

(19)



URZĄD
PATENTOWY
RZECZYPOSPOLITEJ
POLSKIEJ

(10) **PL 244294 B1**

(12)

Opis patentowy

(21) Numer zgłoszenia: **442316**

(22) Data zgłoszenia: **2022.09.20**

(43) Data publikacji o zgłoszeniu: **2023.09.11 BUP 37/2023**

(45) Data publikacji o udzieleniu patentu: **2024.01.03 WUP 01/2024**

(51) MKP:

A61K 31/609 (2006.01)

A61K 31/573 (2006.01)

A61K 9/06 (2006.01)

A61K 9/10 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(73) Uprawniony z patentu:

UNIWERSYTET MEDYCZNY W ŁODZI, Łódź, PL

(72) Twórca(-y) wynalazku:

JERZY NIEDZIELSKI, Łódź, PL

PAWEŁ SZYMAŃSKI, Łódź, PL

KAMILA CZARNECKA, Łódź, PL

(74) Pełnomocnik:

rzecz. pat. Krzysztof Szymczak, Warszawa, PL

(54) Tytuł:

Kompozycja farmaceutyczna do stosowania miejscowego oraz jej zastosowanie w leczeniu naczynek krwionośnych u dzieci

PL 244294 B1

Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku jest kompozycja farmaceutyczna do stosowania miejscowego zawierająca antagonistę receptorów beta-adrenergicznych i kortykosteroid oraz jej zastosowanie w leczeniu naczynek krwionośnych u dzieci.

Naczyniaki krwionośne (ang. haemangiomas) to najczęstsze łagodne guzy wczesnego dzieciństwa występujące u dzieci z częstością od 4 do 10%. Naczyniaki wczesnodziecięce pojawiają się na twarzy i szyi (około 80% przypadków) oraz na tułowie i kończynach. Już w pierwszych tygodniach życia rozpoczyna się faza szybkiego wzrostu proliferacyjnego naczynek trwająca do końca pierwszego roku życia dziecka. Kolejna faza powolnej regresji trwa różnie długo aż do 5–10 roku życia. Około 10–15% naczynek wczesnodziecięcych rozrasta się do rozmiarów upośledzających czynność narządu lub zagrażających życiu dziecka. U tych pacjentów konieczne jest natychmiastowe wdrożenie terapii systemowej i/lub leczenia operacyjnego. W pozostałych przypadkach naczynek mamy do dyspozycji kilka metod leczenia: laseroterapia, sklerotyzacja, krioterapia, wycięcie chirurgiczne, które wymagają znieczulenia ogólnego pacjenta. Inną metodą jest doustne podawanie leków nasercowych (propranolol) (2), które przyspieszają regresję zmian naczyniowych, często aż do całkowitego ich zaniku. Ich działanie na naczyniaki zostało wykryte przypadkowo, tym niemniej ze względu za dużą skuteczność są obecnie rutynowo stosowane na całym świecie w oparciu o ustalone standardy. Niedogodnością tej terapii jest konieczność wstępnej hospitalizacji (2–3 dni), wykonania EKG i przeprowadzenia konsultacji kardiologicznej w celu zakwalifikowania pacjenta do leczenia.

W celu wyeliminowania tych niedogodności rozpoczęto stosowanie terapii miejscowej, poprzez aplikację powierzchniową na naczyniaki leków w postaci kremu, żelu lub maści (1, 3, 4). Tworzone są one doraźnie na bazie preparatów gotowych, dostępnych w sprzedaży np. kropli okulistycznych (tymolol) (4), tabletek doustnych lub zastrzyków dożylnych (propranolol) (3), a więc leków, które zgodnie z zaleceniami producentów powinny być aplikowane inną drogą. Znane są również terapie doogniskowe, polegające na wstrzyknięciu preparatu do wnętrza zmiany, jednak terapia ta wymaga znieczulenia ogólnego, a więc hospitalizacji i zaangażowania personelu specjalistycznego przy możliwym ryzyku powikłań miejscowych i ogólnych.

W żadnym ze stosowanych wcześniej w praktyce rozwiązań terapeutycznych, również wyżej wymienionych, nie była wcześniej badana skuteczność stosowanych leków, nie określono ich dawek terapeutycznych przy innym sposobie aplikacji, ani synergizmu ich działania, zwłaszcza połączeń z kortykosteroidami.

W publikacji Peng Xu et al.: „A self-controlled study of intralesional injection of diprospan combined with topical timolol cream for treatment of thick superficial infantile hemangiomas”; *Dermatologic Therapy*. 2018;e12595; DOI: 10.1111/dth.12595 ujawniono kombinowaną terapię naczynek krwionośnych u dzieci polegającą na doogniskowym wstrzyknięciu diprospanu oraz miejscowym stosowaniu kremu zawierającego 0,5% timolol.

W publikacji Alahmady h alsman et al. : „Combined oral propranolol with intralesional injection of triamcinolone acetonide in treatment of infantile periocular hemangiomas”; *Clinical Ophthalmology* 2017;11 2177–2181; <http://dx.doi.org/10.2147/OPHTH.S15> ujawniono kombinowaną terapię naczynek krwionośnych u dzieci polegającą na doustnym podawaniu propranololu oraz doogniskowym wstrzyknięciu acetonidu triamcynolonu.

W publikacji Wenhu Zhou et al.: „Formulation, characterization and clinical evaluation of propranolol hydrochloride gel for transdermal treatment of superficial infantile hemangioma”; *Drug Development and Industrial Pharmacy*; 2014 Informa Healthcare USA, Inc. DOI: 10.3109/03639045.2014.931968 ujawniono sposób wytwarzania kompozycji farmaceutycznej w postaci żelu zawierającej chlorowoderek propranololu, HPMC, terpen, alkohol i inne substancje pomocnicze do leczenia naczynek krwionośnych u dzieci.

W publikacji Retno Danarti et al. *Topical Timolol Maleate 0.5% for Infantile Hemangioma: Its Effectiveness Compared to Ultrapotent Topical Corticosteroids – A Single-Center Experience of 278 Cases*. *Dermatology* 2016;232:566–571 ujawniono porównanie efektywności maści sterydowej z maścią zawierającą tymolol.

Celem wynalazku było opracowanie kompozycji farmaceutycznej do podawania miejscowego skutecznej w leczeniu naczynek krwionośnych u dzieci.

Przedmiotem wynalazku jest kompozycja farmaceutyczna do stosowania miejscowego, charakteryzująca się tym, że zawiera antagonistę receptorów beta-adrenergicznych, kortykosteroid i farmaceutycznie akceptowalny nośnik, przy czym antagonistą receptorów beta-adrenergicznych jest labetalol lub jego farmaceutycznie dopuszczalna sól, a kortykosteroid jest wybrany z grupy obejmującej triamcynolon, acetonid triamcynolonu, heksacetonid triamcynolonu i dioctan triamcynolonu.

Korzystnie, farmaceutycznie dopuszczalną solą labetalolu jest chlorowodorek.

Korzystnie, stosunek wagowy antagonisty receptorów beta-adrenergicznych do kortykosteroidu wynosi 1:3.

Korzystnie, stężenie antagonisty receptorów beta-adrenergicznych w kompozycji wynosi 0,02–0,5% wag.

Korzystnie, stężenie kortykosteroidu w kompozycji wynosi 0,02–0,5% wag.

Korzystnie, kompozycja jest w postaci kremu, maści lub żelu.

Kolejnym przedmiotem wynalazku jest kompozycja farmaceutyczna określona jak wyżej do zastosowania w leczeniu naczyń krwionośnych u dzieci.

Zaletą wynalazku jest stosowanie jednego preparatu zamiast kilku. W jednej formulacji połączono dwie substancje z dwóch różnych grup terapeutycznych (antagonista receptorów beta-adrenergicznych i kortykosteroid), które stosowano dotychczas osobno. Dzięki temu unika się stosowania kilku preparatów jednocześnie, nie znając efektów ich współdziałania (antagonizm, synergizm). Wiąże się to nie tylko z wygodą, ale przede wszystkim z bezpieczeństwem, zarówno dla dziecka (pacjenta) jak i osoby aplikującej preparaty (możliwość pomyłki w przypadku stosowania kilku preparatów, gwarancja odpowiedniej dawki).

Kolejną zaletą wynalazku jest to, że preparat stosuje się zewnętrznie. Dotychczasowe metody terapii, mimo że większość naczyń zlokalizowana jest w powłokach ciała, opierają się na podawaniu preparatów doustnie lub w formie wstrzyknięć, działając na organizm ogólnoustrojowo, co u małych dzieci wiąże się z koniecznością znieczulenia ogólnego, hospitalizacji i zaangażowania personelu specjalistycznego. Kompozycję farmaceutyczną według wynalazku stosuje się miejscowo, a więc tylko w miejscu zmienionym chorobowo, co zdecydowanie ogranicza działanie ogólnoustrojowe stosowanych leków. Dzięki temu zminimalizowane zostało ryzyko działań niepożądanych stosowanych leków, a tym samym ich niekorzystnego wpływu na zdrowie dziecka. Opracowane rozwiązanie umożliwia aplikację preparatu w domu przez najbliższe osoby. Nie jest wymagany pobyt w szpitalu ani obecność personelu medycznego, co stanowi wygodę dla rodziców i dzieci.

Kolejną zaletą wynalazku jest zmniejszenie dawek stosowanych leków. Skuteczność każdej terapii zależy od podawania odpowiednich dawek leków. Przykładowo, antagoniści receptorów beta-adrenergicznych (betablokery) podani doustnie mają działanie ogólnoustrojowe, zgodnie z przeznaczeniem przede wszystkim na układ sercowo-naczyniowy. Osiągając odpowiedni poziom terapeutyczny we krwi pacjenta, działają poprzez wysycenie substancją leczniczą wszystkich tkanek i narządów. Zmiany naczyniowe na skórze nie są głównym celem terapeutycznym betablokerów, a właściwie ich działaniem ubocznym. Kompozycja farmaceutyczna według wynalazku umożliwia zmniejszenie dawek leków przy podawaniu miejscowym (zewnętrznym), ponieważ nie ma konieczności wysycenia całego organizmu pacjenta, aby osiągnąć takie stężenie leku, które umożliwi jego dotarcie (od wewnątrz) do zmiany chorobowej. Kompozycja farmaceutyczna według wynalazku po podaniu miejscowym działa bezpośrednio na zmianę chorobową. Dodatkowo wyniki przeprowadzonych *in vitro* badań synergizmu działania połączonych w odpowiednich stężeniach leków (kortykosteroidu i betablokera), pozwoliły na zmniejszenie ich dawek i zwiększenie siły działania w porównaniu do standardowo zastosowanych stężeń leków podanych osobno – osiągnięto synergizm addytywny.

Wynalazek został dokładniej wyjaśniony na przykładach, które jednak nie ograniczają jego zakresu.

Przykład 1

Wyznaczanie IC₅₀ dla wybranych związków

W doświadczeniu zastosowano linię komórkową naczyń EOMA (ATCC® CRL-2586™) Hemangioendothelioma. Komórki hodowano w pożywce EMEM (ATCC) i wysiano na 96-dółkowej płytce przez 24 godziny. Następnie inkubowano z badanym związkiem w wybranych stężeniach: 50–350 μM (związek rozpuszczono w DMSO i wodzie) przez 48 godzin. Końcowe stężenie metanolu w każdym dołku wyniosło 1 μl na 100 μl pożywki. Pożywkę EMEM z dodatkiem 1 μL metanolu zastosowano jako kontrolę, a kontrolą pozytywną był czysty metanol. Po 48 h inkubacji wykonano test cytotoksyczności zgodnie

z zestawem testów proliferacji komórek Vybrant MTT: 10 μ l 12 mM roztworu podstawowego MTT dodano do komórek i dalej inkubowano w 37°C przez 4 godz. Po inkubacji z dołków usunięto 25 μ l i dodano 50 μ l DMSO. Płytki inkubowano przez 10 min w 37°C i odczytano absorbancję przy 540 nm. Badanymi związkami były cztery związki o działaniu na receptory beta adrenergiczne: chlorowodorek propranololu, chlorowodorek labetalolu, atenolol i chlorowodorek isoprenaliny, i cztery kortykosteroidy: prednizolon, prednizon, hydrokortyzon i triamcynolon.

W wyniku badań na liniach komórkowych wyznaczono IC50 wszystkich ośmiu badanych związków. Wykazano najniższe wartości IC50 dla chlorowodoru labetalolu oraz triamcynolonu. Wynosiły one odpowiednio: 308 μ M oraz 844 μ M.

Przykład 2

Badanie in vitro kombinacji chlorowodoru labetalolu i triamcynolonu w różnych stężeniach

W drugiej fazie badań zaprojektowano model, w którym badana była skuteczność terapeutyczna i interakcja działania chlorowodoru labetalolu oraz triamcynolonu w różnych stężeniach. Badanie przeprowadzono na liniach komórkowych naczylniaka EOMA (ATCC® CRL-2586™) Hemangioendothelioma.

Przygotowano roztwór podstawowy (S2) triamcynolonu o stężeniu 1688,5 μ M. Następnie przygotowano roztwór podstawowy (S1) chlorowodoru labetalolu o stężeniu 617,8 μ M. Założeniem było przygotowanie kombinacji stężeń, które będą oscylowały w granicach IC50 wyznaczonych na liniach komórkowych dla badanych związków w pierwszym etapie prowadzonych badań. W poniżej tabeli 1 przedstawiono, w jaki sposób wykonano kombinacje stężeń, aby określić najlepsze synergistyczne działanie obu substancji.

Tabela 1

		Triamcynolon 25	Triamcynolon 50	Triamcynolon 75	Triamcynolon 100
Labetalol	25	250uL S1	250uL S1	250uL S1	250uL S1
		750uL H2O	750uL H2O	750uL H2O	750uL H2O
		250uL S2	500uL S2	750uL S2	1000uL S2
		750uL H2O	500uL H2O	250uL H2O	
Labetalol	50	500uL S1	500uL S1	500uL S1	500uL S1
		500uL H2O	500uL H2O	500uL H2O	500uL H2O
		250uL S2	500uL S2	750uL S2	1000uL S2
		750uL H2O	500uL H2O	250uL H2O	
Labetalol	75	750uL S1	750uL S1	750uL S1	750uL S1
		250uL H2O	250uL H2O	250uL H2O	250uL H2O
		250uL S2	500uL S2	750uL S2	1000uL S2
		750uL H2O	500uL H2O	250uL H2O	
Labetalol	100	1000uL S1	1000uL S1	1000uL S1	1000uL S1
		250uL S2	500uL S2	750uL S2	1000uL S2
		750uL H2O	500uL H2O	250uL H2O	

S1 – roztwór podstawowy chlorowodoru labetalolu = 617,8 μ M

S2 – roztwór podstawowy triamcynolonu = 1688,5 μ M

Uzyskano 16 kombinacji różnych stężeń badanych substancji, które przedstawiono na schemacie poniżej.

		Triamcynolon	Triamcynolon	Triamcynolon	Triamcynolon
		25	50	75	100
Labetalol	25	1	2	3	4
Labetalol	50	5	6	7	8
Labetalol	75	9	10	11	12
Labetalol	100	13	14	15	16

Następnie uzyskane 16 kombinacji zbadano na liniach komórkowych. Wyznaczono średnią przeżywalność dla wszystkich kombinacji.

W doświadczeniu zastosowano linię komórkową naczyniaka EOMA (ATCC® CRL-2586™) Hemangioendothelioma. Komórki hodowano w pożywce EMEM (ATCC) i wysiano na 96-dołkowej płytce przez 24 godziny. Następnie inkubowano z badanym związkiem w wybranych stężeniach przedstawionych w tabeli 1. przez 48 godzin. Końcowe stężenie metanolu w każdym dołku wyniosło 1 µl na 100 µl pożywki. Pożywkę EMEM z dodatkiem 1 µL metanolu zastosowano jako kontrolę, a kontrolą pozytywną był czysty metanol. Po 48 h inkubacji wykonano test cytotoksyczności zgodnie z zestawem testów proliferacji komórek Vybrant MTT: 10 µl 12 mM roztworu podstawowego MTT dodano do komórek i dalej inkubowano w 37°C przez 4 godz. Po inkubacji z dołków usunięto 25 µl i dodano 50 µl DMSO. Płytki inkubowano przez 10 min w 37°C i odczytano absorbancję przy 540 nm.

mieszanina	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
średnia przeżywalność (%)	73,94	68,04	74,23	77,92	80,96	62,20	73,34	69,80	59,05	57,33	62,18	66,26	49,64	50,19	57,72	55,56
odchylenie	2,25	5,50	3,47	8,70	11,05	4,48	6,26	8,73	5,47	1,70	2,13	6,93	4,97	2,09	6,19	3,43
rsd	3,05	8,08	4,68	11,17	13,65	7,20	8,54	12,51	9,26	2,96	3,43	10,45	10,01	4,17	10,73	6,17

Wnioski

Zastosowanie stężeń wyliczonych z IC50 dla użytych związków spowodowało pojawienie się efektu synergistycznego czyli efekt zastosowania dwóch substancji w określonych stężeniach powodował zwiększenie działania mieszaniny triamcynolonu i labetalolu w odniesieniu do efektu tych leków stosowanych osobno. Wykazano, że użycie chlorowodoru labetalolu w stężeniu IC50 przy połączeniu z niewielkimi ilościami triamcynolonu wpływa na obniżenie przeżywalności komórek naczyńniaka. Wykazano zatem, że synergizm występuje już przy małych stężeniach kortykosteroidu co pozwoliło na zmniejszenie jego dawki w połączeniu z betablokerem przy osiągnięciu tego samego efektu terapeutycznego. Zastosowanie mieszaniny obu badanych substancji działało skuteczniej na komórki nowotworowe naczyńniaka niż użycie każdej z tych substancji osobno. Osiągnięty został zatem efekt synergizmu addycyjnego.

Wyniki badań przeprowadzonych na komórkach naczyńniaka w badanym zakresie stężeń dla kombinacji badanych związków pokazały, że badane związki wykazują synergizm działania we wszystkich kombinacjach stężeń. Jednak największy synergizm działania obserwowano przy stężeniach chlorowodoru labetalolu i triamcynolonu określonych w mieszaninie nr 13.

Przykład 3

Wytwarzanie kompozycji farmaceutycznych

a) Wytwarzanie kremu

Odważono odpowiednio 0,5 g triamcynolonu i 0,166 g chlorowodoru labetalolu, umieszczono w moździerzu i zmikronizowano. Następnie dodano odważone podłoże kremowe i ucierano do momentu otrzymania jednolitej masy.

W przypadku gdy w recepturze występuje roztwór, zmikronizowane substancje rozpuszczono w nim. Odważone podłoża kremowe ucierano w moździerzu stopniowo dodając roztwór zawierający chlorowodorek labetalolu i triamcynolon. Ucieranie kontynuowano do momentu otrzymania jednolitej masy.

- 1) Rp. Mieszanina 1:3 (0,166 g chlorowodoru labetalolu; 0,5 g triamcynolonu)
3% sol. Acidi borici 15,0
Lekobaza ad 100,0
M.f.cremor
- 2) Rp. Mieszanina 1:3 (0,166 g chlorowodoru labetalolu; 0,5 g triamcynolonu)
Aqua destillata
Hascobaza aa ad 100,0
M.f.cremor
- 3) Rp. Mieszanina 1:3 (0,166 g chlorowodoru labetalolu; 0,5 g triamcynolonu)
Aqua destillata q.s.
Lanolini 20,0
Vaselini ad 100,0
M.f.cremor
- 4) Rp. Mieszanina 1:3 (0,166 g chlorowodoru labetalolu; 0,5 g triamcynolonu)
Eucerini
Aqua destillata aa ad 100,0

b) Wytwarzanie maści

Odważono odpowiednio 0,5 g triamcynolonu i 0,166 g chlorowodoru labetalolu, umieszczono w moździerzu i zmikronizowano. Następnie stopniowo dodawano odważone podłoże maściowe i ucierano w moździerzu do momentu otrzymania jednolitej masy.

- 1) Rp. Mieszanina 1:3 (0,166 g chlorowodoru labetalolu; 0,5 g triamcynolonu)
Unguentum Cholesteroli ad 100,0
M.f.ung.
- 2) Rp. Mieszanina 1:3 (0,166 g chlorowodoru labetalolu; 0,5 g triamcynolonu)
Vaselini ad 100,0
M.f.ung.
- 3) Rp. Mieszanina 1:3 (0,166 g chlorowodoru labetalolu; 0,5 g triamcynolonu)
Paraffini liq. 10,0
Vaselini flavi ad 100,0
M.f.ung.

- 4) Rp. Mieszanina 1:3 (0,166 g chlorowodorku labelalolu; 0,5 g triamcynolonu)
- | | |
|----------------|----------|
| Resorcini | 5,0 |
| Paraffini liq. | 5,0 |
| Ichtioli | 2,0 |
| Pastae zinci | ad 100,0 |
| M.f.ung. | |

c) Wytwarzanie żelu

Odważono odpowiednio 0,5 g triamcynolonu i 0,166 g chlorowodorku labelalolu, umieszczono w moździerz i zmikronizowano. Następnie dodano odważone podłoże żelowe i ucierano do momentu otrzymania jednolitej masy.

W przypadku gdy w recepturze występuje roztwór, zmikronizowane substancje rozpuszczono w nim. Odważone podłoże żelowe ucierano w moździerz stopniowo dodając roztwór zawierający chlorowodorek labelalolu i triamcynolon. Ucieranie kontynuowano do momentu otrzymania jednolitej masy.

- 1) Rp. Mieszanina 1:3 (0,166 g chlorowodorku labelalolu; 0,5 g triamcynolonu)
- | | |
|-------------------|---------|
| 2% gel Lignocaini | ad 50,0 |
| M.f.gel. | |
- 2) Rp. Mieszanina 1:3 (0,166 g chlorowodorku labelalolu; 0,5 g triamcynolonu)
- | | |
|----------------------------|----------|
| Unguentum methylocellulosi | ad 100,0 |
| M.f.gel. | |
- 3) Rp. Mieszanina 1:3 (0,166 g chlorowodorku labelalolu; 0,5 g triamcynolonu)
- | | |
|---------------------|---------|
| Mentholi | 2,0 |
| Unguentum glyceroli | ad 50,0 |
| M.f.gel. | |
- 4) Rp. Mieszanina 1:3 (0,166 g chlorowodorku labelalolu; 0,5 g triamcynolonu)
- | | |
|---------------------|-------------|
| Mentholi | 5,0 |
| Tincturae Capsici | 2,0 |
| 2% gel lignocaini | |
| Unguentum macrogoli | aa ad 100,0 |
| M.f.gel. | |

Literatura:

- (1) Peng Xu et al.: „A self-controlled study of intralesional injection of diprospan combined with topical timolol cream for treatment of thick superficial infantile hemangiomas”; *Dermatologic Therapy*. 2018;el2595; DOI: 10.1111/dth.12595;
- (2) Alahmady h alsman et al.: „Combined oral propranolol with intralesional injection of triamcynolone acetone in treatment of infantile periocular hemangiomas”; *Clinical Ophthalmology* 2017:11 2177-2181; <http://dx.doi.org/10.2147/OPHTH.S15>;
- (3) Wenhu Zhou et al.: „Formulation, characterization and clinical evaluation of propranolol hydrochloride gel for transdermal treatment of superficial infantile hemangioma”; *Drug Development and Industrial Pharmacy*; 2014 Informa Healthcare USA, Inc. DOI: 10.3109/03639045.2014.931968;
- (4) Retno Danarti et al. Topical Timolol Maleate 0.5% for Infantile Hemangioma: Its Effectiveness Compared to Ultrapotent Topical Corticosteroids – A Single-Center Experience of 278 Cases. *Dermatology* 2016;232:566–571.

Zastrzeżenia patentowe

1. Kompozycja farmaceutyczna do stosowania miejscowego, **znamienna tym**, że zawiera antagonistę receptorów beta-adrenergicznych, kortykosteroid i farmaceutycznie akceptowalny nośnik, przy czym antagonistą receptorów beta-adrenergicznych jest labelalol lub jego farmaceutycznie dopuszczalna sól, a kortykosteroid jest wybrany z grupy obejmującej triamcynolon, acetonid triamcynolonu, heksacetonid triamcynolonu i dioctan triamcynolonu.
2. Kompozycja według zastrz. 1 **znamienna tym**, że farmaceutycznie dopuszczalną solą labelalolu jest chlorowodorek.
3. Kompozycja według zastrz. 1 albo zastrz. 2, **znamienna tym**, że stosunek wagowy antagonisty receptorów beta-adrenergicznych do kortykosteroidu wynosi 1:3.

4. Kompozycja według któregokolwiek z zastrzeżeń 1–3 **znamienna tym**, że stężenie antagonisty receptorów beta-adrenergicznych w kompozycji wynosi 0,02–0,5% wag.
5. Kompozycja według któregokolwiek z poprzednich zastrzeżeń 1–4, **znamienna tym**, że stężenie kortykosteroidu w kompozycji wynosi 0,02–0,5% wag.
6. Kompozycja według któregokolwiek z poprzednich zastrzeżeń 1–5, **znamienna tym**, że jest w postaci kremu, maści lub żelu.
7. Kompozycja farmaceutyczna określona w zastrzeżeniach 1–6 do zastosowania w leczeniu naczynek krwionośnych u dzieci.