



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61K 31/4164 (2006.01); A61K 31/4174 (2006.01); A61K 45/06 (2006.01); A61K 47/14 (2006.01); A61K 9/0014 (2006.01); A61K 9/06 (2006.01); A61K 2121/00 (2006.01)

(21)(22) Заявка: 2013141845, 14.02.2012

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
14.02.2012

Дата регистрации:  
26.03.2018

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
15.02.2011 US 61/443,210

(43) Дата публикации заявки: 27.03.2015 Бюл. № 9

(45) Опубликовано: 26.03.2018 Бюл. № 9

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 16.09.2013

(86) Заявка РСТ:  
US 2012/025068 (14.02.2012)

(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2012/112566 (23.08.2012)

Адрес для переписки:  
191002, Санкт-Петербург а/я 5, ООО "Ляпунов  
и партнеры"

(72) Автор(ы):

ШЕНЛЕР Стюарт Д. (US),  
ПОВАЛА Кристофер (US)

(73) Патентообладатель(и):

АЛЛЕРГАН, ИНК. (US)

(56) Список документов, цитированных в отчете  
о поиске: US 2005276830 A1, 15.12.2005. US  
2009130029 A1, 21.05.2009. EP 1514536 A1,  
16.03.2005. WO 2007103687 A2, 13.09.2007. RU  
2310439 C1, 20.11.2007.

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ В ВИДЕ КРЕМА, СОДЕРЖАЩАЯ  
ОКСИМЕТАЗОЛИН, ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СИМПТОМОВ РОЗАЦЕА

(57) Реферат:

Изобретение относится к области дерматологии и представляет собой композицию в виде крема для лечения двух или более симптомов розацеа, выбранных из эритемы, телеангиоэктазии или воспалительных поражений кожи, содержащую терапевтически эффективное количество оксиметазолина или его фармацевтически приемлемой соли и от

приблизительно 1 мас. % до приблизительно 50 мас. % смягчителя, включающего триглицериды со средней цепью, диизопропиловый эфир адипиновой кислоты, олеиловый спирт и ланолин. Изобретение обеспечивает длительное сохранение терапевтического эффекта после нанесения композиции. 4 н. и 25 з.п. ф-лы, 10 пр., 23 табл., 5 ил.



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

*A61K 31/4174* (2006.01)*A61P 17/00* (2006.01)*A61K 9/00* (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

*A61K 31/4164* (2006.01); *A61K 31/4174* (2006.01); *A61K 45/06* (2006.01); *A61K 47/14* (2006.01); *A61K 9/0014* (2006.01); *A61K 9/06* (2006.01); *A61K 2121/00* (2006.01)

(21)(22) Application: **2013141845, 14.02.2012**

(24) Effective date for property rights:  
**14.02.2012**

Registration date:  
**26.03.2018**

Priority:

(30) Convention priority:  
**15.02.2011 US 61/443,210**

(43) Application published: **27.03.2015** Bull. № 9(45) Date of publication: **26.03.2018** Bull. № 9(85) Commencement of national phase: **16.09.2013**

(86) PCT application:  
**US 2012/025068 (14.02.2012)**

(87) PCT publication:  
**WO 2012/112566 (23.08.2012)**

Mail address:  
**191002, Sankt-Peterburg a/ya 5, OOO "Lyapunov i  
partnery"**

(72) Inventor(s):

**SHENLER Styuart D. (US),  
POVALA Kristofer (US)**

(73) Proprietor(s):

**ALLERGAN, INK. (US)**

(54) **PHARMACEUTICAL CREAM COMPOSITION OF OXYMETAZOLINE FOR TREATING SYMPTOMS OF ROSACEA**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention relates to dermatology and is a cream composition for treating two or more symptoms of rosacea selected from erythema, telangiectasia, or inflammatory lesions, comprising therapeutically effective amount of oxymetazoline or its pharmaceutically acceptable salt and from about 1

wt% to about 50 wt% of the cream, comprising medium chain triglycerides, adipic acid diisopropyl ether, oleyl alcohol and lanolin.

EFFECT: invention provides a long-term maintenance of therapeutic effect after application of the composition.

29 cl, 10 ex, 23 tbl, 5 ex

## ССЫЛКИ НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Данная заявка претендует на приоритет относительно предварительной заявки США №61/443210, поданной 15 февраля 2011 года, описание которой приводится в настоящем документе в качестве ссылки в полном объеме

### КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0001] Варианты воплощения включают препарат в форме крема на основе оксиметазолина. Варианты воплощения относятся к косметически приемлемому составу в виде крема, содержащему оксиметазолин и фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества. Варианты воплощения относятся к препарату в виде крема, содержащему оксиметазолин и фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества. Варианты воплощения относятся к препарату в виде крема, содержащему оксиметазолин в терапевтически эффективных количествах и фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества.

[0002] Варианты воплощения относятся к способу лечения телеангиэктазий, включающему местное применение фармацевтической композиции, содержащей оксиметазолин и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. В некоторых вариантах воплощения способ лечения телеангиэктазий может включать местное применение фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество оксиметазолина и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. В некоторых вариантах воплощения способ лечения телеангиэктазий может включать местное применение фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество оксиметазолина и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, в комбинации с дополнительной терапией, направленной на лечение телеангиэктазий, с целью обеспечения дополнительного аддитивного или синергического воздействия на телеангиэктазий. В некоторых вариантах воплощения способ лечения телеангиэктазий может включать местное применение фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество оксиметазолина и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество в комбинации с дополнительной терапией, направленной на лечение эритемы, папул, пустул, фим, нарушения функции эпидермального барьера или других проявлений розацеа с целью обеспечения лечения телеангиэктазий.

[0003] Варианты воплощения относятся к способу лечения воспалительных поражений кожи, включающему местное применение фармацевтической композиции, содержащей оксиметазолин и фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества. В некоторых вариантах воплощения способ лечения воспалительных поражений кожи может включать местное применение фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество оксиметазолина и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. В некоторых вариантах воплощения способ лечения воспалительных поражений кожи может включать местное применение фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество оксиметазолина и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, в комбинации с дополнительной терапией, направленной на лечение воспалительных поражений кожи, с целью обеспечения дополнительного аддитивного или синергического воздействия на воспалительные поражения кожи. В некоторых вариантах воплощения способ лечения воспалительных поражений кожи может включать местное применение фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество оксиметазолина и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, в комбинации с дополнительной терапией, направленной на лечение не воспалительных

проявлений розацеа, таких как телеангиэктазий, эритема, нарушение функции эпидермального барьера, или других проявлений розацеа с целью обеспечения лечения как воспалительных, так и не воспалительных проявлений.

[0004] Варианты воплощения относятся к способу лечения двух или более симптомов розацеа, выбранных из таких, как эритема, телеангиэктазий или воспалительные поражения кожи, включающему местное применение фармацевтической композиции, содержащей оксиметазолин и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. В некоторых вариантах воплощения способ лечения двух или более симптомов розацеа, выбранных из эритемы, телеангиэктазий или воспалительных поражений кожи, может включать местное применение фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество оксиметазолина и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

[0005] Варианты воплощения относятся к способу лечения эритемы, телеангиэктазий и воспалительных поражений кожи, ассоциированных с розацеа, включающему местное применение фармацевтической композиции, содержащей оксиметазолин и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. В некоторых вариантах воплощения способ лечения эритемы, телеангиэктазий и воспалительных поражений кожи, ассоциированных с розацеа, может включать местное применение фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество оксиметазолина и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

[0006] В некоторых вариантах воплощения терапевтический эффект применения препарата в виде крема, описанный здесь, может сохраняться по меньшей мере в течение 30 дней, по меньшей мере в течение 25 дней, по меньшей мере в течение 20 дней, по меньшей мере в течение 15 дней, по меньшей мере в течение 10 дней после прекращения применения препарата в виде крема. В некоторых вариантах воплощения терапевтический эффект может сохраняться в течение по меньшей мере 7 дней, в течение по меньшей мере 5 дней, в течение по меньшей мере 4 дней после прекращения применения препарата в виде крема.

[0007] Варианты воплощения относятся к препарату в виде крема, содержащему оксиметазолин в количестве от приблизительно 0,0075% до приблизительно 5% от общей массы и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. В некоторых вариантах воплощения препарат в виде крема может содержать оксиметазолин в количестве от приблизительно 0,01% до приблизительно 2% от общей массы. Варианты воплощения могут включать один или более эмульгаторов в общем количестве от приблизительно 1% до приблизительно 30% от общей массы фармацевтической композиции; и/или один или более смягчителей в общем количестве от приблизительно 1% до приблизительно 50% от общей массы фармацевтической композиции. В некоторых вариантах воплощения препарат в виде крема может, кроме того, содержать дополнительные добавки, выбранные из группы, состоящей из консервантов, эмульгаторов, стабилизаторов эмульсии, регуляторов кислотности (pH), хелатирующих агентов, модификаторов вязкости, антиоксидантов, поверхностно-активных веществ, смягчителей, матирующих агентов, кондиционеров, буферных агентов и их комбинаций. В некоторых вариантах воплощения препарат в виде крема может, кроме того, содержать местно активные фармацевтические или косметические агенты.

[0008] В некоторых вариантах воплощения крем, содержащий оксиметазолин, предусматривает в составе вазоконстриктор и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. В некоторых вариантах воплощения состав крема, содержащего оксиметазолин, предусматривает содержание агониста  $\alpha$ -адренергических

рецепторов и фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества. В некоторых вариантах воплощения состав крема, содержащего оксиметазолин, предусматривает содержание агониста  $\alpha$ -адренергических имидазолиновых рецепторов и фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества. В некоторых вариантах воплощения состав крема, содержащего оксиметазолин, предусматривает содержание агониста  $\alpha$ -адренергических неимидазолиновых рецепторов и фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества. В некоторых вариантах воплощения состав крема, содержащего оксиметазолин, предусматривает содержание агониста  $\alpha$ -1-адренергических рецепторов и фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества. В некоторых вариантах воплощения состав крема, содержащего оксиметазолин, предусматривает содержание агониста  $\alpha$ -2-адренергических рецепторов и фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества. В некоторых вариантах воплощения состав крема, содержащего оксиметазолин, предусматривает содержание селективного агониста  $\alpha$ -адренергических рецепторов и фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества. В некоторых вариантах воплощения состав крема, содержащего оксиметазолин, предусматривает содержание неселективного агониста  $\alpha$ -адренергических рецепторов и фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества. В некоторых вариантах воплощения состав крема, содержащего оксиметазолин, предусматривает содержание селективного агониста  $\alpha$ -1-адренергических рецепторов и фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества. В некоторых вариантах воплощения состав крема, содержащего оксиметазолин, предусматривает в составе содержание селективного агониста  $\alpha$ -2-адренергических рецепторов и фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества. В некоторых вариантах воплощения состав крема, содержащего оксиметазолин, предусматривает содержание неселективного агониста  $\alpha$ -1-адренергических рецепторов и фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества. В некоторых вариантах воплощения состав крема, содержащего оксиметазолин, предусматривает в составе содержание неселективного агониста  $\alpha$ -2-адренергических рецепторов и фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества.

[0009] Некоторые варианты воплощения предусматривают способ лечения заболеваний кожи, включающих, но не ограничивающихся ими, розацеа, включающую, например, эритематотелеангиэктатическую розацеа, папулопустулезную розацеа, фиматозную розацеа, офтальморозацеа или их комбинации; симптомы, ассоциированные с розацеа, включающие, например, папулы, пустулы, фимы (кожные уплотнения), телеангиэктазии или эритема, ассоциированные с розацеа, другие типы кожных эритем и телеангиэктазий, пурпура и им подобные, а также другие проявления, ассоциированные с ними; другие воспалительные состояния кожи, включающие, но не ограничивающиеся ими, фолликулярный кератоз, кожную сыпь при диссеминированной красной волчанке (волчаночная бабочка), экзему, дерматиты, такие как контактные дерматиты, атопические дерматиты, себорейные дерматиты, дискоидные дерматиты, генерализованный эксфолиативный дерматит, застойные дерматиты при хронической венозной недостаточности, нейродермиты, простой хронический лишай, ксеротическая экзема и ксеротические дерматиты, дисгидрозы и дисгидротические дерматиты, астеатозные дерматиты или другие заболевания кожи, характеризующиеся повышенной чувствительностью кожи или нарушением эпидермального барьера; состояния, характеризующиеся сухой, грубой, потрескавшейся или растрескавшейся кожей; состояния, характеризующиеся гиперкератозом, такие как кератодермия, ихтиоз и ихтиозиформный дерматоз; состояния с поражением волосяных фолликулов и сальных

желез, такие как акне, периоральный дерматит и псевдофолликулит бороды; состояния, характеризующиеся поражением потовых желез, такие как потница, включающие, но не ограничивающиеся ими, кристаллическую потницу, красную потницу, глубокую потницу, пустулезную потницу; солнечные ожоги, хронический актинический (старческий) кератоз, койлодерма, радиационные дерматиты, актиническая пурпура («солнечная пурпура»); другие воспалительные дерматозы, реакции и состояния кожи, включающие, но не ограничивающиеся ими, псориаз, лекарственную аллергию, мультиформную эритему, узловую эритему и кольцевидную гранулему; заболевания и состояния, характеризующиеся кровоизлияниями или кровоподтеками, такие как петехии, экхимозы, пурпура и им подобные, включающие любые виды скопления крови в кожных покровах вследствие сосудистой экставазации, независимо от размеров и причин, кровоизлияниями или кровоподтеками вследствие любого вида повреждения кожных покровов, которые могут включать любой вид травмы, включая хирургическую травму и травму вследствие проведения процедур; инфекционные, воспалительные дерматозы или воспаления вследствие любых причин или их комбинаций, включающие применение препарата в виде крема для описанных здесь состояний,

### ОПИСАНИЕ ФИГУР

[0010] Для более полного понимания сущности и преимуществ вариантов воплощения, описанных здесь, необходимы ссылки на следующее детальное описание, представленное в контексте с сопроводительными фигурами, из которых:

[0011] ФИГ.1 - гистограмма, отображающая средние значения косметической приемлемости по категориям кремов, включая оценочные значения по внешнему виду и ощущениям, по данным Опыта 36, Опыта 2, Опыта 11 и Опыта 20.

[0012] ФИГ.2 - гистограмма, отображающая средние значения косметической приемлемости кремов по ключевым категориям, включая оценочные значения по внешнему виду и ощущениям, по данным Опыта 36, Опыта 2, Опыта 11 и Опыта 20.

[0013] ФИГ.3 - гистограмма, отображающая общие средние значения косметической приемлемости для каждого из кремов, включая оценочные значения по внешнему виду и ощущениям, по данным Опыта 36, Опыта 2, Опыта 11 и Опыта 20.

[0014] ФИГ.4 иллюстрирует изменения значений клинической оценки выраженности телеангиэктазии на 28-й день рандомизированного, двойного слепого, плацебо контролируемого, проводимого в параллельных группах клинического исследования в сравнении с исходными значениями.

[0015] ФИГ.5 иллюстрирует выраженность клинического эффекта на 35-й день после прекращения 28-дневного курса ежедневного применения композиции в виде крема, содержащей оксиметазолин. Уменьшение выраженности эритемы сохранялось в течение, по меньшей мере, 7 дней после прекращения применения препарата при отсутствии синдрома отмены/ухудшения состояния кожи.

### ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[0016] Перед описанием настоящей композиции и способов ее применения необходимо разъяснить, что данное изобретение не ограничено описанными здесь определенными процессами, композициями или методологическими подходами, поскольку они могут варьировать. Необходимо разъяснить также, что используемая в описании терминология служит задачам описания лишь определенных версий или вариантов воплощения и не преследует цели ограничить спектр применения данного изобретения, ограниченного лишь прилагаемой формулой изобретения. Если только не даны другие определения, все используемые здесь технические и научные термины соответствуют общепринятым смысловым значениям, понятным специалисту с обычной квалификацией в данной

области техники. Хотя при практическом применении или испытании данного изобретения могут быть использованы любые способы и материалы, сходные или эквивалентные описанным здесь, в описании представлены наиболее предпочтительные способы, технические устройства и материалы. Все публикации, упомянутые здесь, включены в качестве ссылки во всей своей полноте. Ничто здесь не должно истолковываться как допущение того, что изобретение не имеет право предвосхищать такое раскрытие в силу предшествующего изобретения.

[0017] Следует также отметить, что применяемая здесь и в прилагаемой формуле изобретения форма единственного числа подразумевает ссылку на множественное число, если только в контексте явно не указано иное. Так, например, ссылка на «консервант» является ссылкой на один или более консервантов и их эквивалентов, известных специалисту с обычной квалификацией в данной области техники, и т.д.

[0018] Используемый здесь термин «приблизительно» означает плюс-минус 10% от цифрового значения величины, к которой данный термин применен. Таким образом, «приблизительно 50%» означает в пределах значений 45%-55%.

[0019] Термин «применение», используемый совместно с термином «терапевтическое вещество», означает применение терапевтического вещества непосредственно в область или на поверхность целевой ткани или применение терапевтического вещества по отношению к субъекту, подразумевающее позитивное воздействие терапевтического вещества на целевую ткань. Таким образом, используемый здесь термин «применение» совместно с термином «терапевтическое вещество» может включать, но не ограничивается этим, системное введение терапевтического вещества субъекту, например, путем внутривенных инъекций, подразумевающее поступление терапевтического вещества в целевую ткань. Применение композиции или терапевтического вещества может быть достигнуто, например, путем введения инъекций, перорального применения, местного применения или указанными способами в комбинации с другими известными методиками. Данные методики могут включать тепловое излучение, радиационное излучение, ультразвук и применение доставочных веществ. Предпочтительным вариантом трактовки термина «применение» является самостоятельное применение, при котором терапевтическое вещество или композиция применяются субъектами самостоятельно. Альтернативным значением термина может быть применение, которое осуществляется лечащим врачом.

[0020] Термин «обеспечение» при использовании совместно с «терапевтическое вещество», означает применение терапевтического вещества непосредственно в области или на поверхности целевой ткани или применение терапевтического вещества по отношению к субъекту, подразумевающее позитивное воздействие терапевтического вещества на целевую ткань.

[0021] Используемый здесь термин «живые существа» включает, но ограничивается этим, людей и позвоночных животных, не являющихся людьми, таких как дикие, домашние и сельскохозяйственные животные.

[0022] Используемый здесь термин «пациент» или «субъект» означает живое существо, в частности, человека, страдающего нежелательным заболеванием или состоянием, в отношении которых может быть применено лечение с использованием описанных здесь терапевтического вещества и/или композиции.

[0023] Термин «улучшение» используют для отражения под воздействием данного изобретения изменений характеристик и/или физических свойств ткани, по отношению к которой данное изобретение применено или введено. Термин «улучшение» также может быть использован в союзе с болезненным состоянием в том случае, когда при

сохранении болезненного состояния «улучшение» симптомов или физических характеристик, ассоциированных с болезненным состоянием, означает их уменьшение, снижение их выраженности или их элиминацию.

[0024] Термин «подавление» как правило, относится к предупреждению развития симптомов, уменьшению клинической выраженности симптомов или излечению болезни, состояния или расстройства.

[0025] Термины «необязательный» или «необязательно» означают, что последовательно описанные события или обстоятельства могут произойти или могут не произойти, и что описание включает примеры, когда событие происходит, и примеры, когда событие не происходит.

[0026] Используемый здесь термин «комнатная температура» означает температуру в помещении от приблизительно 20°C до приблизительно 25°C (от 68 до 77°F).

[0027] На протяжении всего текста спецификации заявки применяются различные термины, такие как «первичный», «вторичный», «первый», «второй» и им подобные. Данные термины применяются для удобства обозначения различающихся между собой элементов, указанные термины не преследуют цели, ограничивающей определение использования различающихся между собой элементов.

[0028] Термины «фармацевтически приемлемый», «физиологически толерантный», а также их грамматические вариации, относящиеся к композициям, носителям, разбавителям и реагентам или другим ингредиентам состава, могут использоваться взаимозаменяемо в значении возможности применения веществ без развития нежелательных физиологических эффектов, таких как сыпь, жжение, раздражение или других неблагоприятных эффектов в степени, непереносимой для реципиента.

[0029] Используемый здесь термин «косметически приемлемый» и его грамматические вариации, относящиеся к композициям, носителям, разбавителям и реагентам или другим ингредиентам состава, означает, что используемые вещества и окончательная композиция не являются раздражающими или в других смыслах неблагоприятными для пациента в целом и в отношении кожи, в частности, и предпочтительно являются приятными и хорошо переносимыми в отношении своего внешнего вида, pH, цвета, запаха, текстуры (по ощущениям), и не являются, например, неприемлемо липкими (клейкими), жирными или сухими, а также, что они легко наносятся на кожу, впитываются в кожу с приемлемой скоростью и обладают общими увлажняющими свойствами.

[0030] Термин «фармацевтически приемлемые соли» включает как кислые, так и щелочные дополнительные соли. «Фармацевтически приемлемые кислотно-аддитивные соли» относятся к солям, обладающих эффективностью и свойствами свободных оснований и включающих неорганические кислоты, такие как, например, соляная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, угольная кислота, фосфорная кислота и им подобные. Органические кислоты могут быть выбраны из алифатических, циклоалифатических, ароматических, арилифатических, гетероциклических, карбоциклических и сульфоновых классов органических кислот, таких как муравьиная кислота, уксусная кислота, пропионовая кислота, гликолевая кислота, глюконовая кислота, молочная кислота, пировиноградная кислота, щавелевая кислота, яблочная кислота, малеиновая кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, фумаровая кислота, винная кислота, лимонная кислота, аспарагиновая кислота, аскорбиновая кислота, глутаминовая кислота, антралиловая кислота, бензойная кислота, коричная кислота, миндальная кислота, эмбоновая кислота, фенилуксусная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, п-толуолсульфоновая кислота,



салициловая кислота и им подобные.

[0031] Используемый здесь термин «терапевтическое вещество» означает вещество, применяемое для лечения, подавления, облегчения, предупреждения или улучшения нежелательных состояний или заболеваний субъекта. Частично, варианты реализации данного изобретения относятся к лечению различных кожных заболеваний, состояний или расстройств или их симптомов, включающих, но не ограничивающихся ими, розацеа и симптомы, ассоциированные с розацеа, включающие, например, папулы, пустулы, фимы (кожные уплотнения), телеангиэктазии или эритема, ассоциированные с розацеа, другие типы кожных эритем и телеангиэктазии, пурпура и им подобные, а также другие проявления, ассоциированные с ними; другие воспалительные состояния кожи, включающие, но не ограничивающиеся ими, фолликулярный кератоз, кожную сыпь при диссеминированной красной волчанке (волчаночная бабочка), экзему, дерматиты, такие как контактные дерматиты, атопические дерматиты, себорейные дерматиты, дискоидные дерматиты, генерализованный эксфолиативный дерматит, застойные дерматиты при хронической венозной недостаточности, нейродермиты, простой хронический лишай, ксеротическая экзема и ксеротические дерматиты, дисгидрозы и дисгидротические дерматиты, астеатозные дерматиты или другие заболевания кожи, характеризующиеся повышенной чувствительностью кожи или нарушением эпидермального барьера; состояния, характеризующиеся сухой, грубой, потрескавшейся или растрескавшейся кожей; состояния, характеризующиеся гиперкератозом, такие как кератодермия, ихтиоз и ихтиозиформный дерматоз; состояния с поражением волосяных фолликулов и сальных желез, такие как акне, периоральный дерматит и псевдофолликулит бороды; состояния, характеризующиеся поражением потовых желез, такие как потница, включающие, но не ограничивающиеся ими, кристаллическую потницу, красную потницу, глубокую потницу, пустулезную потницу; солнечные ожоги, хронический актинический (старческий) кератоз, пойкилодерма, радиационные дерматиты, актиническая пурпура («солнечная пурпура»); другие воспалительные дерматозы, реакции и состояния кожи, включающие, но не ограничивающиеся ими, псориаз, лекарственную аллергию, мультиформную эритему, узелковую эритему и кольцевидную гранулему; заболевания и состояния, характеризующиеся кровоизлияниями или кровоподтеками, такие как петехии, экхимозы, пурпур и им подобные, включающие любые виды скопления крови в кожных покровах вследствие сосудистой экстравазации, независимо от размеров и причин, кровоизлияния или кровоподтеки вследствие любого вида повреждения кожных покровов, которые могут включать любой вид травмы, включая хирургическую травму и травму вследствие проведения процедур; инфекционные, воспалительные дерматозы или воспаления вследствие любых причин или их комбинации.

[0032] Используемые здесь термины «терапевтический эффективный» или «эффективный» могут применяться взаимозаменяемо и относятся к количеству терапевтической композиции варианта реализации данного изобретения (т.е., композиции, содержащей оксиметазолин). Например, терапевтически эффективным количеством композиции является количество композиции, и, в частности, активных ингредиентов, таких как оксиметазолин, которое в большинстве случаев обеспечивает достижение желаемого эффекта.

[0033] Используемые здесь термины «терапевтически эффективное количество» или «эффективное количество» композиции означают количество, необходимое или достаточное для достижения желаемого результата. Действие, предполагаемое вариантами реализации данного изобретения, включает терапевтическое и/или

профилактическое лечение в соответствии с клинической необходимостью, Специфическая доза применяемого состава для данного изобретения с целью достижения терапевтического и/или профилактического эффектов должна определяться конкретными обстоятельствами случая заболевания, включающими, например, применяемый состав, способ применения и заболевание, требующее лечения. Однако эффективное количество для применения может быть определено лечащим врачом или производителем или пациентом в свете соответствующих обстоятельств, включающих заболевание, требующее лечения, выбор состава для применения и выбранный способ применения. Таким образом, дозовый диапазон, представленный выше, никоим образом не преследует цели ограничить спектр применения данного изобретения. Терапевтически эффективное количество состава варианта воплощения означает здесь, как правило, такое количество, которое при применении в физиологически переносимой композиции является достаточным для достижения эффективной системной или локальной концентрации в ткани или на ткани, обеспечивающей желаемый терапевтический или клинический исход заболевания.

[0034] Используемые здесь термины «лечить», «пролеченный» или «лечение» относятся к терапевтическому лечению и/или превентивным мероприятиям, целью которых является замедление прогрессирования (уменьшение выраженности) нежелательных физиологических состояний, расстройств, заболеваний, или достижение благоприятных или желаемых клинических результатов. В аспекте целей данного изобретения благоприятные или желаемые клинические результаты включают, но не ограничиваются ими, уменьшение выраженности симптомов; уменьшение степени распространенности состояния, расстройства или заболевания; стабилизацию (т.е., отсутствие ухудшения) состояния, расстройства или заболевания; отсрочивание начала или замедление прогрессирования состояния, расстройства или заболевания; положительную динамику состояния, расстройства или заболевания; клинически определяемую и неопределяемую ремиссию (как полную, так и частичную). Лечение включает получение клинически значимого ответа без чрезмерной выраженности побочных эффектов.

[0035] Используемые здесь термины «состоять из» или «состоящий из» означают, что препарат включает лишь элементы, этапы или ингредиенты, специфически оговоренные в заявке на изобретение или формуле изобретения.

[0036] Используемые здесь термины «фактически состоять из» или «фактически состоящий из» означают, что только фармакологически активные ингредиенты в препарате или способе лечения отдельных состояний (например, эритемы или гиперемии, ассоциированных с конкретными состояниями, подлежащих лечению) являются специфически оговоренным терапевтическим веществом в конкретном варианте воплощения или формуле изобретения.

[0037] Термин «ткань» в общем контексте относится к любой агрегации клеток одинаковой специализации, объединенных выполнением конкретных функций.

[0038] Розацеа является хроническим заболеванием, наиболее часто характеризующимся эритемой (покраснением) лица. Существуют, по меньшей мере четыре клинически идентифицированные подтипа розацеа, и у пациента может иметь место более одного подтипа заболевания. К четырем наиболее хорошо известным подтипам розацеа относят эритематотелеангиэктатическую розацеа (ЭТР), папулопустулезную розацеа, фиматозную розацеа и офтальморозацеа. Существуют также и другие, менее распространенные формы розацеа. Признаки и симптомы каждого подтипа не являются типоспецифичными и могут перекрывать друг друга или

существовать при любых клинических проявлениях любого другого подтипа. Для ЭТР подтипа розацеа характерна транзиторная и/или постоянная эритема с тенденцией к легко возникающим обострениям и развитию телеангиэктазий, которые в своей мягкой форме могут напоминать эритему или проявляться как эритема (покраснение), а в своей наиболее выраженной форме могут клинически проявляться как отдельно различимые кровеносные сосуды на поверхности кожи. Для папулопустулезной розацеа характерным является транзиторная и/или постоянная эритема с папулами (красными узелками) и пустулами (узелками с гнойным содержимым). Без намерения углубляться в теорию, целесообразно отметить, что хотя папулы и другие воспалительные элементы (например, пустулы) папулопустулезной розацеа могут быть ошибочно приняты за акне, считается, что папулы и пустулы при розацеа отличаются от папул и пустул при акне и являются результатом различных патофизиологических процессов. Для фиматозной розацеа характерны уплотнение кожи с поверхностными узелками неправильной формы, увеличением размеров поверхности лица (например, носа и щек), эритема и телеангиэктазий. Для офтальморозацеа характерны покраснение, сухость и раздражение глаз и глазных век. В каждом подтипе могут присутствовать симптомы эритемы и телеангиэктазий разной степени выраженности.

[0039] Пациенты с розацеа могут нуждаться в местных или пероральных (системных) препаратах для уменьшения выраженности кожных расстройств, однако кожа пациентов может быть настолько чувствительной, что многие средства раздражают и, фактически, могут вызвать обострение симптомов розацеа и большую выраженность гиперемии и переносимого пациентом дискомфорта. Таким образом, розацеа может представлять значительные трудности для проведения эффективного лечения, способствуя развитию не только физиологического, но также и психологического дистресса. Соответственно, существует потребность в косметически и фармацевтически приемлемом терапевтическом средстве, воздействующем на множество клинических проявлений розацеа, включающих, но не ограничивающихся ими, эритему или покраснение, ассоциированные с розацеа и телеангиэктазии, ассоциированные с розацеа. Кроме того, существует потребность в косметически и фармацевтически приемлемом терапевтическом средстве, воздействующем на воспалительные поражения кожи и проявления, ассоциированные с розацеа, включающие папулы, пустулы и фимы (кожные уплотнения).

[0040] Используемый здесь термин «эритема» относится к любому покраснению кожи вследствие гиперемии, застойных сосудистых явлений или расширения сосудов кожи и окружающих структур. Эритема может встречаться при многих кожных заболеваниях, включающих, но не ограничивающихся ими, розацеа и симптомы, ассоциированные с розацеа, включающие, например, папулы, пустулы, фимы (кожные уплотнения), телеангиэктазии или эритема, ассоциированные с розацеа, другие виды кожной эритемы, телеангиэктазии, пурпуру и им подобные, а также другие проявления, ассоциированные с ними; другие воспалительные состояния кожи, включающие, но не ограничивающиеся ими, фолликулярный кератоз, кожную сыпь при диссеминированной красной волчанке (волчаночная бабочка), экзему, дерматиты, такие как контактные дерматиты, атопические дерматиты, себорейные дерматиты, дискоидные дерматиты, генерализованный эксфолиативный дерматит, застойные дерматиты при хронической венозной недостаточности, нейродермиты, простой хронический лишай, ксеротическая экзема и ксеротические дерматиты, дисгидрозы и дисгидротические дерматиты или другие заболевания кожи, характеризующиеся повышенной чувствительностью кожи или нарушением эпидермального барьера; состояния, характеризующиеся сухой, грубой,

потрескавшейся или растрескавшейся кожей; состояния, характеризующиеся гиперкератозом, такие как кератодермия, ихтиоз и ихтиозиформный дерматоз; состояния с поражением волосяных фолликулов и сальных желез, такие как акне, периоральный дерматит и псевдофолликулит бороды; состояния, характеризующиеся поражением потовых желез, такие как потница, включающие, но не ограничивающиеся ими, кристаллическую потницу, красную потницу, глубокую потницу, пустулезную потницу; солнечные ожоги, хронический актинический (старческий) кератоз, пойкилодерма, радиационные дерматиты, актиническая пурпура («солнечная пурпура»); другие воспалительные дерматозы, реакции и состояния кожи, включающие, но не ограничивающиеся ими, псориаз, лекарственную аллергию, мультиформную эритему, узелковую эритему и кольцевидную гранулему; заболевания и состояния, характеризующиеся кровоизлияниями или кровоподтеками, такие как петехии, экхимозы, пурпура и им подобные, включающие любые виды скопления крови в кожных покровах вследствие сосудистой экстравазации, независимо от размеров и причин, кровоизлияниями или кровоподтеками вследствие любого вида повреждения кожных покровов, которые могут включать любой вид травмы, включая хирургическую травму и травму вследствие проведения процедур; инфекционные, воспалительные дерматозы или воспаления вследствие любых причин или их комбинаций.

[0041] Фолликулярный кератоз (ФК) является достаточно распространенным генетически обусловленным заболеванием фолликул, клинически проявляющимся появлением на коже грубых узелков, которые могут сопровождаться эритемой. Кожная сыпь при диссеминированной красной волчанке (LMD) (волчаночная бабочка) является мало распространенным, хроническим дерматозом, характеризующимся наличием папул красно-желтого или желто-коричневого цвета на коже центральной части лица, в особенности на коже век и прилегающих участках, которые могут сочетаться с эритемой.

[0042] Используемый здесь термин «пурпура» относится к любому типу скопления элементов крови в коже вследствие сосудистой экстравазации, независимо от размеров и причин. Используемый здесь термин «пурпура» относится к медицинским состояниям, часто упоминаемым как «петехии» (мелкоточечные кровоизлияния), «экхимозы» (макулярные (плоские) пятна большего размера) и «пурпура» (более крупные пятна).

[0043] Пурпура в общем понимании является кровоизлиянием в кожу или прилегающие ткани или слизистые оболочки. Следствием такого кровоизлияния является скопление крови в дерме и/или субдермальных тканях, визуальное проявление в виде темно-багровых/темно-красных пятен, меняющих цвет в ходе распада и резорбции.

[0044] В частности, пурпура может быть характеризована как плоская (макулярная или непальпируемая) или выступающая (пальпируемая или папулезная). Определение макулярного подтипа пурпуры включает: петехии - определяемые как малая пурпура (менее 4-5 миллиметров (мм) в диаметре, пурпура - определяемая как больше 4-5 мм и менее 1 см (сантиметра) в диаметре, и экхимозы - определяемые как больше 1 см в диаметре. Деление по размерам элементов кровоизлияний является не абсолютным, однако полезным правилом, поскольку часто встречается разброс в размерах клинической пурпуры при любом специфическом состоянии.

[0045] Кровоподтеки, часто называемые ушибами или экхимозами, являются травмой биологических тканей с повреждением проходящих в них кровеносных сосудов, в частности, капилляров, вследствие чего кровь выходит в окружающую(ие) ткань(и). Кровоподтеки обычно являются следствием тупых ударов и вероятность их появления,

равно как степень выраженности, зависят от возрастного истончения и снижения эластичности кожи.

[0046] В данной области техники существует потребность в фармацевтической композиции для местного применения, содержащей оксиметазолин, физически стабильной (т.е. без фазового разделения) и химически стабильной, с фармакологически активным веществом, обеспечивающей оптимальную доставку оксиметазолина в кожу способом, который обеспечивает эффективное лечение патологического состояния. Таким образом, варианты воплощения относятся к фармацевтической композиции, созданной для местного применения оксиметазолина. В некоторых вариантах воплощения фармацевтические композиции могут быть в виде крема, такой крем может содержать любые количества вспомогательных компонентов. Варианты воплощения изобретения относятся к составу в виде крема, содержащему оксиметазолин от приблизительно 0,0075% до приблизительно 5% и фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества. Варианты воплощения изобретения относятся к составу в виде крема, фактически состоящему из оксиметазолина от приблизительно 0,0075% до приблизительно 5% и фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. Варианты воплощения изобретения относятся к составу в виде крема, состоящему из оксиметазолина от приблизительно 0,0075% до приблизительно 5% и фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. Такой состав может применяться для лечения розацеа и симптомов, ассоциированных с розацеа, включающих, например, папулы, пустулы, фимы (кожные уплотнения), телеангиэктазии или эритему, ассоциированные с розацеа, другие виды кожных эритем, телеангиэктазии, пурпуру и им подобные, а также другие ассоциированные с ними проявления; других воспалительных состояний кожи, включающие, но не ограничивающиеся ими, фолликулярный кератоз, кожную сыпь при диссеминированной красной волчанке (волчаночная бабочка), экзему, дерматиты, такие как контактные дерматиты, атопические дерматиты, себорейные дерматиты, дискоидные дерматиты, генерализованный эксфолиативный дерматит, застойные дерматиты при хронической венозной недостаточности, нейродермиты, простой хронический лишай, ксеротическая экзема и ксеротические дерматиты, дисгидрозы и дисгидротические дерматиты или другие заболевания кожи, характеризующиеся повышенной чувствительностью кожи или нарушением эпидермального барьера; состояния, характеризующиеся сухой, грубой, потрескавшейся или растрескавшейся кожей; состояния, характеризующиеся гиперкератозом, такие как кератодермия, ихтиоз и ихтиозиформный дерматоз; состояния с поражением волосяных фолликулов и сальных желез, такие как акне, периоральный дерматит и псевдофолликулит бороды; состояния, характеризующиеся поражением потовых желез, такие как потница, включающие, но не ограничивающиеся ими, кристаллическую потницу, красную потницу, глубокую потницу, пустулезную потницу; солнечные ожоги, хронический актинический (старческий) кератоз, пойкилодерма, радиационные дерматиты, актиническая пурпура («солнечная пурпура»); другие воспалительные дерматозы, реакции и состояния кожи, включающие, но не ограничивающиеся ими, псориаз, лекарственную аллергию, мультиформную эритему, узелковую эритему и кольцевидную гранулему; заболевания и состояния, характеризующиеся кровоизлияниями или кровоподтеками, такие как петехии, экхимозы, пурпура и им подобные, включающие любые виды скопления крови в кожных покровах вследствие сосудистой экстравазации, независимо от размеров и причин, кровоизлияниями или кровоподтеками вследствие любого вида повреждения кожных покровов, которые могут включать любой вид травмы, включая хирургическую травму и травму вследствие

проведения процедур; инфекционные, воспалительные дерматозы или воспаления вследствие любых причин или их комбинаций, Такие препараты могут применяться для лечения или предупреждения развития таких, но не ограничивающихся ими, симптомов, как папулы, пустулы, другие воспалительные поражения кожи, фимы (кожные уплотнения), телеангиэктазии или эритема, ассоциированные с розацеа, и другие воспалительные заболевания кожи, включающие, но не ограничивающиеся ими, фолликулярный кератоз, кожную сыпь при диссеминированной красной волчанке (волчаночная бабочка), экзему, дерматиты, такие как контактные дерматиты, атопические дерматиты, себорейные дерматиты, дискоидные дерматиты, генерализованный эксфолиативный дерматит, застойные дерматиты при хронической венозной недостаточности, нейродермиты, простой хронический лишай, ксеротическая экзема и ксеротические дерматиты, дисгидрозы и дисгидротические дерматиты или другие заболевания кожи, характеризующиеся повышенной чувствительностью кожи или нарушением эпидермального барьера; состояния, характеризующиеся сухой, грубой, потрескавшейся или растрескавшейся кожей; состояния, характеризующиеся гиперкератозом, такие как кератодермия, ихтиоз и ихтиозиформный дерматоз; состояния с поражением волосных фолликулов и сальных желез, такие как акне, периоральный дерматит и псевдофолликулит бороды; состояния, характеризующиеся поражением потовых желез, такие как потница, включающие, но не ограничивающиеся ими, кристаллическую потницу, красную потницу, глубокую потницу, пустулезную потницу; солнечные ожоги, хронический актинический (старческий) кератоз, пойкилодерма, радиационные дерматиты, актиническая пурпура («солнечная пурпура»); другие воспалительные дерматозы, реакции и состояния кожи, включающие, но не ограничивающиеся ими, псориаз, лекарственную аллергию, мультиформную эритему, узелковую эритему и кольцевидную гранулему; заболевания и состояния, характеризующиеся кровоизлияниями или кровоподтеками, такие как петехии, экхимозы, пурпура и им подобные, включающие любые виды скопления крови в кожных покровах вследствие сосудистой экставазации, независимо от размеров и причин, кровоизлияниями или кровоподтеками вследствие любого вида повреждения кожных покровов, которые могут включать любой вид травмы, включая хирургическую травму и травму вследствие проведения процедур; инфекционные, воспалительные дерматозы или воспаления вследствие любых причин и другие кожные заболевания, для которых характерна выраженная кожная эритема. Такие составы могут применяться для лечения или предупреждения развития пурпуры, являющейся кровоизлиянием из сосудистого русла в кожу или в прилегающие к коже ткани или слизистые оболочки. В дополнительных вариантах воплощения препарат является косметически приемлемым.

[0047] В некоторых вариантах воплощения используемый здесь термин «телеангиэктазия» относится к дилатации кровеносных сосудов, таких как капилляры, артериолы и венулы. В некоторых вариантах воплощения дилатированные кровеносные сосуды могут быть клинически неразличимыми. Термин «клинически неразличимые кровеносные сосуды» относится к дилатированным кровеносным сосудам, визуально не определяемым лицом, осматривающим больного, без вспомогательных увеличительных оптических устройств (не включающих очки, обычно используемые лицом, осматривающим больного). В некоторых вариантах воплощения дилатированные кровеносные сосуды могут быть различимыми. Термин «различимый кровеносный сосуд» относится к дилатированному кровеносному сосуду, визуально определяемому лицом, осматривающим больного, без вспомогательных увеличительных оптических устройств (не включающих очки, обычно используемые лицом, осматривающим

больного). В некоторых вариантах воплощения телеангиэктазия может быть постоянной формы. Постоянная форма телеангиэктазии может быть длительно-текущей формой телеангиэктазии, например, при которой кровеносные сосуды остаются в дилатированном состоянии. В некоторых вариантах воплощения телеангиэктазия

5 может быть транзиторной. Транзиторная форма телеангиэктазии может быть кратковременной формой или непостоянной формой телеангиэктазии. В некоторых вариантах воплощения телеангиэктазии могут относиться к дилатированным кровеносным сосудам с диаметром более чем или равным приблизительно 0,5 мм. В некоторых вариантах воплощения телеангиэктазии могут относиться к дилатированным

10 кровеносным сосудам с диаметром от приблизительно 0,5 мм до приблизительно 1 мм. В некоторых вариантах воплощения телеангиэктазии могут относиться к дилатированным кровеносным сосудам с диаметром менее чем приблизительно 0,5 мм. В некоторых вариантах воплощения телеангиэктазии могут относиться к дилатированным кровеносным сосудам с диаметром менее чем приблизительно 0,4 мм.

15 В некоторых вариантах воплощения телеангиэктазии могут относиться к дилатированным кровеносным сосудам с диаметром менее чем приблизительно 0,3 мм. В некоторых вариантах воплощения телеангиэктазии могут относиться к дилатированным кровеносным сосудам с диаметром менее чем приблизительно 0,2 мм. В некоторых вариантах воплощения телеангиэктазии могут относиться к

20 дилатированным кровеносным сосудам с диаметром менее чем приблизительно 0,1 мм. Телеангиэктазии могут быть ассоциированы с многочисленными состояниями, синдромами, заболеваниями или расстройствами. В некоторых аспектах, телеангиэктазия может ассоциироваться с розацеа, в то время как в некоторых альтернативных аспектах телеангиэктазия может быть синдромом, не ассоциированным с розацеа. В некоторых

25 вариантах воплощения телеангиэктазия может включать любые виды телеангиэктазии. В некоторых вариантах воплощения способ лечения телеангиэктазии может включать местное применение фармацевтической композиции, содержащей оксиметазолин и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. В некоторых вариантах воплощения способ лечения телеангиэктазии может включать местное применение

30 фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество оксиметазолина и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. В некоторых вариантах воплощения способ лечения телеангиэктазии может включать применение любого состава из описанных здесь вариантов воплощения. В некоторых вариантах воплощения состав для лечения телеангиэктазии может содержать Опыт 38 в качестве

35 базового состава с оксиметазолином в концентрации от приблизительно 0,0075% до приблизительно 5% от массы крема, включающих, например, концентрации 0,01%, 0,06%, 0,10%, 0,15%, 0,5% или 5%, и фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества. В некоторых вариантах воплощения состав для лечения телеангиэктазии может состоять из Опыта 38 в качестве базового состава с оксиметазолином в

40 концентрации от приблизительно 0,0075% до приблизительно 5% от массы крема, включающих, например, концентрации 0,01%, 0,06%, 0,10%, 0,15%, 0,5% или 5%, и фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества. В некоторых вариантах воплощения состав для лечения телеангиэктазии может фактически состоять из Опыта 38 в качестве базового состава с оксиметазолином в концентрации от приблизительно

45 0,0075% до приблизительно 5% от массы крема, включающих, например, концентрации 0,01%, 0,06%, 0,10%, 0,15%, 0,5% или 5%, и фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества.

[0048] В некоторых вариантах воплощения способ лечения воспалительных

поражений кожи может включать местное применение фармацевтической композиции, содержащей оксиметазолин и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. Используемый здесь термин «воспалительные поражения кожи» может включать папулы, пустулы, цисты или их комбинации. В некоторых вариантах воплощения к папулам могут быть отнесены выступающие над поверхностью кожи воспалительные поражения кожи менее чем приблизительно 0,5 см в диаметре без гнояного содержимого. В некоторых вариантах воплощения к пустулам могут быть отнесены выступающие над поверхностью кожи воспалительные поражения кожи менее чем приблизительно 0,5 см в диаметре с видимым гнойным содержимым. В некоторых вариантах воплощения к цистам могут быть отнесены округлой формы воспалительные поражения кожи более чем или равные приблизительно 0,5 см в диаметре. В некоторых вариантах воплощения способ лечения воспалительных поражений кожи может включать местное применение фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество оксиметазолина и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. В некоторых вариантах воплощения способ лечения воспалительных поражений кожи может включать применение любого состава из любого описанного здесь варианта воплощения. В некоторых вариантах воплощения состав для лечения воспалительных поражений кожи может содержать Опыт 38 в качестве базового состав оксиметазолина в концентрации от приблизительно 0,0075% до приблизительно 5% от массы крема, включающих, например, концентрации 0,01%, 0,06%, 0,10%, 0,15%, 0,5% или 5%, и фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества. В некоторых вариантах воплощения состав для лечения воспалительных поражений кожи может состоять из Опыта 38 в качестве базового состава с оксиметазолином в концентрации от приблизительно 0,0075% до приблизительно 5% от массы крема, включающих, например, концентрации 0,01%, 0,06%, 0,10%, 0,15%, 0,5% или 5%, и фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. В некоторых вариантах воплощения состав для лечения воспалительных поражений кожи может фактически состоять из Опыта 38 в качестве базового состава с оксиметазолином в концентрации от приблизительно 0,0075% до приблизительно 5% от массы крема, включающих, например, концентрации 0,01%, 0,06%, 0,10%, 0,15%, 0,5% или 5%, и фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

[0049] В некоторых вариантах воплощения способ лечения двух или более симптомов розацеа, выбранных из эритемы, телеангиэктазии или воспалительных поражений кожи, может включать фармацевтическую композицию, содержащую оксиметазолин и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. В некоторых вариантах воплощения способ лечения двух или более симптомов розацеа, выбранных из эритемы, телеангиэктазии или воспалительных поражений кожи, может включать фармацевтическую композицию, содержащую терапевтически эффективное количество оксиметазолина и фармацевтически приемлемое вещество. В некоторых вариантах воплощения способ лечения двух или более симптомов розацеа, выбранных из эритемы, телеангиэктазии или воспалительных поражений кожи, может включать применение любого состава из любого описанного здесь варианта воплощения. В некоторых вариантах воплощения способ лечения двух или более симптомов розацеа, выбранных из эритемы, телеангиэктазии или воспалительных поражений кожи, может содержать Опыт 38 в качестве базового состава оксиметазолина в концентрации от приблизительно 0,0075% до приблизительно 5% от массы крема, включающих, например, концентрации 0,01%, 0,06%, 0,10%, 0,15%, 0,5% или 5%, и фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества. В некоторых вариантах воплощения способ лечения двух



или более симптомов розацеа, выбранных из эритемы, телеангиэктазии или воспалительных поражений кожи, может состоять из Опыта 38 в качестве базового состава с оксиметазолином в концентрации от приблизительно 0,0075% до приблизительно 5% от массы крема, включающих, например, концентрации 0,01%, 0,06%, 0,10%, 0,15%, 0,5% или 5%, и фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. В некоторых вариантах воплощения способ лечения двух или более симптомов розацеа, выбранных из эритемы, телеангиэктазии или воспалительных поражений кожи, может фактически состоять из Опыта 38 в качестве базового состава с оксиметазолином в концентрации от приблизительно 0,0075% до приблизительно 5% от массы крема, включающих, например, концентрации 0,01%, 0,06%, 0,10%, 0,15%, 0,5% или 5%, и фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

[0050] В некоторых вариантах воплощения способ лечения эритемы, телеангиэктазии и воспалительных поражений кожи, ассоциированных с розацеа, может включать местное применение фармацевтической композиции, содержащей оксиметазолин и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. В некоторых вариантах воплощения способ лечения эритемы, телеангиэктазии и воспалительных поражений кожи, ассоциированных с розацеа, может включать местное применение фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество оксиметазолина и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. В некоторых вариантах воплощения способ лечения эритемы, телеангиэктазии и воспалительных поражений кожи, ассоциированных с розацеа, может включать применение любого состава из любого описанного здесь варианта воплощения. В некоторых вариантах воплощения способ лечения эритемы, телеангиэктазии и воспалительных поражений кожи, ассоциированных с розацеа, может содержать Опыт 38 в качестве базового состава оксиметазолина в концентрации от приблизительно 0,0075% до приблизительно 5% от массы крема, включающих, например, концентрации 0,01%, 0,06%, 0,10%, 0,15%, 0,5% или 5%, и фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества. В некоторых вариантах воплощения способ лечения эритемы, телеангиэктазии и воспалительных поражений кожи, ассоциированных с розацеа, может состоять из Опыта 38 в качестве базового состава с оксиметазолином в концентрации от приблизительно 0,0075% до приблизительно 5% от массы крема, включающих, например, концентрации 0,01%, 0,06%, 0,10%, 0,15%, 0,5% или 5%, и фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. В некоторых вариантах воплощения способ лечения эритемы, телеангиэктазии и воспалительных поражений кожи, ассоциированных с розацеа, может фактически состоять из Опыта 38 в качестве базового состава с оксиметазолином в концентрации от приблизительно 0,0075% до приблизительно 5% от массы крема, включающих, например, концентрации 0,01%, 0,06%, 0,10%, 0,15%, 0,5% или 5%, и фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

[0051] Дополнительные варианты воплощения относятся к способам лечения эритемы, покраснения или телеангиэктазий, ассоциированных с розацеа, включающим применение крема, содержащего оксиметазолин, в терапевтически эффективных количествах. Варианты воплощения относятся к способам лечения папул, пустул и других воспалительных поражений кожи, ассоциированных с розацеа, включающим применение крема, содержащего оксиметазолин, в терапевтически эффективных количествах. Варианты воплощения относятся к способам лечения кожной эритемы, включающим применение крема, содержащего оксиметазолин, в терапевтически эффективных количествах. Варианты воплощения относятся к способам лечения пурпуры, включающим применение крема, содержащего оксиметазолин, в терапевтически

эффективных количествах. Варианты воплощения относятся к способам лечения фолликулярного кератоза, кожной сыпи лица при диссеминированной красной волчанке или им подобных высыпаний, включающим применение крема, содержащего оксиметазолин, в терапевтически эффективных количествах. Варианты воплощения относятся к способам лечения покраснения или эритемы, ассоциированных с розацеа, кожной эритемы, телеангиэктазий, пурпуры или им подобных высыпаний и других ассоциированных с ними проявлений; других воспалительных заболеваний кожи, включающих, но не ограничивающихся ими, фолликулярный кератоз, кожную сыпь при системной красной волчанке, экземе, дерматиты, например, контактные дерматиты, атопические дерматиты, себорейные дерматиты, дискоидные дерматиты, генерализованный эксфолиативный дерматит, застойные дерматиты при хронической венозной недостаточности, нейродермиты, простой хронический лишай, ксеротическая экзема и ксеротические дерматиты, дисгидрозы и дисгидротические дерматиты или другие заболевания кожи, характеризующиеся повышенной чувствительностью кожи или нарушением эпидермального барьера; состояния, характеризующиеся сухой, грубой, потрескавшейся или растрескавшейся кожей; состояния, характеризующиеся гиперкератозом, такие как кератодермия, ихтиоз и ихтиозиформный дерматоз; состояния с поражением волосяных фолликулов и сальных желез, такие как акне, периоральный дерматит и псевдофолликулит бороды; состояния, характеризующиеся поражением потовых желез, такие как потница, включающие, но не ограничивающиеся ими, кристаллическую потницу, красную потницу, глубокую потницу, пустулезную потницу; солнечные ожоги, хронический актинический (старческий) кератоз, койкилодерма, радиационные дерматиты, актиническая пурпура («солнечная пурпура»); другие воспалительные дерматозы, реакции и состояния кожи, включающие, но не ограничивающиеся ими, псориаз, лекарственную аллергию, мультиформную эритему, узелковую эритему и кольцевидную гранулему; заболевания и состояния, характеризующиеся кровоизлияниями или кровоподтеками, такие как петехии, экхимозы, пурпура и им подобные, включающие любые виды скопления крови в кожных покровах вследствие сосудистой экставазации, независимо от размеров и причин, кровоизлияниями или кровоподтеками вследствие любого вида повреждения кожных покровов, которые могут включать любой вид травмы, включая хирургическую травму и травму вследствие проведения процедур; инфекционные, воспалительные дерматозы или воспаления вследствие любых причин. В дополнительных вариантах воплощения препарат является косметически приемлемым.

[0052] Варианты воплощения изобретения относятся к способам лечения эритемы или покраснения, ассоциированных с розацеа, включающим применение крема, содержащего оксиметазолин, в количестве от приблизительно 0,0075% до приблизительно 5% от массы крема и фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества. Варианты воплощения относятся к способам лечения папул, пустул ассоциированных с розацеа, включающим применение крема, содержащего оксиметазолин, в количестве от приблизительно 0,0075% до приблизительно 5% от массы крема и фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества. Варианты воплощения относятся к способам лечения фим (уплотнений кожи), ассоциированных с розацеа, включающим применение крема, содержащего оксиметазолин, в количестве от приблизительно 0,0075% до приблизительно 5% от массы крема и фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества. Варианты воплощения относятся к способам лечения эритемы или покраснения кожи, ассоциированных с розацеа, включающим применение крема, содержащего оксиметазолин, в количестве от приблизительно

0,0075% до приблизительно 5% от массы крема и фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества. Варианты воплощения относятся к способам лечения телеангиэктазий, ассоциированных с розацеа, включающим применение крема, содержащего оксиметазолин, в количестве от приблизительно 0,0075% до

- 5 приблизительно 5% от массы крема и фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества. Варианты воплощения относятся к способам лечения эритемы или покраснения кожи, ассоциированных с эритематотелеангиэктатической формой розацеа, включающим применение крема, содержащего оксиметазолин, в количестве от приблизительно 0,0075% до приблизительно 5% от массы крема и фармацевтически
- 10 приемлемые вспомогательные вещества. Варианты воплощения относятся к способам лечения эритематотелеангиэктатической формы розацеа, включающим применение крема, содержащего оксиметазолин, в количестве от приблизительно 0,0075% до приблизительно 5% от массы крема и фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества. Варианты воплощения относятся к способам лечения эритемы или
- 15 покраснения кожи, ассоциированных с папулопустулярной формой розацеа, включающим применение крема, содержащего оксиметазолин в количестве от приблизительно 0,0075% до приблизительно 5% от массы крема и фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества. Варианты воплощения относятся к способам лечения эритемы или покраснения кожи, ассоциированных с папулопустулярной формой
- 20 розацеа, включающим применение крема, содержащего оксиметазолин в количестве от приблизительно 0,0075% до приблизительно 5% от массы крема. Варианты воплощения относятся к способам лечения папул, ассоциированных с папулопустулярной формой розацеа, включающим применение крема, содержащего оксиметазолин в количестве от приблизительно 0,0075% до приблизительно 5% от
- 25 массы крема. Варианты воплощения относятся к способам лечения папулопустулярной формой розацеа, включающим применение крема, содержащего оксиметазолин в количестве от приблизительно 0,0075% до приблизительно 5% от массы крема и фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества. Варианты воплощения относятся к способам лечения симптомов, ассоциированных с розацеа, включающим
- 30 применение крема, содержащего оксиметазолин в количестве от приблизительно 0,0075% до приблизительно 5% от массы крема и фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, где симптомы выбраны из группы, состоящей из папул, пустул, эритемы (покраснения кожи), кожные уплотнения и телеангиэктазий. Некоторые варианты воплощения относятся к способам лечения пурпуры, включающим применение крема,
- 35 содержащего оксиметазолин в количестве от приблизительно 0,0075% до приблизительно 5% от массы крема и фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества. Варианты воплощения относятся к способам лечения фолликулярного кератоза, кожной сыпи лица при диссеминированной красной волчанке или им подобных высыпаний, включающим применение крема, содержащего оксиметазолин в количестве от
- 40 приблизительно 0,0075% до приблизительно 5% от массы крема и фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества. Варианты воплощения относятся к способам лечения симптомов, ассоциированных с розацеа, включающим, например, папулы, пустулы, фимы (кожные уплотнения), телеангиэктазий или эритему, ассоциированные с розацеа, другие виды кожной эритемы, телеангиэктазий, пурпуры и им подобных, а
- 45 также другие ассоциированные с ними проявления; других воспалительных заболеваний кожи, включающих, но не ограничивающихся ими, фолликулярный кератоз, кожную сыпь при системной красной волчанке, экземе, дерматиты, например, контактные дерматиты, атопические дерматиты, себорейные дерматиты, дискоидные дерматиты,

генерализованный эксфолиативный дерматит, застойные дерматиты при хронической венозной недостаточности, нейродермиты, простой хронический лишай, ксеротическая экзема и ксеротические дерматиты, дисгидрозы и дисгидротические дерматиты или другие заболевания кожи, характеризующиеся повышенной чувствительностью кожи или нарушением эпидермального барьера; состояния, характеризующиеся сухой, грубой, потрескавшейся или растрескавшейся кожей; состояния, характеризующиеся гиперкератозом, такие как кератодермия, ихтиоз и ихтиозиформный дерматоз; состояния с поражением волосяных фолликулов и сальных желез, такие как акне, периоральный дерматит и псевдофолликулит бороды; состояния, характеризующиеся поражением потовых желез, такие как потница, включающие (но не ограничивающиеся ими) кристаллическую потницу, красную потницу, глубокую потницу, пустулезную потницу; солнечные ожоги, хронический актинический (старческий) кератоз, пойкилодерма, радиационные дерматиты, актиническая пурпура («солнечная пурпура»); другие воспалительные дерматозы, реакции и состояния кожи, включающие, но не ограничивающиеся ими, псориаз, лекарственную аллергию, мультиформную эритему, узелковую эритему и кольцевидную гранулему; заболевания и состояния, характеризующиеся кровоизлияниями или кровоподтеками, такие как петехии, экхимозы, пурпура и им подобные, включающие любые виды скопления крови в кожных покровах вследствие сосудистой экставазации, независимо от размеров и причин, кровоизлияниями или кровоподтеками вследствие любого вида повреждения кожных покровов, которые могут включать любой вид травмы, включая хирургическую травму и травму вследствие проведения процедур; инфекционные, воспалительные дерматозы или воспаления вследствие любых причин, включающих применение крема, содержащего оксиметазолин в количестве от приблизительно 0,0075% до приблизительно 5% от массы крема, и фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества.

[0053] Варианты воплощения изобретения относятся к способам лечения эритемы или покраснения кожи, ассоциированных с розацеа, включающим применение крема, состоящего из оксиметазолина в количестве от приблизительно 0,0075% до приблизительно 5% от массы крема, и фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. Варианты воплощения относятся к способам лечения папул, ассоциированных с розацеа, включающим применение крема, состоящего из оксиметазолина в количестве от приблизительно 0,0075% до приблизительно 5% от массы крема, и фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. Варианты воплощения относятся к способам лечения симптомов, ассоциированных с розацеа, включающим применение крема, состоящего из оксиметазолина в количестве от приблизительно 0,0075% до приблизительно 5% от массы крема, и фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, где симптомы выбраны из группы, состоящей из папул, пустул, эритемы (покраснения кожи), кожных уплотнений и телеангиэктазий. Некоторые варианты воплощения изобретения относятся к способам лечения эритемы или покраснения кожи, ассоциированных с телеангиэктазией, включающим применение крема, состоящего из оксиметазолина в количестве от приблизительно 0,0075% до приблизительно 5% от массы крема, и фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. Некоторые варианты воплощения изобретения относятся к способам лечения телеангиэктазий, включающим применение крема, состоящего из оксиметазолина в количестве от приблизительно 0,0075% до приблизительно 5% от массы крема, и фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. Некоторые варианты воплощения изобретения относятся к способам лечения эритемы или покраснения кожи, ассоциированных с эритематотелеангиэктатической формой розацеа, включающим применение крема,

состоящего из оксиметазолина в количестве от приблизительно 0,0075% до приблизительно 5% от массы крема, и фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. Некоторые варианты воплощения изобретения относятся к способам лечения эритематотелеангиэктатической формы розацеа, включающим применение крема,

5 состоящего из оксиметазолина в количестве от приблизительно 0,0075% до приблизительно 5% от массы крема и фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. Некоторые варианты воплощения изобретения относятся к способам лечения эритемы или покраснения кожи, ассоциированных с папулопустулярной формой розацеа, включающим применение крема, состоящего из оксиметазолина в количестве от

10 приблизительно 0,0075% до приблизительно 5% от массы крема и фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. Некоторые варианты воплощения изобретения относятся к способам лечения папул или пустул, ассоциированных с папулопустулярной формой розацеа, включающим применение крема, состоящего из оксиметазолина в количестве от приблизительно 0,0075% до приблизительно 5% от массы крема и

15 фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. Некоторые варианты воплощения изобретения относятся к способам лечения папулопустулярной формы розацеа, включающим применение крема, состоящего из оксиметазолина в количестве от приблизительно 0,0075% до приблизительно 5% от массы крема и фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. Некоторые варианты воплощения изобретения

20 относятся к способам лечения пурпуры, включающим применение крема, состоящего из оксиметазолина в количестве от приблизительно 0,0075% до приблизительно 5% от массы крема и фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. Варианты воплощения относятся к способам лечения симптомов, ассоциированных с розацеа, включающим, например, папулы, пустулы, фимы (кожные уплотнения), телеангиэктазии

25 или эритему, ассоциированные с розацеа, другие виды кожной эритемы, телеангиэктазии, пурпуры и им подобных, а также другие ассоциированные с ними проявления; других воспалительных заболеваний кожи, включающих, но не ограничивающихся ими, фолликулярный кератоз, кожную сыпь при системной красной волчанке, экземе, дерматиты, например, контактные дерматиты, атопические дерматиты, себорейные

30 дерматиты, дискоидные дерматиты, генерализованный эксфолиативный дерматит, застойные дерматиты при хронической венозной недостаточности, нейродермиты, простой хронический лишай, ксеротическая экзема и ксеротические дерматиты, дисгидрозы и дисгидротические дерматиты или другие заболевания кожи, характеризующиеся повышенной чувствительностью кожи или нарушением

35 эпидермального барьера; состояния, характеризующиеся сухой, грубой, потрескавшейся или растрескавшейся кожей; состояния, характеризующиеся гиперкератозом, такие как кератодермия, ихтиоз и ихтиозиформный дерматоз; состояния с поражением волосяных фолликулов и сальных желез, такие как акне, периоральный дерматит и псевдофолликулит бороды; состояния, характеризующиеся поражением потовых желез,

40 такие как потница, включающие (но не ограничивающиеся ими) кристаллическую потницу, красную потницу, глубокую потницу, пустулезную потницу; солнечные ожоги, хронический актинический (старческий) кератоз, пойкилодерма, радиационные дерматиты, актиническая пурпура («солнечная пурпура»); другие воспалительные дерматозы, реакции и состояния кожи, включающие, но не ограничивающиеся ими,

45 псориаз, лекарственную аллергию, мультиформную эритему, узелковую эритему и кольцевидную гранулему; заболевания и состояния, характеризующиеся кровоизлияниями или кровоподтеками, такие как петехии, экхимозы, пурпура и им подобные, включающие любые виды скопления крови в кожных покровах вследствие

сосудистой экстравазации, независимо от размеров и причин, кровоизлияниями или кровоподтеками вследствие любого вида повреждения кожных покровов, которые могут включать любой вид травмы, включая хирургическую травму и травму вследствие проведения процедур; инфекционные, воспалительные дерматозы или воспаления вследствие любых причин, включающих применение крема, состоящего из оксиметазолина в количестве от приблизительно 0,0075% до приблизительно 5% от массы крема, и фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества. В дополнительных вариантах воплощения препарат является косметически приемлемым.

[0054] Варианты воплощения изобретения относятся к способам лечения эритемы или покраснения кожи лица, ассоциированных с розацеа, включающим применение крема, фактически состоящего из оксиметазолина в количестве от приблизительно 0,0075% до приблизительно 5% от массы крема, и фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. Варианты воплощения относятся к способам лечения папул, ассоциированных с розацеа, включающим применение крема, фактически состоящего из оксиметазолина в количестве от приблизительно 0,0075% до приблизительно 5% от массы крема, и фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. Варианты воплощения относятся к способам лечения симптомов, ассоциированных с розацеа, включающим применение крема, фактически состоящего из оксиметазолина в количестве от приблизительно 0,0075% до приблизительно 5% от массы крема, и фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, где симптомы выбраны из группы, состоящей из папул, пустул, эритемы (покраснения кожи), кожных уплотнений и телеангиэктазий. Некоторые варианты воплощения изобретения относятся к способам лечения эритемы или покраснения кожи, ассоциированных с телеангиэктазией, включающим применение крема, фактически состоящего из оксиметазолина в количестве от приблизительно 0,0075% до приблизительно 5% от массы крема, и фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. Некоторые варианты воплощения изобретения относятся к способам лечения телеангиэктазий, включающим применение крема, фактически состоящего из оксиметазолина в количестве от приблизительно 0,0075% до приблизительно 5% от массы крема, и фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. Некоторые варианты воплощения изобретения относятся к способам лечения эритемы или покраснения кожи, ассоциированных с эритематотелеангиэктатической формы розацеа, включающим применение крема, фактически состоящего из оксиметазолина в количестве от приблизительно 0,0075% до приблизительно 5% от массы крема, и фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. Некоторые варианты воплощения изобретения относятся к способам лечения эритематотелеангиэктатической формы розацеа, включающим применение крема, фактически состоящего из оксиметазолина в количестве от приблизительно 0,0075% до приблизительно 5% от массы крема и фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. Некоторые варианты воплощения изобретения относятся к способам лечения эритемы или покраснения кожи, ассоциированных с папулопустулярной формой розацеа, включающим применение крема, фактически состоящего из оксиметазолина в количестве от приблизительно 0,0075% до приблизительно 5% от массы крема и фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. Некоторые варианты воплощения изобретения относятся к способам лечения папул или пустул, ассоциированных с папулопустулярной формой розацеа, включающим применение крема, фактически состоящего из оксиметазолина в количестве от приблизительно 0,0075% до приблизительно 5% от массы крема и фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. Некоторые варианты воплощения изобретения относятся к способам лечения папулопустулярной

формы розацеа, включающим применение крема, фактически состоящего из оксиметазолина в количестве от приблизительно 0,0075% до приблизительно 5% от массы крема и фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. Некоторые варианты воплощения изобретения относятся к способам лечения пурпуры,

5 включающим применение крема, фактически состоящего из оксиметазолина в количестве от приблизительно 0,0075% до приблизительно 5% от массы крема и фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. Варианты воплощения относятся к способам лечения фолликулярного кератоза, кожной сыпи при системной красной волчанке и им подобным, включающим применение крема, фактически состоящего из

10 оксиметазолина в количестве от приблизительно 0,0075% до приблизительно 5% от массы крема и фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. Варианты воплощения относятся к способам лечения симптомов, ассоциированных с розацеа, включающим, например, папулы, пустулы, фимы (кожные уплотнения), телеангиэктазии или эритему, ассоциированные с розацеа, другие виды кожной эритемы, телеангиэктазии,

15 пурпуры и им подобных, а также другие ассоциированные с ними проявления; других воспалительных заболеваний кожи, включающих, но не ограничивающихся ими, фолликулярный кератоз, кожную сыпь при системной красной волчанке, экзему, дерматиты, например, контактные дерматиты, атопические дерматиты, себорейные дерматиты, дискоидные дерматиты, генерализованный эксфолиативный дерматит,

20 застойные дерматиты при хронической венозной недостаточности, нейродермиты, простой хронический лишай, ксеротическая экзема и ксеротические дерматиты, дисгидрозы и дисгидротические дерматиты или другие заболевания кожи, характеризующиеся повышенной чувствительностью кожи или нарушением эпидермального барьера; состояния, характеризующиеся сухой, грубой, потрескавшейся

25 или растрескавшейся кожей; состояния, характеризующиеся гиперкератозом, такие как кератодермия, ихтиоз и ихтиозиформный дерматоз; состояния с поражением волосяных фолликулов и сальных желез, такие как акне, периоральный дерматит и псевдофолликулит бороды; состояния, характеризующиеся поражением потовых желез, такие как потница, включающие, но не ограничивающиеся ими, кристаллическую

30 потницу, красную потницу, глубокую потницу, пустулезную потницу; солнечные ожоги, хронический актинический (старческий) кератоз, пойкилодерма, радиационные дерматиты, актиническая пурпура («солнечная пурпура»); другие воспалительные дерматозы, реакции и состояния кожи, включающие, но не ограничивающиеся ими, псориаз, лекарственную аллергию, мультиформную эритему, узелковую эритему и

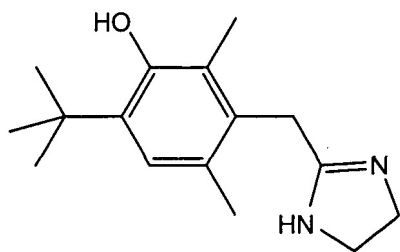
35 кольцевидную гранулему; заболевания и состояния, характеризующиеся кровоизлияниями или кровоподтеками, такие как петехии, экхимозы, пурпура и им подобные, включающие любые виды скопления крови в кожных покровах вследствие сосудистой экстравазации, независимо от размеров и причин, кровоизлияниями или кровоподтеками вследствие любого вида повреждения кожных покровов, которые

40 могут включать любой вид травмы, включая хирургическую травму и травму вследствие проведения процедур; инфекционные, воспалительные дерматозы или воспаления вследствие любых причин, включающих применение крема, фактически состоящего из оксиметазолина в количестве от приблизительно 0,0075% до приблизительно 5% от массы крема, и фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества. В

45 дополнительных вариантах воплощения препарат является косметически приемлемым.

[0055] Оксиметазолин является общепринятым названием соединения 3-(4,5-дигидро-1H-имидазол-2-илметил)-2,4-диметил-6-tert-бутилфенола, имеющего химическую структуру:

5



10

15

20

[0056] Используемый здесь термин оксиметазолин включает как свободное основание оксиметазолина, так и кислую дополнительную соль оксиметазолина. Например, в некоторых воплощениях оксиметазолин, используемый в фармацевтической композиции, может включать такие фармацевтические соли, как соляная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, угольная кислота, фосфорная кислота и им подобные, или органические кислоты, такие как муравьиная кислота, уксусная кислота, пропионовая кислота, гликолевая кислота, глюконовая кислота, молочная кислота, пировиноградная кислота, щавелевая кислота, яблочная кислота, малеиновая кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, фумаровая кислота, винная кислота, лимонная кислота, аспарагиновая кислота, аскорбиновая кислота, глутаминовая кислота, антраниловая кислота, бензойная кислота, коричная кислота, миндальная кислота, эмбоновая кислота, фенилуксусная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, салициловая кислота, и им подобные. В некоторых воплощениях фармацевтической солью может быть соляная кислота.

25

30

35

[0057] Используемый здесь термин «крем» относится к полутвердой эмульсии, т.е., дисперсной системе, имеющей, по меньшей мере, две несмешиваемые фазы, где одна фаза диспергирована в другой, с диаметром капель в диапазоне от приблизительно 0,1 мкм до приблизительно 100 мкм, обеспечивающим проникновение в пространство рогового слоя кожи. Кремы в различных воплощениях могут иметь вязкость от приблизительно 2500 сантипауз (сП) до приблизительно 150000 сП при температуре 25°C. В некоторых воплощениях, у описываемых здесь кремов точка плавления может быть выше приблизительно 25°C, выше приблизительно 30°C, выше приблизительно 35°C, выше приблизительно 40°C, от приблизительно 25°C до приблизительно 80°C, от приблизительно 25°C до приблизительно 60°C, от приблизительно 30°C до приблизительно 80°C, от приблизительно 30°C до приблизительно 60°C, от приблизительно 35°C до приблизительно 80°C, от приблизительно 35°C до приблизительно 60°C, от приблизительно 35°C до приблизительно 50°C, от приблизительно 35°C до приблизительно 40°C, от приблизительно 40°C до приблизительно 80°C, от приблизительно 40°C до приблизительно 60°C.

40

45

[0058] В вариантах воплощения применяется крем, содержащий оксиметазолин в качестве активного фармацевтического ингредиента (АФИ) и фармацевтически приемлемые вещества. В некоторых вариантах воплощения крем может содержать от приблизительно 0,0075% до приблизительно 5%, от приблизительно 0,0075% до приблизительно 2,5%, от приблизительно 0,0075% до приблизительно 2%, от приблизительно 0,0075% до приблизительно 1%, от приблизительно 0,0075% до приблизительно 0,5%, от приблизительно 0,0075% до приблизительно 0,25%, от приблизительно 0,0075% до приблизительно 0,15%, от приблизительно 0,0075% до приблизительно 0,1%, от приблизительно 0,0075% до 0,025%, от приблизительно 0,0075% до приблизительно 0,075%, от приблизительно 0,0075% до приблизительно 0,06%, от приблизительно 0,0075% до приблизительно 0,05%, от приблизительно 0,0075% до приблизительно 0,01%



[illegible]



[illegible]

вспомогательных веществ.

[0060] В вариантах воплощения данного изобретения применяется крем, состоящий из оксиметазолина и фармацевтически приемлемых веществ, В некоторых вариантах воплощения крем может фактически состоять из от приблизительно 0,0075% до

5 приблизительно 5%, от приблизительно 0,0075% до приблизительно 2,5%, от приблизительно 0,0075% до приблизительно до приблизительно 2%, от приблизительно 0,0075% до приблизительно 1%, от приблизительно 0,0075% до приблизительно 0,5%, от приблизительно 0,0075% до приблизительно до приблизительно 0,25%, от приблизительно 0,0075% до приблизительно 0,15%, от приблизительно 0,0075% до

10 приблизительно 0,1%, от приблизительно 0,0075% до 0,025%, от приблизительно 0,0075% до приблизительно 0,075%, от приблизительно 0,0075% до приблизительно 0,06%, от приблизительно 0,0075% до приблизительно 0,05%, от приблизительно 0,01% до приблизительно 5%, от приблизительно 0,01% до приблизительно 2,5%, от приблизительно 0,01% до приблизительно 2%, от приблизительно 0,01% до

15 приблизительно 1%, от приблизительно 0,01% до приблизительно 0,5%, от приблизительно 0,01% до приблизительно 0,25%, от приблизительно 0,01% до приблизительно 0,15%, от приблизительно 0,01% до приблизительно 0,1%, от приблизительно 0,01% до приблизительно 0,025%, от приблизительно 0,05% до приблизительно 5%, от приблизительно 0,05% до приблизительно 2,5%, от

20 приблизительно 0,05% до приблизительно 2%, от приблизительно 0,05% до приблизительно 1%, от приблизительно 0,05% до приблизительно 0,5%, от приблизительно 0,05% до приблизительно 0,25%, от приблизительно 0,05% до приблизительно 0,15%, от приблизительно 0,05% до приблизительно 0,1%, от приблизительно 0,05% до приблизительно 0,075% от приблизительно 0,1% до

25 приблизительно 5%, от приблизительно 0,1% до приблизительно 2,5%, от приблизительно 0,1% до приблизительно 2%, от приблизительно 0,1% до приблизительно 1%, от приблизительно 0,1% до приблизительно 0,5%, от приблизительно 0,1% до приблизительно 0,25%, от приблизительно 0,1% до приблизительно 0,15%, от

30 приблизительно 0,15% до приблизительно 5%, от приблизительно 0,15% до приблизительно 2,5%, от приблизительно 0,15% до приблизительно 2%, от приблизительно 0,15% до приблизительно 1%, от приблизительно 0,15% до приблизительно 0,5%, от приблизительно 0,15% до приблизительно 0,25% по массе оксиметазолина и фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. В некоторых

35 воплощениях крем может фактически состоять из приблизительно 0,0075%, приблизительно 0,01%, приблизительно 0,025%, приблизительно 0,05%, приблизительно 0,06%, приблизительно 0,075%, приблизительно 0,1%, приблизительно 0,15%, приблизительно 0,2%, приблизительно 0,25%, приблизительно 0,3%, приблизительно 0,35%, приблизительно 0,4%, приблизительно 0,45%, приблизительно 0,5%,

40 приблизительно 0,75%, приблизительно 1%, приблизительно 2%, приблизительно 2,5% или приблизительно 5% по массе оксиметазолина и фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. В некоторых вариантах воплощения крем может фактически состоять из менее, чем приблизительно 5% по массе оксиметазолина и фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. В некоторых вариантах воплощения крем может фактически состоять из менее, чем приблизительно 2,5% по массе оксиметазолина

45 и фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. В некоторых вариантах воплощения крем может фактически состоять из менее, чем приблизительно 2% по массе оксиметазолина и фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. В некоторых вариантах воплощения крем может фактически состоять из менее, чем

приблизительно 1% по массе оксиметазолина и фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. В некоторых вариантах воплощения применяется крем, состоящий из оксиметазолина, вазоконстриктора и фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. В некоторых вариантах воплощения применяется крем, состоящий из оксиметазолина, андреномиметика и фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. В некоторых вариантах воплощения применяется крем, состоящий из оксиметазолина, агониста  $\alpha$ -адренергических рецепторов и фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. В некоторых вариантах воплощения применяется крем, состоящий из оксиметазолина, агониста имидазолиновых  $\alpha$ -адренергических рецепторов и фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. В некоторых вариантах воплощения применяется крем, состоящий из оксиметазолина, агониста не имидазолиновых  $\alpha$ -адренергических рецепторов и фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. В некоторых вариантах воплощения применяется крем, состоящий из оксиметазолина, агониста  $\alpha_1$ -адренергических рецепторов и фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. В некоторых вариантах воплощения применяется крем, состоящий из оксиметазолина, агониста  $\alpha_2$ -адренергических рецепторов и фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. В некоторых вариантах воплощения применяется крем, состоящий из оксиметазолина, селективного агониста  $\alpha$ -адренергических рецепторов и фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. В некоторых вариантах воплощения применяется крем, состоящий из оксиметазолина, неселективного агониста  $\alpha$ -адренергических рецепторов и фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. В некоторых вариантах воплощения применяется крем, состоящий из оксиметазолина, селективного агониста  $\alpha_1$ -адренергических рецепторов и фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. В некоторых вариантах воплощения применяется крем, состоящий из оксиметазолина, селективного агониста  $\alpha_2$ -адренергических рецепторов и фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. В некоторых вариантах воплощения применяется крем, состоящий из оксиметазолина, неселективного агониста  $\alpha_1$ -адренергических рецепторов и фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. В некоторых вариантах воплощения применяется крем, состоящий из оксиметазолина, неселективного агониста  $\alpha_2$ -адренергических рецепторов и фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

[0061] В варианте воплощения крем может включать состав, содержащий буферную систему. В варианте воплощения крем может включать состав, содержащий буферное вещество. В некоторых вариантах воплощения, буферное вещество может быть выбрано из группы, состоящей из лимонной кислоты, натрия цитрата, натрия лактата, аммония гидроксида, трис-ацетата, натрия бората, уксусной кислоты, натрия ацетата, фосфорной кислоты, натрия фосфата, цитрат натрия дигидрата и им подобных.

[0062] В варианте воплощения данного изобретения крем может включать состав любого из описанных здесь Опытов 22, 24, 25 или 35-51. В одном варианте воплощения данного изобретения крем фактически состоит из состава любого из описанных здесь Опытов 22, 24, 25 или 35-51. В варианте воплощения данного изобретения крем состоит из состава любого из описанных здесь Опытов 22, 24, 25 или 35-51. В варианте воплощения данного изобретения крем может содержать состав описанного здесь Опыта 38 в качестве базового состава с оксиметазолином и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. В одном варианте воплощения данного изобретения крем

фактически состоит из описанного здесь состава Опыта 38 в качестве базового состава с оксиметазолином и фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества. В одном варианте воплощения данного изобретения крем состоит из описанного здесь состава Опыта 38 в качестве базового состава с оксиметазолином и фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества. В данных вариантах воплощения оксиметазолин может присутствовать в концентрации от приблизительно 0,0075% до приблизительно 5% от массы крема.

[0063] В некоторых вариантах воплощения крем с оксиметазолином может включать эмульгирующее вещество, или эмульгатор. Эмульгатор может применяться для оптимизации свойств крема, таких как плотность, вязкость, точка плавления и/или размер капель; в некоторых вариантах воплощения эмульгатор может повышать стабильность крема. Различные эмульсии, приемлемые для описанных здесь вариантов воплощения и способы приготовления данных эмульсий хорошо известны в данной области техники и описаны, например, в «Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pa., USA», описание которых приводится в качестве ссылки в полном объеме. В некоторых вариантах воплощения крем может включать эмульгатор в количестве от приблизительно 1% до приблизительно 30%, от приблизительно 1% до приблизительно 25%, от приблизительно 1% до приблизительно 20% или от приблизительно 4% до приблизительно 12% эмульгатора. В некоторых вариантах воплощения крем может включать эмульгатор в количестве более чем 8%. В некоторых вариантах воплощения крем может включать эмульгатор в количестве от приблизительно 8% до приблизительно 30% эмульгатора. В некоторых вариантах воплощения крем может включать эмульгатор в количестве от приблизительно 8% до приблизительно 25% эмульгатора, В других вариантах воплощения крем может включать от приблизительно 8% до приблизительно 20% эмульгатора. В еще других вариантах воплощения крем может включать от приблизительно 8% до приблизительно 10% эмульгатора. Если используется более одного эмульгатора, крем может включать от приблизительно 1% до приблизительно 30% каждого эмульгатора, от приблизительно 2% до приблизительно 30% каждого эмульгатора или от приблизительно 2% до приблизительно 25% каждого эмульгатора.

[0064] Кремы различных вариантов воплощений могут включать любые эмульгаторы или комбинации эмульгаторов. Например, в некоторых вариантах воплощений, крем может быть обычной эмульсией «масло-в-воде» или «вода-в-масле», включающей оксиметазолин и воду или одно или более обычных масел, таких как, например, хлопковое масло, арахисовое масло, кукурузное масло, масло зародышей пшеницы, касторовое масло, оливковое масло, масло соевых бобов, минеральные масла и кунжутное масло. В других вариантах воплощения крем может включать один или более эмульгаторов, таких как, например, сесквиолеаты, таких как сорбитан сесквиолеат или полиглицерил-2 сесквиолеат; этоксилированные сложные эфиры производных натуральных масел, такие как полиэтоксилированный эфир гидрогенизированного касторового масла; силиконовые эмульгаторы, такие как силиконовые полиолы; анионные эмульгаторы; мыла жирных кислот, такие как калия стеарат, и сульфаты жирных кислот, такие как натрия кетостеарил сульфат; этоксилированные жирные спирты, эфиры сорбитана; этоксилированные эфиры сорбитана; этоксилированные эфиры жирных кислот, такие как этоксилированные стеараты, этоксилированные моноди- и триглицериды; неионные самоэмульгирующиеся воски; этоксилированные жирные кислоты; эфиры метилглюкозы, такие как полиглицерил-3 метилглюкоза дистеарат, и их смеси. В конкретных вариантах воплощения эмульгатором могут быть

этоксилированные жирные кислоты, такие как, например, смесь ПЭГ-6/ПЭГ-32/гликольстеарат, поставляемая на рынок под торговой маркой TEFOSE™ 63 компанией «Gattefosse». TEFOSE™ 63, используемый здесь, рассматривается в качестве эмульгатора, и в определенных вариантах воплощения, описанных здесь, будет рассматриваться в качестве смеси одного или более стеаратов полиэтиленгликоля (ПЭГ) и одного или более стеаратов. В некоторых вариантах воплощения, эмульгатор может содержать стеарат полиэтиленгликоля (ПЭГ), стеарат гликоля или их смесь. В некоторых вариантах воплощения крем может содержать от приблизительно 1% до приблизительно 30% TEFOSE™ 63. В некоторых вариантах воплощения крем может содержать от приблизительно 1% до приблизительно 20% TEFOSE™ 63. В некоторых вариантах воплощения крем может содержать от приблизительно 1% до менее чем приблизительно 20% TEFOSE™ 63. В вариантах воплощения может включать от приблизительно 4% до приблизительно 12% TEFOSE™ 63. В некоторых вариантах воплощения крем может включать более чем 8% TEFOSE™ 63. В других вариантах воплощения крем может включать от приблизительно 8% до приблизительно 10% TEFOSE™. В еще других вариантах воплощения от приблизительно 8% до менее чем 10% TEFOSE™ 63. В некоторых воплощениях крем может содержать TEFOSE™ 63 в количестве от приблизительно 1% до приблизительно 20%. В различных вариантах воплощения крем может содержать TEFOSE™ 63 в количестве от приблизительно 3% до приблизительно 15%, от приблизительно 5% до приблизительно 10%, от приблизительно 7% до приблизительно 10%, приблизительно 9% или приблизительно 8%. В некоторых вариантах воплощения TEFOSE™ 63 содержит ПЭГ-6 стеарат, гликоль стеарат и ПЭГ-32 стеарат. В вариантах воплощения крем содержит ПЭГ-6 стеарат, гликоль стеарат и ПЭГ-32 стеарат, добавленные в форме TEFOSE™ 63 в количестве от приблизительно 1% до приблизительно 20%, от приблизительно 3% до приблизительно 15%, от приблизительно 5% до приблизительно 10%, от приблизительно 7% до приблизительно 10%, приблизительно 9% или приблизительно 8%. В некоторых вариантах воплощения крем содержит ПЭГ-6 стеарат, гликоль стеарат и ПЭГ-32 стеарат. В вариантах воплощения крем может содержать ПЭГ-6 стеарат, гликоль стеарат и ПЭГ-32 стеарат в соотношении приблизительно 63:18,5:18,5, приблизительно 75:12,5:12,5, приблизительно 50:25:25, приблизительно 75:15:10 или варианты таких соотношений. В вариантах воплощения крем может содержать ПЭГ-6 стеарат, гликоль стеарат и ПЭГ-32 стеарат в общем количестве от приблизительно 1% до приблизительно 30%, от приблизительно 1% до приблизительно 20%, от приблизительно 3% до приблизительно 15%, от приблизительно 5% до приблизительно 10%, от приблизительно 7% до приблизительно 10%, приблизительно 9% или приблизительно 8%. В вариантах воплощения крем может содержать ПЭГ-6 стеарат в количестве от приблизительно 1% до приблизительно 20% по массе, от приблизительно 1% до приблизительно 10% по массе, от приблизительно 4% до приблизительно 10% по массе или от приблизительно 4% до приблизительно 6% по массе. В некоторых вариантах воплощения крем может содержать гликоль стеарат в количестве от приблизительно 0,1% до приблизительно 10%, от приблизительно 0,1% до приблизительно 8%, от приблизительно 0,5% до приблизительно 5%, от приблизительно 0,5% до приблизительно 3%, от приблизительно 0,5% до приблизительно 2%, от приблизительно 0,8% до приблизительно 2%. В некоторых вариантах воплощения крем может содержать ПЭГ-32 стеарат в количестве от приблизительно 0,1% до приблизительно 10%, от приблизительно 0,1% до приблизительно 8%, от приблизительно 0,5% до приблизительно 5%, от приблизительно 0,5% до приблизительно 3%, от приблизительно 0,5% до приблизительно 2%, от приблизительно 0,8% до приблизительно

2%. В некоторых вариантах воплощения крем может содержать ПЭГ-6, который может присутствовать в количестве приблизительно 5% массы от массы крема; гликоль стеарат, который может присутствовать в количестве 1,5% массы от массы крема, ПЭГ-32 стеарат, который может присутствовать в количестве 1,5% массы от массы крема.

[0065] В некоторых вариантах воплощения соответствие гидрофильно-липофильного баланса (ГЛБ) масляной фазы (или внутренней фазы) крема может быть максимально близко достигнуто значениями чисел ГЛБ смеси эмульгаторов в креме. Например, ингредиенты масляной фазы могут включать следующие значения ГЛБ:

Ингредиенты	Значения ГЛБ*
Триглицериды средне цепочечные	10,0
Диизопропила адипат	9,0
Олеиловый спирт	14,0
Ланолин	12,0
* Значения ГЛБ приблизительны и могут отличаться в пределах $\pm 1$ единица	

Также, в качестве примера, смесь эмульгаторов может включать следующие значения ГЛБ:

Ингредиенты	Значения ГЛБ*
TEFOSE™ 63	9,0-10,0
Кетостеариловый спирт	15,5
Макрогол (6) кетостеариловый эфир	10,0-12,0
Макрогол (25) кетостеариловый эфир	15,0-17,0
* Значения ГЛБ приблизительны и могут отличаться в пределах $\pm 1$ единица	

[0066] В некоторых вариантах воплощения крем может содержать эмульгатор с числом гидрофильно-липофильного баланса от приблизительно 9,0 до приблизительно 17,0. В некоторых вариантах воплощения гидрофильно-липофильный баланс определяется по способу Гриффина. Например, в Опыте 38 числа ГЛБ масляной фазы и смеси эмульгаторов имеют следующие значения:

Масляная фаза			
Компонент	Целевое значение ГЛБ	Процентное содержание в составе крема	Вклад в дозу
Триглицериды средне цепочечные	10,0	7,0	0,70
Диизопропила адипат	9,0	7,0	0,63
Олеиловый спирт	14,0	7,0	0,98
Ланолин	12,0	2,0	0,24
		Сумма масляной фазы	2,55
Смесь эмульгаторов			
Компонент	Число ГЛБ*	Процентное содержание в составе креме	Вклад в дозу
Tefose 63	9-10	8,0	0,76
Кетостеариловый спирт	15,5	8,0	1,24
Макрогол (6) кетостеариловый эфир	10-12	2,0	0,22
Макрогол (25) кетостеариловый эфир	15-17	2,0	0,32
		Сумма смеси эмульгаторов	2,54
* Поскольку числа ГЛБ варьируют, в расчетах использованы средние значения			

[0067] Из приведенных выше вычислений понятно, что там, где процентное содержание ингредиентов масляной фазы варьирует, физически стабильные эмульсии могут быть получены при помощи варьирования процентного содержания эмульгаторов в смеси таким образом, что ГЛБ масляной фазы остается практически соответствующим требуемым значениям. В вариантах воплощений числа ГЛБ могут считаться соответствующими, с допустимыми отклонениями значений в пределах  $\pm 1$  ГЛБ; в



пределах  $\pm 0,5$  ГЛБ; в пределах  $\pm 0,1$  ГЛБ.

[0068] Без намерений вдаваться в теорию, удивительным является факт, что, например, в Опыте 38, применение четырех нейтральных эмульгаторов, таких как TEFOSE 63<sup>TM</sup> (имеющего число ГЛБ от приблизительно 9,0 до приблизительно 10,0) или Макрогол (25) цетостеариловый эфир (имеющего число ГЛБ от приблизительно 15,0 до приблизительно 17,0), в описанных здесь концентрациях или пропорциях, привело к созданию косметически приемлемой эмульсии, не обладающей раздражающим действием. Не ионные поверхностно-активные вещества, используемые в приведенных здесь вариантах воплощения, содержат раздражающие компоненты, такие как полиэтиленгликоль (ПЭГ). Такие пегилированные, или ПЭГ-содержащие поверхностно-активные вещества могут обладать раздражающим действием и способствовать возникновению выраженных контактных дерматитов. В некоторых вариантах воплощения, состав крема может содержать эмульгатор, имеющий значение ГЛБ в креме от приблизительно 9,0 до приблизительно 17,0 в описанных здесь вариантах воплощения, где состав крема является косметически приемлемым и не обладает раздражающим действием. В вариантах воплощения состав крема может не обладать раздражающим действием даже для пациентов с крайне выраженной реактивностью и/или чувствительностью кожи, такой как (но не ограничивающейся этим) обычно встречается у пациентов, страдающих розацеа, экземой, дерматитами и другими заболеваниями кожи, для которых характерно нарушение эпидермального барьера.

[0069] Кроме того, удивительным является то, что в некоторых вариантах воплощения крем может обеспечивать длительно действующее успокаивающее действие на кожу. Используемый здесь термин «успокаивающий» означает, что состав обладает увлажняющим, смягчающим, косметически приятным, не раздражающим или общеуспокаивающим, вызывающим ощущение комфорта действием на кожу или способствует уменьшению выраженности любой формы эритемы (или покраснения кожи), если таковые присутствуют.

[0070] Таким образом, в некоторых воплощениях состав крема обладает успокаивающим действием на кожу. В некоторых вариантах воплощения успокаивающее воздействие может продолжаться, по меньшей мере, до четырех ч; по меньшей мере, до пяти ч; по меньшей мере, до шести ч; по меньшей мере, до семи ч; по меньшей мере, до восьми ч; по меньшей мере, до десяти ч; по меньшей мере, до 12 ч; по меньшей мере, до 15 ч; по меньшей мере, до 18 ч; по меньшей мере, до 21 ч; по меньшей мере, до 24 ч или, по меньшей мере, до 48 ч после одного применения. В некоторых вариантах воплощения успокаивающее действие может продолжаться в течение от приблизительно 1 до приблизительно 48 ч, от приблизительно 1 до приблизительно 24 ч, от приблизительно 1 до приблизительно 21 ч, от приблизительно 1 до приблизительно 18 ч, от приблизительно 1 до приблизительно 16 ч, от приблизительно 1 до приблизительно 12 ч, от приблизительно 1 до приблизительно 10 ч, от приблизительно 1 до приблизительно 8 ч, от приблизительно 2 до приблизительно 24 ч, от приблизительно 2 до приблизительно 16 ч, от приблизительно 2 до приблизительно 12 ч, от приблизительно 2 до приблизительно 8 ч, от приблизительно 4 до приблизительно 24 ч, от приблизительно 4 до приблизительно 16 ч, от приблизительно 4 до приблизительно 12 ч, от приблизительно 4 до приблизительно 8 ч, от приблизительно 6 до приблизительно 24 ч, от приблизительно 6 до приблизительно 16 ч, от приблизительно 6 до приблизительно 12 ч, от приблизительно 6 до приблизительно 8 ч, от приблизительно 2 до приблизительно 6 ч, от приблизительно 4 до приблизительно 6 ч, или их комбинаций. В некоторых воплощениях успокаивающее действие может

поддерживаться ежедневным нанесением состава крема на кожу. В некоторых воплощениях данное успокаивающее действие может поддерживаться на всем протяжении ежедневного нанесения крема. В некоторых воплощениях данное успокаивающее действие может поддерживаться ежедневным нанесением состава крема на кожу, по меньшей мере, в течение 1 мес., по меньшей мере, в течение 2 мес., по меньшей мере, в течение 3 мес., по меньшей мере, в течение 4 мес., по меньшей мере, в течение 5 мес., по меньшей мере, в течение 6 мес., по меньшей мере, в течение 9 мес., по меньшей мере, в течение 12 мес.

[0071] В некоторых воплощениях неожиданно обнаружено, что состав крема может обеспечивать продолжительное воздействие на кожу и может модифицировать долгосрочное течение розацеа, т.е., может быть «болезнь модифицирующим». В частности, в определенных воплощениях клинический эффект применения композиции может сохраняться достаточно долго после последнего применения композиции оксиметазолина из описанных здесь вариантах воплощений, включающий, без ограничений, улучшение при эритеме, телеангиэктазиях, острых и хронических воспалительных поражениях кожи, таких как папулы и пустулы, фимы или их комбинациях. В некоторых вариантах воплощений, применение композиции оксиметазолина из описанных здесь вариантов воплощения может замедлить прогрессирование заболевания или расстройства, включающих, без ограничений, розацеа, эритему, телеангиэктазии, острые и хронические воспалительные поражения, такие как папулы и пустулы, фимы или их комбинации.

[0072] Более того, в некоторых воплощениях терапевтический эффект составов крема, описанных здесь, может сохраняться, по меньшей мере, в течение приблизительно 30 дней, по меньшей мере, в течение приблизительно 25 дней, по меньшей мере, в течение приблизительно 20 дней, по меньшей мере, в течение приблизительно 15 дней, по меньшей мере, в течение приблизительно 10 дней после прекращения применения состава крема. В некоторых воплощениях терапевтический эффект может сохраняться, по меньшей мере, в течение приблизительно 7 дней, по меньшей мере, в течение приблизительно 5 дней, по меньшей мере, в течение приблизительно 4 дней после прекращения применения состава крема.

[0073] В некоторых воплощениях, описанных здесь, состав крема является косметически изысканным и высокостабильным. Без намерений вдаваться в теорию, предполагается, что такие косметически изысканные и стабильные эмульсии могут восстанавливать и нормализовывать функции эпидермального барьера, которые обычно обеспечиваются здоровым роговым слоем кожи, церамидами, холестерином и эпидермальными липидами, обеспечивающими защиту и восстановительную гидратацию кожи.

[0074] В некоторых вариантах воплощений состав крема содержит эмульгатор в количестве более чем приблизительно 5% и не обладает раздражающим действием. В некоторых вариантах воплощений, состав крема содержит эмульгатор в количестве более чем приблизительно 10% и не обладает раздражающим действием. В некоторых вариантах воплощений, состав крема содержит эмульгатор в количестве более чем приблизительно 15% и не обладает раздражающим действием. В некоторых вариантах воплощений, состав крема содержит эмульгатор в количестве более чем приблизительно 20% и не обладает раздражающим действием. В некоторых вариантах воплощений, состав крема содержит эмульгатор в количестве более чем приблизительно 25% и не обладает раздражающим действием. В некоторых вариантах воплощений, состав крема содержит эмульгатор в количестве более чем приблизительно 30% и не обладает

раздражающим действием. В некоторых вариантах воплощений, состав крема содержит пропиленгликоль и не обладает раздражающим действием. В некоторых вариантах воплощений, состав крема содержит пропиленгликоль в количестве более чем приблизительно 4% и не обладает раздражающим действием.

5 [0075] Кремы различных вариантов воплощений могут включать любое количество дополнительных компонентов, таких как, например, консерванты, стабилизаторы эмульсий, регуляторы pH, хелатные добавки, модификаторы вязкости, антиоксиданты, поверхностно-активные вещества, смягчители, матирующие агенты, кондиционеры  
10 кожи, буферные вещества, отдушки и их комбинации. В некоторых вариантах воплощений, такие дополнительные компоненты могут обеспечивать двойной эффект. Например, определенные поверхностно-активные вещества могут также проявлять свойства эмульгаторов, определенные смягчители могут проявлять свойства матирующих агентов, некоторые буферные вещества могут также проявлять свойства хелатных добавок.

15 [0076] В других вариантах воплощения изобретения состав крема может дополнительно содержать местно активные фармацевтически или косметически активные агенты, действие которых направлено, частично, на достижение синергетического эффекта или терапевтического эффекта, ассоциированных с другими кожными жалобами, состояниями или болезнями. Примеры данных веществ включают: анти-розацеа агенты,  
20 такие как метронидазол, осажденная сера, натрия сульфацетамид или азелаиновая кислота; антибактериальные агенты (антибиотики), такие как клиндамицина фосфат, эритромицин, или антибиотики тетрациклинового ряда; антимикобактериальные агенты, такие как дапсон; другие агенты с эффектом анти-акне, такие как ретиноиды или бензоил пероксид; противопаразитарные агенты, такие как метронидазол, перметрин,  
25 кротамитон, тиабендазол, ивермектин или пиретроиды; антифунгицидные агенты, такие как соединения из семейства имдазола, такие как миконазол, клотримазол, эконазол, кетоконазол или их соли, полиеновые соединения, такие как амфотерицин В, соединения из семейства аллиламинов, такие как тербинафин; стероидные противовоспалительные агенты, такие как гидрокортизон, триамцинолон, фторцинонид, бетаметазона валерат  
30 или клобетазола пропионат, или нестероидные противовоспалительные агенты, такие как ибупрофен и его соли, напроксен и его соли, или ацетаминофен; анестетики, такие как «амиды» и «сложные эфиры» анестетиков, включающие, но не ограничивающиеся ими, лидокаин, прилокаин, тетракаин, гидрохлорид и их производные; антипруригинозные агенты, такие как теналдин, тримепразин или прамоксин;  
35 анитвирусные агенты, такие как ацикловир; кератолитические агенты, такие как альфа- и бета-гидроксикислоты, такие как гликолевая кислота или салициловая кислота, или мочевины; анти-свободорадикальные агенты (антиоксиданты), такие как витамин Е (альфа токоферол) и их производные, витамин С (аскорбиновая кислота), витамин А (ретинол) и их производные, и супероксиддисмутазы; антисеборейные агенты, такие  
40 как цинка пиритион и селена сульфид; антигистаминные агенты, такие как ципрогептидин или гидроксизин; трициклические антидепрессанты, такие как доксепина гидрохлорид; антипсориазные агенты, такие как кальципотриен, антралины, каменноугольная смола; иммунномодулирующие агенты, такие как имиквимод или ингибиторы кальцийневрина пимекролимус и такролимус, и химиотерапевтические агенты, такие как 5-фторурацил, хлорметин, кармустин, бексатерон, митомицин-с,  
45 Местно активный фармацевтический или косметический агент может включать, без ограничений, один или более вид гидроксикислот, полигидроксикислот, полигидроксилактонов, кетокислот и ассоциированных с ними соединений; фенил-α-

ацил-окси-алкилирующие кислоты и их производные; N-ацил-альдозамины; N-ациламинокислоты и ассоциированные с ними N-атил соединения; N-(фосфоалкил)-аминокарбогидраты, N-(фосфоалкил)-аминокислоты и ассоциированные N-(фосфоалкил)-соединения; местные анальгетики и анестетики; противоугревые агенты; 5 антибактериальные агенты; противодрожжевые агенты; противогрибковые агенты; противовирусные агенты; противoinфекционные агенты; агенты против перхоти; противодерматитные агенты; противоэктопаразитарные агенты; антигистаминные агенты; противопруритические агенты; противоэметические агенты; противоукачивающие агенты; противовоспалительные агенты; противогиперкератозные агенты; 10 антиперспиранты; противопсориазные агенты; анти-розацеа агенты; противосеборейные агенты; кондиционеры волос или лечебные агенты для волос; противовозрастные агенты и агенты против морщин; противотревожные агенты; противосудорожные агенты; антидепрессанты; солнцезащитные агенты; осветляющие кожу агенты; отбеливающие агенты; вяжущие агенты; очищающие агенты; 15 агенты, удаляющие ороговевшие клетки кожи, омолодители и бородавки; агенты, повышающие объем кожи; филлеры; агенты, повышающие упругость кожи; ингибиторы матрикса металлопротеиназы (ММП); местные кардиоваскулярные агенты; ранозаживляющие агенты; агенты по уходу за полостью рта или воспаленными деснами; аминокислоты; пептиды; дипептиды; трипептиды; глутатион и его производные; 20 олигопептиды; полипептиды; карбогидраты; аминокарбогидраты; витамины; кортикостероиды; таннины; гормоны; ретиноиды или их комбинации.

[0077] В некоторых вариантах воплощения местно активный фармацевтический или косметический агент может включать, без ограничений, абакавир, ацебутолол, ацетаминофен, ацетаминосалол; ацетазоламид; ацетогидроксамовую кислоту; 25 ацетилсалициловую кислоту; этиловый эфир N-ацетилглутатиона и другие сложные эфиры, этиловый эфир N-ацетилпролина и другие эфиры; ацитретин; акловат, акривастин, актик, ацикловир, адалимумаб, адапален, адефовира дипивоксил, аденозин, альбутерол, алефацепт, альфузозин, аллопуринол, аллоксантин, альмотриптан, альпразолам, алпренолол, алюминия ацетат, алюминия хлорид, алюминия хлорогидрохлорид, 30 алюминия гидроксид, амантадин, амилорид, аминакрин, п-аминобензойную кислоту, аминокaproновую кислоту, аминоклевулиновую кислоту, аминсалициловую кислоту, амидарон, амитриптилин, амлодипин, амокарзин, амодиаквин, аморолфин, амоксапин, амфетамин, ампициллин, анагредид, анастрозол, антралин, апоморфин, апрепитант, арбутин, арипипразол, аскорбиновую кислоту, аскорбил пальмитат, атазанавир, 35 атенолол, атомоксетин, атропин, азатиоприн, азелаиновую кислоту, азеластин, азитромицин, бацитрацин, беклометазон, дипропионат, бемеград, бензеприл, бензиловую кислоту, бендрофлуметиазид, бензокаин, бензонатат, бензофенон, бензоил пероксид, бензтропин, бепридил, бетаметазона дипропионат, бетаметазона валерат, ботулинический токсин, бримонидин, бромфенирамин, бупивикаин, бупренорфин, 40 бупропион, буримаид, бутенафин, бутконазол, каберголин, кофеиновую кислоту, кальцитриен, камфару, кандесартан, цилексетил, капсаицин, карбамазепин, карбамида пероксид, цефдиторена пивоксил, цефепим, цефподоксим, проксетил, цефексиксб, цетиризин, цевимелин, хитозан, хлордизапоксид, хлоргексидин, хлороквин, хлортиазид, хлороксиленол, хлорфенирамин, хлорпромазин, хлорпропамид, циклопирокс, 45 цилостазол, циметидин, цинакальцет, ципрофлоксацин, циталопрам, лимонная кислота, кладрибин, кларитромицин, клемаситн, клиндамицин, клиоквинол, клобетазола пропионат, клоркортолона пивалат, кломифен, клонидин, клопидогрель, клотримазол, клозапин, кокаин, кодеин, кромолин, кротамитон, циклизин, циклобензаприн,

циклосерин, цитарабин, дакарбазин, дальфопристин, дапсон, даптомицин, даунорубицин, дефероксамин, дегидроэпиандростерон, делавирдин, десипрамин, дезлоратадин, десмопрессин, дезоксиметазон, дексаметазон, дексмедэтомидин, дексметилфенидат, декстразоксан, декстроамфетамин, диазепам, диклофенак, дицикломин, диданозин,

5 дигидрокодеин, дигидроморфин, дилитазем, 6,8-димеркаптооктановую кислоту (дигидролипоевую кислоту), дифенгидрамин, дифеноксилат, дипиридамол, дизопирамид, добутамин, дофетилид, доласетрон, донепезил, допа эфиры, допамид, допамин, дорсоламид, доксепин, доксорубицин, доксициклин, доксиламин, доксипин, дулоксетин,

10 диклонин, эконазол, эфализумаб, эфлорнитин, элетриптан, эмтрицитабин, эналаприл, эфедрин, эпинефрин, эпинин, эпирубицин, эпифибатид, эрготамин, эритромицин, эсциталопрам, эсмолол, эзомепразол, эстазолам, эстрадиол, этанерцепт, такриновую кислоту, этинил эстрадиол, этил пируват, этидокаин, этомидат, фамцикловир, фамотидин,

15 фелодипин, фентанил, феруловую кислоту, фексофенадин, финастерид, флекамид, флуконазол, флуцитозин, флуоцинолона ацетонид, флуоцинонид, 5-фторурацил, флуоксетин, флуфеназин, флуразепам, флутиказона пропионат, флувоксамин, формотерол, фурсемид, галактаролактон, галактоновую кислоту, галктонолактон, галантамин, гатифлоксацин, гевитиниб, гемцитабин, гемифлоксацин, глюкаролактон,

20 глюконовую кислоту, глюконолактон, глюкуроновую кислоту, глюкуронолактон, гликолевую кислоту, гризеофульвин, гвайфенезин, гуанетидин, N-гуанилгистамин, галоперидол, галопротин, гексилрезорцинол, гоматропин, гомосалат, гадралазин, гидрохлортиазид, гидрокортизон, гидрокортизона 21-ацетат, гидрокортизона 17-бутират,

гидрокортизона 17-валерат, гидроген пероксид, гидроморфон, гидрохинон, гидрохинона моноэфир, гидроксизин, гиосциамин, гипоксантин, ибупрофен, ихтиол, идарубицин, иматиниб, имипрамин, имиквимод, индинавир, индометацин, инфликсимаб, ирбесартан,

25 иринотекан, изоэтарин, изопротеренол, итраконазол, канамицин, кетамин, кетансерин, кетоназол, кетопрофен, кетотифен, койевую кислоту, лабеталол, молочную кислоту, лактбионовую кислоту, ламивудин, ламотриджин, ланзопразол, летрозол, лейпролид, левалбутерол, левофлоксацин, лидокаин, линезолид, лобелии, лоратадин, лоперамид, лозартан, локсапин, лизергиновый диэтиламид, мафенид, яблочную кислоту,

30 мальтобионовую кислоту, миндальную кислоту, мапротилин, мебендазол, мекамиламин, меклизин, меклоциклин, мемантин, ментол, меперидин, мепивакаин, меквинол, меркаптопурин, мескалин, метанефрин, метапротеренол, метараминол, метформин, метадон, метамфетамин, метотрексат, метоксамин, эфиры метилдопы, метилдопамид,

35 метилфенидат, метилсалицилат, метиамид, метолазон, метопролол, метронидазол, мексилетин, миконазол, мидазолам, мидодрин, миглустат, миноциклин, миноксидил, миртазапин, митоксантрон, моексиприлат, молиндон, монобензон, морфин, моксифлоксацин, моксинодин, мупироцин, надолол, нафтифин, налбуфин, налмефен, налоксон, напроксен, нефазодон, нелфинавир, неомицин, невирапин, никардипин,

40 никотин, нифедипин, нимодипин, нисолдипин, нитрофурантоин, низатидин, норэпинефрин, нистатин, октопамин, октреотид, октил метоксициннамат, октил салицилат, офлоксацин, оланзапин, олмесартана медоксомил, олопатадин, омепразол, ондасетрон, оксиконазол, оксотреморин, оксибензон, оксибутинин, оксикодон, оксиметазолин, падимат О, палоносетрон, пантотеновую кислоту, пантоил лактон,

45 пароксетин, пемолин, пенцикловир, пеницилламин, пенициллины, пентазоцин, пентобарбитал, пентостатин, пентоксифиллин, перголид, периндоприл, перметрин, фенциклидин, фенелзин, фенирамин, фенметразин, фенобарбитал, фенол, феноксibenзамин, фентоламин, фенилэфрин, фенилпропаноламин, фенилоин, Н-

(фосфонометил)-глицин, N-(фосфонометил)-креатин, N-(фосфонометил)-тирамин, физостигмин, пилокарпин, пимекролимус, пимозид, пиндолол, пиоглитазон, пипамазин, пиперонил бутоксид, пирензепин, подофилокс, подофиллин, повидон иодин, прамипексол, прамоксин, празозин, преднизон, преналтерол, прилокаин, прокаинамид, 5 прокаин, прокарбазин, пралин, промазин, прометазин, прометазина пропионат, пропафенон, пропоксифен, пропранолол, пропилтиоурацил, протриптилин, псевдоэфедрин, пиретрин, пириламин, приметами́н, кветиапин, квинаприл, квинетазон, квинидин, квинупристин, рабепразол, резерпин, резорцинол, ретинал, 13-цис ретиноевую кислоту, ретиноевую кислоту, ретинол, ретинил ацетат, ретинил пальмитат, рибавирин, 10 рибоновую кислоту, рибонолактон, рифампин, рифапентин, рифаксимин, рилузол, римантадин, ризедроновую кислоту, рисперидон, ритодрин, ривастигмин, ризатриптан, ропинирол, ропивакаин, салициламид, салициловую кислоту, салметерол, скополамин, селегелин, селениум сульфид, серотонин, сертаконазол, сертиндол, сертралин, сланцевый деготь, сибутрамин, силденафил, соталол, стрептомицин, стрихнин, сулконазол, 15 сульфацетамид, сульфабенз, сульфабензамид, сульфабромометазин, сульфацетамид (натрия сульфацетамид), сульфахлорпиридазин, сульфацин, сульфадиазин, сульфадиметоксин, сульфадоксин, сульфагуанол, сульфален, сульфаметизол, сульфаметоксазол, сульфаниламид, сульфапиразин, сульфапиридин, сульфасалазин, сульфазомизол, сульфатиазол, сульфисоксазол, серу, такролимус, тадалафил, тамсулозин, 20 винную кислоту, тазаротен, тегасерол, телитромицин, телмисартан, темозоломид, тенофовира дизопроксил, теразолин, тербинафин, тербуталин, терконазол, терфенадин, тетракаин, тетрациклин, тетрагидрозолин, талидомид, теобромин, теофиллин, тиабендазол, тиоктовую кислоту (липовую кислоту), тиоридазин, тиотиксен, тимол, тиагабин, тимолол, тинидазол, тиоконазол, тирофибан, тизанидин, тобрамицин, токамид, 25 толазолин, толбутамид, толнафтат, толтеродин, трамадол, транилципромин, тразодон, триамцинолона ацетонид, триамцинолона диацетат, триамцинолона гексацетонид, триатерен, триаолоам, триклозан, трифлупромазин, триметоприм, тримипрамин, трипеленнамин, трипролидин, трометамин, троповую кислоту, тирамин, ундециленовую кислоту, мочеви́ну, уроканиновую кислоту, урсодиол, варденафил, венлафаксин, 30 верапамил, витамина Е ацетат, вориконазол, варфарин, древесную смолу, ксантин, зафирлукаст, залеплон, цинка пиритион, зипразидон, золмитриптан, золпидем или их комбинации.

[0078] Варианты воплощения не ограничены количеством или типом используемых консервантов в описанных здесь кремах. Например, консерванты для использования 35 в вариантах воплощения могут включать, но не ограничиваются ими, пентиленгликоль, этилендиаминтетраацетат (ЭДТА) и его соли, хлоргексидин и его диацетат, дигидрохлорид, производные диглюконата, 1,1,1-трихлор-2-метил-2-пропанол, параклорметаксиленол, полигексаметиленбигуанида гидрохлорид, дигидроуксусную кислоту, диазолидинил-мочевину, 2,4-дихлорбензиловый спирт, 4,4-диметил-1,3- 40 оксазолидин, формальдегид, глутаральдегид, диметилидантоин, имидазолидинилмочевину, 5-хлор-2-метил-4-изотиазолин-3-он, ортофенилфенол, бензиловый спирт, бензойную кислоту и ее соли, 4-гидроксibenзойную кислоту и ее метил-, этил-, пропил-, изопропил, бутил-, изобутил- эфиры (парабены), метилпарабен, пропилпарабен, изопропилпарабены, изобутилпарабены, бутилпарабены, этилпарабены, тирклозан, 45 2-феноксиэтанол, фенилртутьацетат, кватерниум-15, метилсалицилат, салициловую кислоту и ее соли, сорбиновую кислоту и ее соли, иодопротанил бутилкарбамат, кальция сорбат, цинка пиритион, 5-бром-снитро-1,3-диоксан, 2-бром-2-нитропропан-1,3-диол, сульфиты, бисульфиты и бензалкониум хлорид, феноксиэтанол, 2-феноксиэтанол,

хлороксиленол, диазолинилмочевину, и их комбинации. В вариантах воплощений крем может включать любые консерванты, включающие, но не ограничивающиеся ими, все вышеперечисленные или их комбинации. В определенных вариантах воплощения крем может включать комбинацию, состоящую из метилпарабена, пропилпарабена и 2-феноксиэтанола.

[0079] Консерванты могут применяться в любой концентрации, известной в области техники. Например, в некоторых вариантах воплощения крем может включать от приблизительно 0,01% до приблизительно 3% любого консерванта по массе. В других вариантах воплощения крем может включать от приблизительно 0,05% до приблизительно 1,2% любого консерванта по массе. Таким образом, в кремах, содержащих более одного консерванта, каждый консервант может быть представлен в концентрации от приблизительно 0,01% до приблизительно 3% процентов по массе, и от приблизительно 0,05% до приблизительно 1,2% по массе.

[0080] Кремы различных вариантов воплощения могут включать любые хелатные добавки или комбинации хелатных добавок. Примеры хелатных добавок, используемых в различных вариантах воплощения, включают, но не ограничиваются ими, аланин, натрия полифосфат, натрия метафосфат, лимонную кислоту, фосфорную кислоту, винную кислоту, этилендиаминтетрауксусную кислоту (эдетат, ЭДТА) и его производные и соли, дигидроксиэтилглицин, и их смеси. В конкретных вариантах воплощения в качестве хелатных добавок могут применяться ЭДТА или двунатриевый дигидрат ЭДТА.

[0081] Хелатные добавки могут применяться в любых эффективных количествах. Например, в некоторых вариантах воплощения крем может включать от приблизительно 0,001% до приблизительно 2% хелатной добавки по массе, в других вариантах воплощения крем может включать от приблизительно 0,05% до приблизительно 1% хелатной добавки по массе.

[0082] В некоторых вариантах воплощения крем может включать один или более модификаторов вязкости. Модификаторы вязкости данных вариантов воплощения в целом могут включать высокомолекулярные соединения, такие как например, карбоксивиниловый полимер, карбоксиметил целлюлозу, поливинилпирролидон, гидроксиэтилцеллюлозу, метилцеллюлозу, естественную камедь, например, желатин или трагантовую камедь, а также различные спирты, такие как поливиниловый спирт. В других вариантах воплощения модификаторы вязкости могут включать этанол или изопропиловый спирт. В некоторых вариантах воплощения модификаторы вязкости могут быть представлены высокомолекулярными насыщенными или ненасыщенными жирными спиртами, такими как, но не ограничивающимися ими, карбитол, лауриловый спирт, миристиловый спирт, цетиловый спирт, изоцетиловый спирт, стеариловый спирт, изостеариловый спирт, гидроксистеариловый спирт, олеиловый спирт, рицинолеиловый спирт, бегениловый спирт, эруциловый спирт, 2-октилдодеканиловый спирт, цетеариловый спирт, ланолиновый спирт и им подобные, а в некоторых вариантах воплощения в качестве модификатора вязкости может применяться олеиловый спирт.

[0083] Модификаторы вязкости могут применяться в любом количестве, необходимом для получения крема с удовлетворительными показателями вязкости, описанными выше, в определенных вариантах воплощения крем может включать от приблизительно 0,1% до приблизительно 30% модификатора вязкости по массе. В некоторых вариантах воплощения крем может включать от приблизительно 0,5% до приблизительно 20% модификатора вязкости по массе. В некоторых вариантах воплощения крем может включать от приблизительно 0,5% до приблизительно 10% модификатора вязкости по

массе. В некоторых вариантах воплощения крем может включать от приблизительно 2% до приблизительно 10% модификатора вязкости по массе.

[0084] Крем определенных вариантов воплощения может включать один или более антиоксидантов. В области техники известны многочисленные антиоксиданты, и любой из них может быть применен в процессе изготовления описанных здесь кремов. Примеры подходящих антиоксидантов включают, но не ограничиваются ими, аминокислоты, такие как глицин, гистидин, тирозин, триптофан и его производные, имидазолы, такие как уроганиновая кислота и ее производные, пептиды, такие как D,L-карнозин, D-карнозин, L-карнозин и их производные, такие как ансерин, каротиноиды, каротены, такие как  $\alpha$ -каротон,  $\beta$ -каротин, ликопен и их производные, хлорогеновая кислота и ее производные, липоевая кислота и ее производные, такие как дигидролипоевая кислота, ауротиоглюкоза, пропилтиоурацил и другие тиолы, такие как тиоредоксин, глутатион, цистеин, цистин, цистамин и гликозил, N-ацетил, метил, этил, пропил, амил, бутил, лаурил, пальмитоил, олеил,  $\alpha$ -линолеил, холестерил и глицерил эфиры и их соли, дилаурил тиодипропионат, дистеарил тиодипропионат, тиодипропионовая кислота и их производные, такие как эфиры, сложные эфиры, пептиды, липиды, нуклеотиды, нуклеозиды и соли, соединения сульфоксимины, такие как бутионина сульфоксимин, гомоцистеина сульфоксимин, бутионина сульфон, пента-, гекса-, гепта-тионина сульфоксимин, ненасыщенные жирные кислоты и их производные, такие как  $\alpha$ -линоленовая кислоту, линолевая кислоту, олеиновая кислоту, фолиевая кислоту и их производные, убихинон и убихинол и их производные, витамин С и производные, такие как аскорбил пальмитат, магния аскорбил фосфат, аскорбил ацетат, токоферолы и производные, такие как витамина Е ацетат, витамин А и производные, такие как витамина А пальмитат, витамин В и их производные, кониферила бензоат бензоин резина, рутиновая кислоту и ее производные,  $\alpha$ -гликозилрутин, феруловая кислоту, фурфурилиден глюцитол, карнозин, бутил гидрокситолуол, тригидрокси-бутирофенон, мочева кислоту и ее производные, манноза и ее производные, супероксиддисмутаза, цинк и его производные, такие как ZnO, ZnSO<sub>4</sub>, селен и его производные, такие как селена метионин, стилбен и его производные, такие как стилбеноксид, транс-стилбеноксид и им подобные, В конкретных образцах вариантов воплощения один или более антиоксидантов могут включать витамин В, нордигидрогуайяретовую кислоту, бутилированный гидроксианизол (БГА), бутилированный гидрокситолуол (БГТ), пропилгаллат, эриторбатовую кислоту, натрия эриторбат, аскорбил пальмитат и аскорбил стеарат, бутилгидроксианизол и галловые эфиры, в некоторых вариантах воплощения один или более антиоксидантов могут включать БГТ.

[0085] Один или более антиоксидантов могут применяться в любых подходящих количествах. Например, в некоторых вариантах воплощения один или более антиоксидантов могут применяться в количестве от приблизительно 0,001% до приблизительно 3% от массы крема, а в других вариантах воплощения один или более антиоксидантов могут применяться в количестве от приблизительно 0,01% до приблизительно 1% от массы крема или от приблизительно 0,01% до приблизительно 0,50% от массы крема.

[0086] В некоторых вариантах воплощения описанные здесь крема с оксиметазолином могут включать одно или более поверхностно-активное вещество. Данные варианты воплощения не ограничены типом поверхностно-активных веществ, например, в некоторых вариантах воплощения одно или более поверхностно-активное вещество может быть анионным поверхностно-активным веществом, таки как алкилсульфаты, алкилэфирсульфаты, алкилсульфонаты, алкиларилсульфонаты, алкилсукцинаты,



алкилсульфосукцинаты, N-алкилсаркозинаты, ацилтаураты, ацилизетионаты, алкилфосфаты, алкилэфирфосфаты, алкилэфиркарбоксилаты,  $\alpha$ -олефинсульфонаты, а также соли щелочных и щелочноземельных металлов и их аммонийные соли и соли триэтаноламина. Данные алкилэфирсульфаты, алкилэфирфосфаты и алкилэфиркарбоксилаты могут иметь от 1 до 10 единиц этиленоксида или пропиленоксида, в некоторых вариантах воплощения - от 1 до 3 единиц этиленоксида на молекулу. Более специфические примеры включают, но не ограничиваются ими, натрия лаурилсульфат, аммония лаурилсульфат, натрия лаурилэфирсульфат, аммония лаурилэфирсульфат, натрия лаурилсаркозинат, натрия олеилсукцинат, аммония лаурилсульфосукцинат, натрийдодецилбензолсульфонат, додецилбензолсульфонат триэтаноламина. В других вариантах воплощения один или более поверхностно-активных веществ могут быть амфотерные поверхностно-активные вещества, такие как, например, алкилбетаины, алкиламидопропилбетаины, алкилсульфобетаины, алкилглицилаты, алкилкарбоксиглицилаты, алкиламфоацетаты или  $\alpha$ -пропионаты, алкиламфодиацетаты или  $\alpha$ -дипропионаты и, более конкретно, кокодиметилсульфопропилбетаин, лаурил бетаин, кокамидопропилбетаин или натрия кокамфопропионат.

[0087] В некоторых вариантах воплощения одним или более поверхностно-активных веществ могут быть неионные поверхностно-активные вещества, такие как, например, продукты реакции алифатических спиртов или алкилфенолов, имеющих от 6 до 20 атомов углерода в линейной или разветвленной алкильной цепи, с этиленоксидом и/или пропиленоксидом, где алкиленоксид может составлять от приблизительно 6 моль до приблизительно 60 моль на моль спирта. В конкретных вариантах воплощения неионные поверхностно-активные вещества могут включать оксиды алкиламина, моно- и диалкилалканоламиды, сложные эфиры жирных кислот полиэтиленгликолей, этоксилированные амиды жирных кислот, насыщенные спирты жирных кислот, взаимодействующие с этиленоксидом, алкилполигликозиды, сложные эфиры сорбита, и в некоторых вариантах воплощения, неионное поверхностно-активное вещество может быть цетеарет-2, цетеарет-3, цетеарет-4, цетеарет-5, цетеарет-6, цетеарет-7, цетеарет-8, цетеарет-9, цетеарет-10, цетеарет-11, цетеарет-12, цетеарет-13, цетеарет-14, цетеарет-15, цетеарет-16, цетеарет-17, цетеарет-18, цетеарет-20, цетеарет-22, цетеарет-23, цетеарет-24, цетеарет-25, цетеарет-27, цетеарет-28, цетеарет-29, цетеарет-30, цетеарет-33, цетеарет-34, цетеарет-40, цетеарет-50, цетеарет-55, цетеарет-60, цетеарет-80, цетеарет-100 и т.п. или их комбинаций или одного или более цетеарет в сочетании с спиртом жирной кислоты, такие как стеариловый спирт, олеиловый спирт, линолеиловый спирт, арахидиловый спирт, цетиловый спирт и тому подобное. В некоторых вариантах воплощения одно или более поверхностно-активных веществ может быть коммерчески доступным цетеарет содержащим поверхностно-активным веществом, таким как CREMOPHOR EL®, CREMOPHOR A-6®, CREMOPHOR A-25® или их комбинацией.

[0088] Одно или более поверхностно-активных веществ различных вариантов воплощения может составлять от приблизительно 0,1% до приблизительно 50% по массе крема, а в некоторых вариантах выполнения от приблизительно 0,5% до приблизительно 20% по массе крема. В вариантах воплощения, в которых более чем одно поверхностно-активное вещество предоставляется в виде оксиметазолинового крема, каждое поверхностно-активное вещество может составлять от приблизительно 0,5% до приблизительно 12% по массе крема, а в некоторых вариантах воплощения каждое поверхностно-активное вещество оксиметазолинового крема, содержащий два или более поверхностно-активных веществ может составлять от приблизительно 0,5%

до приблизительно 5% от массы крема.

[0089] В некоторых вариантах воплощения оксиметазолиновый крем может включать одно или более смягчающих веществ. Как правило, смягчающие функции позволяют крему и, соответственно, активному веществу оставаться на поверхности кожи или в роговом слое кожи. Смягчающие средства хорошо известны в данной области техники и перечислены, например, в Международном словаре косметических ингредиентов. Восьмое Издание, 2000 г., представленном здесь в виде ссылки во всей его полноте. В некоторых вариантах воплощения одно или более смягчающих средств могут быть жирными сложными эфирами, жирными спиртами или их комбинациями, включая, но не ограничиваясь ими, диизопропиловый эфир адипиновой кислоты, олеиловый спирт, ланолин, изопропилмириститат, изопропилпальмитат, каприловые/каприновые триглицериды, цетиллактат, цетиловый пальмитат, гидрогенизированное касторовое масло, сложные эфиры глицерина, гидроксипетил изостеарат, гидроксипетил цетиловый фосфат, изопропиллизостеарат, изостеарилизостеарат, диизопропиловый эфир себациновой кислоты, полиоксипропилен (5) полиоксиэтилен (20) цетиловый эфир (ППГ-5-цетет-20), 2-этилгексил изононоат 2-этилгексил стеарат, C<sub>12</sub>-C<sub>16</sub> жирный спирт, лактат C<sub>12</sub>-C<sub>16</sub> жирного спирта, изопропил ланолат, 2-этилгексил салицилат, и их смеси.

В некоторых вариантах воплощения одно или более смягчающих средств может быть комбинацией из жирных спиртов. В некоторых вариантах воплощения одно или более смягчающих средств может быть 1-гексадеканол, ацетилованный ланолин, бегеноцил диметикон, C<sub>12</sub>-15 алкил бензоат, цетеариловый октаноат, кокоглицериды, дикаприлат/дикапрат диметиконсополиол, диметиконол, диоктиладипат, стеарат глицерина, изоцетиловый спирт, изогексадекан, изопентилциклогексанон, изопропилпальмитат, лауриллактат, минеральное масло, метокси-ПЭГ-22/додецил гликоль сополимер миристил лактат, окрилдодецил неопентаноат, октил кокоат, октилпальмитат, октил стеарат октилдодециловый неопентаноат, полиглицерил-4 изостеарат, полиоксилстеарат 40, полиоксиметилен мочевины, сорбат калия, пропиленгликоль, пропиленгликоль изоцет-3 ацетат и пропиленгликоль ацетат миристилового эфира.

[0090] Смягчающее средство может применяться в любом подходящем количестве. Например, в некоторых вариантах воплощения одно или более смягчающих средств могут составлять от приблизительно 1% до приблизительно 50% по массе крема, а в других вариантах воплощения смягчающее средство может составлять от приблизительно 2% до приблизительно 7% от массы крема с оксиметазолином. Как указано выше, смягчающее средство также может применяться в количестве, достаточном, чтобы обеспечить соотношение эмульгатора к смягчающему средству от приблизительно 0,002:1 до приблизительно 50:1. В некоторых вариантах воплощения соотношение эмульгатора к смягчающему средству составляет от приблизительно 0,1:1 до приблизительно 1,8:1, от приблизительно 0,2:1 до приблизительно 1,8:1, от приблизительно 0,3:1 до приблизительно 1,8:1, от приблизительно 0,4:1 до приблизительно 1,8:1, от приблизительно 0,5:1 до приблизительно 1,8:1, от приблизительно 0,7:1 до приблизительно 1,8:1, от приблизительно 0,3:1 до приблизительно 1,5:1, от приблизительно 0,3:1 до приблизительно 1,285:1, от приблизительно 0,3 до приблизительно 1:1, от приблизительно 0,4:1 до приблизительно 1,5:1, от приблизительно 0,4:1 до приблизительно 1,285:1, от приблизительно 0,4:1 до приблизительно 1:1, от приблизительно 0,7:1 до приблизительно 1,8:1, от приблизительно 0,7:1 до приблизительно 1,5:1, от приблизительно 0,7:1 до приблизительно 1,285:1, от приблизительно 0,7:1 до приблизительно 1:1, от приблизительно 0,73:1 до приблизительно 1,8:1, от приблизительно 0,73:1 до приблизительно 1,5:1, от

приблизительно 0,73:1 до приблизительно 1,285:1, от приблизительно 0,73:1 до приблизительно 1:1, от приблизительно 0,87:1 до приблизительно 1,5:1, от приблизительно 0,87:1 до приблизительно 1,285:1, от приблизительно 0,87:1 до приблизительно 1:1, от приблизительно 1:1 до приблизительно 1,285:1, от приблизительно 1:1 до приблизительно 1,25:1, от приблизительно 1:1 до приблизительно 1,2:1, приблизительно 1:1 приблизительно 0,87:1, приблизительно 0,73:1 или приблизительно 0,7:1, или их комбинации. В таких вариантах воплощения изобретения процентное содержание по массе смягчающее в креме будут находиться в пределах этих диапазонов. В некоторых вариантах воплощения эмульгатор может включать

10 TEFOSE™ 63, цетостеариловый спирт макрогол (6) цетостеариловый эфир, макрогол (25) цетостеариловый эфир или их комбинации. В некоторых вариантах воплощения крем может содержать эмульгатор с низкомолекулярным полиэтиленгликолем(лями) или его сложные эфиры (например, ПЭГ-32 стеарат, ПЭГ-6 стеарат). В некоторых вариантах воплощения соотношение количества TEFOSE™ 63 к цетостеариловому

15 спирту составляет от приблизительно 0,7:1 до приблизительно 1,8:1, от приблизительно 0,7:1 до приблизительно 1,5:1, от приблизительно 0,7:1 до приблизительно 1,285:1, от приблизительно 0,7 до приблизительно 1:1, от приблизительно 0,73:1 до приблизительно 1,8:1, от приблизительно 0,73:1 до приблизительно 1,5:1, от приблизительно 0,73:1 до приблизительно 1,285:1, от приблизительно 0,73:1 до приблизительно 1:1, от

20 приблизительно 0,87:1 до 1,5:1, от приблизительно 0,87:1 до приблизительно 1,285:1, от приблизительно 0,87:1 до приблизительно 1:1, от приблизительно 1:1 до приблизительно 1,285:1, от приблизительно 1:1 до приблизительно 1,25:1, от приблизительно 1:1 до приблизительно 1,2:1, приблизительно 1:1, приблизительно 0,87:1, приблизительно 0,73:1 или приблизительно 0,7:1, или их комбинации. В некоторых

25 вариантах воплощения смягчающее средство может включать триглицериды со средней цепью, диизопропиловый эфир адипиновой кислоты, олеиловый спирт, ланолин или их комбинации.

[0091] Не желая быть связанными теорией, с точки зрения стабильности эмульсии, если эфир надлежащим образом не эмульгирован, эмульсия будет проявлять

30 "сливкообразование": разделение неполярной фазы в верхней части крема и водного слоя в нижней. Считается, что варианты воплощения, описанные здесь, не содержат «истинной» масляной фазы и триглицериды со средней цепью, диизопропиловый эфир адипиновой кислоты и олеиловый спирт не являются «истинными» маслами, образуя, таким образом, эмульсию с недостаточной масляной фазой. Это создает в высшей

35 степени сложную проблему по эмульгированию состава крема в приведенных здесь вариантах воплощения и может объяснить, почему существует так много различных эмульгаторов.

[0092] В некоторых вариантах воплощения крем с оксиметазолином может включать один или более матирующих агентов. Матирующие агенты обеспечивают цвет или

40 степень белизны композиции, которая в противном случае может быть прозрачной или будет иметь нежелательный цвет. В некоторых вариантах воплощения компоненты, такие как, например, смягчающие вещества, поверхностно-активные вещества и/или эмульгаторы могут обеспечить достаточную непрозрачность. В других вариантах воплощения один или несколько дополнительных матирующих агентов могут быть

45 предоставлены в креме. Контрастные агенты хорошо известны в данной области техники и включают, но не ограничиваются ими, высшие жирные спирты, такие как цетиловый, стеариловый, цетостеариловый спирт, арахидиловый и бегениловый спирты, твердые сложные эфиры, такие как цетиловый пальмитат, глицерил лаурат, стеариновой

МЕА-стеарат, высокомолекулярные жирные амиды и алканоламиды и различные производные жирных кислот, такие как пропиленгликоль и сложные эфиры полиэтиленгликоля. В других вариантах воплощения матирующие агенты могут включать неорганические материалы, такие как, например, алюмосиликат магния, оксид цинка, диоксид титана или другие солнцезащитные агенты.

[0093] В вариантах воплощения, в которых используется матирующий агент, матирующий агент может быть представлен в любом количестве, необходимом для обеспечения желаемой непрозрачности. В таких вариантах воплощения матирующий агент может обычно составлять от приблизительно 0,01% до приблизительно 20% по массе крема, а в некоторых вариантах воплощения матирующий агент может составлять от приблизительно 0,01% до приблизительно 5% или от приблизительно 0,02% до приблизительно 2% от массы крема.

[0094] В некоторых вариантах воплощения крем с оксиметазолином может включать один или более кожных кондиционеров. Кожные кондиционеры являются компонентами, которые могут в целом улучшить удержание влаги в коже, замедлить испарение воды с поверхности кожи, и способствовать пластификации/смягчению кожи. Наиболее известные кожные кондиционеры включают, например, минеральное масло, вазелин, алифатические спирты, ланолин и его производные, жирные кислоты, эфир жирной кислоты, сахара, глицерин, пропиленгликоль, сорбиты и полиэтиленгликоли, витамины и растительные производные. Дополнительные виды кожных кондиционеров можно найти в издании CTFA Cosmetic Ingredient Handbook, 1-е изд., 1988 г., представленном здесь в качестве ссылки в полном объеме. В некоторых вариантах воплощения один или более кожных кондиционеров могут включать, но не ограничиваются ими, такие увлажнители, как фруктоза, глюкоза, глицерин, пропиленгликоль, глицерет-26, маннитол и мочевины, пирролидон карбоновой кислоты, гидролизированный лецитин, кокобетаин, гидрохлорид цистеина, глутамин, полиоксипропилен (15), полиоксиэтилен (ППГ-15), глюконат натрия, калия аспартат, олеилбетаин, тиамина гидрохлорид, натрия лаурет сульфат, гиалуронат натрия, гидролизированные протеины, гидролизированный кератин, аминокислоты, оксиды амина, водорастворимые производные витамины А, Е и D, аминокислоты, оксиды амина, водорастворимые производные витамины А, Е и D, амино-функциональные силиконы, этоксилированный глицерин,  $\alpha$ -гидроксидные кислоты и их соли, водорастворимые производные жирных масел, такие как ПЭГ-24 гидрогенизированный ланолин, миндальное масло, масло из виноградных косточек и касторовое масло, другие многочисленные водорастворимые кожные кондиционеры, и их смеси. В определенных вариантах воплощения кондиционеры для кожи могут включать ланолин или производные ланолина, каприло/каприновые триглицериды, диизопропиловый эфир адипиновой кислоты, и их комбинации.

[0095] Кондиционеры для кожи могут применяться в кремах различных вариантов воплощения в любом количестве, известном в данной области техники, и количество применяемого кондиционера для кожи может варьировать в зависимости от состояния кожи или от используемой комбинации кондиционеров. В целом, кремы в вариантах воплощения могут включать кондиционер в количестве от приблизительно 1% до приблизительно 50% по массе крема или от приблизительно 1% до приблизительно 25% по массе от крема.

[0096] pH оксиметазолиновых кремов различных вариантов воплощения может быть от нейтральной до слегка кислой для обеспечения удобного нанесения на кожу субъекта, особенно с учетом степени выраженности заболевания или состояния, которым страдает субъект. Например, в различных вариантах воплощения pH крема может составлять от примерно 2,5 до примерно 7,0, от примерно 4,0 до примерно 7,0 или от примерно

4,0 до примерно 5,5 при комнатной температуре. В других вариантах воплощения pH таких кремов могут быть примерно 4,5 до примерно 5,5 при комнатной температуре, и в конкретных вариантах воплощения pH крема может быть около 4,5 при комнатной температуре. Любые компоненты или комбинации компонентов, известные и

5 используемые в данной области техники, могут быть использованы для достижения соответствующего значения pH, такие как, например, регуляторы pH, включающие, но не ограничивающиеся этим, молочную кислоту, лимонную кислоту, цитрат натрия, гликолевую кислоту, янтарную кислоту, фосфорную кислоту, натрия фосфат, гидрофосфат натрия, щавелевую кислоту, dl-яблочную кислоту, карбонат кальция,

10 гидроксид натрия, карбонат натрия, гидрокарбонат натрия и карбонат аммония. В различных вариантах воплощения общая буферная емкость может составлять от приблизительно от 0 мМ до примерно 600 мМ, от примерно 0 мМ до примерно 600 мМ, от примерно 5 мМ до примерно 600 мМ, от примерно 5 мМ до примерно 400 мМ, от примерно 5 мМ до примерно 300 мМ, от примерно 5 мМ до примерно 200 мМ, от

15 примерно 200 мМ до примерно 400 мМ, примерно 0 мМ, приблизительно 100 мМ, приблизительно 200 мМ, приблизительно 300 мМ, приблизительно 400 мМ, приблизительно 500 мМ или приблизительно 600 мМ.

[0097] Варианты воплощения изобретения также включают способы получения фармацевтических композиций, как описано выше, например, обычным смешиванием

20 и тому подобное. Например, в некоторых вариантах воплощения оксиметазолин может быть объединен с любой комбинацией компонентов, описанных выше, в очищенной воде с использованием обычного смешивания, и после образования стабильной эмульсии pH и вязкость могут быть отрегулированы с использованием известных способов для достижения образования крема с соответствующим pH. В других вариантах воплощения

25 различные комбинации компонентов могут соединяться в очищенной воде обычным смешиванием, и оксиметазолин может затем добавляться к смеси. pH, вязкость, непрозрачность и/или плотность могут регулироваться для достижения образования косметически приемлемого крема.

[0098] Варианты воплощения относятся к способам получения состава крема,

30 включающих изготовление первого раствора, включающее стадии растворения консервантов, таких как метилпарабен и пропилпарабен, в растворителе, таком как полиэтиленгликоль 300, перемешивание с помощью магнитной мешалки до получения однородной смеси, добавление к смеси других консервантов, таких как 2-феноксэтанол; изготовление второго раствора, содержащего стадии нагревания очищенной воды и

35 хелатирующего агента, такого как динатриевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА); изготовление масляной фазы, включающее добавление эмульгаторов, таких как Tefose 63, цетостеариловый спирт, Cremophor A-6 и Cremophor A-25; антиоксидантов, таких как бутилгидрокситолуол, смягчающих веществ, таких как ланолин, диизопропиловый эфир адипиновой кислоты, триглицериды со средней длиной

40 цепи, а также модификаторов вязкости, таких как цетостеариловый спирт; нагревание и смешивание масляной фазы; растворение оксиметазолина во втором растворе для создания водной фазы, добавление первого раствора к водной фазе для получения раствора водной фазы и добавление раствора водной фазы к масляной фазе для получения крема.

[0099] Варианты воплощения относятся к способам получения состава крема

45 включающим процесс «в одном сосуде». В процессе технологии «одного сосуда» партия может быть изготовлена в одном сосуде, емкости или контейнере, который может быть нагрет с помощью пара или нагретой жидкости. Во-первых, масляная фаза может быть

получена с включением добавления эмульгаторов, таких как Tefose 63, цетостеариловый спирт, Cremophor A-6 и Cremaphor A-25; антиоксидантов, таких как бутилгидрокситолуол; смягчающих веществ, такие как ланолин, диизопропиловый эфир адипиновой кислоты, триглицериды со средней длиной цепи; и модификаторов вязкости, таких как

5 цетостеариловый спирт; нагреванием и смешиванием масляной фазы, а затем с отдельным приготовлением в небольшом контейнере смеси путем растворения консервантов, таких как метилпарабен и пропилпарабен, в растворителе, таком как полиэтиленгликоль 300, перемешивания с помощью магнитной мешалки до получения

10 гомогенной смеси, с добавлением к ней других консервантов, такие как 2-феноксиэтанол, и хелатирующего агента, например, динатрий-эдетата (ЭДТА) и добавлением этого раствора к масляной фазе, перемешивая и нагревая этот раствор до высокой температуры, а затем медленно добавляя очищенную воду. Воду добавляют с такой скоростью, чтобы температура в сосуде сохранялась на уровне выше пиблизительно 70°C, после добавления всего количества воды и получения крема, в креме растворяют

15 оксиметазолин.

[00100] Еще другие варианты воплощения относятся к способам применения фармацевтической композиции. В целом, оксиметазолиновые кремы, описанные здесь, могут применяться местно на кожу, и в некоторых вариантах воплощения оксиметазолиновые кремы могут быть применены на участках кожи с наличием или

20 склонной к образованию папул, пустул, других воспалительных поражений кожи, фим (кожных уплотнений) или эритемы, ассоциированной с розацеа, пурпуры, телеангиэктазий, фолликулярного кератоза, кожной сыпи лица при диссеминированной красной волчанке или подобным элементам. В других вариантах воплощения оксиметазолиновый крем может быть нанесен на всю площадь кожи, включая участки

25 кожи без наличия папул, пустул, других воспалительных поражений кожи, фим (кожных уплотнений) или эритемы, ассоциированной с розацеа, пурпуры, телеангиэктазий, фолликулярного кератоза, кожной сыпи лица при диссеминированной красной волчанке или подобным элементам.

[00101] В различных вариантах воплощения фармацевтическая композиция может

30 применяться для обеспечения эффективного количества оксиметазолина при лечении субъекта, в определенных вариантах воплощения фармацевтическая композиция может применяться в эффективных количествах на участках кожи с наличием или склонной к образованию розацеа, телеангиэктазий, кожных уплотнений, папул, пустул, других кожных эритем, пурпуры, фолликулярного кератоза, кожной сыпи лица при

35 диссеминированной красной волчанке или подобным элементам. В некоторых вариантах воплощения эффективное количество может применяться на участках кожи субъекта при необходимости лечения как результата единичного применения оксиметазолинового крема. В других вариантах воплощения, оксиметазолиновый крем может применяться повторно в течение курса лечения на протяжении одного дня, одной недели, одного

40 месяца, нескольких месяцев или нескольких лет или до выздоровления. Например, в одном из образцов вариантов воплощения способ лечения может включать применение оксиметазолиновых кремов, описанных здесь, на участках кожи с наличием или склонной к образованию розацеа, телеангиэктазий, кожных уплотнений, папул, пустул, других кожных эритем, пурпуры, фолликулярного кератоза, кожной сыпи лица при

45 диссеминированной красной волчанке или подобным элементам однократно через день на протяжении всего периода наличия симптомов. В других вариантах воплощения оксиметазолиновый крем может применяться в качестве поддерживающей терапии, когда крем применяется длительно при необходимости или применяется по схеме на

протяжении всего времени, пока субъект нуждается в данном лечении. В вариантах воплощения способы лечения могут включать применение крема один р./сут, 2 р./сут, 3 р./сут, 4 р./сут или как необходимо или предписано. В некоторых вариантах воплощения способы лечения могут включать применение крема pro re nata (PRN, или по необходимости). В других вариантах воплощения способы лечения могут включать применение оксиметазолинового крема 2 р./сут, например, каждые 4 часа на протяжении всего периода наличия симптомов. В других образцах вариантов воплощения, способы лечения могут включать применение оксиметазолиновых кремов 2 или более раз, например, каждые 6 часов или каждые 12 часов в сутки на протяжении всего периода наличия симптомов. В данных вариантах воплощения применение оксиметазолиновых кремов может продолжаться до существенного уменьшения выраженности или устранения симптомов розацеа, телеангиэктазий, кожных уплотнений, папул, пустул, других кожных эритем, пурпуры, фолликулярного кератоза, кожной сыпи лица при диссеминированной красной волчанке или подобных элементов, в некоторых вариантах воплощения количество применяемого оксиметазолинового крема или частота его применения может модифицироваться на протяжении периода лечения в зависимости от реакции субъекта на фармацевтическую композицию и врачебных рекомендаций. Например, после уменьшения выраженности симптомов или их устранения, количество применяемого оксиметазолинового крема или частота применения может быть изменена для поддержания терапевтического эффекта.

[00102] Крема в различных вариантах воплощения могут применяться любыми способами. Например, в некоторых вариантах воплощения, оксиметазолиновый крем может наноситься ручным способом самим субъектом или другим лицом, например, лечащим врачом. В других вариантах воплощения оксиметазолиновый крем может быть предоставлен с аппликаторами, такими как стики или полоски ткани или аппликаторные пластины, в еще других вариантах воплощения упаковка может предусматривать отмеренные дозы оксиметазолинового крема для ручного нанесения. Не желая быть связанными теорией, поставки оксиметазолинового крема с аппликатором в упаковках или в виде расфасованных доз могут обеспечить более контролируемый режим дозирования. В целом, субъекту и/или лечащему врачу предоставляются гарантии равномерного нанесения крема на участки кожи, подлежащие лечению.

## ПРИМЕРЫ

[00103] Хотя данное изобретение описано достаточно подробно со ссылкой на определенные предпочтительные варианты воплощения, другие варианты также возможны. Таким образом, сущность и объем прилагаемой формулы изобретения не должны быть ограничены описанием и предпочтительными вариантами, содержащимися в данной спецификации. Различные аспекты данного изобретения будут проиллюстрированы со ссылкой на следующие не ограничивающие примеры.

## ПРИМЕР 1

[00104] Объем каждой партии (кг) для каждого компонента оксиметазолинового крема, приготовленного, как описано ниже, приведен с их концентрацией по массе от общего количества крема в Таблице 1. Таблица 2 иллюстрирует функцию и количество каждой партии (кг) для каждого компонента крема, приготовленного как описано ниже, с концентрацией каждого компонента по массе от общего количества крема, в котором Tefose™ 63 заменен смесью ПЭГ-6 стеарата, стеарата гликоля и ПЭГ-32 стеарата.

[00105] Раствор 1: В стеклянной емкости объемом 2 л 44,0 г метилпарабена, NF и

11,0 г пропилпарабена, NF растворяли в 880 г полиэтиленгликоля путем смешивания с помощью магнитной мешалки до получения гомогенной смеси. После растворения парабенов к смеси добавляли 176,0 г феноксиэтанола Ph Eur.

[00106] Раствор 2: В отдельной 36 л емкости из нержавеющей стали 11305 г очищенной тепловым способом дистиллированной воды нагревали на горячей плите до 75°C-78°C; 2,2 г динатрийэдетат (ЭДТА), USP, 44,0 г безводной лимонной кислоты, USP, и 66,0 г дигидрата цитрата натрия, USP добавляли в нагретую воду с использованием низкой скорости перемешивания (450 оборотов в минуту) при поддержании температуры раствора от 75°C до 78°C.

[00107] Масляная фаза: в емкость реактора, предпочтительно анкерного типа, оснащенную воздушным винтом, добавляли 11,0 г бутилированного гидрокситолуола, NF, 1760 г Tefose™ 63 (ПЭГ-и-глицоль и ПЭГ-32 стеарат), 1760 г цетостеарилового спирта, NF, 1540 г триглицеридов средней цепи, NF (каприлово/каприновых триглицеридов), 1540 г диизопропиладипата, 1540 г олеилового спирта, NF, 440 г ланолина, USP, 440 г макрогол (6) цетостеарилового эфира (Cremophor A-6), Ph Eur, и 440 г макрогол (25) цетостеарилового эфира (Cremophor A-25), Ph Eur, смесь нагревали до 73°C-75°C при перемешивании с низкой скоростью перемешивания (50 оборотов в минуту).

[00108] Во время плавления масляной фазы, оксиметазолин гидрохлорид, USP, растворяли в растворе 2 для создания водной фазы, выпаренную воду возмещали добавлением 10,9 г дистиллированной воды в емкость из нержавеющей стали. Раствор 1 затем добавляли к водной фазе, при этом температуру поддерживали на уровне 75°C-78°C при низкой скорости перемешивания (250 оборотов в минуту). Полученный раствор водной фазы добавляли с умеренной скоростью в масляную фазу в емкости реактора, предпочтительно анкерного типа, оснащенную воздушным винтом, при низкой скорости перемешивания (50 оборотов в минуту), перемешивание продолжали до достижения температуры в реакторе 40°C. Затем скорость перемешивания снижали до 30 оборотов в минуту, снижая температуру до 35°C. При достижении температуры 35°C скорость перемешивания снова понижали до 20 оборотов в минуту. Полученный белый крем вручную выгружали из реактора и хранили в двух емкостях из нержавеющей стали объемом 12 л.

Таблица 1

## СОСТАВ КРЕМА С ОКСИМЕТАЗОЛИНОМ, ОПЫТ 36

Ингредиент	% массы в массе, М/М	Количество в партии, (г)
Оксиметазолин гидрохлорид, USP	0,01	2,2
2-феноксиэтанол, Ph Eur	0,80	176
Метилпарабен, NF	0,20	44
Пропилпарабен, NF	0,05	11
Динатрийэдетат, дигидрат, USP	0,01	2,2
Бутилгидрокситолуол, NF	0,05	11
Полиэтиленгликоль 300, NF	4,0	880
Tefose 63	8,0	1760
Цетостеариловый спирт, NF	8,0	1760
Триглицериды средней цепи, NF (каприлово/каприновые Триглицериды)	7,0	1540
Диизопропиладипат	7,0	1540
Олеиловый спирт, NF	7,0	1540
Ланолин, USP	2,0	440
Cremophor A-6	2,0	440
Cremophor A-25	2,0	440
Дистиллированная вода, USP (1)	51,38	11305,8



Дистиллированная вода, USP (2)	QS	QS
Безводная лимонная кислота, USP	0,20	44
Дигидрат цитрата натрия, USP	0,30	66

Таблица 2

## СОСТАВ КРЕМА С ОКСИМЕТАЗОЛИНОМ, ОПЫТ 36

% М/М	Ингредиент	Функции
QS	Оксиметазолин гидрохлорид, USP	Активное вещество
0,80	Феноксизтанол, Ph Eur	Антимикробный консервант
0,20	Метилпарабен, NF	Антимикробный консервант
0,05	Пропилпарабен, NF	Антимикробный консервант
0,01	Динатрийэдитат, USP	Комплексен
0,05	Бутилгидрокситолуол, NF	Антиоксидант
4,00	Полиэтиленгликоль 300, NF	Увлажнитель
5,00	ПЭГ-6 стеарат	Эмульгатор
1,50	Гликольстеарат	Эмульгатор
1,50	ПЭГ-32 стеарат	Эмульгатор
8,00	Цетостеариловый спирт, NF	Смягчающий компонент и стабилизатор эмульсии
7,00	Триглицериды средней цепи, NF (каприлово/каприновые триглицериды)	Смягчающий компонент
7,00	Диизопропиладипат	Смягчающий компонент
7,00	Олеиловый спирт, NF	Смягчающий компонент
2,00	Ланолин, USP	Смягчающий компонент
2,00	Макрогол (6) цетостеарилового эфира (Cremophor A-6), Ph Eur	Неионный эмульгатор; компонент, улучшающий консистенцию крема
2,00	Макрогол (25) цетостеарилового эфира (Cremophor A-25), Ph Eur	Неионный эмульгатор; компонент, улучшающий консистенцию крема
51,38	Дистиллированная вода, USP	Плацебо
0,20	Безводная лимонная кислота, USP	Буферный агент
0,30	Дигидрат цитрата натрия, USP	Буферный агент
100,00		

## ПРИМЕР 2

[00109] Оксиметазолиновые крема, имеющие различные составы, приготовлены, как описано в Примере 1, для получения косметически приемлемого крема с консистенцией, сохраняющейся при продолжительном температурном воздействии при 40°C без потери физической целостности. Опыт 1 представлял базовый состав крема без какого-либо АФИ. Опыт 2 включал 0,1% АФИ для определения влияния, которое будет иметь АФИ на базовый состав крема. Консистенция (величина вязкости) продемонстрировала отсутствие какого-либо немедленного физического воздействия активного вещества в 0,1%-й концентрации на физическую целостность базы крема по сравнению с простой базой крема в опыте 1. Опыты 3, 5 и 6 - композиции, полученные на стадии разработки. Опыты 7-11 - составы, созданные для первого исследования стабильности композиций. Опыты 12-13 - составы, содержащие высокие концентрации оксиметазолина (2% и 1% соответственно). Опыты 15-18 - составы, созданные для токсикологических исследований. Партии А и В идентичны и объединены с целью получения крупной партии для токсикологических исследований. Опыт 19 - состав без консервантов, созданный для разработки аналитического способа. Опыты 20-34 были первой стадией оптимизации составов. Опыты 35-37 были буферизированы до pH 4,5 и включали высокое содержание цетостеарилового спирта и Tefose™ 63. Опыты 38-41 оптимизировали состав Опыта 36 с включением 0,5%, 1%, 2% АФИ и плацебо. Опыты 42-43 оптимизировали состав Опыта 36 с включением 0,01% и 0,15% АФИ и были использованы в исследованиях проницаемости. Опыт 45 - большая инжиниринговая партия состава Опыта 36. Опыты 46-48 и 51 созданы для разработки аналитического

способа. Опыты 49-50 созданы для токсикологических исследований и включали 0,05% и 0 % АФИ соответственно.

Таблица 3								
ПРИГОТОВЛЕНИЕ КРЕМА С ОКСИМЕТАЗОЛИНОМ: ОПЫТЫ 1-7А (% М/М)								
	Опыт 1	Опыт 2	Опыт 3	Опыт 4	Опыт 5	Опыт 6	Опыт 7	Опыт 7А
Оксиметазолина HCl	0,000	0,100	0,025	NA	0,100	0,050	0,150	0,025
Феноксэтанол	0,800	0,800	0,800	NA	0,800	0,800	0,800	0,800
Метилпарабен	0,200	0,200	0,200	NA	0,200	0,200	0,200	0,200
Пропилпарабен	0,050	0,050	0,050	NA	0,050	0,050	0,050	0,050
Динатрийэдетат	0,010	0,010	0,010	NA	0,010	0,010	0,010	0,010
Бутилгидрокситолуол	0,050	0,050	0,050	NA	0,050	0,050	0,050	0,050
Полиэтиленгликоль 300	4,000	4,000	4,000	NA	4,000	4,000	4,000	4,000
Tefose 63	7,500	7,500	8,000	NA	8,000	8,000	8,000	8,000
Цетостеариловый спирт	4,000	4,000	5,000	NA	5,000	5,000	5,000	5,000
Триглицериды средней цепи	7,000	7,000	7,000	NA	7,000	7,000	7,000	7,000
Диизопропиладипат	7,000	7,000	7,000	NA	7,000	7,000	7,000	7,000
Олеиловый спирт	7,000	7,000	7,000	NA	7,000	7,000	7,000	7,000
Ланолин	2,000	2,000	2,000	NA	2,000	2,000	2,000	2,000
Макрогол (6) цетостеариловый эфир	2,000	2,000	2,000	NA	2,000	2,000	2,000	2,000
Макрогол (25) цетостеариловый эфир	2,000	2,000	2,000	NA	2,000	2,000	2,000	2,000
Безводная лимонная кислота	0,000	0,000	0,000	NA	0,000	0,000	0,000	0,000
Дигидрат цитрата натрия	0,000	0,000	0,000	NA	0,000	0,000	0,000	0,000
Гидроксиэтилцеллюлоза	0,000	0,000	0,000	NA	0,000	0,000	0,000	0,000
Липоид S-75	0,000	0,000	0,000	NA	0,000	0,000	0,000	0,000
Тризма	0,000	0,000	0,000	NA	0,000	0,000	0,000	0,000
Дистиллированная вода	56,390	56,290	54,865	NA	54,790	54,840	54,740	54,865

Таблица 4								
ПРИГОТОВЛЕНИЕ КРЕМА С ОКСИМЕТАЗОЛИНОМ: ОПЫТЫ 8-15А (% М/М)								
	Опыт 8	Опыт 9	Опыт 10	Опыт 11	Опыт 12	Опыт 13	Опыт 14	Опыт 15А
Оксиметазолина HCl	0,100	0,050	0,150	0,010	2,000	1,000	NA	2,000
Феноксэтанол	0,800	0,800	0,800	0,800	0,800	0,800	NA	0,800
Метилпарабен	0,200	0,200	0,200	0,200	0,200	0,200	NA	0,200
Пропилпарабен	0,050	0,050	0,050	0,050	0,050	0,050	NA	0,050
Динатрийэдетат	0,010	0,010	0,010	0,010	0,010	0,010	NA	0,010
Бутилгидрокситолуол	0,050	0,050	0,050	0,050	0,050	0,050	NA	0,050
Полиэтиленгликоль 300	4,000	4,000	4,000	4,000	4,000	4,000	NA	4,000
Tefose 63	8,000	8,000	8,000	8,000	8,000	8,000	NA	8,000
Цетостеариловый спирт	5,000	5,000	5,000	5,000	5,000	5,000	NA	5,000
Триглицериды средней цепи	7,000	7,000	7,000	7,000	7,000	7,000	NA	7,000
Диизопропиладипат	7,000	7,000	7,000	7,000	7,000	7,000	NA	7,000
Олеиловый спирт	7,000	7,000	7,000	7,000	7,000	7,000	NA	7,000
Ланолин	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000	NA	2,000
Макрогол (6) цетостеарилового эфира	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000	NA	2,000
Макрогол (25) цетостеарилового эфира	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000	NA	2,000
Безводная лимонная кислота	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	NA	0,000
Дигидрат цитрата натрия	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	NA	0,000
Гидроксиэтилцеллюлоза	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	NA	0,000
Липоид S-75	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	NA	0,000
Тризма	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	NA	0,000
Дистиллированная вода	54,790	54,840	54,740	54,880	52,890	53,890	NA	52,890

Таблица 5								
ПРИГОТОВЛЕНИЕ КРЕМА С ОКСИМЕТАЗОЛИНОМ: ОПЫТЫ 15 В-19 (% М/М)								

	Опыт 15B	Опыт 16A	Опыт 16B	Опыт 17A	Опыт 17B	Опыт 18A	Опыт 18B	Опыт 19
5	Оксиметазолина HCl	2,000	1,000	1,000	0,500	0,500	0,000	0,150
	Феноксизтанол	0,800	0,800	0,800	0,800	0,800	0,800	0,000
	Метилпарабен	0,200	0,200	0,200	0,200	0,200	0,200	0,000
	Пропилпарабен	0,050	0,050	0,050	0,050	0,050	0,050	0,000
	Динатрийэдетат, дигидрат	0,010	0,010	0,010	0,010	0,010	0,010	0,010
	Бутилгидрокситолуол	0,050	0,050	0,050	0,050	0,050	0,050	0,050
	Полиэтиленгликоль 300	4,000	4,000	4,000	4,000	4,000	4,000	4,000
	Tefose 63	8,000	8,000	8,000	8,000	8,000	8,000	8,000
10	Цетостеариловый спирт	5,000	5,000	5,000	5,000	5,000	5,000	5,000
	Триглицериды средней цепи	7,000	7,000	7,000	7,000	7,000	7,000	7,000
	Диизопропиладипат	7,000	7,000	7,000	7,000	7,000	7,000	7,000
	Олеиловый спирт	7,000	7,000	7,000	7,000	7,000	7,000	7,000
	Ланолин	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000
15	Макрогол (6) цетостеарилового эфира	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000
	Макрогол (25) цетостеарилового эфира	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000
	Безводная лимонная кислота	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
	Дигидрат цитрата натрия	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
	Гидроксиэтилцеллюлоза	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
	Липоид S-75	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
20	Тризма	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
	Дистиллированная вода	52,890	53,890	53,890	54,390	54,390	54,890	55,790

Таблица 6

## ПРИГОТОВЛЕНИЕ КРЕМА С ОКСИМЕТАЗОЛИНОМ: ОПЫТЫ 20-27 (% М/М)

	Опыт 20	Опыт 21	Опыт 22	Опыт 23	Опыт 24	Опыт 25	Опыт 26	Опыт 27
25	Оксиметазолина HCl	0,010	0,150	0,010	0,010	0,010	0,010	0,010
	Феноксизтанол	0,800	0,800	0,800	0,800	0,800	0,800	0,800
	Метилпарабен	0,200	0,200	0,200	0,200	0,200	0,200	0,200
	Пропилпарабен	0,050	0,050	0,050	0,050	0,050	0,050	0,050
	Динатрийэдетат, дигидрат	0,010	0,010	0,010	0,010	0,010	0,010	0,010
	Бутилгидрокситолуол	0,050	0,050	0,050	0,050	0,050	0,050	0,050
30	Полиэтиленгликоль 300	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	10,000	10,000
	Цетостеариловый спирт	5,000	5,000	5,000	5,000	5,000	8,000	10,000
	Триглицериды средней цепи	7,000	7,000	7,000	7,000	7,000	7,000	7,000
	Диизопропиладипат	7,000	7,000	7,000	7,000	7,000	7,000	7,000
	Олеиловый спирт	7,000	7,000	7,000	7,000	7,000	7,000	7,000
35	Ланолин	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000
	Макрогол (6) цетостеарилового эфира	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000
	Макрогол (25) цетостеарилового эфира	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000
	Безводная лимонная кислота	0,000	0,000	0,200	0,000	0,100	0,200	0,000
	Дигидрат цитрата натрия	0,000	0,000	0,300	0,000	0,450	0,300	0,000
	Гидроксиэтилцеллюлоза	0,000	0,000	0,000	0,500	0,000	0,500	0,000
40	Липоид S-75	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
	Тризма	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
	Дистиллированная вода	54,880	54,740	54,380	54,380	54,330	53,880	47,880

Таблица 7

## ПРИГОТОВЛЕНИЕ КРЕМА С ОКСИМЕТАЗОЛИНОМ: ОПЫТЫ 28-35 (% М/М)

	Опыт 28	Опыт 29	Опыт 30	Опыт 31	Опыт 32	Опыт 33	Опыт 34	Опыт 35
45	Оксиметазолина HCl	0,010	0,010	0,010	0,010	0,150	0,150	0,010
	Феноксизтанол	0,800	0,800	0,800	0,800	0,800	0,800	0,800
	Метилпарабен	0,200	0,200	0,200	0,200	0,200	0,200	0,200
	Пропилпарабен	0,050	0,050	0,050	0,050	0,050	0,050	0,050

	Динатрийэдетат, дигидрат	0,010	0,010	0,010	0,010	0,010	0,010	0,010
	Бутилгидрокситолуол	0,050	0,050	0,050	0,050	0,050	0,050	0,050
	Полиэтиленгликоль 300	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
5	Цетостеариловый спирт	5,000	5,000	5,000	5,000	5,000	5,000	10,000
	Триглицериды средней цепи	3,500	10,500	7,000	7,000	7,000	3,500	10,500
	Диизопропиладипат	3,500	10,500	7,000	7,000	7,000	3,500	10,500
	Олеиловый спирт	14,000	0,000	0,000	0,000	7,000	14,000	0,000
	Ланолин	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000
10	Макрогол (6) цетостеарилового эфира	2,000	2,000	2,000	2,000	1,000	2,000	2,000
	Макрогол (25) цетостеарилового эфира	2,000	2,000	2,000	2,000	1,000	2,000	2,000
	Безводная лимонная кислота	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,200
	Дигидрат цитрата натрия	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,300
	Гидроксиэтилцеллюлоза	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
15	Липоид S-75	0,000	0,000	2,000	0,000	0,000	0,000	0,000
	Тризма	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
	Дистиллированная вода	54.880	54.880	59.880	61.880	56.880	54.740	47.380

Таблица 8								
ПРИГОТОВЛЕНИЕ КРЕМА С ОКСИМЕТАЗОЛИНОМ: ОПЫТЫ 36-40А (% М/М)								
20		Опыт 36	Опыт 37	Опыт 38	Опыт 38А	Опыт 39	Опыт 39А	Опыт 40А
	Оксиметазолина HCl	0,010	0,010	0,000	0,000	0,500	0,500	1,000
	Феноксэтанол	0,800	0,800	0,800	0,800	0,800	0,800	0,800
	Метилпарабен	0,200	0,200	0,200	0,200	0,200	0,200	0,200
	Пропилпарабен	0,050	0,050	0,050	0,050	0,050	0,050	0,050
25	Динатрийэдетат, дигидрат	0,010	0,010	0,010	0,010	0,010	0,010	0,010
	Бутилгидрокситолуол	0,050	0,050	0,050	0,050	0,050	0,050	0,050
	Полиэтиленгликоль 300	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
	Цетостеариловый спирт	8,000	7,000	8,000	8,000	8,000	8,000	8,000
	Триглицериды средней цепи	7,000	7,000	7,000	7,000	7,000	7,000	7,000
30	Диизопропиладипат	7,000	7,000	7,000	7,000	7,000	7,000	7,000
	Олеиловый спирт	7,000	7,000	7,000	7,000	7,000	7,000	7,000
	Ланолин	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000
	Макрогол (6) цетостеарилового эфира	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000
	Макрогол (25) цетостеарилового эфира	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000
35	Безводная лимонная кислота	0,200	0,200	0,200	0,200	0,200	0,200	0,200
	Дигидрат цитрата натрия	0,300	0,300	0,300	0,300	0,300	0,300	0,300
	Гидроксиэтилцеллюлоза	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
	Липоид S-75	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
	Тризма	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
40	Дистиллированная вода	51,380	51,380	51,390	51,390	50,890	50,890	50,390

Таблица 9								
ПРИГОТОВЛЕНИЕ КРЕМА С ОКСИМЕТАЗОЛИНОМ: ОПЫТЫ 41-47 (% М/М)								
45		Опыт 41	Опыт 41А	Опыт 42	Опыт 43	Опыт 44	Опыт 45	Опыт 46
	Оксиметазолина HCl	2,000	2,000	0,010	0,150	NA	0,000	0,250
	Феноксэтанол	0,800	0,800	0,800	0,800	NA	0,800	0,800
	Метилпарабен	0,200	0,200	0,200	0,200	NA	0,200	0,200
	Пропилпарабен	0,050	0,050	0,050	0,050	NA	0,050	0,050
	Динатрийэдетат, дигидрат	0,010	0,010	0,010	0,010	NA	0,010	0,010
	Бутилгидрокситолуол	0,050	0,050	0,050	0,050	NA	0,050	0,050
	Полиэтиленгликоль 300	4,000	4,000	4,000	4,000	NA	4,000	4,000

	Tefose 63	8,000	8,000	8,000	8,000	NA	8,000	8,000	8,000
	Цетостеариловый спирт	8,000	8,000	8,000	8,000	NA	8,000	8,000	8,000
	Триглицериды средней цепи	7,000	7,000	7,000	7,000	NA	7,000	7,000	7,000
	Диизопропиладипат	7,000	7,000	7,000	7,000	NA	7,000	7,000	7,000
5	Олеиловый спирт	7,000	7,000	7,000	7,000	NA	7,000	7,000	7,000
	Ланолин	2,000	2,000	2,000	2,000	NA	2,000	2,000	2,000
	Макрогол (6) цетостеарилового эфира	2,000	2,000	2,000	2,000	NA	2,000	2,000	2,000
	Макрогол (25) цетостеарилового эфира	2,000	2,000	2,000	2,000	NA	2,000	2,000	2,000
	Безводная лимонная кислота	0,200	0,200	0,200	0,200	NA	0,200	0,200	0,200
	Дигидрат цитрата натрия	0,300	0,300	0,300	0,300	NA	0,300	0,300	0,300
10	Гидроксиэтилцеллюлоза	0,000	0,000	0,000	0,000	NA	0,000	0,000	0,000
	Липоид S-75	0,000	0,000	0,000	0,000	NA	0,000	0,000	0,000
	Тризма	0,000	0,000	0,000	0,000	NA	0,000	0,000	0,000
	Дистиллированная вода	49,390	49,390	51,380	51,240	NA	51,390	50,890	51,140

Таблица 10				
ПРИГОТОВЛЕНИЕ КРЕМА С ОКСИМЕТАЗОЛИНОМ: ОПЫТЫ 48-51 (% М/М)				
15		Опыт 48	Опыт 49	Опыт 50
	Оксиметазолина HCl	0,100	0,050	0,000
	Феноксизтанол	0,800	0,800	0,800
	Метилпарабен	0,200	0,200	0,200
	Пропилпарабен	0,050	0,050	0,050
20	Динатрийэдетат, дигидрат	0,010	0,010	0,010
	Бутилгидрокситолуол	0,050	0,050	0,050
	Полиэтиленгликоль 300	4,000	4,000	4,000
	Tefose 63	8,000	8,000	8,000
	Цетостеариловый спирт	8,000	8,000	8,000
	Триглицериды средней цепи	7,000	7,000	7,000
25	Диизопропиладипат	7,000	7,000	7,000
	Олеиловый спирт	7,000	7,000	7,000
	Ланолин	2,000	2,000	2,000
	Макрогол (6) цетостеарилового эфира	2,000	2,000	2,000
	Макрогол (25) цетостеарилового эфира	2,000	2,000	2,000
	Безводная лимонная кислота	0,200	0,200	0,200
30	Дигидрат цитрата натрия	0,300	0,300	0,300
	Гидроксиэтилцеллюлоза	0,000	0,000	0,000
	Липоид S-75	0,000	0,000	0,000
	Тризма	0,000	0,000	0,000
	Дистиллированная вода	51,290	51,340	51,390

[00110] Целью этого протокола было выполнение исследования стабильности оксиметазолиновых кремов для наружного применения в концентрациях 0,05%, 0,10% и 0,15%. Кремы были упакованы в двух упаковочных конфигурациях - 30 г полиэтиленовых тубах и 30 г гламинатных тубах. Было подготовлено приблизительно по 120 туб крема каждой из указанных концентраций. Кремы были помещены на исследование стабильности на период до 36 месяцев при номинальных условиях хранения 25°C и 60% относительной влажности и на период 6 месяцев в усложненных условиях - при 40°C и 75% относительной влажности. Некоторые образцы были помещены на хранение при промежуточных условиях - 30°C и 75% относительной влажности. Результаты исследования стабильности составов представлены в Таблицах 11-13. pH продукта продемонстрировал тенденцию к снижению с течением времени. Эта тенденция оказалась более выраженной в образцах, хранившихся при 40°C и 75% относительной влажности. При оценивании внешнего вида продукта, хранившегося при 40°C и 75% относительной влажности, выявлено, что часть крема расплавилась до состояния жидкости. Обе эти проблемы представляют собой предмет особой озабоченности в

аспекте долговременной стабильности крема. Следует отметить, что с точки зрения химической стабильности препарата, не отмечено какого-либо заметного снижения его эффективности, отмечено также очень низкое содержание примесей в испытанных образцах.

Таблица 11					
РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ НА СТАБИЛЬНОСТЬ - ПРОДУКТА, ХРАНИВШЕГОСЯ В ПОЛИЭТИЛЕНОВЫХ ТУБАХ					
Оксиметазолиновые Кремы НС1 0,01%					
Параметры	Инициальная температура в помещении	40°C/75% относительной влажности 2 недели	40°C/75% относительной влажности 1 месяц	25°C/60% относительной влажности 1 месяц	30°C/65% относительной влажности 1 месяц
Анализ (% ЖХ)	101,0	102,0	96,0	101,5	N/R
pH	4,45	4,23	4,03	4,05	4,22
Оксиметазолиновые Кремы НС1 0,05%					
Параметры	Инициальная температура в помещении	40°C/75% относительной влажности 2 недели	40°C/75% относительной влажности 1 месяц	25°C/60% относительной влажности 1 месяц	30°C/65% относительной влажности 1 месяц
Анализ (% ЖХ)	104,3	101,3	101,3	101,8	100,6
СР (% площади)	0,5	0,6	0,3	0,4	N/R
pH	4,29	4,16	3,98	4,09	4,14
Оксиметазолиновые Кремы НС1 0,10%					
Параметры	Инициальная температура в помещении	40°C/75% относительной влажности 2 недели	40°C/75% относительной влажности 1 месяц	25°C/60% относительной влажности 1 месяц	30°C/65% относительной влажности 1 месяц
Анализ (% ЖХ)	104,1	104,5	106,8	101,6	101,8
СР (% площади)	0,3	0,4	0,1	0,2	N/R
pH	4,39	4,22	3,98	4,05	4,11
Оксиметазолиновые Кремы НС1 0,15%					
Параметры	Инициальная температура в помещении	40°C/75% относительной влажности 2 недели	40°C/75% относительной влажности 1 месяц	25°C/60% относительной влажности 1 месяц	30°C/65% относительной влажности 1 месяц
Анализ (% ЖХ)	100,9	99,2	102,1	99,8	100,1
СР (% площади)	0,2	0,3	0,1	0,2	N/R
pH	4,42	4,22	3,87	4,04	4,08
N/R - не сообщается					

Таблица 12				
РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ НА СТАБИЛЬНОСТЬ - ПРОДУКТ, ХРАНИВШИЙСЯ В ГЛАМИНАТНЫХ ТУБАХ				
Оксиметазолиновые Кремы НС1 0,01%				
Параметры	Инициальная температура в помещении	40°C/75% относительной влажности 2 недели	Среднее	Относительное стандартное отклонение, %
Анализ (% ЖХ)	101,5	101,0	101,3	0,3
pH	4,38	4,11	4,2	4,5
Оксиметазолиновые Кремы НС1 0,05%				
Параметры	Инициальная температура в помещении	40°C/75% относительной влажности 2 недели	Среднее	Относительное стандартное отклонение, %
Анализ (% ЖХ)	102,8	105,0	103,9	1,5
СР (% площади)	0,7	0,8	NA	NA
pH	4,12	4,01	4,1	1-9
Оксиметазолиновые Кремы НС1 0,10%				
Параметры	Инициальная температура в помещении	40°C/75% относительной влажности 2 недели	Среднее	Относительное стандартное отклонение, %
Анализ (% ЖХ)	102,1	104,0	103,1	1,3
СР (% площади)	0,5	0,5	NA	NA
pH	4,13	4,01	4,1	2,1
Оксиметазолиновые Кремы НС1 0,15%				
Параметры	Инициальная температура в помещении	40°C/75% относительной влажности 2 недели	Среднее	Относительное стандартное отклонение, %
Анализ (% ЖХ)	100,2	101,4	100,8	0,8
СР (% площади)	0,4	0,3	NA	NA

pH	4,10	3,98	4,0	2,1
Внешний вид образцов, хранящихся в течение 1 месяца при 30°C, в пределах спецификации (белый эластичный крем); однородность кремов аналогична образцам, хранившимся при 25°C.				

Таблица 13		
РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ НА СТАБИЛЬНОСТЬ - ВНЕШНИЙ ВИД ПРОДУКТОВ, ХРАНИВШИХСЯ В ПОЛИЭТИЛЕНОВЫХ ТУБАХ И ГЛАМИНАТНЫХ ТУБАХ		
Полиэтиленовые тубы		
Описание образца	Условия	Внешний вид
Оксиметазолиновые Кремы HCl 0,01%	25°C/60% относительной влажности 1 месяц	Белый эластичный крем
Оксиметазолиновые Кремы HCl 0,05%	25°C/60% относительной влажности 1 месяц	Белый эластичный крем.
Оксиметазолиновые Кремы HCl 0,10%	25°C/60% относительной влажности 1 месяц	Белый эластичный крем
Оксиметазолиновые Кремы HCl 0,15%	25°C/60% относительной влажности 1 месяц	Белый эластичный крем

Гламинатные тубы		
Описание образца	Условия	Внешний вид
Оксиметазолиновые Кремы HCl 0,01%	40°C/75% относительной влажности 1 месяц	Белый эластичный крем (не однородный) (при перемещении части крема в стеклянную тубу отмечена неоднородность консистенции)
Оксиметазолиновые Кремы HCl 0,05%	40°C/75% относительной влажности 1 месяц	Белый эластичный крем (не однородный) (при перемещении части крема в стеклянную тубу отмечена неоднородность консистенции)
Оксиметазолиновые Кремы HCl 0,10%	40°C/75% относительной влажности 1 месяц	Белый эластичный крем (не однородный) (при перемещении части крема в стеклянную тубу отмечена неоднородность консистенции)
Оксиметазолиновые Кремы HCl 0,15%	40°C/75% относительной влажности 1 месяц	Белый эластичный крем (не однородный) (при перемещении части крема в стеклянную тубу отмечена неоднородность консистенции)

[00111] Кремы Опытов 20-34 были упакованы в 30 г гламинатные тубы. Кремы были помещены для изучения стабильности на срок до 4 недель в условиях хранения 25°C/60% относительной влажности, при усложненных условиях - 60°C и 40°C/75% относительной влажности и в промежуточных условиях - 30°C/75% относительной влажности. Опыты 20-34 оценивали на момент начала исследования и через 1 неделю. Параметром оценки выбрана величина вязкости с использованием показателей шкалы Брукфилда (Brookfield RVT, C/P, Spindle CPE-52, 25 оборотов в минуту, РТ). Результаты представлены в Таблице 14.

Таблица 14					
РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ					
Номер образца	Вязкость сП	pH (начальная)	pH (1 неделя) <sup>2</sup>	Внешний вид (начальный)	Внешний вид (1 неделя) <sup>2</sup>
Опыт 20	1836	4,45	4,58	Белый эластичный крем (однородный)	Белый эластичный крем (однородный)
			4,32		Белый эластичный крем (однородный)
			4,16		Белый эластичный крем (однородный)
Опыт 21	2367	3,92	3,89	Белый эластичный крем (однородный)	Белый эластичный крем (однородный)
			3,74		Белый эластичный крем (однородный)
			3,58		Белый эластичный крем (однородный)
Опыт 22	3450	4,57	4,55	Белый эластичный крем (однородный)	Белый эластичный крем (однородный)

5			4,57		Белый эластичный крем (гомогенный)
			4,54		Белый эластичный крем (гомогенный)
	Опыт 23	6895	4,15	Белый эластичный крем (гомогенный)	Белый эластичный крем (гомогенный)
			4,05		Белый эластичный крем (гомогенный)
			3,93		Белый эластичный крем с масляными вкраплениями
10	Опыт 24	1608	5,51	Белый эластичный крем (гомогенный)	Белый эластичный крем (гомогенный)
			5,51		Белый кремообразный лосьон
			5,48		Белый эластичный крем (гомогенный)
15	Опыт 25	19183 <sup>1</sup>	4,58	Белый эластичный крем (гомогенный)	Белый эластичный крем (гомогенный)
			4,58		Белый эластичный крем (гомогенный)
			4,58		Белый эластичный крем (гомогенный)
20	Опыт 26	8458 <sup>1</sup>	3,69	Белый эластичный крем (гомогенный)	Белый эластичный крем (гомогенный)
			3,72		Белый эластичный крем (гомогенный)
			3,64		Белый эластичный крем (гомогенный)
25	Опыт 27	21067	4,17	Белый эластичный крем (гомогенный)	Белый эластичный крем (гомогенный)
			4,04		Белый эластичный крем (гомогенный)
			3,87		Белый эластичный крем (гомогенный)
30	Опыт 28	4695	4,54	Белый эластичный крем (гомогенный)	Белый эластичный крем (гомогенный)
			4,38		Белый эластичный крем (гомогенный)
			4,18		Белый эластичный крем (гомогенный)
35	Опыт 29	4686	4,41	Белый эластичный крем (гомогенный)	Белый эластичный крем (гомогенный)
			4,26		Белый эластичный крем (гомогенный)
			4,23		Белый кремообразный лосьон
40	Опыт 30	6931	3,65	Обесцвеченный эластичный крем (гомогенный)	Обесцвеченный эластичный крем (гомогенный)
			3,56		Обесцвеченный эластичный крем (гомогенный)
			3,55		Обесцвеченный эластичный крем (гомогенный)
45	Опыт 31	1700	5,50	Белый эластичный крем (гомогенный)	Белый эластичный крем (гомогенный)
			5,36		Белый эластичный крем (гомогенный)
			5,04		Белый кремообразный лосьон
50	Опыт 32	7269	3,69	Белый эластичный крем (гомогенный)	Белый эластичный крем (гомогенный)
			3,56		Белый мягкий крем
			3,62		Белый лосьон
55	Опыт 33	2580	4,23	Белый эластичный крем (гомогенный)	Белый эластичный крем (гомогенный)
			4,07		Белый кремообразный лосьон
			3,87		Белый эластичный крем (гомогенный)
	Опыт 34	5639	4,09	Белый эластичный крем (гомогенный)	Белый эластичный крем (гомогенный)



			3,95		Белый
					кремообразный лосьон
			3,84		Белый кремообразный лосьон
(1) - Модифицированный способ с использованием Speed @10RPM					
(2) - Порядок: 25°C/60% относительной влажности, 40°C/75%/относительной влажности, 60°C					

[00112] Результаты исследований стабильности Опытов 20-34 свидетельствуют, что буферные системы обеспечивают стабильность pH композиции. Составы с высоким содержанием цетостеарилового спирта и Tefose™ 63 демонстрируют более высокую вязкость и стабильную физическую консистенцию при температурном воздействии до 60°C в течение 1 недели. Не желая быть связанными теорией, это может быть объяснено воскоподобной консистенцией двух вспомогательных веществ, придающих, таким образом, крему более жесткую структуру. Дальнейшая оценка результатов стабильности выделяет составы, которые были оптимизированы буферными агентами и наполнителями с более выраженными воскоподобными свойствами. Буфер, поддерживающий pH на уровне приблизительно 4,5, выбран для Опытов 35-37.

### ПРИМЕР 3

[00113] Оксиметазолиновые кремы с составами для Опытов 35-37 были помещены в 30 г тубы и хранились при 25°C, 30°C, 40°C и 60°C. Каждый крем изначально был оценен по таким параметрам, как внешний вид (Ap), температура плавления (mDSC), дзета-потенциал (ZP), pH и вязкость (V), в дальнейшем каждый образец повторно оценивали один раз в неделю в течение 4 недель, чтобы оценить стабильность следующим образом:

Начальная: AP; mDSC; ZP, pH и V

Неделя-1 (25, 40, 60): AP; mDSC; ZP, pH и V (если Ap соответствует)

Неделя-2 (25, 40): AP; mDSC; ZP, pH и V (если Ap соответствует)

Неделя-4 (25, 40): AP; mDSC, pH и V (если Ap соответствует)

[00114] Оценка по вызываемым ощущениям проводилась способом слепой панели. Панельная оценка косметической приемлемости основана на критериях, представленных в Таблице 15.

Таблица 15	
КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ КОСМЕТИЧЕСКОЙ ПРИЕМЛЕМОСТИ	
Тестовая категория	Шкала
Общий вид	7=Приятный↔1=Неприятный
Цвет	7=Приятный↔1=Неприятный
Запах	7=Приятный↔1=Неприятный
Клейкость	7=Не липкий↔1=Очень липкий
Маслянистость	7=Не жирный↔1=Очень жирный
Косметическая элегантность	7=Очень элегантный↔1=Не элегантный
Легкость применения	7=Наносится легко↔1=Плохо
Скорость впитывания	7=Очень быстро↔1=Очень медленно
Общее применение	7=Очень приятное↔1=Очень неприятное
Раздражение/Жжение	7=Не раздражает↔1=Очень раздражает
Сухость кожи	7=Не сушит кожу↔1=Очень сушит
Увлажнение	7=Увлажняет↔1=Не увлажняет
Возможность нанесения макияжа поверх крема	7=Вполне возможно↔1=Невозможно
Общее впечатление	7=Отличный продукт↔1=Ужасный продукт

[00115] Средние значения в баллах по категориям представлены в ФИГ.1, средние значения результатов по ключевым категориям оценки представлены в ФИГ.2. Общий средний оценочный балл представлен в ФИГ.3. Как указано в ФИГ.1-3, все составы

продемонстрировали приемлемый внешний вид. В целом, согласно панели выбран состав Опыта 36 как обладающий наилучшими свойствами по вызываемым ощущениям в соответствии с критериями Таблицы 15.

5 [00116] В Таблицах 16 и 17 представлены модулированные данные дифференциальной сканирующей калориметрии (mDSC) и дзета-потенциала (ZP), проведенные на образцах Опытов 20-34 и трех составах с высоким содержанием воскоподобных наполнителей - Опытов 36, 37 и 38. Образцы кремов подвергались mDSC циклам многократного нагрева и охлаждения в температурном диапазоне 7°C-60°C. Установлено, что оптимальный состав буферизируется при pH 4,5, как, например, в Опыте 22 с высоким 10 содержанием воскоподобных веществ (цетостеариловый спирт и Tefose 63), который продемонстрировал физически стабильный состав.

[00117] Подтверждающие исследования mDSC и дзета-потенциала проводились с составом Опыта 36. Состав Опыта 36 сравнивали с составом Опыта 27. Результаты: состав Опыта 36 показал отсутствие существенных структурных изменений соединения 15 при температурном режиме до 42,5°C, за исключением изменения физических свойств материала при температуре выше 39°C при первом нагревании, и выше 33°C - при втором нагревании. Состав Опыта 27 продемонстрировал, что инициальные показатели mDSC при 25°C и показатели после 1 недели были менее стабильны, чем таковые состава Опыта 36. Физические изменения имеют место при повышении температуры выше 20 приблизительно 26°C, структурные изменения интенсифицируются при температуре около 40°C. В то же время, кривая состава Опыта 36 очень сходна с кривой стабильности Опыта 27, построенной после 1 недели при 60°C. Улучшение показателей mDSC в Опыте 36, по-видимому, является комбинированным результатом оптимизации соотношения цетостеарилового спирта и Tefose™ 63 до 1:1 и оптимизации концентрации Tefbse и 25 цетостеарилового спирта, а также общей оптимизации концентраций и соотношений эмульгатора и смягчающих средств.

[00118] Значение pH Опыта 36 доводили до 4,5 с использованием безводной лимонной кислоты (0,2% по массе) и дигидрата цитрата натрия (0,3% по массе), дзета-потенциал этой формулы составил -5.

#### 30 ПРИМЕР 4

[00119] Состав Опыта 36 был выбран для формального исследования стабильности в усложненных условиях. Для этого исследования были подготовлены Опыт 42 с 0,01% содержанием АФИ и Опыт 43 с 0,15% содержанием АФИ. Целью этого протокола было проведение исследования стабильности оксиметазолиновых кремов для наружного 35 применения, созданных на базе состава Опыта 36, с 0,01% и 0,15% концентрацией. Кремы были упакованы в 30 г гламинатные тубы. Было подготовлено примерно 60 туб каждого крема с указанной концентрацией. Кремы были размещены в стабильных условиях при номинальных условиях хранения 25°C/60% относительной влажности и усложненных условиях хранения 40°C/75% относительной влажности. Образцы были 40 помещены на хранение в промежуточные условия - 30°C/75% относительной влажности. Вязкость измеряли с использованием шкалы Брукфилда (Brookfield RVT, C/P, Spindle CPE-52, 25 оборотов в минуту, РТ).

[00120] РЕЗУЛЬТАТЫ: внешний вид, вязкость, pH и результаты анализа образцов соответствовали подвыборке образцов из верхней, средней и нижней части тубы, а 45 также композитному образцу. Это показывает, что производственный процесс выполнен эффективно. Полученные результаты свидетельствуют о стабильности подготовленных композиций.

#### ПРИМЕР 5

[00121] Для оксиметазолинового крема разработана технология оценки проницаемости *in vitro* использованием 0,01% и 0,10% м/м оксиметазолиновых кремов. Эксперименты были проведены с использованием аппаратуры Hanson Microette Franz Cell и 0,01Н фосфатного буферного раствора (рН 7,4) в качестве принимающей среды. Были оценены также другие значимые параметры, такие как тип полусинтетической мембраны, выборка по времени (время-зависимый профиль высвобождение/ проницаемость), способ чувствительности, специфичности и линейности.

[00122] Характеристика проницаемости оксиметазолинового крема различной силы терапевтического воздействия (0,01% м/м, 0,05% м/м, 0,10% м/м и 0,15% м/м) основана на исследовании потоков проникновения через две различные искусственные мембраны (ацетат целлюлозы и полисульфон). Концентрацию оксиметазолина, проникшего через мембраны, измеряли с помощью способа высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

[00123] РЕЗУЛЬТАТЫ: скорость проникновения оксиметазолина в диапазоне изучаемых концентраций проявила угасающий профиль, достигая максимума через 0,5 часа после нанесения крема. После этого периода, высвобождение лекарства постепенно снижалось в течение следующих 24 часов. Проникающие свойства оксиметазолина ( $AUC_{0-24 \text{ ч}}$ ) линейно нарастали в диапазоне концентраций 0,01-0,10% м/м. Дальнейшее увеличение концентрации препарата (0,10-0,15% м/м) не приводило к пропорциональному увеличению количества лекарственного веществ, поступающего через мембрану. Мембранный транспорт *in vitro* достигал насыщения при уровнях концентрации выше 0,1% м/м независимо от используемого типа мембраны.

[00124] Эффективность проницаемости через целлюлозоацетатную и полисульфоновую мембраны (выраженная в виде процента от общего количества поступившего препарата как функция времени) была одинаковой для всех четырех вариантов концентраций (30-40%) спустя 24 часа после применения крема. Более низкий уровень высвобождения оксиметазолина наблюдался в варианте с полисульфоновой мембраной с самыми низкими показателями при концентрации 0,01% м/м. Не желая быть связанными теорией, этот эффект можно объяснить связыванием лекарственного вещества в данной низкой концентрации с данным типом мембраны.

#### ПРИМЕР 6

[00125] Дополнительные составы были подготовлены с использованием Опыта 38 в качестве базового состава и варьированием количества оксиметазолина. Такие композиции включали оксиметазолин в концентрациях 0,01%, 0,05%, 0,06%, 0,1%, 0,15%, 0,25%, 0,5%, 1% и 2,5%, и проявили себя как стабильные.

#### ПРИМЕР 7

[00126] Проведено рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое, в параллельных группах клиническое исследование профиля доза/ответ состава Опыта 38 у пациентов с эритематозной розацеа.

[00127] ЦЕЛЬ: основной целью исследования было оценить взаимосвязь доза/ ответ четырех вариантов концентраций оксиметазолина в составе Опыта 38 и соответствующего плацебо-крема при нанесении на кожу лица. Дополнительной целью было оценить безопасность и эффективность данных составов при нанесении на кожу лица в течение последовательных 28 дней. Дополнительной целью было оценить временной период, продолжительность и магнитуду клинического ответа эритемы при розацеа на фоне применения данных составов в течение 28 последовательных дней. Дополнительной целью было оценить ответ телеангиэктазий, «показатель врачебной оценки телеангиэктазий», временной период и продолжительность клинического ответа

телеангиэктазий при розацеа на фоне нанесения данных составов на кожу лица в течение последовательных 28 дней.

[00128] СПОСОБЫ: Проведено рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое, в параллельных группах клиническое исследование базового состава  
 5 Опыта 38 с 0,01%, 0,06%, 0,10%, и 0,15% концентрациями оксиметазолина и состава Опыта 38 без оксиметазолина (плацебо) у субъектов со стабильной розацеа степени тяжести от умеренной до тяжелой. Приблизительно 175 субъектов (35 на каждую группу лечения) планировались для включения в исследование. Рандомизированы 183 пациента для применения изучаемого препарата. В число участников исследования были  
 10 включены мужчины и женщины  $\geq 18$  лет с удовлетворительным состоянием здоровья в целом и клиническим диагнозом стабильной эритематозной розацеа. Критерии включения включали балльную оценку по шкалам Самооценки субъекта (Subject's Self-Assessment, SSA) и Врачебной оценки эритемы (Clinician's Erythema Assessment, CEA)  $\geq 3$ ,  $\leq 3$  воспалительных элементов (папул и/или пустул) и отсутствие кистозных образований  
 15 в пределах участков кожи, подлежащих лечению. Показатели SSA и CEA градуированы по 5-балльной шкале (0 = отсутствие симптомов, 1 = минимальная выраженность, 2 = мягкая степень выраженности, 3 = умеренная степень выраженности, 4 = тяжелое течение).

[00129] Соответствие субъектов критериям включения в исследование определяли  
 20 во время Визита 1. Во время Визита 2 субъекты, соответствующие критериям включения, были рандомизированы и начали 28-дневный курс лечения, включающий Визит 3 на День 14 и Визит 4 на День 28. После периода лечения следовал 7-дневный период наблюдения без применения лечебных мероприятий с Визитом 5 на День 35 в конце исследования. В период между Визитом 2 и Визитом 4 субъекты применяли препарат  
 25 1 раз в день ежедневно.

[00130] Эффективность оценивали в ходе визитов с применением субъектами 5-балльной SSA-шкалы, исследователями - 5-балльной CEA-шкалы, 5-балльной шкалы Врачебной оценки телеангиэктазии (Clinician's Telangiectasia Assessment, CTA) (0 = отсутствие симптомов, 1=минимальная выраженность, 2 = мягкая степень выраженности,  
 30 3=умеренная степень выраженности, 4 = тяжелое течение), а также подсчет элементов всех воспалительных поражений кожи. Статистический анализ между группами лечения проводили с использованием соответствующих моделей ковариационного анализа (ANCOVA) в течение каждого пост-аппликационного времени оценки. Первичный анализ эффективности основан на площади изменений-по-сравнению-с-исходным-  
 35 уровнем под кривой (Area Under the Concentration, AUC) для шкал SSA и CEA, оценивавшихся на протяжении всех визитов в ходе исследования. Способ парных сравнений применен для оценки данных между каждой группой активного лечения и группой плацебо.

[00131] Вторичный анализ эффективности характеризует эффект каждого вида  
 40 лечения по шкалам SSA и CEA в ходе визита. Средние изменения доаппликационной и постаппликационной оценок в ходе визита оценивали с использованием моделей ANCOVA, включая способ парных сравнений между каждой группой активного лечения и группой плацебо. По шкалам SSA и CEA субъекты также были классифицированы по каждой постаппликационной оценке в отношении успешности лечения отдельно по  
 45 каждому параметру, предусматривающим, что успех в лечении достигнут, если у субъекта  $< 2$  баллов или изменения в сравнении с исходным уровнем дня визита (Час 0-й) составляют менее чем -1.

[00132] Безопасность оценивали по критериям TEAEs (Treatment-Emergent Adverse

Events) - побочным эффектам, требующим неотложной терапии, лабораторным показателям, жизненным функциям и критериям ISS (Irritation Signs and Symptoms) - симптомам и знакам раздражения.

[00133] РЕЗУЛЬТАТЫ: рандомизировано общее количество участников исследования 183 субъекта, 178 (97%) из которых завершили исследование. 98,4% участников были европеоидной расы, 69,4% - женщины, возраст субъектов - 21-83 года (средний возраст - 51,2).

[00134] Эффективность: по шкале СЕА, как в группе лечения 0,10%, так и в группе лечения 0,15%, выявлена статистически значительно более выраженная редукция симптоматики по AUC в течение от 0 до 28 дня в сравнении с группой плацебо (-14,162 и -13,103 против -7,456, соответственно;  $p \leq 0,004$ ). В группах лечения 0,10% и 0,15% отмечена более выраженная редукция симптоматики по AUC в сравнении с группами лечения 0,01% и 0,06% (-8,250 и -10,181 соответственно), которые обе продемонстрировали значительно более выраженную редукцию симптоматики в сравнении с группой плацебо.

[00135] Из данных вторичного анализа эффективности изменения по сравнению с исходными данными по СЕА в ходе визита продемонстрировали статистически значительно более выраженную редукцию (улучшение) при применении препарата с концентрацией 0,10% в сравнении с плацебо в День 0-й на момент 3-го, 4-го, 6-го и 8-го часа. День 14-й на момент 3-го, 4-го и 8-го часа и День 28-й на момент 8-го часа; при применении препарата с концентрацией 0,15% - в День 0-й на момент 3-го, 6-го и 8-го часа. Отмечен статистически более выраженный уровень успешности при применении препарата с концентрацией 0,10% и 0,15% в сравнении с плацебо по 2-м или 3-м временным точкам в День 0-й.

[00136] По данным результатов оценки по SSA, показатели AUC продемонстрировали более выраженную редукцию при применении препарата с концентрацией 0,10% и 0,15% в сравнении с плацебо, однако различия были статистически незначимыми. Существенное улучшение при применении составов с оксиметазолином отмечено во вторичном анализе эффективности по шкалам СЕА и SSA, с некоторыми статистически значимыми различиями между группами лечения составами с оксиметазолином и группой плацебо (в частности, в День 0-й и на момент 8-го часа в День 28-й).

[00137] Результаты пре-дозовой оценки по СТА в Дни 0-й, 14-й, 28-й и результаты в День 35-й обобщены в Таблице 7. Изменения в сравнении с исходными данными в СТА в ходе визита продемонстрировали статистически более значимую редукцию (улучшение) при применении составов с оксиметазолином в сравнении с плацебо (или улучшение в сравнении с ухудшением на фоне применения плацебо) для группы лечения 0,10% в День 0-й на момент 6 часа и в День 28-й на момент 8-го часа, для группы лечения 0,15% - в День 28-й на момент 1-го, 2-го и 8-го часа (Таблица 7; ФИГ.4).

Таблица 16			
Врачебная оценка симптомов телеангиэктазий (Clinician's Telangiectasia Assessment, СТА): исходные данные и средние изменения в сравнении с исходными данными			
Время	Средние значения (Стандартное отклонение)		
	Плацебо (N=37)	V-101 0,10%(N=37)	V-101 0,15%(N=35)
День 0-й			
Исходные данные	1,973 (1,093)	2,459 (1,016)	1,743 (1,245)
Изменения через 1 час	0,027 (0,440)	-0,108 (0,567)	0,057 (0,338)
Изменения через 2 часа	0,054 (0,575)	-0,189 (0,701)	0,171 (0,514)
Изменения через 3 часа	-0,027 (0,552)	-0,351 (0,716)	0,029 (0,568)
Изменения через 4 часа	-0,081 (0,493)	-0,243 (0,760)	0,143 (0,601)
Изменения через 6 часов	0,000 (0,333)	-0,378 (0,758)*	0,057 (0,539)

Изменения через 8 часов	-0,027 (0,687)	-0,324 (0,709)	0,057 (0,482)
День 28-й			
Исходные данные	1,917 (1,228)	2,118 (1,274)	1,882 (1,200)
Изменения через 1 час	0,139 (0,639)	0,029 (0,388)	-0,118 (0,478)*
Изменения через 2 часа	0,083 (0,604)	0,029 (0,521)	-0,294 (0,579)*
Изменения через 3 часа	0,056 (0,715)	-0,118 (0,591)	-0,176 (0,576)
Изменения через 4 часа	0,028 (0,845)	-0,147 (0,657)	-0,118 (0,478)
Изменения через 6 часов	0,028 (0,696)	-0,118 (0,478)	-0,088 (0,452)
Изменения через 8 часов	0,056 (0,532)	-0,206 (0,538)*	-0,235 (0,431)*
СТА шкала: 0 = чистая кожа без признаков телеангиэктазий; 1 = почти чистая, единичные едва видимые телеангиэктазий; 2 = мягкая, единичные видимые телеангиэктазий; 3 = умеренная, с ясно видимыми телеангиэктазиями; 4 = тяжелая, с множественными видимыми телеангиэктазиями.			
* p<0,0500			

[00138] Выявлено сохранение клинического эффекта и отсутствие синдрома отмены на 35 день после прекращения ежедневного применения композиции крема с оксиметазолином в течение 28 дней. Улучшение в отношении эритемы сохранялось в течение, по меньшей мере, 7 дней после прекращения применения препарата. Не отмечены случаи тахифилаксии или синдрома отмены.

[00139] Безопасность: не выявлено каких-либо явных взаимосвязей между концентрацией оксиметазолина и развитием случаев тяжелых побочных реакций (ТЕАЕ) в целом или индивидуальных тяжелых побочных реакций. Большинство ТЕАЕ были мягкой или умеренной степени тяжести и считаются не зависящими от применения исследуемого препарата.

[00140] **ВЫВОДЫ:** составы оксиметазолинового крема как с концентрацией 0,10%, так и с концентрацией 0,15%, продемонстрировали статистически значимый лучший ответ в сравнении с плацебо и лучший ответ в сравнении с составами более низких концентраций по первичной точке эффективности шкалы СЕА, оцениваемой по изменениям в сравнении с данными исходного уровня AUC за период День 0-й-День 28-й. Кроме того, выявлены многочисленные статистически значимые результаты для концентраций 0,10% и 0,15% по данным вторичного анализа эффективности. В частности, 0,15% концентрация продемонстрировала статистически значимую редукцию по шкале Врачебной градации телеангиэктазии (Clinician's Telangiectasia Grading) в День 28-й на момент 3-го, 4-го и 8-го часа.

#### ПРИМЕР 8

[00141] Исследование воспалительных поражений кожи: субъект в возрасте 48 лет, мужчина, с 12 летним анамнезом розацеа характеризовался персистирующими эпизодами эритемы лица и воспалительными папулами и пустулами. Субъект применял композицию 0,15% оксиметазолинового крема для наружного применения 1 раз в день ежедневно на кожу лица и отмечал как улучшение в отношении эритемы, так и существенное уменьшение воспалительных элементов (папул и пустул). Результатом ежедневного применения стало полное очищение кожи от всех воспалительных элементов течение 3 недель, клинический эффект поддерживался путем дальнейшего ежедневного применения крема. При прекращении применения ежедневных аппликаций улучшение сохранялось, как было сообщено, в течение 4 недель, после чего отмечено постепенное возобновление воспалительных элементов. После повторного применения 0,15% оксиметазолинового крема воспалительные элементы постепенно возвращались/ регрессировали.

#### ПРИМЕР 9

[00142] Проведено двойное слепое, рандомизированное, 2-полосное перекрестное исследование применения V-101 крема 0,50% и оксиметазолинового назального спрея

0,05% у взрослых пациентов с умеренной и тяжелой эритематозной розацеа. Цели исследования: оценить относительную биодоступность однократного применения V-101 крема 0,50% и оксиметазолинового назального спрея 0,05% (3-х впрыскиваний) и оценить безопасность применения V-101 крема 0,50%. Всего 28 субъектов в возрасте 22-63 лет завершили исследование.

Таблица 17			
Демографические характеристики субъектов			
Характеристики	Последовательность 1 (АБ) (N=14)	Последовательность 1 (БА) (N=14)	Всего(N=28)
Возраст, годы			
Среднее (SD)	43,6 (10,5)	41,8 (10,7)	42,7 (10,4)
Диапазон	25-63	22-60	22-63
Пол, N	4 (28,6%)	5 (35,7%)	9 (32,1%)
Мужской	10 (71,4%)	9 (64,3%)	19 (67,9%)
Женский			
Раса, N	14 (100%)	14 (100%)	28 (100%)
Европеоидная			
Примечание: для последовательностей АБ и БА, А=V-101 крем 0,50% + контрольный (физ. раствор) назальный спрей и Б = плацебо-крем + оксиметазолиновый 0,05% назальный спрей, SD = стандартное отклонение			

[00143] В ходе лечебного Визита 1 субъекты получали лечение в виде однократной аппликации на кожу лица 0,5 г V101 крема 0,50% в комбинации с 3 впрыскиваниями контрольного (физ. раствор) назального спрея в каждый носовой ход (Лечение А) или однократной аппликации на кожу лица 0,5 г крема-плацебо в комбинации с 3 впрыскиваниями оксиметазолинового 0,05% назального спрея (Лечение Б). Последовательности лечения (сначала А, затем Б или сначала Б, затем А) были рандомизированы. Субъекты получали противоположное лечение в ходе лечебного Визита 2. Оценивание и забор образцов крови для определения плазменных концентраций проводили в течение 12 ч после дозирования в ходе каждого лечебного визита.

[00144] Более выраженное клиническое улучшение в отношении симптомов эритемы отмечено при лечении, в котором применяли V-101 крем 0,50% в комбинации с контрольным назальным спреем в сравнении с лечением, в котором применяли крем-плацебо в комбинации с оксиметазолиновым 0,05% назальным спреем по результатам как самооценки субъектов, так по врачебной оценке симптомов эритемы, проводившейся в течение всего времени от 2 до 12 часов после введения дозы.

Таблица 18			
Врачебная оценка симптомов эритемы: средние предварительные дозы и средние изменения от предварительных доз для субъектов, завершивших исследование (комбинированные последовательности лечения)			
Время	Среднее (стандартное отклонение)		Р - значение <sup>a</sup>
	V-101 крем + контрольный спрей(N=28)	Крем-плацебо + Окси 0,05% спрей (N=28)	
Предварительная доза	3,214 (0,418)	3,214 (0,418)	NA
Изменения через 2 часа	-1,214 (0,833)	-0,143 (0,448)	0,001
Изменения через 3 часа	-1,571 (0,920)	-0,036 (0,331)	0,001
Изменения через 4 часа	-1,036 (0,793)	-0,036 (0,189)	0,001
Изменения через 6 часов	0,893 (0,832)	0,000 (0,272)	0,001
Изменения через 9 часов	-0,500 (0,694)	-0,036 (0,189)	0,001
Изменения через 12 часов	-0,286 (0,460)	0,000 (0,272)	0,003
Ср-е изменения в течение 3-6 часов	-1,107 (0,832)	-0,036 (0,189)	0,001
Ср-е = Средние, Окси = оксиметазолиновый; NA = не применимо.			
<sup>a</sup> Р - значения рассчитывали с использованием ковариационного анализа, основанного на изменениях от предварительных доз, переменные анализировали как непрерывные переменные			

Таблица 19			
Самооценка субъектов: средние пре-дозы и средние изменения от пре-доз для субъектов, завершивших исследование (комбинированные последовательности лечения)			
Время	Среднее (стандартное отклонение)		Р - значение <sup>a</sup>
	V-101 крем + контрольный спрей (N=28)	Крем-плацебо + Окси 0,05% спрей (N=28)	
Пре-доза	3,071 (0,262)	3,107 (0,315)	НП
Изменения через 2 часа	-0,500 (0,638)	0,000 (0,000)	<0,001
Изменения через 3 часа	-0,607 (0,629)	0,036 (0,189)	<0,001
Изменения через 4 часа	-0,643 (0,731)	0,036 (0,189)	<0,001
Изменения через 6 часов	-0,643 (0,731)	0,036 (0,189)	<0,001
Изменения через 9 часов	-0,607 (0,737)	0,036 (0,189)	<0,001
Изменения через 12 часов	-0,607 (0,786)	0,036 (0,189)	<0,001
Ср-е изменения в течение 3-6 часов	-0,643 (0,731)	0,036 (0,189)	<0,001
Ср-е = Средние, НП = не применимо, Окси = оксиметазолиновый.			
<sup>a</sup> Р - значения рассчитывали с использованием ковариационного анализа, основанного на изменениях от пре-доз, переменные анализировали как непрерывные переменные			

[00145] В качестве вывода, однократное наружное применение на кожу лица V-101 крема 0,50% при максимальных условиях использования у лиц с умеренной и тяжелой эритематозной розацеа привели к минимальному системному воздействию по сравнению с однократным введением Окси<sup>1</sup> 0,05% назального спрея. Наружное применение V101 крема 0,50% на кожу лица хорошо переносится и существенно уменьшает выраженность симптомов эритемы в течение всего времени от 2 до 12 часов после введения дозы.

[00146] В исследовании продемонстрирована безопасность однократного, в максимальном использовании, применения V101 крема 0,50% на кожу лица. В ходе проведения исследования не зарегистрированы побочные реакции, имеющие отношение к применению препарата.

#### ПРИМЕР 10

[00147] Проведено рандомизированное, двойное слепое, плацебо контролируемое, в параллельных группах, многоцентровое исследование применения V-101 крема в 2-х концентрациях (0,15% и 0,50%) и соответствующего V-101 крема-плацебо у взрослых пациентов с умеренной степенью тяжести и тяжелой эритематозной розацеа. В ходе исследования запланированы 2 визита. Всего 85 субъектов в возрасте 27-84 года завершили исследование.

Таблица 20				
Демографические характеристики субъектов				
Характеристики	Плацебо (N=27)	V-101 0,15% (N=29)	V-101 0,50% (N=29)	Всего (N=85)
Возраст, годы				
- Среднее (СО)	52,3 (12,2)	46,6 (9,1)	50,6 (9,3)	49,8 (10,4)
- Диапазон	27-84	33-72	33-72	27-84
Пол, N				
- Мужской	7 (25,9%)	5 (17,2%)	4 (13,8%)	16 (18,8%)
- Женский	20 (74,1%)	24 (82,8%)	24 (82,8%)	68 (80,0%)
- Неопределенный	0	0	1 (3,4%)	1 (1,2%)
Раса, N				
- Европеоидная	27 (100%)	29 (100%)	29 (100%)	85 (100%)
- Другая <sup>a</sup>	0	0	0	0
Этническая принадлежность, N				
- Испанская или Латино	1 (3,7%)	2 (6,9%)	3 (10,3%)	6 (7,1%)
- Не Испанская или Латино	26 (96,3%)	27 (93,1%)	26 (89,7%)	79 (92,9%)
Источник: Раздел 14, Таблица 2				

[00148] В ходе визита 1 субъекты были скринированы, и соответствие критериям



рандомизации для клинического изучения лекарственного средства определяли в течение 14-дневного периода, предшествовавшего Визиту 2. В ходе Визита 2 субъекты, соответствовавшие критериям, были рандомизированы для клинического изучения лекарственного средства (V-101 0,15%; V-101 0,50% или крем-плацебо в соотношении 1:1:1). Применяли однократную аппликацию 0,5 г изучаемого препарата, субъекты были размещены на базе исследовательского центра до завершения оценки исследования (приблизительно 12,5 часов).

[00149] Оценку фармакодинамики проводили с использованием 5-балльной шкалы SSA, 5-балльной шкалы CEA и 5-балльной шкалы СТА. Безопасность оценивали по критериям Врачебной градации телеангиэктазии (TEAE), лабораторным данным, жизненным функциям и данным электрокардиографического исследования (ЭКГ).

Фармакодинамика/Эффективность:

[00150] Первичные конечные точки изменений от исходного уровня CEA-AUC и SSA-AUC показали статистически значимую редукцию симптомов эритемы в группе 0,50% V-101 в сравнении с группой плацебо по всем временным точкам оценки, от 3 до 12 часов после применения препарата. Группа 0,15% V-101 продемонстрировала статистическую значимую редукцию симптомов эритемы в сравнении с группой плацебо по CEA по всем временным точкам, за исключением 12 часов, и по SSA для 6 и 8 часов. Отмечен согласованный дозозависимый ответ между концентрациями V-101. Результаты были похожими по уровню успешности лечения. В группе 0,50% V-101 отмечен статистически значимо более выраженный общий успех лечения в сравнении с группой плацебо в период 3-8 часов после применения препарата, с общим уровнем успешности лечения, оцененным по шкале <2 или изменения от исходного уровня дня визита менее <-1 по CEA и SSA. В группе 0,50% V-101 общий уровень успешности лечения повышался от 17,24% на 3 часовой отметке до максимального уровня 20,68% на отметке 6 часов. Кроме того, в группе 0,50% V-101 продемонстрировано статистически значимое улучшение по СТА в сравнении с группой плацебо во всех временных точках оценки.

Таблица 21			
Средние изменения пре-доз исходного уровня под кривой (AUC) по критериям оценки клинической эритемы (CEA) и самооценки субъекта (SSA)			
Переменные	Плацебо (N=27)	V-101 0,15% (N=29)	V-101 0,50% (N=29)
CEA-AUC			
Ср-е (CO)	-3,241 (5,120)	-8,155 (5,487)	-14,552 (5,888)
P - значение <sup>a</sup>	--	0,000	0,000
SSA-AUC			
Ср-е (CO)	-2,870 (3,999)	-6,483 (6,973)	-9,379 (5,730)
P - значение <sup>a</sup>	--	0,023	0,000
CO - стандартное отклонение			
<sup>a</sup> P - значения рассчитывали с использованием ковариационного анализа, основанного на изменениях от предварительных доз, переменные анализировали как непрерывные переменные			

Источник: Раздел 14, Таблицы 9.9.1 и 9.9.2			
Таблица 22			
Врачебная оценка симптомов эритемы (CEA): исходные данные и средние изменения в сравнении с исходными данными			
Время	Среднее (стандартное отклонение)		
	Плацебо (N=27)	V-101 0,15% (N=29)	V-101 0,50% (N=29)
Визит 2 Исходные данные	3,296 (0,465)	3,138 (0,351)	3,241 (0,435)
Изменения после применения			
3 часа	-0,519 (0,700)	-1,069 (0,884)**	-1,759 (0,786)**
4 часа	-0,407 (0,694)	-1,138 (0,875)**	-1,931 (0,704)**
6 часов	-0,333 (0,620)	-0,931 (0,799)**	-1,690 (0,712)**

8 часов	-0,296 (0,542)	-0,655 (0,670)*	-1.310 (0.761)**
10 часов	-0,148 (0,456)	-0,448 (0,572)*	-0.828 (0.658)**
12 часов	-0,037 (0,518)	-0,241 (0,511)	-0.483 (0.509)**
Среднее за период 3-6 часов	-0,420 (0,603)	-1,046 (0,722)**	-1.793 (0.663)**
Шкала СЕА: 0 = чистая кожа без признаков эритемы; 1 = почти чистая, легкое покраснение; 2 = мягкая эритема, заметное покраснение; 3 = умеренная эритема, отчетливое покраснение; 4 = тяжелая эритема, яркое покраснение			
Р - значения рассчитывали с использованием ковариационного анализа, основанного на изменениях от предварительных доз, переменные анализировали как непрерывные переменные			
* p<0,05, **p<0,01			
Источник: Раздел 14, Таблица 9.1			

Таблица 22						
Самооценка субъектов: исходные данные и средние изменения в сравнении с исходными данными						
Время	Среднее (стандартное отклонение)					
	Плацебо (N=27)		V-101 0,15% (N=29)		V-101 0,50% (N=29)	
Визит 2 Исходные данные	3,222	(0,424)	3,276	(0,455)	3,241	(0,435)
Изменения после применения						
3 часа	-0,296	(0,542)	-0,586	(0,733)	-0,828	(0,711)**
4 часа	-0,333	(0,480)	-0,621	(0,677)	-1,034	(0,823)**
6 часов	-0,259	(0,447)	-0,724	(0,797)*	-0,966	(0,680)**
8 часов	-0,259	(0,447)	-0,655	(0,814)*	-1,000	(0,707)**
10 часов	-0,259	(0,526)	-0,552	(0,736)	-0,759	(0,689)**
12 часов	-0,222	(0,577)	-0,517	(0,785)	-0,724	(0,649)**
Среднее за период	-0,296 (0,396)		-0,644 (0,701)*		-0,943 (0,661)**	
3-6 часов						
Шкала SSA: 0 = без признаков нежелательного покраснения; 1 = почти без признаков нежелательного покраснения; 2 = немного более красная, чем я предпочитаю; 4 = покраснение						
Р - значения рассчитывали с использованием ковариационного анализа, основанного на изменениях от предварительных доз. Переменные анализировали как непрерывные переменные						
* p<0,05, ** p<0,01						
Источник: Раздел 14, Таблица 9						

Таблица 23			
Врачебная оценка телеангиэктазий: исходные данные и средние изменения в сравнении с исходными данными			
Время	Среднее (стандартное отклонение)		
	Плацебо (N=27)	V-101 0,15% (N=29)	V-101 0,50% (N=29)
Визит 2 Исходные данные	2,074 (0,997)	1,931 (0,842)	2,000 (1,102)
Изменения после применения			
3 часа	0,185 (0,483)	0,172 (0,658)	-0,138 (0,516)*
4 часа	0,222 (0,424)	0,069 (0,371)	-0,172 (0,468)**
6 часов	0,111 (0,424)	0,276 (0,455)	-0,172 (0,468)**
8 часов	0,185 (0,396)	0,207 (0,491)	-0,172 (0,468)**
10 часов	0,148 (0,362)	0,138 (0,441)	-0,172 (0,468)**
12 часов	0,111 (0,424)	0,069 (0,258)	-0,103 (0,409)*
Среднее за период	0,173 (0,350)	0,172 (0,374)	-0,161 (0,442)**
3-6 часов			
СТА шкала: 0 = чистая кожа без признаков телеангиэктазий; 1 = почти чистая, единичные, едва видимые телеангиэктазии; 2 = мягкая, единичные видимые телеангиэктазии; 3 = умеренная, с ясно видимыми телеангиэктазиями; 4 = тяжелая, с множественными видимыми телеангиэктазиями			
Р - значения рассчитывали с использованием ковариационного анализа, основанного на изменениях от предварительных доз. Переменные анализировали как непрерывные переменные			
* p<0,05, **p<0,01			
Источник: Раздел 14, Таблица 9.3			

[00151] В качестве вывода, основной целью данного исследования применения одной дозы было оценить безопасность и профиль фармакодинамика/эффективность кремов 0,15% и 0,50% V-101 в сравнении с кремом-плацебо при нанесении на кожу лица у пациентов с умеренной степенью тяжести и тяжелой эритематозной розацеа. Обе

концентрации продемонстрировали статистически значимую редукцию симптомов эритемы в сравнении с плацебо, проявляющуюся через 3 часа после нанесения крема, что являлось первой временной точкой оценки. Статистически более выраженное улучшение при применении крема 0,50% V-101 в сравнении с плацебо сохранялось в течение 12 часов после нанесения (последняя временная точка оценки) согласно изменениям по сравнению с исходными данными по критериям шкал CEA и SSA, и в течение 8 часов после нанесения по критериям общей успешности проводимого лечения. Продemonстрирован отчетливый дозозависимый ответ по всем критериям эффективности с больше выраженной редукцией симптомов эритемы при применении 0,50% V-101 согласно результатам оценки по всем клиническим показателям.

[00152] Интересно отметить, что хотя не было каких-либо входных критериев с учетом шкалы СТА, и, соответственно, широкой вариабельности в оценке исходных данных (Раздел 14, Таблица 3), в ходе всего исследования отмечалось значительное улучшение по СТА при применении крема 0,50% V-101.

[00153] Обе концентрации крема V-101 хорошо переносились в соответствии с критериями ТЕАЕ, лабораторными данными, жизненными функциями и данными ЭКГ. По оценке безопасности обе концентрации значительных различий не выявили.

[00154] Настоящее изобретение не ограничено спектром конкретных вариантов воплощения, представленных здесь в примерах, цель которых - проиллюстрировать некоторые аспекты данного изобретения. В действительности, различные модификации изобретения, кроме представленным и описанных здесь, являются очевидными для специалистов в соответствующей области техники и охватываются областью настоящего изобретения.

[00155] Приведен ряд ссылок, представленных в данной заявке во всей своей полноте.

#### (57) Формула изобретения

1. Композиция в виде крема для лечения двух или более симптомов розацеа, выбранных из эритемы, телеангиоэктазии или воспалительных поражений кожи, содержащая терапевтически эффективное количество оксиметазолина или его фармацевтически приемлемой соли и от приблизительно 1 мас. % до приблизительно 50 мас. % смягчителя, включающего триглицериды со средней цепью, диизопропиловый эфир адипиновой кислоты, олеиловый спирт и ланолин.

2. Композиция по п. 1, дополнительно содержащая фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

3. Композиция по п. 1 или 2, дополнительно содержащая добавку, выбранную из группы, состоящей из эмульгаторов, консервантов, стабилизаторов эмульсии, регуляторов pH, хелатирующих агентов, модификаторов вязкости, антиоксидантов, поверхностно-активных веществ, матирующих агентов, кожных кондиционеров, буферных веществ и их комбинаций.

4. Композиция по п. 1 или 2, дополнительно содержащая терапевтическое или косметическое активное вещество местного действия.

5. Композиция по п. 1 или 2, где содержание оксиметазолина или его фармацевтически приемлемой соли составляет от приблизительно 0,0075 мас. % до приблизительно 5 мас. %.

6. Композиция по п. 1 или 2, где содержание оксиметазолина или его фармацевтически приемлемой соли составляет от приблизительно 0,0075 мас. % до приблизительно 3 мас. %.

7. Композиция по п. 1 или 2, где содержание оксиметазолина или его фармацевтически

приемлемой соли составляет от приблизительно 0,01 мас. % до приблизительно 2,5 мас. %.

8. Композиция по п. 1 или 2, где содержание оксиметазолина или его фармацевтически приемлемой соли составляет от приблизительно 0,01 мас. % до приблизительно 2 мас. %.

9. Композиция по п. 1 или 2, где содержание оксиметазолина или его фармацевтически приемлемой соли составляет от приблизительно 0,01 мас. % до приблизительно 1 мас. %.

10. Композиция по п. 1 или 2, где содержание оксиметазолина или его фармацевтически приемлемой соли составляет от приблизительно 0,01 мас. % до приблизительно 0,5 мас. %.

11. Композиция по п. 1 или 2, где содержание оксиметазолина или его фармацевтически приемлемой соли составляет от приблизительно 0,01 мас. % до приблизительно 0,25 мас. %.

12. Композиция по п. 1 или 2, где содержание оксиметазолина или его фармацевтически приемлемой соли составляет от приблизительно 0,01 мас. % до приблизительно 0,15 мас. %.

13. Композиция по п. 1 или 2, где терапевтический эффект композиции сохраняется в течение по меньшей мере приблизительно 30 дней после последнего применения композиции.

14. Композиция по п. 1 или 2, где воспалительные поражения кожи выбраны из группы, состоящей из папул, пустул и фим.

15. Композиция по п. 1 или 2, где фармацевтически приемлемая соль оксиметазолина представляет собой соль соляной кислоты.

16. Композиция в виде крема для лечения состояния, выбранного из телеангиоэктазии и воспалительных поражений кожи, ассоциированных с розацеей, содержащая терапевтически эффективное количество оксиметазолина или его фармацевтически приемлемой соли и от приблизительно 1 мас. % до приблизительно 50 мас. % смягчителя, включающего триглицериды со средней цепью, диизопропиловый эфир адипиновой кислоты, олеиловый спирт и ланолин.

17. Композиция по п. 16, где воспалительные поражения кожи выбраны из группы, состоящей из папул, пустул и фим.

18. Композиция по п. 16 или 17, где фармацевтически приемлемая соль оксиметазолина представляет собой соль соляной кислоты.

19. Композиция по п. 16 или 17, где содержание оксиметазолина или его фармацевтически приемлемой соли составляет от приблизительно 0,0075 мас. % до приблизительно 5 мас. %.

20. Композиция по п. 16 или 17, дополнительно содержащая фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

21. Композиция в виде крема для лечения телеангиоэктазии, содержащая терапевтически эффективное количество оксиметазолина или его фармацевтически приемлемой соли и от приблизительно 1 мас. % до приблизительно 50 мас. % смягчителя, включающего триглицериды со средней цепью, диизопропиловый эфир адипиновой кислоты, олеиловый спирт и ланолин.

22. Композиция по п. 21, где фармацевтически приемлемая соль оксиметазолина представляет собой соль соляной кислоты.

23. Композиция по п. 21 или 22, где содержание оксиметазолина или его фармацевтически приемлемой соли составляет от приблизительно 0,0075 мас. % до

приблизительно 5 мас. %.

24. Композиция по п. 21 или 22, дополнительно содержащая фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

25. Композиция в виде крема для лечения воспалительных поражений кожи, содержащая терапевтически эффективное количество оксиметазолина или его фармацевтически приемлемой соли и от приблизительно 1 мас. % до приблизительно 50 мас. % смягчителя, включающего триглицериды со средней цепью, диизопропиловый эфир адипиновой кислоты, олеиловый спирт и ланолин.

26. Композиция по п. 25, где фармацевтически приемлемая соль оксиметазолина представляет собой соль соляной кислоты.

27. Композиция по п. 25 или 26, где содержание оксиметазолина или его фармацевтически приемлемой соли составляет от приблизительно 0,0075 мас. % до приблизительно 5 мас. %.

28. Композиция по п. 25 или 26, дополнительно содержащая фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

29. Композиция по п. 25 или 26, где воспалительные поражения кожи выбраны из группы, состоящей из папул, пустул и фим.

20

25

30

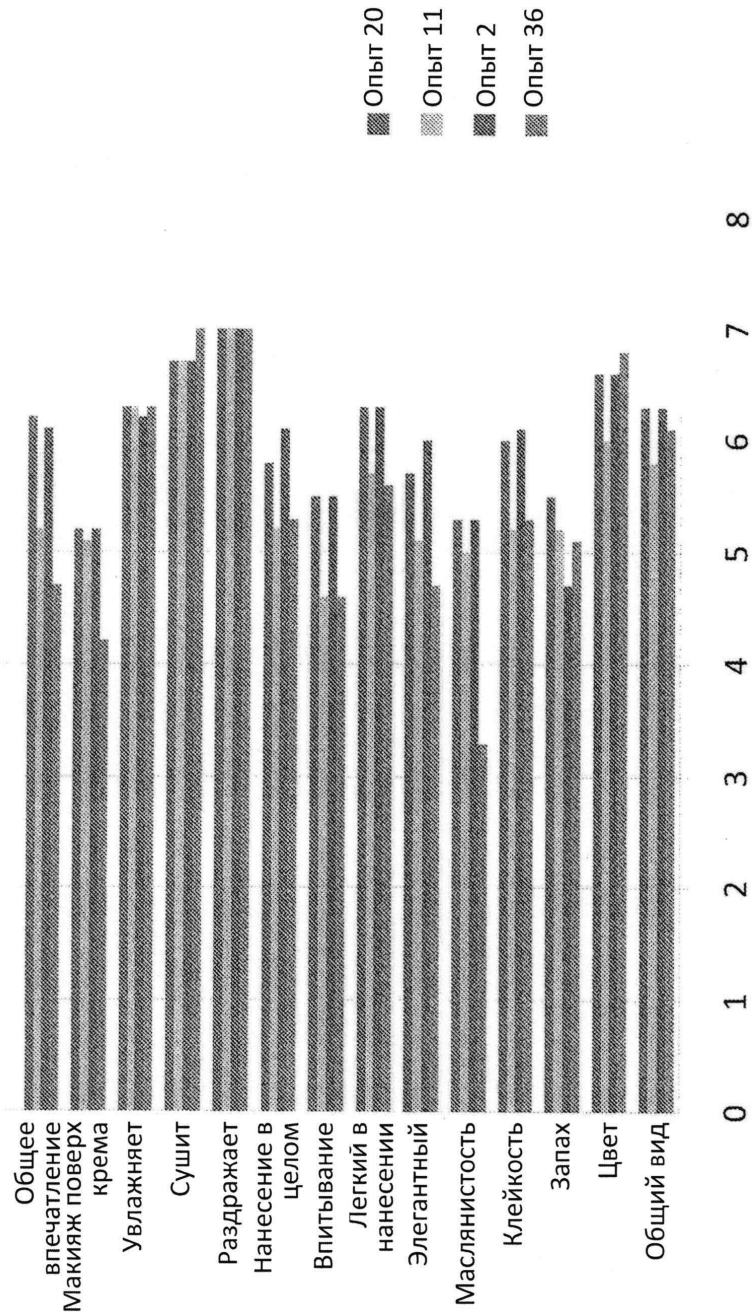
35

40

45

WO 2012/112566

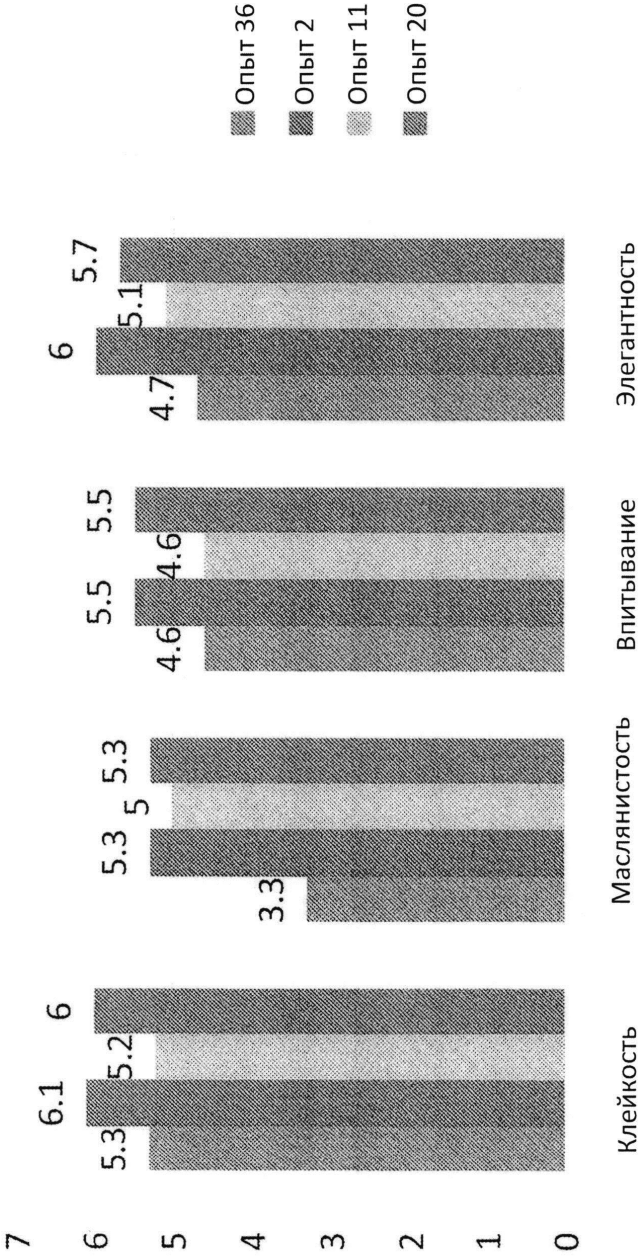
PCT/US2012/025068



Фиг. 1

WO 2012/112566

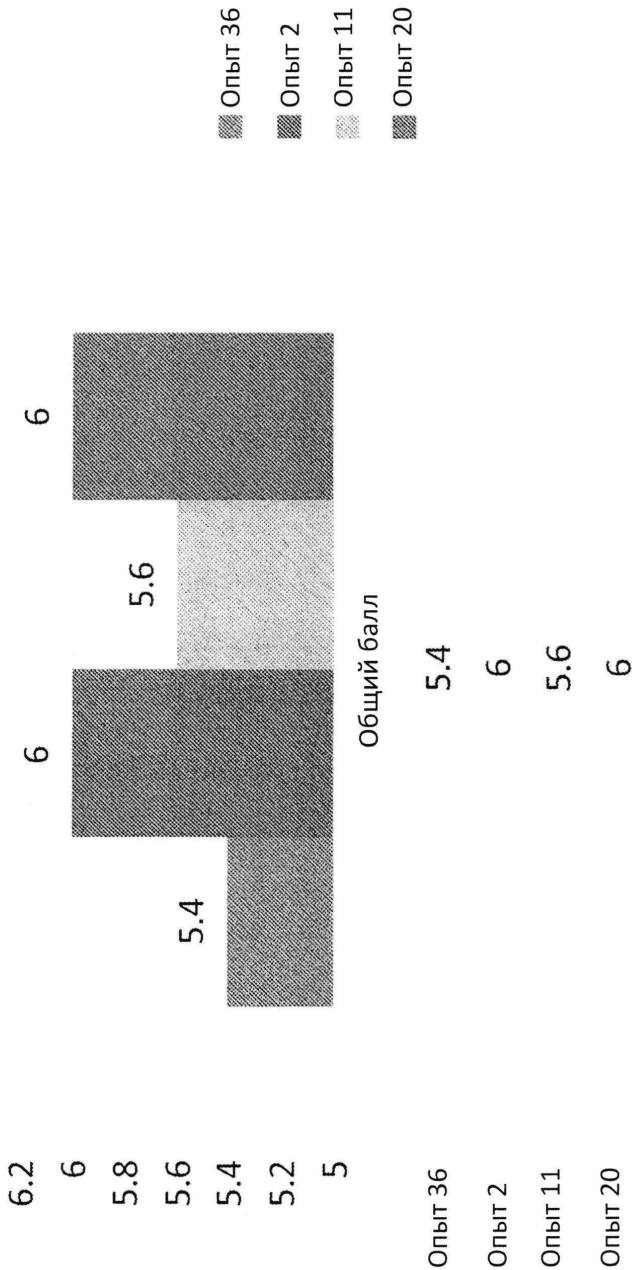
PCT/US2012/025068



Фиг. 2

WO 2012/112566

PCT/US2012/025068

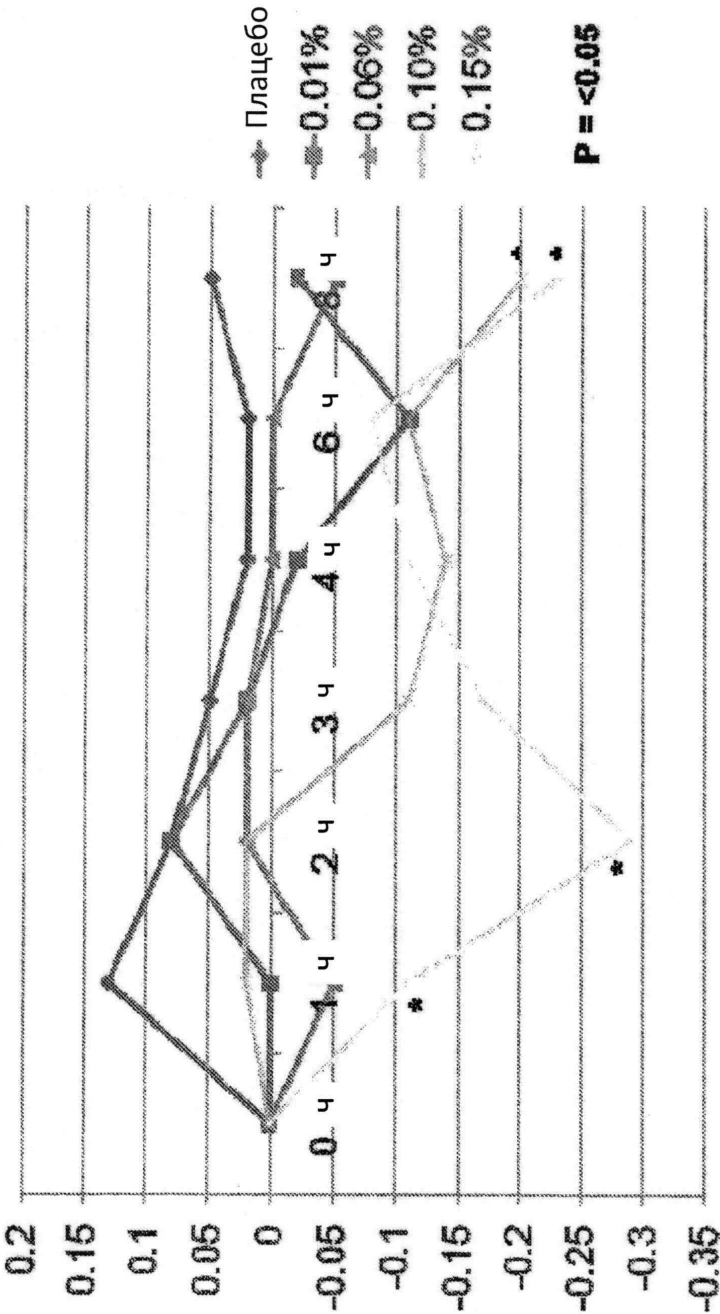


Фиг. 3

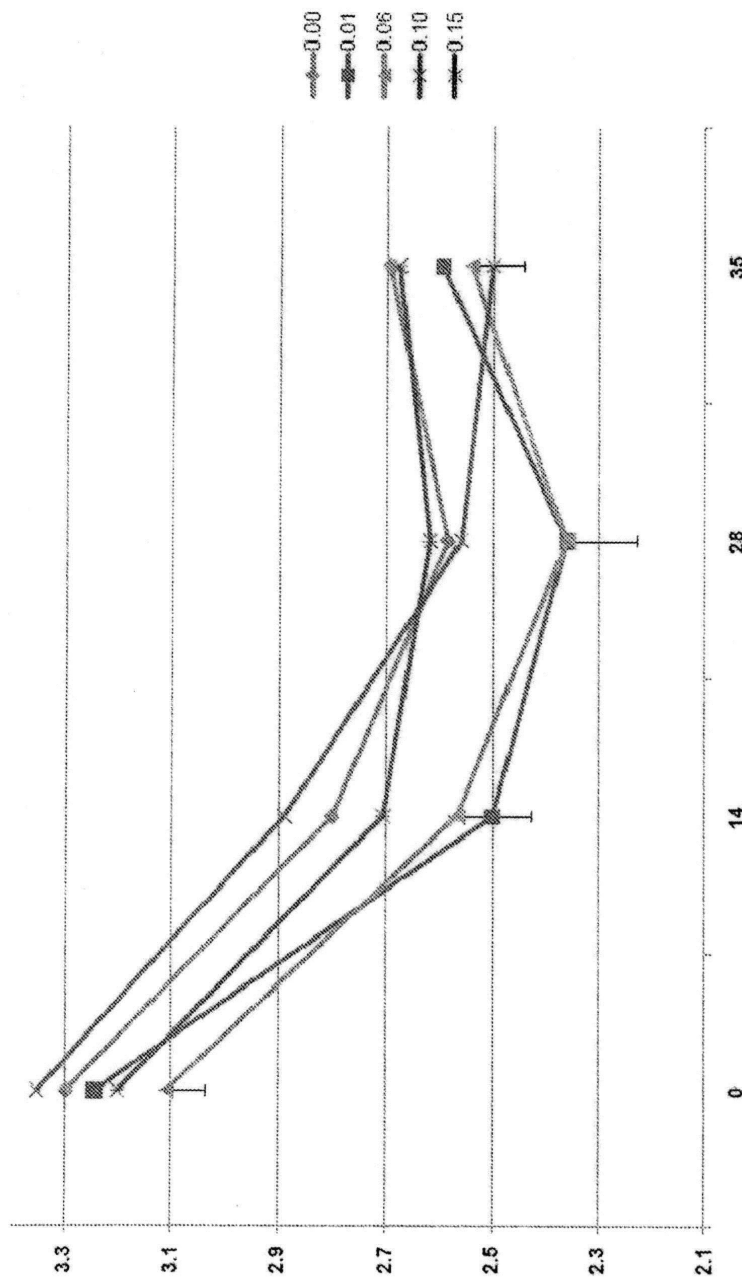


WO 2012/112566

PCT/US2012/025068



Фиг. 4



ФИГ. 5