 (0,875)**	-1,931 (0,704)**
6 horas	-0,333 (0,620)	-0,931 (0,799)**	-1,690 (0,712)**
8 horas	-0,296 (0,542)	-0,655 (0,670)*	-1,310 (0,761)**
10 horas	-0,148 (0,456)	-0,448 (0,572)*	-0,828 (0,658)**
12 horas	-0,037 (0,518)	-0,241 (0,511)	-0,483 (0,509)**
de 3-6 horas promedio	-0,420 (0,603)	-1,046 (0,722)**	-1,793 (0,663)**

30 Escala CEA: 0 = piel clara sin signos de eritema; 1 = casi clara, ligero enrojecimiento; 2 = eritema leve, enrojecimiento definido; 3 = eritema moderado, enrojecimiento marcado; 4 = eritema grave, enrojecimiento fuerte

Los valores de p se calcularon mediante el uso de un análisis de covarianza basado en el cambio desde el nivel inicial del día de visita en los puntos de tiempo especificados. Las variables se analizaron como variables continuas.

5 * p <0.05, ** p <0.01

Fuente: Sección 14, tabla 9.1

10 Tabla 22: Autoevaluación del sujeto: nivel inicial y cambio medio desde el nivel inicial

Tiempo	Media (desviación estándar)		
	Vehículo (N = 27)	V-101 al 0,15% (N = 29)	V-101 al 0,50% (N = 29)
Nivel inicial de la visita 2	3,222 (0,424)	3,276 (0,455)	3,241 (0,435)
Cambio tras la aplicación			
3 horas	-0,296 (0,542)	-0,586 (0,733)	-0,828 (0,711)**
4 horas	-0,333 (0,480)	-0,621 (0,677)	-1,034 (0,823)**
6 horas	-0,259 (0,447)	-0,724 (0,797)*	-0,966 (0,680)**
8 horas	-0,259 (0,447)	-0,655 (0,814)*	-1,000 (0,707)**
10 horas	-0,259 (0,526)	-0,552 (0,736)	-0,759 (0,689)**
12 horas	-0,222 (0,577)	-0,517 (0,785)	-0,724 (0,649)**
de 3-6 horas promedio	-0,296 (0,396)	-0,644 (0,701)*	-0,943 (0,661)**

Escala SSA: 0 = libre de enrojecimiento no deseado, 1 = casi libre de enrojecimiento no deseado, 2 = algo más de enrojecimiento de lo que prefiero, 4 = enrojecimiento completamente inaceptable

15 Los valores de p se calcularon mediante el uso de un análisis de covarianza basado en el cambio desde el nivel inicial del día de visita en los puntos de tiempo especificados. Las variables se analizaron como variables continuas.

20 * p <0.05, ** p <0.01

Fuente: Sección 14, tabla 9.2

Tabla 23: Evaluación de telangiectasia por el médico: nivel inicial y cambio medio respecto al nivel inicial

Hora	Media (desviación estándar)		
	Vehículo (N = 27)	V-101 0,15% (N = 29)	V-101 0,50% (N = 29)
Nivel inicial de la visita 2	2,074 (0,997)	1,931 (0,842)	2,000 (1,102)
Cambio tras la aplicación			
3 horas	0,185 (0,483)	0,172 (0,658)	-0,138 (0,516)*
4 horas	0,222 (0,424)	0,069 (0,371)	-0,172 (0,468)**
6 horas	0,111 (0,424)	0,276 (0,455)	-0,172 (0,468)*
8 horas	0,185 (0,396)	0,207 (0,491)	-0,172 (0,468)**
10 horas	0,148 (0,362)	0,138 (0,441)	-0,172 (0,468)**
12 horas	0,111 (0,424)	0,069 (0,258)	-0,103 (0,409)*
de 3-6 horas promedio	0,173 (0,350)	0,172 (0,374)	-0,161 (0,442)**

25 Escala de CTA: 0 = piel clara sin signos de telangiectasia; 1 = casi clara, algunas telangiectasias apenas visibles; 2 = leve, algunas telangiectasias visibles; 3 = moderado, con presencia de telangiectasias claramente visibles; 4 = grave, con la presencia de muchas telangiectasias visibles

Los valores de p se calcularon mediante el uso de un análisis de covarianza basado en el cambio desde el nivel inicial del día de visita en los puntos de tiempo especificados. Las variables se analizaron como variables continuas.

5 * p <0.05, ** p <0.01 Fuente: Sección 14, tabla 9.3

10 En conclusión, el objetivo principal de este estudio de dosis única fue evaluar la seguridad y el perfil de farmacodinámica/eficacia de la crema V-101 al 0,15% y al 0,50% en comparación con la crema de vehículo aplicada a la cara de los sujetos con rosácea eritematosa de moderada a grave. Ambas concentraciones mostraron reducciones estadísticamente significativas en el eritema en comparación con el vehículo, comenzando a las 3 horas tras la aplicación, que fue el primer punto de tiempo evaluado. Se mantuvo una mejora superior estadísticamente significativa con la crema V-101 al 0,50% en comparación con el vehículo a lo largo de 12 horas tras la aplicación (el último punto de tiempo evaluado) para el cambio desde el nivel inicial en CEA y SSA y a lo largo de 8 horas tras la aplicación para el éxito del tratamiento global. Se demostró una respuesta de dosis clara para todas las evaluaciones de eficacia, con reducciones superiores en el eritema con V-101 al 0,50% tal como se evaluó mediante todos los índices clínicos.

20 Es interesante señalar que aunque no hubo un criterio de entrada con respecto a la puntuación de CTA y por tanto una amplia variabilidad en las puntuaciones de nivel inicial (sección 14, tabla 3), se observó una mejora significativa en CTA con V-101 al 0,50% a lo largo del estudio.

25 Ambas concentraciones de crema V-101 fueron bien toleradas tal como se evaluó mediante los TEAE, los resultados del laboratorio clínico, las constantes vitales y los ECG. No hubo diferencias notables entre las concentraciones en ningunas de las evaluaciones de seguridad.

30 La presente invención no se limita en alcance por las realizaciones específicas divulgadas en los ejemplos, que pretenden ser ilustraciones de unos pocos aspectos de la invención y cualquiera de las realizaciones que son funcionalmente equivalentes están dentro del alcance de esta invención. De hecho, diversas modificaciones de la invención además de las mostradas y descritas en el presente documento resultarán evidentes para los expertos en la técnica relevante y se pretende que estén dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición farmacéutica que consiste esencialmente en oximetazolina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, para su uso en un método de tratamiento de lesiones inflamatorias asociadas con rosácea;
- 10 en la que la composición es una crema, el método comprende administración tópica de la composición, y el efecto terapéutico de la composición se mantiene durante al menos 27 días después de la administración final.
- 15 2. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 1, en la que la composición comprende además uno o más aditivos seleccionados de un emulsionante, un conservante, un estabilizador de emulsión, un agente de ajuste del pH, un agente quelante, un modificador de la viscosidad, un antioxidante, un tensioactivo, un emoliente, un agente opacificante, un acondicionador de la piel y un tampón.
- 20 3. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 1, en la que la cantidad de oximetazolina o una sal de la misma es desde el 0,0075% hasta el 5% en peso.
4. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 1, en la que la cantidad de oximetazolina o una sal de la misma es desde el 0,01% hasta el 2,5% en peso.
- 25 5. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 1, en la que la cantidad de oximetazolina o una sal de la misma es desde el 0,01% hasta el 2% en peso.
6. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 1, en la que la cantidad de oximetazolina o una sal de la misma es desde el 0,01% hasta el 1% en peso.
- 30 7. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 1, en la que la cantidad de oximetazolina o una sal de la misma es desde el 0,01% hasta el 0,5% en peso.
8. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 1, en la que la cantidad de oximetazolina o una sal de la misma es desde el 0,01% hasta el 0,25% en peso.
- 35 9. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 1, en la que la cantidad de oximetazolina o una sal de la misma es desde el 0,01% hasta el 0,15% en peso.

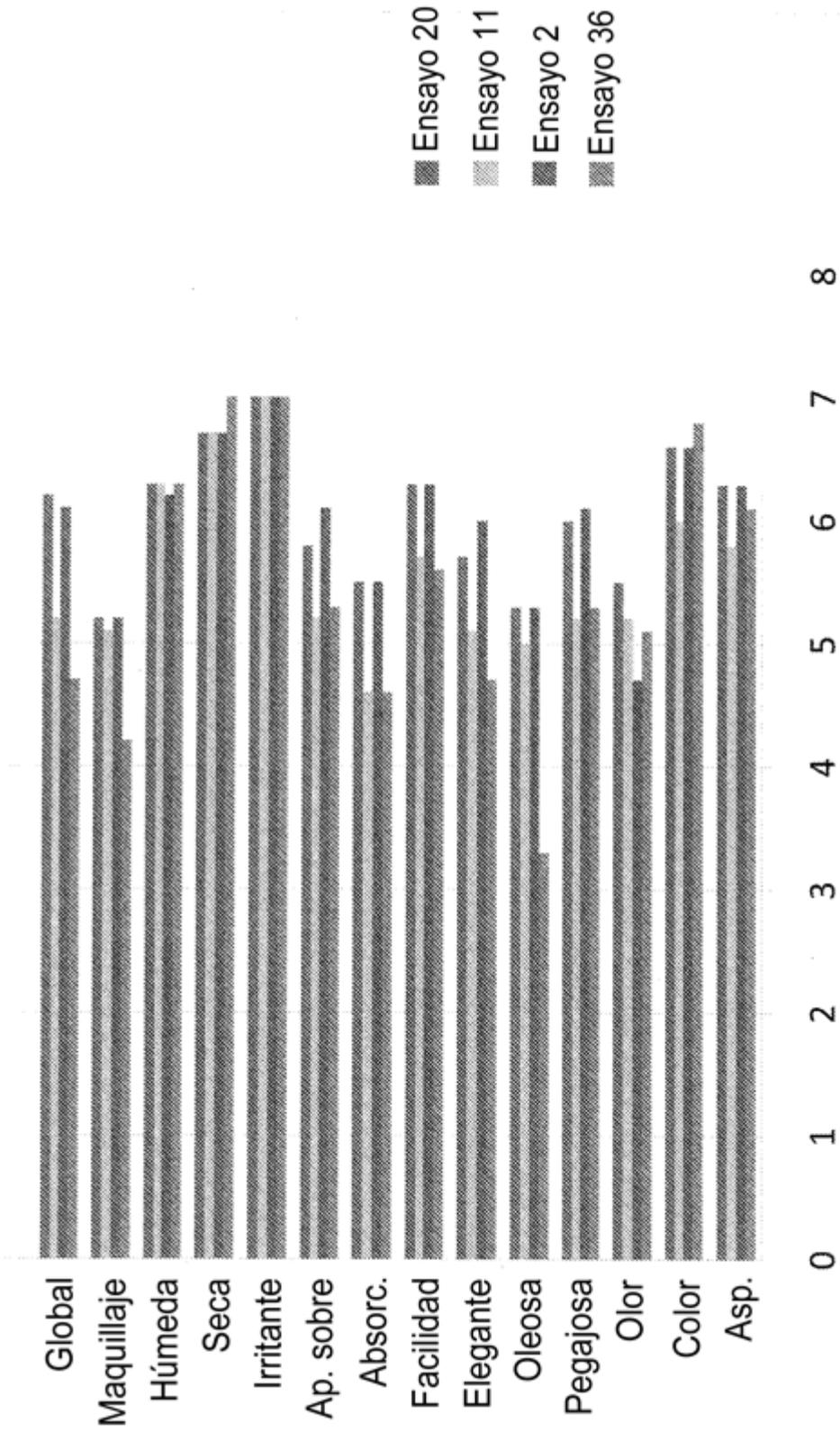


FIGURA 1

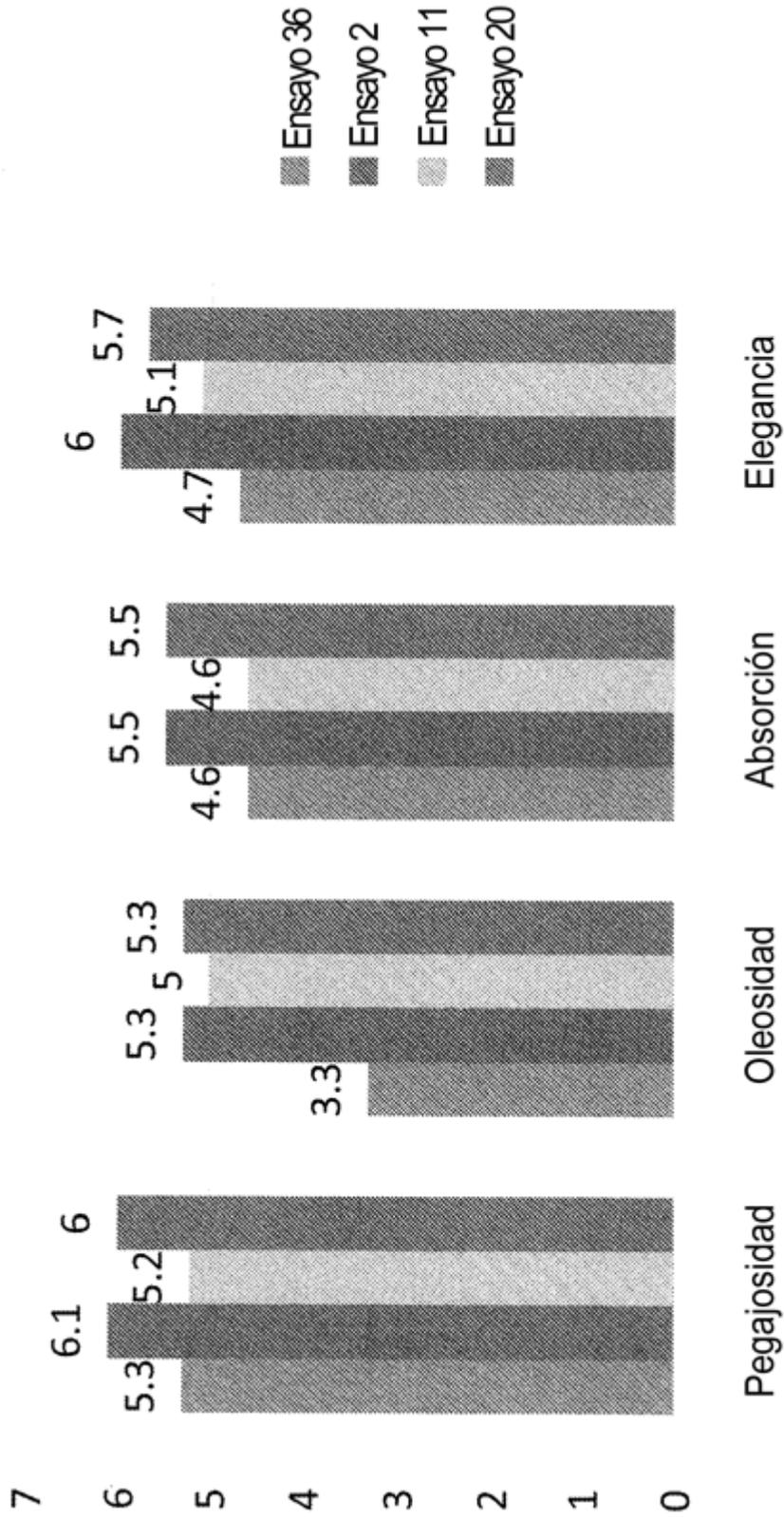


FIGURA 2

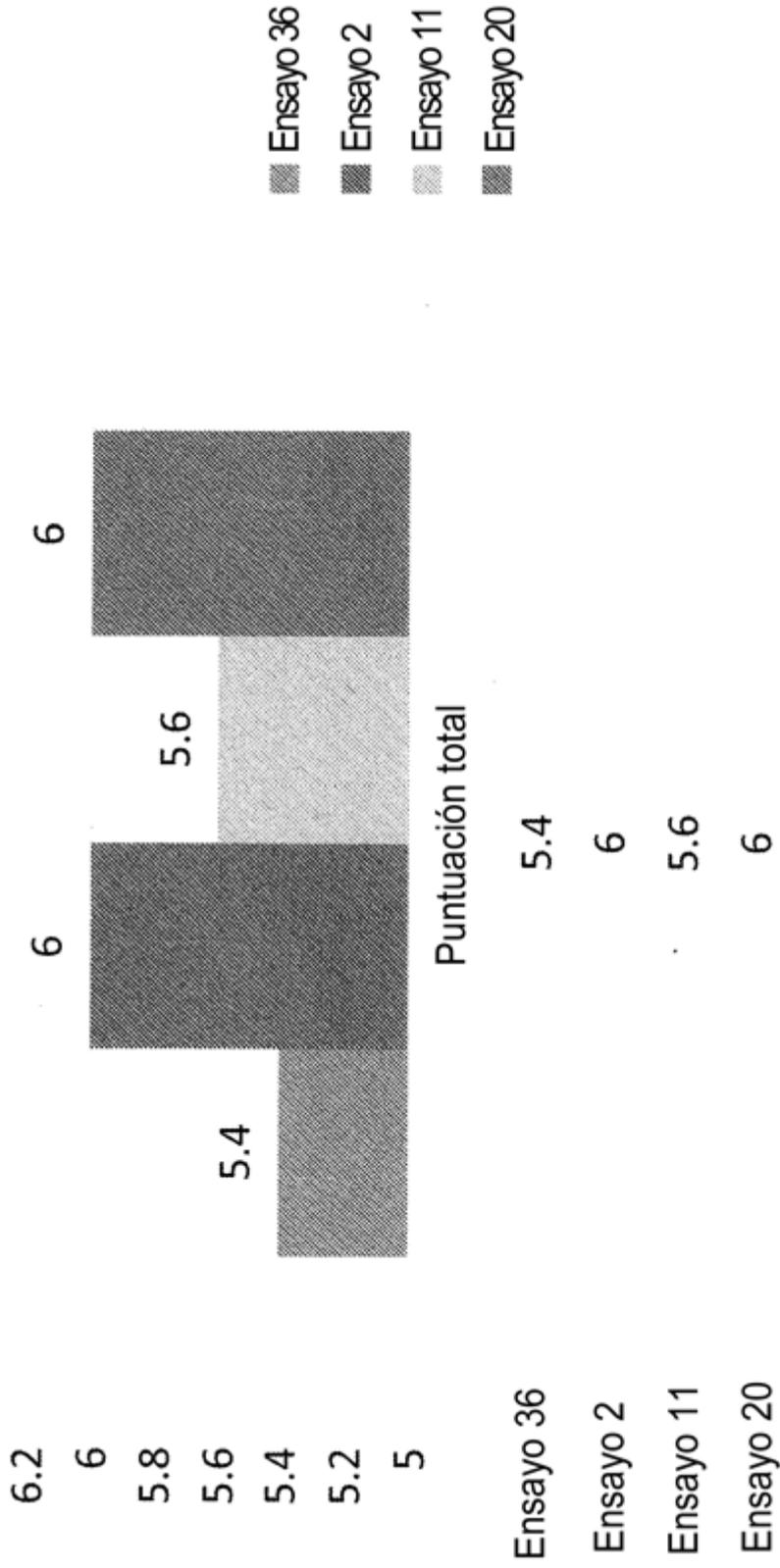


FIGURA 3

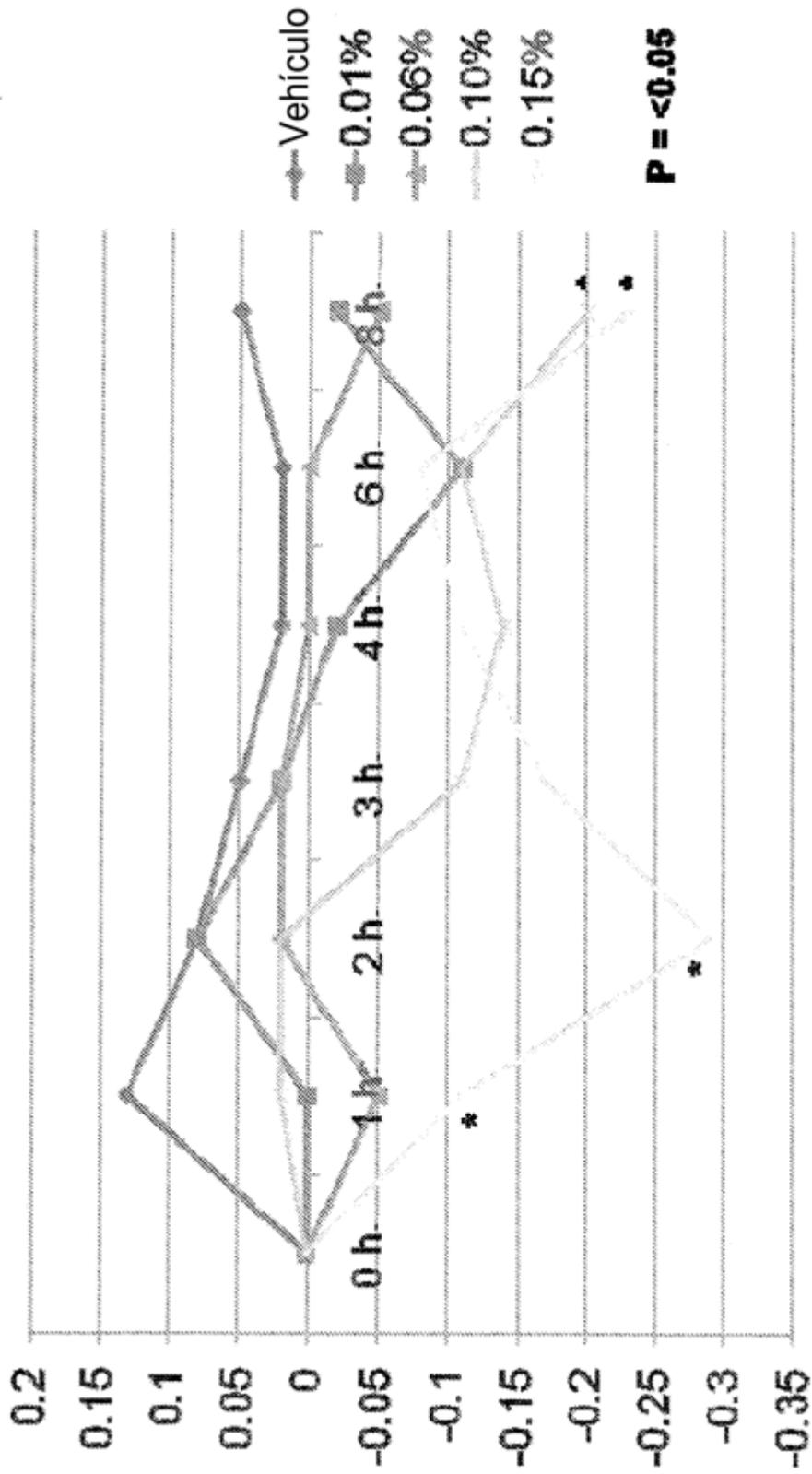


FIGURA 4

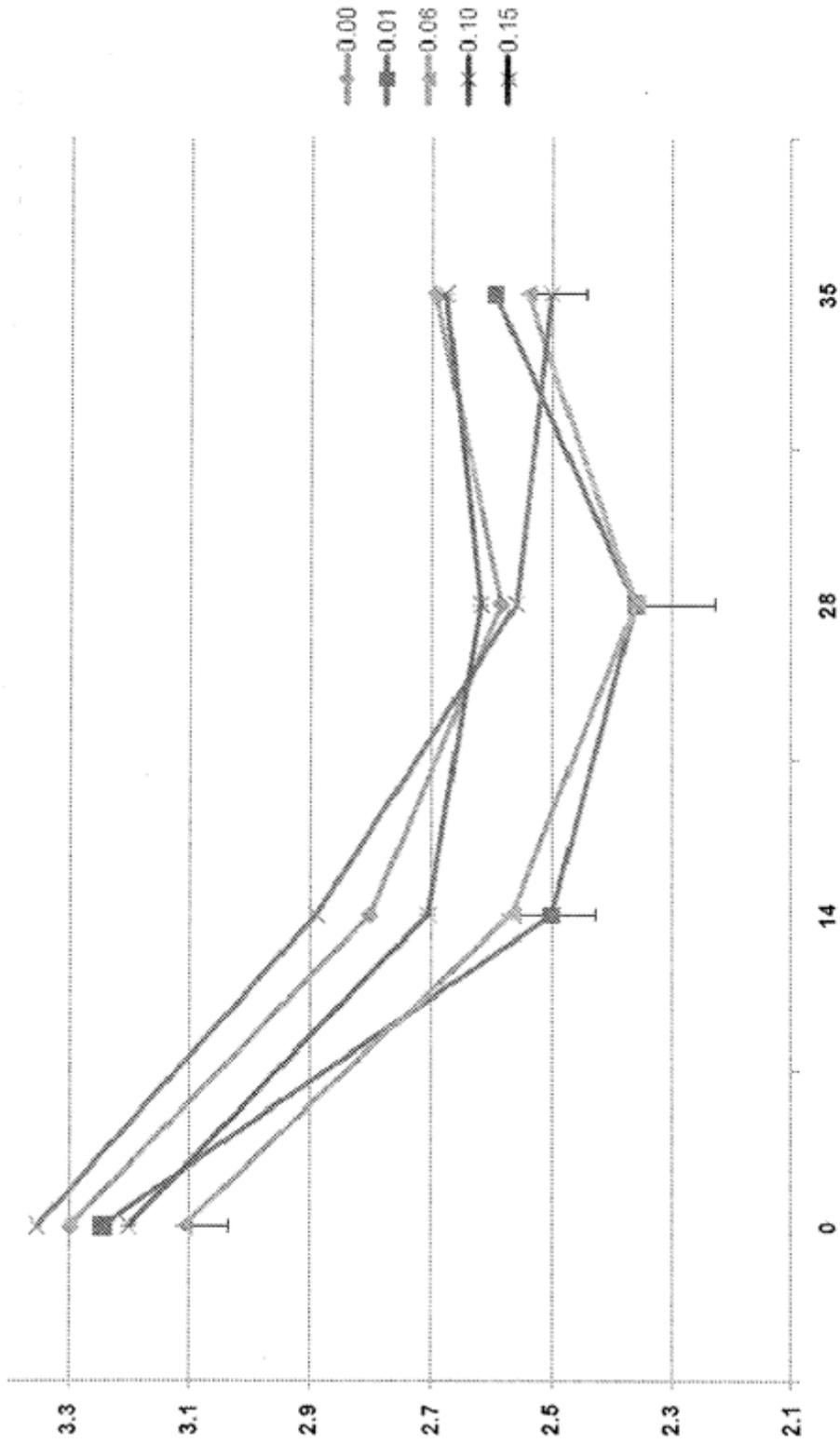


FIGURA 5