

República Federativa do Brasil  
Ministério da Economia  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

**(21) BR 112013020770-1 A2**



\* B R 1 1 2 0 1 3 0 2 0 7 7 0 A 2 \*

**(22) Data do Depósito: 14/02/2012**

**(43) Data da Publicação Nacional: 23/08/2012**

**(54) Título:** COMPOSIÇÕES DE CREME FARMACÊUTICO DE OXIMETAZOLINA PARA TRATAMENTO DE SINTOMAS DE ROSÁcea

**(51) Int. Cl.:** A61K 31/4174; A61K 9/00; A61P 17/00.

**(30) Prioridade Unionista:** 15/02/2011 US 61/443,210.

**(71) Depositante(es):** ALLERGAN, INC..

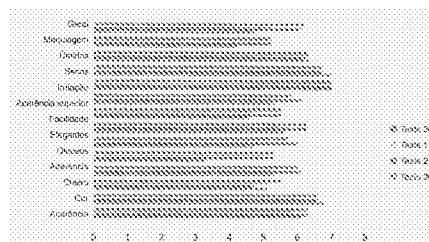
**(72) Inventor(es):** STUART D. SHANLER; CHRISTOPHER POWALA.

**(86) Pedido PCT:** PCT US2012025068 de 14/02/2012

**(87) Publicação PCT:** WO 2012/112566 de 23/08/2012

**(85) Data da Fase Nacional:** 14/08/2013

**(57) Resumo:** ABSTRACT The present invention is directed to: a) a method of treating telangiectasia; b) a method of treating inflammatory lesions; and c) a method of treating two or more symptoms of rosacea selected from erythema, telangiectasia, or inflammatory lesions comprising topical administration of a pharmaceutical composition comprising oxymetazoline and a pharmaceutically acceptable excipient. TRADUÇÃO DO RESUMO RESUMO Patente de Invenção para: "COMPOSIÇÕES DE CREME FARMACÊUTICO DE OXIMETAZOLINA E MÉTODOS DE USO". A presente invenção está direcionada a: a) um método de tratamento de telangiectasia; b) um método de tratamento de lesões inflamatórias; e c) um método de tratamento de dois ou mais sintomas de rosácea selecionados de eritema, telangiectasia, ou lesões inflamatórias compreendendo administração tópica de uma composição farmacêutica compreendendo oximetazolina e um excipiente farmaceuticamente aceitável.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMPOSIÇÕES DE CREME FARMACÊUTICO DE OXIMETAZOLINA PARA TRATAMENTO DE SINTOMAS DE ROSÁcea**".

REFERÊNCIA CRUZADA A PEDIDOS RELACIONADOS

5 Este pedido reivindica o benefício do Pedido Provisório dos Estados Unidos número de série 61/443.210, depositado em 15 de fevereiro de 2011, que é incorporado por referência aqui em sua totalidade.

BREVE SUMÁRIO DA INVENÇÃO

As modalidades podem incluir uma formulação de creme de oximetazolina. As modalidades podem estar direcionadas para uma formulação cosmeticamente aceitável compreendendo oximetazolina e um excipiente farmaceuticamente aceitável, em que a formulação é um creme. As modalidades podem estar direcionadas para uma formulação compreendendo oximetazolina e um excipiente farmaceuticamente aceitável, em que a formulação é um creme. As modalidades podem estar direcionadas para uma formulação de creme compreendendo oximetazolina em uma quantidade terapeuticamente eficaz e um excipiente farmaceuticamente aceitável.

As modalidades podem estar direcionadas para um método de tratamento de telangiectasia compreendendo administração tópica de uma composição farmacêutica compreendendo oximetazolina e um excipiente farmaceuticamente aceitável. Em algumas modalidades, um método de tratamento de telangiectasia pode compreender administrar topicalmente uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de oximetazolina e um excipiente farmaceuticamente aceitável. Em algumas modalidades, um método de tratamento de telangiectasia pode compreender administrar topicalmente uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de oximetazolina e um excipiente farmaceuticamente aceitável em combinação com uma terapia adicional direcionada ao tratamento de telangiectasias a fim de fornecer aditivo adicional ou efeito sinérgico sobre as telangiectasias. Em algumas modalidades, um método de tratamento de telangiectasia pode compreender administrar topicalmente uma composição farmacêutica compreendendo uma

quantidade terapeuticamente eficaz de oximetazolina e um excipiente farmaceuticamente aceitável em combinação com uma terapia adicional direcionada ao tratamento da eritema, pápulas, pústulas, *phymas* (patologia fimoto-sa), disfunção da barreira epidérmica, ou outra manifestação de rosácea a 5 fim de fornecer tratamento das telangiectasias.

As modalidades podem estar direcionadas para um método de tratamento de lesões inflamatórias compreendendo administração tópica de uma composição farmacêutica compreendendo oximetazolina e um excipiente farmaceuticamente aceitável. Em algumas modalidades, um método de 10 tratamento de lesões inflamatórias pode compreender administrar topicalmente uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de oximetazolina e um excipiente farmaceuticamente aceitável. Em algumas modalidades, um método de tratamento de lesões inflamatórias pode compreender administrar topicalmente uma composição 15 farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de oximetazolina e um excipiente farmaceuticamente aceitável em combinação com uma terapia adicional direcionada ao tratamento de lesões inflamatórias a fim de fornecer aditivo adicional ou efeito sinérgico sobre as lesões inflamatórias. Em algumas modalidades, um método de tratamento de lesões 20 inflamatórias pode compreender administrar topicalmente uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de oximetazolina e um excipiente farmaceuticamente aceitável em combinação com uma terapia adicional direcionada ao tratamento de manifestações não inflamatórias de rosácea tais como telangiectasias, eritema, disfunção da 25 barreira epidérmica, ou outra manifestação de rosácea a fim de fornecer tratamento tanto de manifestações inflamatórias quanto não inflamatórias.

As modalidades podem estar direcionadas para um método de tratamento de dois ou mais sintomas de rosácea selecionados de eritema, telangiectasia, ou lesões inflamatórias compreendendo administração tópica 30 de uma composição farmacêutica compreendendo oximetazolina e um excipiente farmaceuticamente aceitável. Em algumas modalidades, um método de tratamento de dois ou mais sintomas de rosácea selecionados de erite-

ma, telangiectasia, ou lesões inflamatórias pode compreender administrar topicalmente uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de oximetazolina e um excipiente farmaceuticamente aceitável.

5 As modalidades podem estar direcionadas para um método de tratamento de eritema, telangiectasia, e lesões inflamatórias associadas com rosácea compreendendo administração tópica de uma composição farmacêutica compreendendo oximetazolina e um excipiente farmaceuticamente aceitável. Em algumas modalidades, um método de tratamento de eritema,  
10 telangiectasia, e lesões inflamatórias associadas com rosácea pode compreender administrar topicalmente uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de oximetazolina e um excipiente farmaceuticamente aceitável.

15 Em algumas modalidades, o efeito terapêutico de formulações de creme descritas aqui pode ser mantido durante pelo menos cerca de 30 dias, durante pelo menos 25 dias, durante pelo menos 20 dias, durante pelo menos 15 dias, durante pelo menos 10 dias após interrupção da administração da formulação de creme. Em algumas modalidades, o efeito terapêutico pode ser mantido durante pelo menos cerca de 7 dias, durante pelo menos 20 cerca de 5 dias, ou durante pelo menos cerca de 4 dias após interrupção da administração da formulação de creme.

25 As modalidades podem estar direcionadas para uma formulação de creme compreendendo oximetazolina em uma quantidade de cerca de 0,0075% a cerca de 5% por peso e excipientes farmaceuticamente aceitáveis. Em algumas modalidades, a formulação de creme pode compreender oximetazolina em uma quantidade de cerca de 0,01% a cerca de 2% por peso. As modalidades podem incluir um ou mais emulsificantes em uma quantidade de cerca de 1% a cerca de 30% por peso da composição farmacêutica; e/ou um ou mais emolientes em uma quantidade de cerca de 1% a 30 cerca de 50% por peso da composição farmacêutica. Em algumas modalidades, a formulação pode também compreender aditivos adicionais selecionados do grupo que consiste em conservantes, emulsificantes, estabilizantes

de emulsão, ajustadores de pH, agentes de quelação, modificadores de viscosidade, antioxidantes, tensoativos, emolientes, agentes de opacificação, condicionadores de pele, tampões, e combinações dos mesmos. Em algumas modalidades, a formulação pode também compreender um agente 5 cosmético ou farmacêutico topicalmente ativo.

Em certas modalidades, um creme compreendendo oximetazolina, um vasoconstritor e excipientes farmaceuticamente aceitáveis são fornecidos. Em certas modalidades, um creme compreendendo oximetazolina, um agonista alga-adrenérgico e excipientes farmaceuticamente aceitáveis são fornecidos. Em certas modalidades, um creme compreendendo oximetazolina, um agonista alfa-adrenérgico de imidazolina e excipientes farmaceuticamente aceitáveis são fornecidos. Em certas modalidades, um creme compreendendo oximetazolina, um agonista alfa-adrenérgico de não imidazolina e excipientes farmaceuticamente aceitáveis são fornecidos. Em certas modalidades, um creme compreendendo oximetazolina, um agonista alfa-1 adrenérgico e excipientes farmaceuticamente aceitáveis são fornecidos. Em certas modalidades, um creme compreendendo oximetazolina, um agonista alfa-2 adrenérgico e excipientes farmaceuticamente aceitáveis são fornecidos. Em certas modalidades, um creme compreendendo oximetazolina, um agonista alfa-adrenérgico seletivo e excipientes farmaceuticamente aceitáveis são fornecidos. Em certas modalidades, um creme compreendendo oximetazolina, um agonista alfa-adrenérgico não seletivo e excipientes farmaceuticamente aceitáveis são fornecidos. Em certas modalidades, um creme compreendendo oximetazolina, um agonista alfa-1 adrenérgico seletivo e excipientes farmaceuticamente aceitáveis são fornecidos. Em certas modalidades, um creme compreendendo oximetazolina, um agonista alfa-2 adrenérgico seletivo e excipientes farmaceuticamente aceitáveis são fornecidos. Em certas modalidades, um creme compreendendo oximetazolina, um agonista alfa-1 adrenérgico não seletivo e excipientes farmaceuticamente aceitáveis são fornecidos. Em certas modalidades, um creme compreendendo oximetazolina, um agonista alfa-2 adrenérgico não seletivo e excipientes farmaceuticamente aceitáveis são fornecidos.

Em algumas modalidades, um método de tratamento de uma condição de pele, incluindo, porém não limitada à rosácea, incluindo, por exemplo, rosácea eritemato telangiectásica, rosácea papulopustular, rosácea fimatosa, rosácea ocular ou combinações das mesmas; e sintomas associados com rosácea, incluindo, por exemplo, pápulas, pústulas, *phymas* (patologia fimatosa) (espessamento da pele), telangiectasias ou eritema associados com rosácea, outros eritemas de pele, telangiectasias, púrpura ou similares, e outras manifestações associadas com estes; outras condições inflamatórias da pele incluindo, porém não limitada às queratose pilar, lúpus miliar disseminado facial, eczema, dermatite, tal como dermatite de contato, dermatite atópica, dermatite seborréica, dermatite numular, dermatite exfoliante generalizada, dermatite de estase, neurodermatite, líquen simples crônico, xerose e dermatite xerótica, disidrose e dermatite disidrótica, dermatite asteotótica ou outras condições caracterizadas por pele sensível ou uma perturbação da barreira epidérmica; distúrbios caracterizados por pele áspera, seca, rachada ou fissurada, distúrbios caracterizados por pele hiperceratótica tal como ceratodermas e ictiose e dermatoses ictiosiformes; distúrbios de folículos capilares e glândulas sebáceas, tais como acne, dermatite perioral, e pseudofoliculite da barba; distúrbios de glândulas sudoríparas, tal como miliária, incluindo, porém não limitada à miliária cristalina, miliária rubra, miliária profunda, miliária pustulosa; queimadura de sol, dano actínico crônico, poiquilodermia, dermatite por radiação, púrpura actínica ("púrpura solar"); outras dermatoses inflamatórias, reações e condições da pele, incluindo, porém não limitadas à psoríase, erupções por fármaco, eritema multiforme, eritema nodoso, e granuloma anular; doenças e condições caracterizadas por hemorragia ou hematoma tal como petéquias, equimose, púrpura e similares incluindo qualquer acúmulo de sangue na pele devido ao extravasamento vascular, independentemente do tamanho ou da causa, hemorragia ou hematoma devido a qualquer lesão de pele que pode incluir qualquer trauma incluindo trauma cirúrgico ou processual; infecção, dermatoses inflamatórias ou inflamação devido à qualquer causa ou combinações dos mesmos compreendendo administrar uma formulação de creme de modali-

dades descritas aqui é fornecido.

#### DESCRIÇÃO DE DESENHOS

Para um entendimento mais completo da natureza e vantagens das modalidades descritas aqui, referência deve ser feita à seguinte descrição 5 detalhada empregada em conexão com os desenhos acompanhantes, em que:

A **figura 1** é um gráfico de barra que mostra os escores de aceitabilidade de cosméticos médios incluindo escores de avaliação sensorial e aparência por categoria quanto aos cremes de Teste 36, Teste 2, Teste 11 e 10 Teste 20,

A **figura 2** é um gráfico de barra que mostra os escores de aceitabilidade de cosméticos médios incluindo escores de avaliação de aparência e sensorial quanto aos cremes de Teste 36, Teste 2, Teste 11 e Teste 20 em categorias chave.

15 A **figura 3** é um gráfico de barra que mostra os escores de aceitabilidade de cosmético médios totais incluindo escores de avaliação de aparência e sensorial quanto a cada um dos cremes de Teste 36, Teste 2, Teste 11 e Teste 20,

20 A **figura 4** ilustra a mudança de linha de base de escores de avaliação de telangiectasia do clínico no dia 28 do estudo de grupo paralelo, controlado por veículo, duplo cego, randomizado.

A **figura 5** ilustra o controle do efeito clínico no dia 35 após a descontinuação das composições de creme de oximetazolina após 28 dias de aplicação diária. A melhora no eritema foi mantida durante pelo menos 7 25 dias após a descontinuação de aplicação de fármaco, e não houve nenhuma recuperação/piora da condição de eritema.

#### DESCRIÇÃO DETALHADA

Antes das presentes composições e métodos serem descritas, deve-se entender que esta invenção não está limitada aos processos, composições, ou metodologias particulares descritas, visto que estes podem variar. Deve-se também entender que a terminologia usada na descrição é para o propósito de descrever as versões ou modalidades particulares apenas,

e não se destina a limitar o escopo da presente invenção que será apenas limitada pelas reivindicações anexas. A menos que de outro modo definido, todos os termos técnicos e específicos usados aqui têm o mesmo significado como comumente entendido por alguém versado na técnica. Embora quaisquer 5 métodos e materiais similares ou equivalents àqueles descritos aqui possam ser usados na prática ou teste de modalidades da presente invenção, os métodos, dispositivos, e materiais preferidos são agora descritos. Todas as publicações mencionadas aqui são incorporadas por referência em sua totalidade. Nada aqui deve ser construído como uma admissão de que a 10 invenção não é intitulada antedatar tal descrição em virtude da invenção anterior.

Deve-se também observar que como descrito aqui e nas reivindicações anexas, as formas singulares "um/uma" (a), "um/uma" (na), e "o/a" incluem o plural referente a menos que o contexto claramente imponha de 15 outro modo. Desse modo, por exemplo, referência a um "conservante" é uma referência a um ou mais conservantes e equivalentes dos mesmos conhecidos por aqueles versados na técnica, e assim por diante.

Como descrito aqui, o termo "cerca de" significa mais ou menos 10% do valor numérico do número com o qual ele seja usado. Consequentemente, cerca de 50% significa na faixa de 45% a 55%. 20

"Administração", quando usado em conjunção com um produto terapêutico, significa administrar um produto terapêutico diretamente em ou sobre um tecido alvo ou administrar um produto terapêutico a um paciente, por meio do qual o produto terapêutico tem um impacto positivo no tecido ao 25 qual é alvejado. Desse modo, como descrito aqui, o termo "administrando", quando usado em conjunção com um produto terapêutico, pode incluir, porém não está limitado a, fornecer um produto terapêutico a um indivíduo sistematicamente por, por exemplo, injeção intravenosa, por meio da qual o produto terapêutico alcança o tecido alvo. A administração de uma composição 30 ou produto terapêutico pode ser realizada por, por exemplo, injeção, administração oral, administração tópica, ou por estes métodos em combinação com outras técnicas conhecidas. Tais técnicas de combinação podem incluir

aquecimento, radiação, ultrassom e o uso de agentes de liberação. Preferivelmente, a administração é uma auto-administração, em que o produto terapêutico ou composição é administrado pelo próprio indivíduo. Alternativamente, a administração pode ser administração ao indivíduo por um prestador de assistência de saúde.

"Fornecer", quando usado em conjunção com um produto terapêutico, significa administrar um produto terapêutico diretamente em ou sobre um tecido alvo, ou administrar um produto terapêutico a um indivíduo pelo qual o produtor terapêutico tem um impacto positivo no tecido ao qual é alvejado.

O termo "animal" como descrito aqui inclui, porém não está limitado a, vertebrados humanos e não humanos tais como animais silvestres, domésticos e de fazenda.

O termo "paciente" ou "indivíduo" como descrito aqui é um animal, particularmente um ser humano sofrendo de uma doença ou condição indesejada que pode ser tratada pelo produto terapêutico e/ou composições descritas aqui.

O termo "melhora" é usado para transmitir que a presente invenção muda as características e/ou os atributos físicos do tecido ao qual ela esteja sendo fornecida, aplicada ou administrada. O termo "melhora" pode também ser usado em conjunção com um estado de doença tal que quando um estado de doença é "melhorado" os sintomas ou características físicas associadas com o estado de doença são diminuídos, reduzidos ou eliminados.

O termo "inibindo" geralmente se refere à prevenção do início dos sintomas, aliviando os sintomas, ou eliminando a doença, condição ou distúrbio.

"Opcional" ou "opcionalmente" significa que o evento circunstância subsequentemente descrita ou pode não ocorrer, e que a descrição inclui exemplos onde o evento ocorre e exemplos onde não ocorre.

Como descrito aqui, "temperatura ambiente" significa uma temperatura interior de cerca de 20°C a cerca de 25°C (68 a 77°F).

Ao longo do relatório descritivo, vários termos são usados tal como "primário", "secundário", "primeiro", "segundo" e similares. Estes termos são palavras de conveniência para distinção entre elementos diferentes, e tais termos não se destinam a ser limitantes quanto a como os elementos 5 diferentes podem ser utilizados.

Por "farmaceuticamente aceitável", "fisiologicamente tolerável", e variações gramaticais dos mesmos, quando se referem a composições, veículos, diluentes, e reagentes ou outros ingredientes da formulação, podem ser usados intercambiavelmente e representam que os materiais são capazes de ser administrados sem a produção de efeitos fisiológicos indesejados 10 tais como brotoeja, queimadura, irritação ou outros efeitos deletérios a um tal grau a ser intolerável ao recipiente dos mesmos.

Como descrito aqui, o termo "cosmeticamente aceitável" e variações gramaticais do mesmo, quando se referem a composições, veículos, 15 diluentes, e reagentes ou outros ingredientes da formulação, representam que os materiais usados e a composição final não são irritantes ou de outra forma nocivos ao paciente em geral e à pele, em particular, e preferivelmente são agradáveis e bem tolerados com respeito à aparência geral, pH, cor, cheiro e textura (sensação), que eles não são, por exemplo, inaceitavelmente pegajosos (viscosos), oleosos ou secantes, e que eles espalham facilmente, absorvem na pele em uma taxa aceitável de absorção, e são geralmente umectantes.

"Sais farmaceuticamente aceitáveis" incluem tanto sais de adição de ácido quanto de base. "Sal de adição de ácido farmaceuticamente 25 aceitável" refere-se àqueles sais que retêm a eficácia e as propriedades biológicas das bases livres e que incluem ácidos inorgânicos tais como, por exemplo, ácido hidroclórico, ácido hidrobrômico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido carbônico, ácido fosfórico e similares. Os ácidos orgânicos podem ser selecionados das classes alifáticas, cicloalifáticas, aromáticas, aralifáticas, 30 heterocíclicas, carboxílicas, e sulfúricas de ácidos orgânicos, tais como ácido fórmico, ácidos acético, ácido propiônico, ácido glicólico, ácido glucônico, ácido lático, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido maleico, ácido

maloneico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido aspártico, ácido ascórbico, ácido glutâmico, ácido antranílico, ácido benzoico, ácido cinâmico, ácido mandélico, ácido embônico, ácido fenilacético, ácido metanossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido p-toluenossulfônico, 5 ácido salicílico, e similares.

Como descrito aqui, o termo "terapêutico" significa um agente utilizado para tratar, combater, melhorar (ameliorate), prevenir ou melhorar (improve) uma condição ou doença indesejada de um indivíduo. Em parte, as modalidades da presente invenção são direcionadas ao tratamento de 10 várias doenças, condições ou distúrbios de pele ou sintomas dos mesmos, incluindo, porém não limitados à rosácea e sintomas associados com rosácea, incluindo, por exemplo, pápulas, pústulas, *phymas* (patologia fimatosa) (espessamento da pele), telangiectasias ou eritema associados com rosácea, outros eritemas de pele, telangiectasias, púrpura ou similares, e outras 15 manifestações associadas com estes; outras condições inflamatórias da pele incluindo, porém não limitadas à queratose pilar, lúpus miliar disseminado facial, eczema, dermatite, tal como dermatite de contato, dermatite atópica, dermatite seborréica, dermatite numular, dermatite exfoliante generalizada, dermatite de estase, neurodermatite, líquen simples crônico, xerose e der- 20 matite xerótica, disidrose e dermatite disidrótica, dermatite asteotótica ou outras condições caracterizadas por pele sensível ou uma perturbação da barreira epidérmica; distúrbios caracterizados por pele áspera, seca, rachada ou fissurada, distúrbios caracterizados por pele hiperceratótica tais como ceratodermas e ictiose e dermatoses ictiosiformes; distúrbios de folículos 25 capilares e glândulas sebáceas, tais como acne, dermatite perioral, e pseudofoliculite da barba; distúrbios de glândulas sudoríparas, tal como miliaria, incluindo, porém não limitada à miliaria cristalina, miliaria rubra, miliaria profunda, miliaria pustulosa; queimadura de sol, dano actínico crônico, poiquilodermia, dermatite por radiação, púrpura actínica ("púrpura solar"); outras 30 dermatoses inflamatórias, reações e condições da pele, incluindo, porém não limitadas à psoriase, erupções por fármaco, eritema multiforme, eritema nodoso, e granuloma anular; doenças e condições caracterizadas por he-

morragia ou hematoma tal como petéquias, equimose, púrpura e similares incluindo qualquer acúmulo de sangue na pele devido ao extravassamento vascular, independentemente do tamanho ou da causa, hemorragia ou hematoma devido a qualquer lesão de pele que pode incluir qualquer trauma 5 incluindo trauma cirúrgico ou processual; infecção, dermatoses inflamatórias ou inflamação devido à qualquer causa ou combinações dos mesmos.

Os termos "terapeuticamente eficaz" ou "eficaz", como descrito aqui, podem ser usados permutavelmente e se referir a uma quantidade de 10 uma composição de produto terapêutico de modalidades da presente invenção (por exemplo, uma composição compreendendo oximetazolina). Por exemplo, uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma composição é uma quantidade da composição, e particularmente do ingrediente ativo, tal como oximetazolina, que geralmente alcança o efeito desejado.

Uma "quantidade terapeuticamente eficaz" ou "quantidade eficaz" de uma composição é uma quantidade necessária ou suficiente para obter o resultado desejado. A atividade contemplada pelas modalidades aqui inclui tratamento medicamente terapêutico e/ou profilático, como apropriado. A dose específica de um composto administrado de acordo com esta invenção para obter efeitos terapêuticos e/ou profiláticos, certamente, será determinada 15 pelas circunstâncias particulares que circundam o caso, incluindo, por exemplo, o composto administrado, a rotina de administração, e a condição a ser tratada. Entretanto, a quantidade eficaz administrada pode ser determinada pelo médico ou fabricante ou paciente à luz das circunstâncias relevantes incluindo a condição a ser tratada, a escolha do composto a ser 20 administrado, e a rotina escolhida de administração, e consequentemente, as faixas de dosagem acima não se destinam a limitar o escopo da invenção de qualquer maneira. Uma quantidade terapeuticamente eficaz do composto das modalidades aqui é tipicamente uma quantidade de tal forma que quando 25 é administrada em uma composição excipiente fisiologicamente tolerável ela é suficiente para obter uma concentração sistêmica ou concentração local eficaz em ou sobre o tecido para obter o resultado clínico ou terapêutico desejado.

Os termos "tratar", "tratado", ou "tratando" como descrito aqui se referem a tratamento terapêutico e/ou medidas profiláticas ou preventivas, em que o objetivo é prevenir ou retardar (diminuir) uma condição, distúrbio ou doença fisiológica indesejada, ou obter resultados clínicos desejados ou 5 benéficos. Para os propósitos desta invenção, os resultados clínicos desejados ou benéficos incluem, porém não são limitados a, alívio de sintomas; diminuição da extensão da condição, distúrbio ou doença; estabilização (isto é, não piorar) do estado da condição, distúrbio ou doença; retardo do início ou diminuição da progressão da condição, distúrbio ou doença; melhora do 10 estado da condição, distúrbio ou doença; e remissão (seja parcial ou total), seja detectável ou não detectável, ou realce ou melhora da condição, distúrbio ou doença. O tratamento inclui obter uma resposta clinicamente significante sem níveis excessivos de efeitos colaterais.

Como descrito aqui, o termo "consiste em" ou "consistindo em" 15 significa que a formulação inclui apenas os elementos, etapas, ou ingredientes especificamente recitados na reivindicação ou modalidade reivindicada particular.

Como descrito aqui, o termo "consistindo essencialmente em" ou "consiste essencialmente em" significa que o ingrediente farmaceuticamente 20 ativo apenas na formulação ou método que trata a condição especificada (por exemplo, eritema ou vermelhidão associada com a doença particular a ser tratada) é o produto terapêutico especificamente recitado na modalidade ou reivindicação particular.

De modo geral, o termo "tecido" refere-se a qualquer agregação 25 de células similarmente especializadas que são unidas no desempenho de uma função particular.

A rosácea é uma doença crônica mais comumente caracterizada 30 por eritema facial (vermelhidão). Existem pelo menos quatro subtipos de rosácea identificados e os pacientes podem ter mais do que um subtipo presente. Os quatro subtipos mais bem reconhecidos são rosácea eritemato telangiectásica (ETR); rosácea papulopustular; rosácea fimatosa; e rosácea ocular. Outras formas menos comuns existem e os sinais e sintomas de ca-

da subtipo não são únicos àquele subtipo e podem se sobrepor ou coexistir com qualquer das manifestações de qualquer outro subtipo. A ETR pode ser caracterizada por eritema transitório e/ou permanente com uma tendência ruborizar e corar facilmente e telangiectasias, que em sua forma mais suave 5 pode se assemelhar ou se apresentar como eritema (vermelhidão) e em seu estado mais considerável pode se manifestar como vasos sanguíneos visíveis discretos sobre a superfície da pele. A rosácea papulopustular pode ser caracterizada por eritema transitório e/ou permanente com pápulas (inchaços vermelhos) e pústulas (inchaços cheios de pus). Sem querer ser limitado 10 por teoria, embora as pápulas e outras lesões inflamatórias (por exemplo, pústulas) de rosácea papulopustular possam ser confundidas com acne, acredita-se que as pápulas e pústulas de rosácea sejam diferentes das pápulas e pústulas de acne e surjam de processos patofisiológicos subjacentes 15 diferentes. A rosácea fimatosa pode ser caracterizada por espessamento da pele, nodularidades de superfície irregulares, alargamento de áreas faciais (por exemplo, nariz e bochechas), eritema e telangiectasias. A rosácea ocular pode ser caracterizada por olhos e pálperas vermelhos, secos e irritados. Em cada subtipo, o eritema e as telangiectasias de grau variável podem ser 20 uma característica.

Os pacientes de rosácea podem precisar de medicação tópica ou oral (sistêmica) para aliviar sua angústia; entretanto, uma pele do paciente pode ser tão sensível que muitos produtos sejam irritantes e, de fato, podem exacerbar os sintomas de rosácea e podem causar mais vermelhidão e desconforto do que os pacientes podem tolerar. Desse modo, a rosácea pode 25 ser muito difícil de tratar eficazmente e, desse modo, podem não apenas ser fisicamente angustiante, porém também fisiologicamente angustiante, porém também psicologicamente angustiante. Consequentemente, há uma necessidade de um produto terapêutico cosmeticamente e farmaceuticamente aceitável que se trate as manifestações miríade de rosácea incluindo, porém não limitadas a eritema ou vermelhidão associada com rosácea e às telangiectasias associadas com rosácea. Além disso, há uma necessidade 30 de um produto terapêutico cosmeticamente e farmaceuticamente aceitável

que trate as lesões inflamatórias e manifestações associadas com rosácea incluindo as pápulas, pústulas e *phymas* (patologia fimatosa) (espessamento da pele).

Como descrito aqui, o termo "eritema" refere-se a qualquer vermelhidão da pele devido à hiperemia, congestão da vasculatura ou dilatação da vasculatura da pele e suas estruturas circundantes. O eritema pode ocorrer em muitas condições da pele incluindo, porém não limitadas à rosácea e sintomas associados com rosácea, incluindo, por exemplo, pápulas, pústulas, *phymas* (patologia fimatosa) (espessamento da pele), telangiectasias ou eritema associados com rosácea, outros eritemas de pele, telangiectasias, púrpura ou similares, e outras manifestações associadas com estes; outras condições inflamatórias da pele incluindo, porém não limitadas à queratose pilar, lúpus miliar disseminado facial, eczema, dermatite, tais como dermatite de contato, dermatite atópica, dermatite seborréica, dermatite numular, dermatite exfoliante generalizada, dermatite de estase, neurodermatite, líquen simples crônico, xerose e dermatite xerótica, disidrose e dermatite disidrótica, dermatite asteotótica ou outras condições caracterizadas por pele sensível ou uma perturbação da barreira epidérmica; distúrbios caracterizados por pele áspera, seca, rachada ou fissurada, distúrbios caracterizados por pele hiperceratótica tais como ceratodermas e ictiose e dermatoses ictiosiformes; distúrbios de folículos capilares e glândulas sebáceas, tais como acne, dermatite perioral, e pseudofoliculite da barba; distúrbios de glândulas sudoríparas, tal como miliária, incluindo, porém não limitada à miliária cristalina, miliária rubra, miliária profunda, miliária pustulosa; queimadura de sol, dano actínico crônico, poiquilodermia, dermatite por radiação, púrpura actínica ("púrpura solar"); outras dermatoses inflamatórias, reações e condições da pele, incluindo, porém não limitadas à psoríase, erupções por fármaco, eritema multiforme, eritema nodoso, e granuloma anular; doenças e condições caracterizadas por hemorragia ou hematoma tais como petéquias, equimose, púrpura e similares incluindo qualquer acúmulo de sangue na pele devido ao extravassamento vascular, independentemente do tamanho ou da causa, hemorragia ou hematoma devido a qualquer lesão de pele que pode incluir

qualquer trauma incluindo trauma cirúrgico ou processual; infecção, dermatoses inflamatórias; inflamação devido à qualquer causa ou uma combinação dos mesmos.

5 A queratose pilar (KP) é uma condição felicular genética muito comum que é manifestada pela aparência de inchaços ásperos na pele e pode ser acompanhada por eritema. O lúpus miliar disseminado facial (LMDF) é uma dermatose crônica, incomum caracterizada por pápulas da face central vermelhas à amarelas ou amarelas-marrons, particularmente sobre e em torno das pálpebras, que pode ser acompanhada por eritema.

10 Como descrito aqui, o termo "púrpura" refere-se a qualquer acúmulo de sangue na pele devido ao extravassamento vascular, independentemente do tamanho ou da causa. Como descrito aqui, "púrpura" refere-se a condições médicas geralmente referidas como "petéquias" (manchas pequenas), "equimoses" (manchas maculares (planas) maiores) e "púrpura" (manchas maiores).

15 A púrpura, em geral, é a hemorragia de sangue para fora dos espaços vasculares e na pele ou tecidos circundantes da pele ou membranas mucosas. Esta hemorragia resulta em uma coleta de sangue nos tecidos da derme e/ou subderme da pele que é visível inicialmente como uma descoloração púrpura/vermelha escura que muda a cor quando se decompõe.

20 Em particular, a púrpura pode ser caracterizada como plana (macular ou não palpável) ou elevada (palpável ou papular). A definição de subtipos purpúricos maculares inclui: definidos como petéquias quando púrpura pequena (menores do que 4 a 5 milímetros (mm) em diâmetro, definidos como púrpura quando maiores do que 4 a 5 mm e menores do que 1 cm (centímetro) em diâmetro, e definidos como equimoses quando maiores do que 1 cm em diâmetro. As divisões por tamanho não são absolutas, porém são regras úteis práticas e existe frequentemente uma faixa em tamanho de púrpuras clínicas em qualquer uma condição específica.

30 Um machucado, também chamado de contusão ou equimose, é uma lesão no tecido biológico em que vasos sanguíneos tais como os capilares são danificados, permitindo que o sangue infiltre no(s) tecido(s) circun-

dante(s). O machucado é geralmente causado por um impacto brusco e sua probabilidade e sua gravidade aumenta conforme a idade devido a afinamento e perda de elasticidade da pele.

Existe uma necessidade na técnica de uma composição farmacêuticas tópica compreendendo oximetazolina que seja fisicamente estável (isto é, sem separação de fase) e quimicamente estável com o agente farmacêutico ativo e que otimize a liberação da oximetazolina para a pele de tal forma que eficazmente trate a condição patológica. Entretanto, as modalidades aqui são direcionadas a composições farmacêuticas formuladas para administração tópica de oximetazolina. Em certas modalidades, as composições farmacêuticas podem ser cremes, e tais cremes podem ter qualquer número e quantidade de componentes adicionais. As modalidades da invenção são direcionadas em uma formulação de creme compreendendo oximetazolina de cerca de 0,0075% a cerca de 5% e excipientes farmaceuticamente aceitáveis. As modalidades da invenção são direcionadas em uma formulação de creme consistindo essencialmente em oximetazolina de cerca de 0,0075% a cerca de 5% e excipientes farmaceuticamente aceitáveis. As modalidades da invenção são direcionadas em uma formulação de creme consistindo em oximetazolina de cerca de 0,0075% a cerca de 5% e excipientes farmaceuticamente aceitáveis. Tais formulações podem ser usadas para tratar rosácea e sintomas associados com rosácea, incluindo, por exemplo, pápulas, pústulas, *phymas* (patologia fimatosa) (espessamento da pele), telangiectasias ou eritema associados com rosácea, outros eritemas de pele, telangiectasias, púrpura ou similares, e outras manifestações associadas com estes; outras condições inflamatórias da pele incluindo, porém não limitada à queratose pilar, lúpus miliar disseminado facial, eczema, dermatite, tal como dermatite de contato, dermatite atópica, dermatite seborréica, dermatite numular, dermatite exfoliante generalizada, dermatite de estase, neurodermatite, líquen simples crônico, xerose e dermatite xerótica, disidrose e dermatite disidrótica, dermatite asteotótica ou outras condições caracterizadas por pele sensível ou uma perturbação da barreira epidérmica; distúrbios caracterizados por pele áspera, seca, rachada ou fissurada, distúrbios carac-

terizados por pele hiperceratótica tal como ceratodermas e ictiose e dermatoses ictiosiformes; distúrbios de folículos capilares e glândulas sebáceas, tais como acne, dermatite perioral, e pseudofoliculite da barba; distúrbios de glândulas sudoríparas, tal como miliária, incluindo, porém não limitada a, 5 cristalina, miliária rubra, miliária profunda, miliária pustulosa; queimadura de sol, dano actínico crônico, poiquilodermia, dermatite por radiação, púrpura actínica ("púrpura solar"); outras dermatoses inflamatórias, reações e condições da pele, incluindo, porém não limitadas à psoríase, erupções por fármaco, eritema multiforme, eritema nodoso, e granuloma anular; doenças e 10 condições caracterizadas por hemorragia ou hematoma tal como petequias, equimose, púrpura e similares incluindo qualquer acúmulo de sangue na pele devido ao extravassamento vascular, independentemente do tamanho ou da causa, hemorragia ou hematoma devido a qualquer lesão de pele que pode incluir qualquer trauma incluindo trauma cirúrgico ou processual; infec- 15 ção, dermatoses inflamatórias, inflamação devido à qualquer causa ou similares. Tais formulações podem ser usadas para tratar ou prevenir sintomas tais como, porém não limitados a, pápulas, pústulas, outras lesões inflamatórias, *phymas* (patologia fimatosa) (espessamento da pele), telangiectasias ou eritema associados com rosácea e outras condições inflamatórias da pele 20 incluindo, porém não limitada à queratose pilar, lúpus miliar disseminado facial, eczema, dermatite, tal como dermatite de contato, dermatite atópica, dermatite seborréica, dermatite numular, dermatite exfoliante generalizada, dermatite de estase, neurodermatite, líquen simples crônico, xerose e dermatite xerótica, disidrose e dermatite disidrótica, dermatite asteotótica ou 25 outras condições caracterizadas por pele sensível ou uma perturbação da barreira epidérmica; distúrbios caracterizados por pele áspera, seca, rachada ou fissurada, distúrbios caracterizados por pele hiperceratótica tal como ceratodermas e ictiose e dermatoses ictiosiformes; distúrbios de folículos capilares e glândulas sebáceas, tais como acne, dermatite perioral, e pseudofoliculite da barba; distúrbios de glândulas sudoríparas, tal como miliária, incluindo, porém não limitada à miliária cristalina, miliária rubra, miliária profunda, miliária pustulosa; queimadura de sol, dano actínico crônico, poiquilo- 30

dermia, dermatite por radiação, púrpura actínica ("púrpura solar"); outras dermatoses inflamatórias, reações e condições da pele, incluindo, porém não limitadas à psoríase, erupções por fármaco, eritema multiforme, eritema nodoso, e granuloma anular; doenças e condições caracterizadas por 5 hemorragia ou hematoma tal como petéquias, equimose, púrpura e similares incluindo qualquer acúmulo de sangue na pele devido ao extravassamento vascular, independentemente do tamanho ou da causa, hemorragia ou hematoma devido a qualquer lesão de pele que pode incluir qualquer trauma incluindo trauma cirúrgico ou processual; infecção, dermatoses inflamatórias 10 ou inflamação devido à qualquer causa e outras condições de pele caracterizadas por eritema aumentado da pele. Tais formulações podem também ser usadas para tratar ou prevenir púrpura, que é uma hemorragia de sangue para fora dos espaços vasculares e na pele ou tecidos circundantes da pele ou membranas mucosas. Em outras modalidades, a formulação é cosmeticamente aceitável.

Em certas modalidades, como descrito aqui, o termo "telangiectasia" refere-se a uma dilatação de vasos sanguíneos, tais como capilares, arteríolas e vênulas. Em algumas modalidades, os vasos sanguíneos dilatados podem ser clinicamente indistinguíveis. Um "vazo sanguíneo clinicamente indiscutível" refere-se a um vaso sanguíneo dilatado visualmente imperceptível a um observador sem a ajuda de equipamento de ampliação (diferente dos óculos normalmente usados pelo observador). Em algumas modalidades, os vasos sanguíneos dilatados podem ser perceptíveis. Um "vazo sanguíneo distingível" refere-se a um vaso sanguíneo dilatado visualmente 20 perceptível para um observador sem a ajuda de equipamento de ampliação (diferente dos óculos normalmente usados pelo observador). Em algumas modalidades, a telangiectasia pode ser permanente. Uma telangiectasia permanente pode ser aquela que seja de longa duração, por exemplo, onde os vasos sanguíneos permanecem dilatados. Em algumas modalidades, a 25 telangiectasia pode ser transitória. Uma telangiectasia transitória pode ser aquela que dura apenas um tempo curto ou é impermanente. Em certas modalidades, as telangiectasias podem ser vasos sanguíneos dilatados com um

diâmetro maior do que ou igual a cerca de 0,5 mm. Em certas modalidades, as telangiectasias podem ser vasos sanguíneos dilatados com um diâmetro de cerca de 0,5 mm a cerca de 1 mm. Em certas modalidades, as telangiectasias podem ser vasos sanguíneos dilatados com um diâmetro menor do 5 que cerca de 0,5 mm. Em certas modalidades, as telangiectasias podem ser vasos sanguíneos dilatados com um diâmetro menor do que cerca de 0,4 mm. Em certas modalidades, as telangiectasias podem ser vasos sanguíneos dilatados com um diâmetro menor do que cerca de 0,3 mm. Em certas modalidades, as telangiectasias podem ser vasos sanguíneos dilatados com 10 um diâmetro menor do que cerca de 0,2 mm. Em certas modalidades, as telangiectasias podem ser vasos sanguíneos dilatados com um diâmetro menor do que cerca de 0,1 mm. As telangiectasias podem ser associadas com várias condições, síndromes, doenças e distúrbios. Em alguns aspectos, a telangiectasia pode ser associada com rosácea, ao mesmo tempo em 15 que em certos aspectos alternativos, a telangiectasia pode ser uma telangiectasia não associada com rosácea. Em algumas modalidades, a telangiectasia pode incluir qualquer telangiectasia. Em algumas modalidades, um método de tratamento de telangiectasia pode compreender administração tópica de uma composição farmacêutica compreendendo oximetazolina e um 20 excipiente farmaceuticamente aceitável. Em algumas modalidades, um método de tratamento de telangiectasia pode compreender administrar topicalmente uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de oximetazolina e um excipiente farmaceuticamente aceitável. Em algumas modalidades, um método de tratamento de telangiectasia pode compreender administrar qualquer formulação de modalidades 25 aqui. Em algumas modalidades, a formulação para tratar telangiectasia pode compreender o teste 38 como a formulação de base com oximetazolina em uma concentração de cerca de 0,0075% a cerca de 5% por peso do creme, incluindo, por exemplo, 0,01%, 0,06%, 0,10%, 0,15%, 0,5% ou 5%, e excipientes farmaceuticamente aceitáveis. Em algumas modalidades, a formulação 30 para tratar telangiectasia pode consistir no teste 38 como a formulação de base com oximetazolina em uma concentração de cerca de 0,0075% a

cerca de 5% por peso do creme, incluindo, por exemplo, 0,01%, 0,06%, 0,10%, 0,15%, 0,5% ou 5%, e excipientes farmaceuticamente aceitáveis. Em algumas modalidades, a formulação para tratar telangiectasia pode consistir essencialmente no teste 38 como a formulação de base com oximetazolina 5 em uma concentração de cerca de 0,0075% a cerca de 5% por peso do creme, incluindo, por exemplo, 0,01%, 0,06%, 0,10%, 0,15%, 0,5% ou 5%, e excipientes farmaceuticamente aceitáveis.

Em algumas modalidades, um método de tratamento de lesões inflamatórias pode compreender administração tópica de uma composição 10 farmacêutica compreendendo oximetazolina e um excipiente farmaceuticamente aceitável. Como descrito aqui, as "lesões inflamatórias" podem incluir pápulas, pústulas, cistos ou uma combinação dos mesmos. Em algumas modalidades, as pápulas podem ser lesões inflamatórias elevadas menores do que cerca de 0,5 cm em diâmetro sem nenhum material purulento. Em 15 algumas modalidades, as pústulas podem ser lesões inflamatórias elevadas menores do que cerca de 0,5 cm em diâmetro com material purulento visível. Em algumas modalidades, os cistos podem ser qualquer massa circuncrito, inflamatória maior do que ou igual a cerca de 0,5 cm em diâmetro. Em algumas modalidades, um método de tratamento de lesões inflamatórias pode 20 compreender administrar topicamente uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de oximetazolina e um excipiente farmaceuticamente aceitável. Em algumas modalidades, um método de tratamento de lesões inflamatórias pode compreender administrar qualquer formulação de modalidades aqui. Em algumas modalidades, a formulação para tratar lesões inflamatórias pode compreender o teste 38 como 25 a formulação de base com oximetazolina em uma concentração de cerca de 0,0075% a cerca de 5% por peso do creme, incluindo, por exemplo, 0,01%, 0,06%, 0,10%, 0,15%, 0,5% ou 5%, e excipientes farmaceuticamente aceitáveis. Em algumas modalidades, a formulação para tratar lesões inflamatórias 30 pode consistir no teste 38 como a formulação de base com oximetazolina em uma concentração de cerca de 0,0075% a cerca de 5% por peso do creme, incluindo, por exemplo, 0,01%, 0,06%, 0,10%, 0,15%, 0,5% ou 5%, e excipi-

entes farmaceuticamente aceitáveis. Em algumas modalidades, a formulação para tratar lesões inflamatórias pode consistir essencialmente no teste 38 como a formulação de base com oximetazolina em uma concentração de cerca de 0,0075% a cerca de 5% por peso do creme, incluindo, por exemplo, 5 0,01%, 0,06%, 0,10%, 0,15%, 0,5% ou 5%, e excipientes farmaceuticamente aceitáveis.

Em algumas modalidades, um método de tratamento de dois ou mais sintomas de rosácea selecionados de eritema, telangiectasia, ou lesões inflamatórias pode compreender administração tópica de uma composição 10 farmacêutica compreendendo oximetazolina e um excipiente farmaceuticamente aceitável. Em algumas modalidades, um método de tratamento de dois ou mais sintomas de rosácea selecionados de eritema, telangiectasia, ou lesões inflamatórias pode compreender administrar topicalmente uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente 15 eficaz de oximetazolina e um excipiente farmaceuticamente aceitável. Em algumas modalidades, um método de tratamento de dois ou mais sintomas de rosácea selecionados de eritema, telangiectasia, ou lesões inflamatórias pode compreender administrar qualquer formulação de modalidades aqui. Em algumas modalidades, a composição farmacêutica para tratar dois ou 20 mais sintomas de rosácea selecionados de eritema, telangiectasia, ou lesões inflamatórias pode compreender o teste 38 como a formulação de base com oximetazolina em uma concentração de cerca de 0,0075% a cerca de 5% por peso do creme, incluindo, por exemplo, 0,01%, 0,06%, 0,10%, 0,15%, 0,5% ou 5%, e excipientes farmaceuticamente aceitáveis. Em algumas modalidades, a composição farmacêutica para tratar dois ou mais sintomas de rosácea selecionados de eritema, telangiectasia, ou lesões inflamatórias pode consistir no teste 38 como a formulação de base com oximetazolina em 25 uma concentração de cerca de 0,0075% a cerca de 5% por peso do creme, incluindo, por exemplo, 0,01%, 0,06%, 0,10%, 0,15%, 0,5% ou 5%, e excipientes farmaceuticamente aceitáveis. Em algumas modalidades, a formulação para tratar dois ou mais sintomas de rosácea selecionados de eritema, telangiectasia, ou lesões inflamatórias pode consistir essencialmente no tes- 30

te 38 como a formulação de base com oximetazolina em uma concentração de cerca de 0,0075% a cerca de 5% por peso do creme, incluindo, por exemplo, 0,01%, 0,06%, 0,10%, 0,15%, 0,5% ou 5%, e excipientes farmaceuticamente aceitáveis.

5                   Em algumas modalidades, um método de tratamento de eritema, telangiectasia, e lesões inflamatórias associadas com rosácea pode compreender administração tópica de uma composição farmacêutica compreendendo oximetazolina e um excipiente farmaceuticamente aceitável. Em algumas modalidades, um método de tratamento de eritema, telangiectasia, e  
10                  lesões inflamatórias associadas com rosácea pode compreender administrar topicalmente uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de oximetazolina e um excipiente farmaceuticamente aceitável. Em algumas modalidades, um método de tratamento de eritema, telangiectasia, e lesões inflamatórias associadas com rosácea pode  
15                  compreender administrar qualquer formulação de modalidades aqui. Em algumas modalidades, a composição farmacêutica para tratar eritema, telangiectasia, e lesões inflamatórias associadas com rosácea pode compreender o teste 38 como a formulação de base com oximetazolina em uma concentração de cerca de 0,0075% a cerca de 5% por peso do creme, incluindo, por  
20                  exemplo, 0,01%, 0,06%, 0,10%, 0,15%, 0,5% ou 5%, e excipientes farmaceuticamente aceitáveis. Em algumas modalidades, a composição farmacêutica para tratar eritema, telangiectasia, e lesões inflamatórias associadas com rosácea pode consistir no teste 38 como a formulação de base com oximetazolina em uma concentração de cerca de 0,0075% a cerca de 5% por  
25                  peso do creme, incluindo, por exemplo, 0,01%, 0,06%, 0,10%, 0,15%, 0,5% ou 5%, e excipientes farmaceuticamente aceitáveis. Em algumas modalidades, a formulação para tratar eritema, telangiectasia, e lesões inflamatórias associadas com rosácea pode consistir essencialmente no teste 38 como a formulação de base com oximetazolina em uma concentração de cerca de  
30                  0,0075% a cerca de 5% por peso do creme, incluindo, por exemplo, 0,01%, 0,06%, 0,10%, 0,15%, 0,5% ou 5%, e excipientes farmaceuticamente aceitáveis.

Além disso, as modalidades estão direcionadas aos métodos de tratamento de eritema, vermelhidão ou telangiectasias associadas com rosácea compreendendo administrar um creme compreendendo oximetazolina em uma quantidade terapeuticamente eficaz. As modalidades estão direcionadas aos métodos de tratamento de pápulas, pústulas, e outras lesões inflamatórias associadas com rosácea compreendendo administrar um creme compreendendo oximetazolina em uma quantidade terapeuticamente eficaz. As modalidades estão direcionadas aos métodos de tratamento de eritema de pele compreendendo administrar um creme compreendendo oximetazolina em uma quantidade terapeuticamente eficaz. As modalidades estão direcionadas aos métodos de tratamento de púrpura compreendendo administrar um creme compreendendo oximetazolina em uma quantidade terapeuticamente eficaz. As modalidades estão direcionadas aos métodos de tratamento de queratose pilar, lúpus miliar disseminado facial ou similares compreendendo administrar um creme compreendendo oximetazolina em uma quantidade terapeuticamente eficaz. As modalidades estão direcionadas aos métodos de tratamento de vermelhidão ou eritema associadas com rosácea, eritemas de pele, telangiectasias, púrpura ou similares, e outras manifestações associadas com estes; outras condições inflamatórias da pele incluindo, porém não limitada à queratose pilar, lúpus miliar disseminado facial, eczema, dermatite, tal como dermatite de contato, dermatite atópica, dermatite seborreíca, dermatite numular, dermatite exfoliante generalizada, dermatite de estase, neurodermatite, líquen simples crônico, xerose e dermatite xerótica, disidrose e dermatite disidrótica, dermatite asteotótica ou outras condições caracterizadas por pele sensível ou uma perturbação da barreira epidérmica; distúrbios caracterizados por pele áspera, seca, rachada ou fiscosurada, distúrbios caracterizados por pele hiperceratótica tal como ceratodermas e ictiose e dermatoses ictiosiformes; distúrbios de folículos capilares e glândulas sebáceas, tais como acne, dermatite perioral, e pseudofoliculite da barba; distúrbios de glândulas sudoríparas, tal como miliária, incluindo, porém não limitada à miliária cristalina, miliária rubra, miliária profunda, miliária pustulosa; queimadura de sol, dano actínico crônico, poiquilodermia,

dermatite por radiação, púrpura actínica ("púrpura solar"); outras dermatoses inflamatórias, reações e condições da pele, incluindo, porém não limitadas à psoríase, erupções por fármaco, eritema multiforme, eritema nodoso, e granuloma anular; doenças e condições caracterizadas por hemorragia ou hematoma tal como petequias, equimose, púrpura e similares incluindo qualquer acúmulo de sangue na pele devido ao extravassamento vascular, independentemente do tamanho ou da causa, hemorragia ou hematoma devido a qualquer lesão de pele que pode incluir qualquer trauma incluindo trauma cirúrgico ou processual; infecção, dermatoses inflamatórias, ou inflamação devido à qualquer causa. Em outras modalidades, a formulação é cosmeticamente aceitável.

As modalidades da invenção são direcionadas aos métodos de tratamento de eritema ou vermelhidão associada com rosácea compreendendo administrar um creme compreendendo oximetazolina em uma quantidade de cerca de 0,0075% a cerca de 5% por peso do creme e excipientes farmaceuticamente aceitáveis. As modalidades estão direcionadas aos métodos de tratamento de lesões inflamatórias incluindo pápulas e pústulas associadas com rosácea compreendendo administrar um creme compreendendo oximetazolina em uma quantidade de cerca de 0,0075% a cerca de 5% por peso do creme e excipientes farmaceuticamente aceitáveis. As modalidades estão direcionadas aos métodos de tratamento de espessamento da pele (*phymas* (patologia fimatosa)) associadas com rosácea compreendendo administrar um creme compreendendo oximetazolina em uma quantidade de cerca de 0,0075% a cerca de 5% por peso do creme e excipientes farmaceuticamente aceitáveis. Algumas modalidades da invenção são direcionadas aos métodos de tratamento de eritema ou vermelhidão associada com telangiectasia compreendendo administrar um creme compreendendo oximetazolina em uma quantidade de cerca de 0,0075% a cerca de 5% por peso do creme e excipientes farmaceuticamente aceitáveis. Algumas modalidades da invenção são direcionadas aos métodos de tratamento de telangiectasia compreendendo administrar um creme compreendendo oximetazolina em uma quantidade de cerca de 0,0075% a cerca de 5% por peso do

creme e excipientes farmaceuticamente aceitáveis. Algumas modalidades da invenção são direcionadas aos métodos de tratamento de eritema ou vermelhidão associada com rosácea eritemato-telangiectásica compreendendo administrar um creme compreendendo oximetazolina em uma quantidade de cerca de 0,0075% a cerca de 5% por peso do creme. Algumas modalidades da invenção são direcionadas aos métodos de tratamento de rosácea eritemato-telangiectásica compreendendo administrar um creme compreendendo oximetazolina em uma quantidade de cerca de 0,0075% a cerca de 5% por peso do creme e excipientes farmaceuticamente aceitáveis. Algumas modalidades da invenção são direcionadas aos métodos de tratamento de eritema ou vermelhidão associada com rosácea papulopustular compreendendo administrar um creme compreendendo oximetazolina em uma quantidade de cerca de 0,0075% a cerca de 5% por peso do creme. Algumas modalidades da invenção são direcionadas aos métodos de tratamento de pápulas associadas com rosácea papulopustular compreendendo administrar um creme compreendendo oximetazolina em uma quantidade de cerca de 0,0075% a cerca de 5% por peso do creme. Algumas modalidades da invenção são direcionadas aos métodos de tratamento de rosácea papulopustular compreendendo administrar um creme compreendendo oximetazolina em uma quantidade de cerca de 0,0075% a cerca de 5% por peso do creme e excipientes farmaceuticamente aceitáveis. As modalidades da invenção são direcionadas aos métodos de tratamento de sintomas associados com rosácea compreendendo administrar um creme compreendendo oximetazolina em uma quantidade de cerca de 0,0075% a cerca de 5% por peso do creme e excipientes farmaceuticamente aceitáveis, em que os sintomas são selecionados do grupo que consiste em pápulas, pústulas, eritema (vermelhidão), espessamento da pele e telangiectasias. Algumas modalidades da invenção são direcionadas aos métodos de tratamento de púrpura compreendendo administrar um creme compreendendo oximetazolina em uma quantidade de cerca de 0,0075% a cerca de 5% por peso do creme e excipientes farmaceuticamente aceitáveis. As modalidades estão direcionadas aos métodos de tratamento de queratose pilar, lúpus miliar disseminado facial ou similares

compreendendo administrar um creme compreendendo oximetazolina em uma quantidade de cerca de 0,0075% a cerca de 5% por peso do creme e excipientes farmaceuticamente aceitáveis. As modalidades estão direcionadas aos métodos de tratamento de rosácea e sintomas associados com rosácea, incluindo, por exemplo, pápulas, pústulas, *phymas* (patologia fimoto-sa) (espessamento da pele), telangiectasias ou eritema associados com rosácea, outros eritemas de pele, telangiectasias, púrpura ou similares, e outras manifestações associadas com estes; outras condições inflamatórias da pele incluindo, porém não limitada à queratose pilar, lúpus miliar disseminado facial, eczema, dermatite, tal como dermatite de contato, dermatite atópica, dermatite seborréica, dermatite numular, dermatite exfoliante generalizada, dermatite de estase, neurodermatite, líquen simples crônico, xerose e dermatite xerótica, disidrose e dermatite disidrótica, dermatite asteotótica ou outras condições caracterizadas por pele sensível ou uma perturbação da barreira epidérmica; distúrbios caracterizados por pele áspera, seca, rachada ou fissurada, distúrbios caracterizados por pele hiperceratótica tal como ceratodermas e ictiose e dermatoses ictiosiformes; distúrbios de folículos capilares e glândulas sebáceas, tais como acne, dermatite perioral, e pseudofoliculite da barba; distúrbios de glândulas sudoríparas, tal como miliária, incluindo, porém não limitada à miliária cristalina, miliária rubra, miliária profunda, miliária pustulosa; queimadura de sol, dano actínico crônico, poiquilodermia, dermatite por radiação, púrpura actínica ("púrpura solar"); outras dermatoses inflamatórias, reações e condições da pele, incluindo, porém não limitadas à psoríase, erupções por fármaco, eritema multiforme, eritema nodoso, e granuloma anular; doenças e condições caracterizadas por hemorragia ou hematoma tal como petéquias, equimose, púrpura e similares incluindo qualquer acúmulo de sangue na pele devido ao extravassamento vascular, independentemente do tamanho ou da causa, hemorragia ou hematoma devido a qualquer lesão de pele que pode incluir qualquer trauma incluindo trauma cirúrgico ou processual; infecção, dermatoses inflamatórias, inflamação devido à qualquer causa compreendendo administrar um creme compreendendo oximetazolina em uma quantidade de cerca de 0,0075% a

cerca de 5% por peso do creme e excipientes farmaceuticamente aceitáveis. Em outras modalidades, a formulação é cosmeticamente aceitável.

As modalidades da invenção são direcionadas aos métodos de tratamento de eritema ou vermelhidão associada com rosácea compreendendo administrar um creme que consiste em oximetazolina em uma quantidade de cerca de 0,0075% a cerca de 5% por peso do creme e excipientes farmaceuticamente aceitáveis. As modalidades estão direcionadas aos métodos de tratamento de pápulas associadas com rosácea compreendendo administrar um creme que consiste em oximetazolina em uma quantidade de cerca de 0,0075% a cerca de 5% por peso do creme e excipientes farmaceuticamente aceitáveis. As modalidades da invenção são direcionadas aos métodos de tratamento de sintomas associados com rosácea compreendendo administrar um creme que consiste em oximetazolina em uma quantidade de cerca de 0,0075% a cerca de 5% por peso do creme e excipientes farmaceuticamente aceitáveis, em que os sintomas são selecionados do grupo que consiste em pápulas, pústulas, eritema (vermelhidão), espessamento da pele, e telangiectasias. Algumas modalidades da invenção são direcionadas aos métodos de tratamento de eritema ou vermelhidão associada com telangiectasia compreendendo administrar um creme que consiste em oximetazolina em uma quantidade de cerca de 0,0075% a cerca de 5% por peso do creme e excipientes farmaceuticamente aceitáveis. Algumas modalidades da invenção são direcionadas aos métodos de tratamento de telangiectasia compreendendo administrar um creme que consiste em oximetazolina em uma quantidade de cerca de 0,0075% a cerca de 5% por peso do creme e excipientes farmaceuticamente aceitáveis. Algumas modalidades da invenção são direcionadas aos métodos de tratamento de eritema ou vermelhidão associada com rosácea eritemato-telangiectásica compreendendo administrar um creme que consiste em oximetazolina em uma quantidade de cerca de 0,0075% a cerca de 5% por peso do creme e excipientes farmaceuticamente aceitáveis. Algumas modalidades da invenção são direcionadas aos métodos de tratamento de rosácea eritemato-telangiectásica compreendendo administrar um creme que consiste em oximetazolina em uma quantidade

de cerca de 0,0075% a cerca de 5% por peso do creme e excipientes farmacêuticamente aceitáveis. Algumas modalidades da invenção são direcionadas aos métodos de tratamento de eritema ou vermelhidão associada com rosácea papulopustular compreendendo administrar um creme que consiste

5 em oximetazolina em uma quantidade de cerca de 0,0075% a cerca de 5% por peso do creme. Algumas modalidades da invenção são direcionadas aos métodos de tratamento de pápulas ou pústulas associadas com rosácea papulopustular compreendendo administrar um creme que consiste em oximetazolina em uma quantidade de cerca de 0,0075% a cerca de 5% por peso

10 do creme. Algumas modalidades da invenção são direcionadas aos métodos de tratamento de rosácea papulopustular compreendendo administrar um creme que consiste em oximetazolina em uma quantidade de cerca de 0,0075% a cerca de 5% por peso e excipientes farmacêuticamente aceitáveis. Algumas modalidades da invenção são direcionadas aos métodos

15 de tratamento de púrpura compreendendo administrar um creme que consiste em oximetazolina em uma quantidade de cerca de 0,0075% a cerca de 5% por peso e excipientes farmacêuticamente aceitáveis. As modalidades estão direcionadas aos métodos de tratamento de rosácea e sintomas associados com rosácea, incluindo, por exemplo, pápulas, pústulas,

20 *phymas* (patologia fimatosa) (espessamento da pele), telangiectasias ou eritema associados com rosácea, outros eritemas de pele, telangiectasias, púrpura ou similares, e outras manifestações associadas com estes; outras condições inflamatórias da pele incluindo, porém não limitada à queratose pilar, lúpus miliar disseminado facial, eczema, dermatite, tal como dermatite

25 de contato, dermatite atópica, dermatite seborréica, dermatite numular, dermatite exfoliante generalizada, dermatite de estase, neurodermatite, líquen simples crônico, xerose e dermatite xerótica, disidrose e dermatite disidrótica, dermatite asteotótica ou outras condições caracterizadas por pele sensível ou uma perturbação da barreira epidérmica; distúrbios caracterizados por

30 pele áspera, seca, rachada ou fissurada, distúrbios caracterizados por pele hiperceratótica tal como ceratodermas e ictiose e dermatoses ictiosiformes; distúrbios de folículos capilares e glândulas sebáceas, tais como acne, der-

matite perioral, e pseudofoliculite da barba; distúrbios de glândulas sudoríparas, tal como miliária, incluindo, porém não limitada à miliária cristalina, miliária rubra, miliária profunda, miliária pustulosa; queimadura de sol, dano actínico crônico, poiquilodermia, dermatite por radiação, púrpura actínica ("púrpura solar"); outras dermatoses inflamatórias, reações e condições da pele, incluindo, porém não limitadas à psoríase, erupções por fármaco, eritema multiforme, eritema nodoso, e granuloma anular; doenças e condições caracterizadas por hemorragia ou hematoma tal como petéquias, equimose, púrpura e similares incluindo qualquer acúmulo de sangue na pele devido ao extravassamento vascular, independentemente do tamanho ou da causa, hemorragia ou hematoma devido a qualquer lesão de pele que pode incluir qualquer trauma incluindo trauma cirúrgico ou processual; infecção, dermatoses inflamatórias, inflamação devido à qualquer causa compreendendo administrar um creme que consiste em oximetazolina em uma quantidade de cerca de 0,0075% a cerca de 5% por peso do creme e excipientes farmaceuticamente aceitáveis. Em outras modalidades, a formulação é cosmeticamente aceitável.

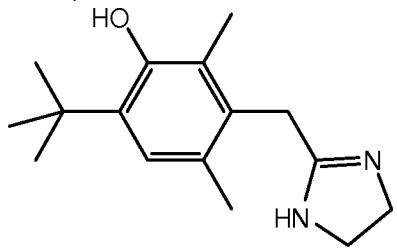
As modalidades da invenção são direcionadas aos métodos de tratamento de eritema ou vermelhidão associada com rosácea compreendendo administrar um creme que consiste essencialmente em oximetazolina em uma quantidade de cerca de 0,0075% a cerca de 5% por peso do creme e excipientes farmaceuticamente aceitáveis. As modalidades estão direcionadas aos métodos de tratamento de pápulas associadas com rosácea compreendendo administrar um creme que consiste essencialmente em oximetazolina em uma quantidade de cerca de 0,0075% a cerca de 5% por peso do creme e excipientes farmaceuticamente aceitáveis. As modalidades da invenção são direcionadas aos métodos de tratamento de sintomas associados com rosácea compreendendo administrar um creme que consiste essencialmente em oximetazolina em uma quantidade de cerca de 0,0075% a cerca de 5% por peso do creme e excipientes farmaceuticamente aceitáveis, em que os sintomas são selecionados do grupo que consiste em pápulas, pústulas, eritema (vermelhidão), espessamento da pele, e telangiectasias.

as. Algumas modalidades da invenção são direcionadas aos métodos de tratamento de eritema ou vermelhidão associada com telangiectasia compreendendo administrar um creme que consiste essencialmente em oximetazolina em uma quantidade de cerca de 0,0075% a cerca de 5% por peso do creme e excipientes farmaceuticamente aceitáveis. Algumas modalidades da invenção são direcionadas aos métodos de tratamento de telangiectasia compreendendo administrar um creme que consiste essencialmente em oximetazolina em uma quantidade de cerca de 0,0075% a cerca de 5% por peso do creme e excipientes farmaceuticamente aceitáveis. Algumas modalidades da invenção são direcionadas aos métodos de tratamento de eritema ou vermelhidão associada com rosácea eritemato-telangiectásica compreendendo administrar um creme que consiste essencialmente em oximetazolina em uma quantidade de cerca de 0,0075% a cerca de 5% por peso do creme e excipientes farmaceuticamente aceitáveis. Algumas modalidades da invenção são direcionadas aos métodos de tratamento de rosácea eritemato-telangiectásica compreendendo administrar um creme que consiste essencialmente em oximetazolina em uma quantidade de cerca de 0,0075% a cerca de 5% por peso do creme e excipientes farmaceuticamente aceitáveis. Algumas modalidades da invenção são direcionadas aos métodos de tratamento de eritema ou vermelhidão associada com rosácea papulopustular compreendendo administrar um creme que consiste essencialmente em oximetazolina em uma quantidade de cerca de 0,0075% a cerca de 5% por peso do creme. Algumas modalidades da invenção são direcionadas aos métodos de tratamento de pápulas ou pústulas associadas com rosácea papulopustular compreendendo administrar um creme que consiste essencialmente em oximetazolina em uma quantidade de cerca de 0,0075% a cerca de 5% por peso do creme. Algumas modalidades da invenção são direcionadas aos métodos de tratamento de rosácea papulopustular compreendendo administrar um creme que consiste essencialmente em oximetazolina em uma quantidade de cerca de 0,0075% a cerca de 5% por peso do creme e excipientes farmaceuticamente aceitáveis. Algumas modalidades da invenção são direcionadas aos métodos de tratamento de púrpura compreendendo

do administrar um creme que consiste essencialmente em oximetazolina em uma quantidade de cerca de 0,0075% a cerca de 5% por peso do creme e excipientes farmaceuticamente aceitáveis. As modalidades estão direcionadas aos métodos de tratamento de queratose pilar, lúpus miliar disseminado 5 facial ou similares compreendendo administrar um creme que consiste essencialmente em oximetazolina em uma quantidade de cerca de 0,0075% a cerca de 5% por peso do creme e excipientes farmaceuticamente aceitáveis. As modalidades estão direcionadas aos métodos de tratamento de rosácea e sintomas associados com rosácea, incluindo, por exemplo, pápulas, pústulas, 10 *phymas* (patologia fimatosa) (espessamento da pele), telangiectasias ou eritema associados com rosácea, outros eritemas de pele, telangiectasias, púrpura ou similares, e outras manifestações associadas com estes; outras condições inflamatórias da pele incluindo, porém não limitada à queratose pilar, lúpus miliar disseminado facial, eczema, dermatite, tal como dermatite 15 de contato, dermatite atópica, dermatite seborréica, dermatite numular, dermatite exfoliante generalizada, dermatite de estase, neurodermatite, líquen simples crônico, xerose e dermatite xerótica, disidrose e dermatite disidrótica, dermatite asteotótica ou outras condições caracterizadas por pele sensível ou uma perturbação da barreira epidérmica; distúrbios caracterizados por 20 pele áspera, seca, rachada ou fissurada, distúrbios caracterizados por pele hiperceratótica tal como ceratodermas e ictiose e dermatoses ictiosiformes; distúrbios de folículos capilares e glândulas sebáceas, tais como acne, dermatite perioral, e pseudofoliculite da barba; distúrbios de glândulas sudoríparas, tal como miliária, incluindo, porém não limitada à miliária cristalina, miliária 25 rubra, miliária profunda, miliária pustulosa; queimadura de sol, dano actínico crônico, poiquilodermia, dermatite por radiação, púrpura actínica ("púrpura solar"); outras dermatoses inflamatórias, reações e condições da pele, incluindo, porém não limitadas à psoríase, erupções por fármaco, eritema multiforme, eritema nodoso, e granuloma anular; doenças e condições 30 caracterizadas por hemorragia ou hematoma tal como petéquias, equimose, púrpura e similares incluindo qualquer acúmulo de sangue na pele devido ao extravassamento vascular, independentemente do tamanho ou da causa,

hemorragia ou hematoma devido a qualquer lesão de pele que pode incluir qualquer trauma incluindo trauma cirúrgico ou processual; infecção, dermatoses inflamatórias, inflamação devido à qualquer causa compreendendo administrar um creme que consiste essencialmente em oximetazolina em 5 uma quantidade de cerca de 0,0075% a cerca de 5% por peso do creme e excipientes farmaceuticamente aceitáveis. Em outras modalidades, a formulação é cosmeticamente aceitável.

A oximetazolina é o nome comum para 3-(4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-2-ilmetil)- 2,4-dimetil-6-terc-butil-fenol, que tem a estrutura química:



10

Como descrito aqui, a oximetazolina inclui tanto base livre de oximetazolina quanto um sal de adição de ácido de oximetazolina. Por exemplo, em algumas modalidades, a oximetazolina usada na preparação da composição farmacêutica pode incluir um sal farmacêutico, tal como ácido hidroclórico, ácido hidrobrômico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido carbônico, ácido fosfórico, e similares, ou um ácido orgânico tais como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiônico, ácido glicólico, ácido glucônico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málica, ácido maleico, ácido maloenoico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido 20 aspártico, ácido ascórbico, ácido glutâmico, ácido antranílico, ácido benzoíco, ácido cinâmico, ácido mandélico, ácido embônico, ácido fenilacético, ácido metanossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido p-toluenossulfônico, ácido salicílico, e similares. Em certas modalidades, o sal farmacêutico pode ser ácido hidroclórico.

25

Um "creme", como descrito aqui, refere-se a uma emulsão semissólida, isto é, um sistema disperso tendo pelo menos duas fases imiscíveis onde uma fase é dispersa em outra, com gotículas variando em diâmetro de cerca de 0,1 µm a cerca de 100 µm que é capaz de penetrar a camada de estrato córneo de pele. Os cremes de várias modalidades podem ter

uma viscosidade de cerca de 2,500 centipoises (cP) a cerca de 150,000 cP a cerca de 25° C. Em algumas modalidades, os cremes descritos aqui podem exibir um ponto de fusão maior do que cerca de 25° C, maior do que cerca de 30° C, maior do que cerca de 35° C, maior do que cerca de 40° C, de cerca de 25° C a cerca de 80° C, de cerca de 25° C a cerca de 60° C, de cerca de 30° C a cerca de 80° C, de cerca de 30° C a cerca de 60° C, de cerca de 35° C a cerca de 80° C, de cerca de 35° C a cerca de 60° C, de cerca de 35° C a cerca de 50° C, de cerca de 35° C a cerca de 40° C, de cerca de 40° C a cerca de 80° C, ou de cerca de 40° C a cerca de 60° C.

Nas modalidades, um creme compreendendo oximetazolina, como o ingrediente farmacêutico ativo (API), e excipientes farmaceuticamente aceitáveis são fornecidos. Em algumas modalidades, o creme pode compreender de cerca de 0,0075% a cerca de 5%, de cerca de 0,0075% a cerca de 2,5%, de cerca de 0,0075% a cerca de 2%, de cerca de 0,0075% a cerca de 1%, de cerca de 0,0075% a cerca de 0,5%, de cerca de 0,0075% a cerca de 0,25%, de cerca de 0,0075% a cerca de 0,15%, de cerca de 0,0075% a cerca de 0,1%, de cerca de 0,0075% a cerca de 0,025%, de cerca de 0,0075% a cerca de 0,075%, de cerca de 0,0075% a cerca de 0,06%, de cerca de 0,0075% a cerca de 0,05%, de cerca de 0,01% a cerca de 5%, de cerca de 0,01% a cerca de 2,5%, de cerca de 0,01% a cerca de 2%, de cerca de 0,01% a cerca de 1%, de cerca de 0,01% a cerca de 0,5%, de cerca de 0,01% a cerca de 0,25%, de cerca de 0,01% a cerca de 0,15%, de cerca de 0,01% a cerca de 0,1%, de cerca de 0,01% a cerca de 0,025%, de cerca de 0,05% a cerca de 5%, de cerca de 0,05% a cerca de 2,5%, de cerca de 0,05% a cerca de 2%, de cerca de 0,05% a cerca de 1%, de cerca de 0,05% a cerca de 0,5%, de cerca de 0,05% a cerca de 0,25%, de cerca de 0,05% a cerca de 0,15%, de cerca de 0,05% a cerca de 0,1%, de cerca de 0,05% a cerca de 0,075% de cerca de 0,1% a cerca de 5%, de cerca de 0,1% a cerca de 2,5%, de cerca de 0,1% a cerca de 2%, de cerca de 0,1% a cerca de 1%, de cerca de 0,1% a cerca de 0,5%, de cerca de 0,1% a cerca de 0,25%, de cerca de 0,1% a cerca de 0,15%, de cerca de 0,15% a cerca de 5%, de cerca de 0,15% a cerca de 2,5%, de cerca de 0,15% a cerca de 2%, de cerca

de 0,15% a cerca de 1%, de cerca de 0,15% a cerca de 0,5%, de cerca de 0,15% a cerca de 0,25% por peso de oximetazolina e excipientes farmaceuticamente aceitáveis. Em algumas modalidades, o creme pode compreender cerca de 0,0075%, cerca de 0,01%, cerca de 0,025%, cerca de 0,05%, cerca 5 de 0,06%, cerca de 0,075%, cerca de 0,1%, cerca de 0,15%, cerca de 0,2%, cerca de 0,25%, cerca de 0,3%, cerca de 0,35%, cerca de 0,4%, cerca de 0,45%, cerca de 0,5%, cerca de 0,75%, cerca de 1%, cerca de 2%, cerca de 2,5% ou cerca de 5% por peso de oximetazolina e excipientes farmaceuticamente aceitáveis. Em algumas modalidades, o creme pode compreender 10 menos do que cerca de 5% por peso de oximetazolina e excipientes farmaceuticamente aceitáveis. Em algumas modalidades, o creme pode compreender menos do que cerca de 2,5% por peso de oximetazolina e excipientes farmaceuticamente aceitáveis. Em algumas modalidades, o creme pode compreender menos do que cerca de 2% por peso de oximetazolina e excipientes 15 farmaceuticamente aceitáveis. Em algumas modalidades, o creme pode compreender menos do que cerca de 1% por peso de oximetazolina e excipientes farmaceuticamente aceitáveis. Em certas modalidades, um creme compreendendo oximetazolina, um vasoconstritor e excipientes farmaceuticamente aceitáveis são fornecidos. Em certas modalidades, um creme 20 compreendendo oximetazolina, um agonista alga-adrenérgico e excipientes farmaceuticamente aceitáveis são fornecidos. Em certas modalidades, um creme compreendendo oximetazolina, um agonista alfa-adrenérgico de imidazolina e excipientes farmaceuticamente aceitáveis são fornecidos. Em certas modalidades, um creme compreendendo oximetazolina, um agonista alfa-adrenérgico de não imidazolina e excipientes farmaceuticamente aceitáveis são fornecidos. Em certas modalidades, um creme 25 compreendendo oximetazolina, um agonista alfa-1 adrenérgico e excipientes farmaceuticamente aceitáveis são fornecidos. Em certas modalidades, um creme compreendendo oximetazolina, um agonista alfa-2 adrenérgico e excipientes farmaceuticamente aceitáveis são fornecidos. Em certas modalidades, um creme compreendendo oximetazolina, um agonista alfa-adrenérgico seletivo 30 e excipientes farmaceuticamente aceitáveis são fornecidos. Em certas modalidades, um creme compreendendo oximetazolina, um agonista alfa-adrenérgico seletivo e excipientes farmaceuticamente aceitáveis são fornecidos. Em certas modalidades,

dalidades, um creme compreendendo oximetazolina, um agonista alfa-adrenérgico não seletivo e excipientes farmaceuticamente aceitáveis são fornecidos. Em certas modalidades, um creme compreendendo oximetazolina, um agonista alfa-1 adrenérgico seletivo e excipientes farmaceuticamente aceitáveis são fornecidos. Em certas modalidades, um creme compreendendo oximetazolina, um agonista alfa-2 adrenérgico seletivo e excipientes farmaceuticamente aceitáveis são fornecidos. Em certas modalidades, um creme compreendendo oximetazolina, um agonista alfa-1 adrenérgico não seletivo e excipientes farmaceuticamente aceitáveis são fornecidos. Em certas modalidades, um creme compreendendo oximetazolina, um agonista alfa-2 adrenérgico não seletivo e excipientes farmaceuticamente aceitáveis são fornecidos.

Nas modalidades da presente invenção um creme que consiste essencialmente em oximetazolina e excipientes farmaceuticamente aceitáveis são fornecidos. Em algumas modalidades, o creme pode consistir essencialmente em cerca de 0,0075% a cerca de 5%, de cerca de 0,0075% a cerca de 2,5%, de cerca de 0,0075% a cerca de 2%, de cerca de 0,0075% a cerca de 1%, de cerca de 0,0075% a cerca de 0,5%, de cerca de 0,0075% a cerca de 0,25%, de cerca de 0,0075% a cerca de 0,15%, de cerca de 0,0075% a cerca de 0,1%, de cerca de 0,0075% a cerca de 0,025%, de cerca de 0,0075% a cerca de 0,075%, de cerca de 0,0075% a cerca de 0,06%, de cerca de 0,0075% a cerca de 0,05%, de cerca de 0,01% a cerca de 5%, de cerca de 0,01% a cerca de 2,5%, de cerca de 0,01% a cerca de 2%, de cerca de 0,01% a cerca de 1%, de cerca de 0,01% a cerca de 0,5%, de cerca de 0,01% a cerca de 0,25%, de cerca de 0,01% a cerca de 0,15%, de cerca de 0,01% a cerca de 0,1%, de cerca de 0,01% a cerca de 0,025%, de cerca de 0,05% a cerca de 5%, de cerca de 0,05% a cerca de 2,5%, de cerca de 0,05% a cerca de 2%, de cerca de 0,05% a cerca de 1%, de cerca de 0,05% a cerca de 0,5%, de cerca de 0,05% a cerca de 0,05% a cerca de 0,25%, de cerca de 0,05% a cerca de 0,15%, de cerca de 0,05% a cerca de 0,05% a cerca de 0,1%, de cerca de 0,05% a cerca de 0,075% de cerca de 0,1% a cerca de 5%, de cerca de 0,1% a cerca de 2,5%, de cerca de 0,1% a cerca de 2%, de cerca de 0,1% a

cerca de 1%, de cerca de 0,1% a cerca de 0,5%, de cerca de 0,1% a cerca de 0,25%, de cerca de 0,1% a cerca de 0,15%, de cerca de 0,15% a cerca de 5%, de cerca de 0,15% a cerca de 2,5%, de cerca de 0,15% a cerca de 2%, de cerca de 0,15% a cerca de 1%, de cerca de 0,15% a cerca de 0,5%,  
5 de cerca de 0,15% a cerca de 0,25% por peso de oximetazolina e excipientes farmaceuticamente aceitáveis. Em algumas modalidades, o creme pode consistir essencialmente em cerca de 0,0075%, cerca de 0,01%, cerca de 0,025%, cerca de 0,05%, cerca de 0,06%, cerca de 0,075%, cerca de 0,1%, cerca de 0,15%, cerca de 0,2%, cerca de 0,25%, cerca de 0,3%, cerca de 10 0,35%, cerca de 0,4%, cerca de 0,45%, cerca de 0,5%, cerca de 0,75%, cerca de 1%, cerca de 2%, cerca de 2,5% ou cerca de 5% por peso de oximetazolina e excipientes farmaceuticamente aceitáveis. Em algumas modalidades, o creme pode consistir essencialmente em menos do que cerca de 5% por peso de oximetazolina e excipientes farmaceuticamente aceitáveis. Em 15 algumas modalidades, o creme pode consistir essencialmente em menos do que cerca de 2,5% por peso de oximetazolina e excipientes farmaceuticamente aceitáveis. Em algumas modalidades, o creme pode consistir essencialmente em menos do que cerca de 2% por peso de oximetazolina e excipientes farmaceuticamente aceitáveis. Em algumas modalidades, o creme 20 pode consistir essencialmente em menos do que cerca de 1% por peso de oximetazolina e excipientes farmaceuticamente aceitáveis. Em certas modalidades, um creme que consiste essencialmente em oximetazolina, um vasoconstritor e excipientes farmaceuticamente aceitáveis são fornecidos. Em certas modalidades, um creme que consiste essencialmente em oximetazolina, 25 um agonista alga-adrenérgico e excipientes farmaceuticamente aceitáveis são fornecidos. Em certas modalidades, um creme que consiste essencialmente em oximetazolina, um agonista alfa-adrenérgico de imidazolina e excipientes farmaceuticamente aceitáveis são fornecidos. Em certas modalidades, um creme que consiste essencialmente em oximetazolina, um agonista alfa-adrenérgico de não imidazolina e excipientes farmaceuticamente 30 aceitáveis são fornecidos. Em certas modalidades, um creme que consiste essencialmente em oximetazolina, um agonista alfa-1 adrenérgico e excipi-

entes farmaceuticamente aceitáveis são fornecidos. Em certas modalidades, um creme que consiste essencialmente em oximetazolina, um agonista alfa-2 adrenérgico e excipientes farmaceuticamente aceitáveis são fornecidos. Em certas modalidades, um creme que consiste essencialmente em oximetazolina, um agonista alfa-adrenérgico seletivo e excipientes farmaceuticamente aceitáveis são fornecidos. Em certas modalidades, um creme que consiste essencialmente em oximetazolina, um agonista alfa-adrenérgico não seletivo e excipientes farmaceuticamente aceitáveis são fornecidos. Em certas modalidades, um creme que consiste essencialmente em oximetazolina, um agonista alfa-1 adrenérgico seletivo e excipientes farmaceuticamente aceitáveis são fornecidos. Em certas modalidades, um creme que consiste essencialmente em oximetazolina, um agonista alfa-2 adrenérgico seletivo e excipientes farmaceuticamente aceitáveis são fornecidos. Em certas modalidades, um creme que consiste essencialmente em oximetazolina, um agonista alfa-1 adrenérgico não seletivo e excipientes farmaceuticamente aceitáveis são fornecidos. Em certas modalidades, um creme que consiste essencialmente em oximetazolina, um agonista alfa-2 adrenérgico não seletivo e excipientes farmaceuticamente aceitáveis são fornecidos.

de 5%, de cerca de 0,05% a cerca de 2,5%, de cerca de 0,05% a cerca de 2%, de cerca de 0,05% a cerca de 1%, de cerca de 0,05% a cerca de 0,5%, de cerca de 0,05% a cerca de 0,25%, de cerca de 0,05% a cerca de 0,15%, de cerca de 0,05% a cerca de 0,1%, de cerca de 0,05% a cerca de 0,075%  
5 de cerca de 0,1% a cerca de 5%, de cerca de 0,1% a cerca de 2,5%, de cerca de 0,1% a cerca de 2%, de cerca de 0,1% a cerca de 1%, de cerca de 0,1% a cerca de 0,5%, de cerca de 0,1% a cerca de 0,25%, de cerca de 0,1% a cerca de 0,15%, de cerca de 0,15% a cerca de 5%, de cerca de 0,15% a cerca de 2,5%, de cerca de 0,15% a cerca de 2%, de cerca de 10 0,15% a cerca de 1%, de cerca de 0,15% a cerca de 0,5%, de cerca de 0,15% a cerca de 0,25% por peso de oximetazolina e excipientes farmaceuticamente aceitáveis. Em algumas modalidades, o creme pode consistir em cerca de 0,0075%, cerca de 0,01%, cerca de 0,025%, cerca de 0,05%, cerca de 0,06%, cerca de 0,075%, cerca de 0,1%, cerca de 0,15%, cerca de 0,2%,  
15 cerca de 0,25%, cerca de 0,3%, cerca de 0,35%, cerca de 0,4%, cerca de 0,45%, cerca de 0,5%, cerca de 0,75%, cerca de 1%, cerca de 2%, cerca de 2,5% ou cerca de 5% por peso de oximetazolina e excipientes farmaceuticamente aceitáveis. Em algumas modalidades, o creme pode consistir em menos do que cerca de 5% por peso de oximetazolina e excipientes farmaceuticamente aceitáveis. Em algumas modalidades, o creme pode consistir em menos do que cerca de 2,5% por peso de oximetazolina e excipientes farmaceuticamente aceitáveis. Em algumas modalidades, o creme pode consistir em menos do que cerca de 2% por peso de oximetazolina e excipientes farmaceuticamente aceitáveis. Em algumas modalidades, o creme po-  
20 ceiticamente aceitáveis. Em algumas modalidades, o creme pode consistir em menos do que cerca de 1% por peso de oximetazolina e excipientes farmaceuticamente aceitáveis. Em certas modalidades, um creme que consiste em oximetazolina, um vasoconstritor e excipientes farmaceuticamente aceitáveis são fornecidos. Em certas modalidades, um creme que consiste em oximetazolina, um adrenomimético e excipientes farmaceutica-  
25 mente aceitáveis são fornecidos. Em certas modalidades, um creme que consiste em oximetazolina, um agonista alga-adrenérgico e excipientes far-  
30 maceuticamente aceitáveis são fornecidos. Em certas modalidades, um

creme que consiste em oximetazolina, um agonista alfa-adrenérgico de imidazolina e excipientes farmaceuticamente aceitáveis são fornecidos. Em certas modalidades, um creme que consiste em oximetazolina, um agonista alfa-adrenérgico de não imidazolina e excipientes farmaceuticamente aceitáveis são fornecidos. Em certas modalidades, um creme que consiste em oximetazolina, um agonista alfa-1 adrenérgico e excipientes farmaceuticamente aceitáveis são fornecidos. Em certas modalidades, um creme que consiste em oximetazolina, um agonista alfa-2 adrenérgico e excipientes farmaceuticamente aceitáveis são fornecidos. Em certas modalidades, um creme que consiste em oximetazolina, um agonista alfa-adrenérgico seletivo e excipientes farmaceuticamente aceitáveis são fornecidos. Em certas modalidades, um creme que consiste em oximetazolina, um agonista alfa-adrenérgico não seletivo e excipientes farmaceuticamente aceitáveis são fornecidos. Em certas modalidades, um creme que consiste em oximetazolina, um agonista alfa-1 adrenérgico seletivo e excipientes farmaceuticamente aceitáveis são fornecidos. Em certas modalidades, um creme que consiste em oximetazolina, um agonista alfa-2 adrenérgico seletivo e excipientes farmaceuticamente aceitáveis são fornecidos. Em certas modalidades, um creme que consiste em oximetazolina, um agonista alfa-1 adrenérgico não seletivo e excipientes farmaceuticamente aceitáveis são fornecidos. Em certas modalidades, um creme que consiste em oximetazolina, um agonista alfa-2 adrenérgico não seletivo e excipientes farmaceuticamente aceitáveis são fornecidos.

Em uma modalidade, o creme pode compreender uma formulação tendo um sistema de tampão. Em uma modalidade, o creme pode compreender um agente de tamponamento. Em algumas modalidades, o agente de tamponamento pode ser selecionado de um grupo que consiste em ácido cítrico, citrato de sódio, lactato de sódio, hidróxido de amônio, acetato de trizma, borato de sódio, ácido acético, acetato de sódio, ácido fosfórico, acetato de sódio, citrato de sódio desidratado e similares.

Em uma modalidade da presente invenção, o creme pode compreender a formulação de qualquer um dos testes 22, 24, 25, ou 35 a 51

como descrito aqui. Em uma modalidade da presente invenção, o creme consiste essencialmente na formulação de qualquer um dos testes 22, 24, 25, ou 35 a 51 como descrito aqui. Em uma modalidade da presente invenção, o creme consiste na formulação de qualquer um dos testes 22, 24, 25, 5 ou 35 a 51 como descrito aqui. Em uma modalidade da presente invenção, o creme pode compreender a formulação de teste 38 como a formulação base com oximetazolina e um excipiente farmaceuticamente aceitável como descrito aqui. Em uma modalidade da presente invenção, o creme consiste essencialmente na formulação de teste 38 como a formulação base com oximetazolina e um excipiente farmaceuticamente aceitável como descrito aqui. 10 Em uma modalidade da presente invenção, o creme consiste na formulação de teste 38 como a formulação base com oximetazolina e um excipiente farmaceuticamente aceitável como descrito aqui. Em tais modalidades, oximetazolina pode estar presente em uma concentração de cerca de 0,0075% 15 a cerca de 5% por peso do creme.

Em algumas modalidades, o creme de oximetazolina pode incluir um agente de emulsificação, ou emulsificante. O emulsificante pode ser fornecido para ajustar as propriedades do creme, tais como densidade, viscosidade, o ponto de fusão, e/ou tamanho de gotícula; e em algumas modalidades, 20 o emulsificante pode aumentar a estabilidade do creme. Várias emulsões adequadas para as modalidades descritas aqui e métodos para a preparação de tais emulsões são bem conhecidas na técnica e são descritas em, por exemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pa., Estados Unidos da América, que é pelo presente incorporado por referência em sua totalidade. Em algumas modalidades, o creme 25 pode incluir um emulsificante em uma quantidade de cerca de 1% a cerca de 30%, de cerca de 1% a cerca de 25%, de cerca de 1% a cerca de 20%, ou de cerca de 4% a cerca de 12% de emulsificante. Em algumas modalidades, o creme pode incluir emulsificante em uma quantidade maior do que 8%. Em 30 algumas modalidades, o creme pode incluir de cerca de 8% a cerca de 30% de emulsificante. Em algumas modalidades, o creme pode incluir de cerca de 8% a cerca de 25% de emulsificante. Em outras modalidades, o creme

pode incluir de cerca de 8% a cerca de 20% de emulsificante. Ainda em outras modalidades, o creme pode incluir de cerca de 8% a cerca de 10% de emulsificante. Se mais do que um emulsificante for usado, o creme poderá incluir de cerca de 1% a cerca de 30% de cada emulsificante, de cerca de 5 2% a cerca de 30% de cada emulsificante ou de cerca de 2% a cerca de 25% de cada emulsificante.

Os cremes de várias modalidades podem incluir quaisquer emulsificantes ou combinação de emulsificantes. Por exemplo, em algumas modalidades, o creme pode ser uma emulsão óleo-em-água ou água-em-óleo comum incluindo oximetazolina e água ou um ou mais óleos comuns 10 tais como, por exemplo, óleos de semente de algodão, amendoim, amilho, germe, milho, oliva, rícino, soja, minerais, e gergelim. Em outras modalidades, o creme pode incluir um ou mais emulsificantes, tais como, por exemplo, sesquioleatos tais como sesquioleato de sorbitano ou poligliceril-2- 15 sesquioleato, ésteres etoxilados de derivados de óleos naturais tal como o éster polietoxilado de óleo de rícino hidrogenado, silicone emulsificantes tal como polióis de silicone, emulsificantes aniónicos, sabões de ácido graxo tais como estearato de potássio e sulfato de ácido graxo como sulfato de cetoestearila de sódio, álcoois graxos etoxilados, ésteres de sorbitano, ésteres 20 de sorbitano etoxilados, ésteres de ácido graxos etoxilados tais como estearatos etoxilados, mono, di-, e triglicerídeos etoxilados, ceras autoemulsificantes não iônicas, ácido graxos etoxilados, ésteres metilglicose tal como diastearato de poliglicerol-3 metil glicose, e misturas dos mesmos. Em modalidades particulares, o emulsificante pode ser um ácido graxo etoxilado tal 25 como, por exemplo, a mistura de PEG-6/PEG-32/estearato de glicol comercializado sob a marca registrada TEOFSE<sup>TM</sup> 63 por Gattefosse. Como descrito aqui, TEOFSE<sup>TM</sup> 63 é considerado um emulsificante e, em certas modalidades descritas aqui, deve ser considerado uma mistura de um ou mais estearatos de polietileno glicol (PEG) e um ou mais estearatos de glicol. Em 30 algumas modalidades, o emulsificante pode compreender um estearato de polietileno glicol (PEG), um estearato de glicol ou uma mistura dos mesmos. Em algumas modalidades, o creme pode incluir de cerca de 1% a cerca de

30% TEOFSE™ 63. Em algumas modalidades, o creme pode incluir de cerca de 1% a cerca de 20% de TEOFSE™ 63. Em outras modalidades, o creme pode incluir de cerca de 1% a menos do que cerca de 20% de TEOFSE™ 63. Em modalidades, o creme pode incluir de cerca de 4% a cerca de 5% TEOFSE™ 63. Em algumas modalidades, o creme pode incluir mais do que cerca de 8% de TEOFSE™ 63. Em outras modalidades, o creme pode incluir de cerca de 8% a cerca de 10% de TEOFSE™. Ainda em outras modalidades, o creme pode incluir de cerca de 8% a menos do que cerca de 10% TEOFSE™ 63. Em algumas modalidades, o creme pode compreender 10% TEOFSE™ 63 em uma quantidade de cerca de 1% a cerca de 20%. Em várias modalidades, o creme pode compreender TEOFSE™ 63 em uma quantidade de cerca de 3% a cerca de 15%, de cerca de 5% a cerca de 10%, de cerca de 7% a cerca de 10%, cerca de 9% ou cerca de 8%. Em certas modalidades, TEOFSE™ 63 é compreendido de estearato de PEG-6, estearato 15 de glicol, e estearato de PEG-32, Em modalidades, o creme compreende estearato de PEG-6, estearato de glicol, e estearato de PEG-32 adicionados como TEOFSE™ 63 em uma quantidade de cerca de 1% a cerca de 20%, de cerca de 3% a cerca de 15%, de cerca de 5% a cerca de 10%, de cerca de 7% a cerca de 10%, cerca de 9% ou cerca de 8%. Em algumas modalidades, o creme compreende estearato de PEG-6, estearato de glicol e estearato de PEG-32, Em modalidades, o creme pode compreender estearato de PEG-6, estearato de glicol e estearato de PEG-32 em uma relação de cerca de 63:18.5:18.5, cerca de 75:12,5:12,5, cerca de 50:25:25, cerca de 20 75:15:10 ou faixas de tais relações. Em modalidades, o creme pode compreender estearato de PEG-6, estearato de glicol e estearato de PEG-32 em uma quantidade combinada de cerca de 1% a cerca de 30%, de cerca de 1% a cerca de 20%, de cerca de 3% a cerca de 15%, de cerca de 5% a cerca de 10%, de cerca de 7% a cerca de 10%, cerca de 9% ou cerca de 8%. Em modalidades, o creme pode compreender estearato de PEG-6 em uma 25 quantidade de cerca de 1% a cerca de 20% por peso, de cerca de 1% a cerca de 10% por peso, de cerca de 4% a cerca de 10% por peso ou de cerca de 4% a cerca de 6% por peso. Em algumas modalidades, o creme pode 30

compreender estearato de glicol em uma quantidade de cerca de 0,1% a cerca de 10%, de cerca de 0,1% a cerca de 8%, de cerca de 0,5% a cerca de 5%, de cerca de 0,5% a cerca de 3%, de cerca de 0,5% a cerca de 2%, ou de cerca de 0,8% a cerca de 2%. Em algumas modalidades, o creme pode compreender estearato de PEG-32 em uma quantidade de cerca de 0,1% a cerca de 10%, de cerca de 0,1% a cerca de 8%, de cerca de 0,5% a cerca de 5%, de cerca de 0,5% a cerca de 3%, de cerca de 0,5% a cerca de 2%, ou de cerca de 0,8% a cerca de 2%. Em algumas modalidades, o creme pode compreender PEG-6 e pode estar presente em uma quantidade de cerca de 5% em peso/peso; estearato de glicol pode estar presente em uma quantidade de cerca de 1,5% em peso/peso, estearato de PEG-32 pode estar presente em uma quantidade de cerca de 1,5% em peso/peso.

Em algumas modalidades, o equilíbrio hidrofílico-lipofílico ("HLB") da fase de óleo (ou fase interna) do creme pode ser muito intimamente comparado com os valores de HLB da mistura de emulsificantes no creme. Por exemplo, os ingredientes na fase de óleo podem incluir valores de HLB de:

Ingrediente	Valor de HLB*
Triglicerídeos de cadeia média	10,0
Adipato de di-isopropila	9,0
Álcool oleílico	14,0
lanolina	12,0

\*Os valores de HLB são aproximados e podem variar em cerca de  $\pm 1$  unidade.

Além disso, como exemplo, a mistura de emulsificantes pode incluir valores de HLB:

Ingrediente	Valor de HLB*
TEFOSE™ 63	9,0 a 10,0
Álcool cetostearílico	15,5
Macrogol (6) cetostearil éter	10,0 a 12,0
Macrogol (25) cetostearil éter	15,0 a 17,0

\*Os valores de HLB são aproximados e podem variar em cerca de  $\pm 1$  unidade.

Em algumas modalidades, o creme pode compreender um emulsificante tendo um equilíbrio hidrofílico-lipofílico de cerca de 9,0 a cerca de 17,0. Em algumas modalidades, o equilíbrio hidrofílico-lipofílico é determinado por método de Griffin. Por exemplo, no Teste 38, os valores de HLB para a fase de óleo e a mistura de emulsificante são como segue:

Fase de óleo			
Componente	HLB desejado	Por cento na Fórmula	Contribuição
Triglicerídeos de cadeia média	10,0	7,0	0,70
Adipato de di-isopropila	9,0	7,0	0,63
Álcool oleico	14,0	7,0	0,98
Lanolina	12,0	2,0	0,24
		Soma da fase de óleo	2,55
Mistura de emulsificante			
Componente	Valor de HLB*	Por cento na fórmula	Contribuição
Tefose 63	9 a 10	8,0	0,76
Álcool cetostearílico	15,5	8,0	1,24
Macrogol (6) cetostearil éter	10 a 12	2,0	0,22
Macrogol (25) cetostearil éter	15 a 17	2,0	0,32
		Soma de mistura de emulsificante	2,54

\*Quanto às faixas de HLB, o valor médio foi usado para executar o cálculo.

Pode-se entender a partir dos cálculos acima que, onde as porcentagens dos ingredientes de fase de óleo são variadas, emulsões fisicamente estáveis podem ser obtidas variando-se as porcentagens de mistura de emulsificantes de modo que o HLB requerido da fase de óleo permaneça intimamente pareado. Em modalidades, o HLB pode ser pareado dentro do valor de HLB de +/-1, dentro do valor de HLB de +/-0,5 ou dentro do valor de

HLB de +/-0,1.

Sem querer ser limitado pela teoria, é surpreendente que, por exemplo, no teste 38, usando quatro emulsificantes neutros a hidrofílicos, tais como TEFOSE 63<sup>TM</sup> (tendo um valor de HLB de cerca de 9,0 a cerca de 10,0) ou Macrogol (25) cetostearil éter (tendo um valor de HLB de cerca de 15,0 a cerca de 17,0), nas concentrações ou proporções descritas, resulta em uma emulsão cosmeticamente aceitável que é não irritante. Tensoativos não iônicos tais como aqueles usados nas modalidades aqui, podem conter irritantes tal como polietileno glicol (PEG). Tal PEGilado ou PEG contendo tensoativos podem ser irritante e pode causar dermatite de contato em níveis elevados. Em algumas modalidades, a formulação de creme pode compreender um emulsificante tendo um valor de HLB de cerca de 9,0 a cerca de 17,0 em modalidades de creme descritas aqui em que a formulação de creme é cosmeticamente aceitável e não irritante. Em modalidades, a formulação de creme pode ser não irritante mesmo a pacientes com pele extremamente reativa e/ou sensível, tal como, porém não limitada a que tipicamente observada em pacientes com rosácea, eczema, dermatite, e outras condições da pele caracterizadas por uma perturbação da barreira epidérmica.

Além disso, é surpreendente que em algumas modalidades, o creme pode também produzir um efeito suavizante de longa duração sobre a pele. O termo "suavizante", como descrito aqui, significa que a formulação é hidratante, amaciante, cosmeticamente atraente, não irritante ou geralmente calmante e reconfortante para a pele ou pode diminuir qualquer eritema (ou vermelhidão), se presente.

Desse modo, em algumas modalidades, a formulação de creme é suavizante para a pele. Em algumas modalidades, as formulações de efeito suavizante do creme de modalidades aqui podem ser de longa duração. Em algumas modalidades, o efeito suavizante pode durar até pelo menos cerca de quatro horas, pelo menos cerca de cinco horas, pelo menos cerca de seis horas, pelo menos cerca de sete horas, pelo menos cerca de oito horas, pelo menos cerca de dez horas, pelo menos cerca de 12 horas, pelo menos cerca de 15 horas, pelo menos cerca de 18 horas, pelo menos cerca

de 21 horas, pelo menos cerca de 24 horas ou pelo menos cerca de 48 horas com uma única aplicação. Em algumas modalidades, o efeito suavizante pode durar de cerca de 1 a cerca de 48 horas; de cerca de 1 a cerca de 24 horas; de cerca de 1 a cerca de 21 horas; de cerca de 1 a cerca de 18 horas; 5 de cerca de 1 a cerca de 16 horas; de cerca de 1 a cerca de 12 horas; de cerca de 1 a cerca de 10 horas; de cerca de 1 a cerca de 8 horas; de cerca de 2 a cerca de 24 horas; de cerca de 2 a cerca de 16 horas; de cerca de 2 a cerca de 12 horas; de cerca de 2 a cerca de 8 horas; de cerca de 4 a cerca de 24 horas; de cerca de 4 a cerca de 16 horas; de cerca de 4 a cerca de 12 horas; de cerca de 4 a cerca de 8 horas; de cerca de 6 a cerca de 24 horas; 10 de cerca de 6 a cerca de 16 horas; de cerca de 6 a cerca de 12 horas; de cerca de 6 a cerca de 8 horas; de cerca de 2 a cerca de 6 horas; de cerca de 4 a cerca de 6 horas, ou combinações dos mesmos. Em algumas modalidades, este efeito suavizante pode ser mantido com aplicação diária da formulação de creme à aplicação. Em algumas modalidades, este efeito suavizante pode ser mantido durante todo tempo que a formulação de creme é aplicada à pele diariamente. Em algumas modalidades, este efeito suavizante pode ser mantido com aplicação diária da formulação de creme durante pelo menos cerca de 1 mês, pelo menos cerca de 2 meses, pelo menos cerca de 15 3 meses, pelo menos cerca de 4 meses, pelo menos cerca de 5 meses, pelo menos cerca de 6 meses, pelo menos cerca de 9 meses, ou pelo menos cerca de 12 meses.

20

Em algumas modalidades, descobriu-se surpreendentemente que a formulação de creme pode produzir efeitos de longa duração sobre a 25 pele e pode modificar o curso de longa duração de rosácea, isto é, pode ser "modificante de doença." Especificamente, em certas modalidades, o efeito clínico da composição pode ser mantido durante muito tempo após a administração final de composição de oximetazolina de modalidades aqui, incluindo, sem limitação, melhora no eritema, telangiectasias, lesões inflamatórias agudas e crônicas tais como pápulas e pústulas, *phymas* (patologia fimatosa) ou uma combinação das mesmas. Em algumas modalidades, a administração de composição de oximetazolina de modalidades aqui pode di-

30

minuir a progressão da doença ou distúrbio, incluindo, sem limitação, rosácea, eritema, telangiectasias, lesões inflamatórias agudas e crônicas tais como pápulas e pústulas, *phymas* (patologia fimatosa) ou uma combinação das mesmas.

5           Além disso, em algumas modalidades, o efeito terapêutico de formulações de creme descritas aqui pode ser mantido durante pelo menos cerca de 30 dias, durante pelo menos 25 dias, durante pelo menos 20 dias, durante pelo menos 15 dias, durante pelo menos 10 dias após interrupção da administração da formulação de creme. Em algumas modalidades, o efei-  
10           to terapêutico pode ser mantido durante pelo menos cerca de 7 dias, durante pelo menos cerca de 5 dias, ou durante pelo menos cerca de 4 dias após interrupção da administração da formulação de creme.

15           Em algumas modalidades descritas aqui, a formulação de creme é cosmeticamente elegante e altamente estável. Sem querer ser limitado pela teoria, acredita-se que tais emulsões cosmeticamente elegantes e estáveis podem restaurar e reforçar a função da barreira epidérmica ordinariamente fornecida por estrato córneo saudável, ceramidas, colesterol e lipídios epidérmicos, fornecendo proteção e restauração da hidratação à pele.

20           Em algumas modalidades, a formulação de creme compreende um emulsificante em uma quantidade de mais do que cerca de 5% e é não irritante. Em algumas modalidades, a formulação de creme compreende um emulsificante em uma quantidade de mais do que cerca de 10% e é não irri-  
25           tante. Em algumas modalidades, a formulação de creme compreende um emulsificante em uma quantidade de mais do que cerca de 15% e é não irri-  
tante. Em algumas modalidades, a formulação de creme compreende um emulsificante em uma quantidade de mais do que cerca de 20% e é não irri-  
tante. Em algumas modalidades, a formulação de creme compreende um emulsificante em uma quantidade de mais do que cerca de 25% e é não irri-  
30           tante. Em algumas modalidades, a formulação de creme compreende um emulsificante em uma quantidade de mais do que cerca de 30% e é não irri-  
tante. Em algumas modalidades, a formulação de creme compreende propi-  
leno glicol e é não irritante. Em algumas modalidades, a formulação de cre-

me compreende propileno glicol em uma quantidade de mais do que cerca de 4% e é não irritante.

Os cremes de várias modalidades podem incluir diversos componentes adicionais tais como, por exemplo, conservantes, estabilizantes de emulsão, ajustadores de pH, agentes de quelação, modificadores de viscosidade, antioxidants, tensoativos, emolientes, agentes de opacificação, condicionadores de pele, tampões, fragrâncias e combinações dos mesmos. Em algumas modalidades, tais componentes adicionais podem fornecer um propósito dual. Por exemplo, certos tensoativos podem também agir como emulsificantes, certos emolientes podem também agir como agentes de opacificação, e certos agentes de tamponamento podem também agir como agentes de quelação.

Em outra modalidade da invenção, a formulação pode também compreender um agente cosmético ou farmacêutico topicalmente ativo destinado, em parte, ter um efeito sinérgico ou um efeito terapêutico associado com outra enfermagem, condição ou aflição. Exemplos destes agentes incluem: agentes antirrosácea tais como metronidazol, enxofre precipitado, sulfacetamida de sódio, ou ácido azeláico; agentes antibacterianos (antibióticos) tais como fosfato de clindamicina, eritromicina, ou antibióticos da família de tetraciclina; agentes antimicobacterianos tal como dapsona; outros agentes antiacne tais como retinoides, ou peróxido de benzoíla; agentes antiparasíticos tais como metronidazol, permetrina, crotamitona, tiabendazol, ivermectina ou piretroides; agentes antifúngicos tal como compostos da família de imidazol tais como miconazol, clotrimazol, econazol, cetoconazol, ou sais dos mesmos, compostos de polieno tal como anfotericina B, compostos da família de alilamina tal como terbinafina; agentes anti-inflamatórios esteroidais tal como hidrocortisona triancinolona, fluocinonida, valerato de betametasona ou propionato de clobetasol, ou agentes anti-inflamatórios não esteroidais tais como ibuprofeno e sais dos mesmos, naproxeno e sais dos mesmos, ou acetaminofeno; agentes anestésicos tal como os anestésicos de "amida" e "éster", incluindo, porém não limitada à lidocaína, prilocaina, tetracaína, cloridrato e derivados dos mesmos; agentes antipruriginosos tais

como tenaldina, trimeprazina, ou pramoxina; agentes antivirais tais como aciclovir; agentes ceratolíticos tais como ácidos de alfa- e beta-hidróxi tais como ácido glicólico ou ácido salicílico, ou ureia; agentes antirradicais livre (antioxidantes) tal como Vitamina E (alfa tocoferol) e seus derivados, Vitamina C (ácido ascórbico), Vitamina A (retinol) e seus derivados, e superóxido dismutases; agentes antisseborreicos tais como piritiona de zinco e sulfeto de selênio; anti-histaminas tais como ciproeftadina ou hidroxizina; antidepressivos tricíclicos tal como cloridrato de doxepina; agentes antipsoriáticos tais como calcipotrieno, antralinas, alcatrão de carvão; agentes de modulação imune tais como imiquimode, ou os inibidores de calcineurina, pimecrolimus e tacrolimus, e agentes quimioterapêuticos tais como 5-fluorouracila, mostarda de nitrogênio, carmustina, bexaroteno, mitomicina-c. O agente cosmético ou farmacêutico topicalmente ativo pode incluir, sem limitação, um ou mais dentre hidroxiácidos, poli-hidróxi ácidos, lactonas de poli-hidróxi, cetoácidos e compostos relacionados; ácidos alfa aciloxialcanoicos de fenila e derivados; N-acil-aldosaminas, N-acilamino ácidos e compostos de N-acila relacionados; N-(fosfonoalquil)-aminocarboidratos, N-(fosfonoalquil)-aminoácidos e seus compostos de N-(fosfonoalquil) relacionados; analgésicos locais e anestésios; agentes antiacne; agentes antibacterianos; agentes antilevedura; agentes antifúngicos; agentes antivirais; agentes anti-infectivos; agentes anticaspas; agentes antidermatite; agentes antieczema; agentes anti-histamina; agentes antipruríticos; antieméticos; agentes anti doença do movimento; agentes anti-inflamatórios; agentes anti-hipceratótico; antiperspirantes; agentes antipsoriáticos; agentes antirrosácea; agentes antisseborreicos; agentes condicionadores de cabelo e tratamento de cabelo; agentes antienvelhecimento e antirrua; agentes antiansiedade; agentes anticonvulsivantes; agentes antidepressivos; agentes de bloqueio solar e proteção solar; agentes de clareamento de pele; agentes de despigmentação; astringentes; agentes de limpeza; agentes de remoção de calosidade, calo e verruga; agentes de dilatação de pele; agentes de volume de pele; agentes firmadores de pele; inibidores de matriz metaloproteinase (MMP); agentes cardiovasculares tópicos; agentes de cicatrização de ferida;

agentes de cuidados orais ou doença de goma; aminoácidos; peptídeos; dipeptídeos; tripeptídeos; glutationa e seus derivados; oligopeptídeos; polipeptídeos; carboidratos; aminocarboidratos; vitaminas; corticosteroides; agentes de bronzeamento; hormônios, retinoides ou combinações dos mesmos.

5           Em algumas modalidades, o agente cosmético ou farmacêutico topicalmente ativo pode incluir, sem limitação, abacavir, acebutolol, acetaminofeno, acetaminosalol, acetazolamida, ácido acetoidroxâmico, ácido acetilsalicílico, N-acilglutationa etil éster e outros éster, N-acil prolina etil éster e outros ésteres, acitretina, aclovato, acrivastina, actiq, aciclovir, adalimumabe, 10 adapaleno, adefovir dipivoxila, adenosina, albuterol, alefacept, alfuzosina, allopurinol, aloxantina, almotriptan, alprazolam, alprenolol, acetato de alumínio, cloreto de alumínio, cloroidróxido de alumínio, hidróxido de alumínio, amantadina, amilorida, aminacrina, ácido p-aminobenzoico, ácido aminocaproico, ácido aminolevulínico, ácido aminossalicílico, amiodarona, amitriptilina, 15 amlodipina, amocarzina, amodiaquina, amorolfina, amoxapina, anfetamina, ampicilina, anagrelida, anastrozol, antralina, apomorfina, aprepitante, arbutina, aripiprazol, ácido ascórbico, palmitato de ascorbila, atazanavir, atenolol, atomoxetina, atropina, azatioprina, ácido azeláico, azelastina, azitromicina, bacitracina, dipropionato de beclometasona, bemegrída, benazeprila, 20 ácido benzílico, bendroflumethiazida, benzocaína, benzonatato, benzofeno- na, peróxido de benzoíla, benzotropina, bepridila, dipropionato de betametasona, valerato de betametasona, toxina de botulina, brimonidina, bronfeniramina, bupivacaína, buprenorfina, bupropiona, burimamida, butenafina, bu- 25 toconazol, cabergolina, ácido cafeico, cafeína, calcipotrieno, cânfora, candesartan cilexetila, capsaicina, carbamazepina, peróxido de carbamida, cefditoren pivoxila, cefepima, cefpodoxima proxetila, celecoxibe, cetirizina, cevimelina, quitosana, clordiazepóxido, clorhexidina, cloroquina, clorotiazida, cloroxilenol, clorfeniramina, clorpromazina, clorpropamida, ciclopirox, cilostazol, cimetidina, cinacalcet, ciprofloxacina, citalopram, ácido cítrico, cladribina, 30 claritromicina, clemastina, clindamicina, clioquinol, propionato de clobetasol, pivalato de clocortolona, clomifeno, clonidina, clopidogrel, clotrimazol, clozapina, cocaína, codeína, cromolina, crotamitona, ciclizina, ciclobenzaprina,

cicloserina, citarabina, dacarbazina, dalfopristina, dapsona, daptomicina, daunorubicina, deferoxamina, desidroepiandrosterona, delavirdina, desipramina, desloratadina, desmopressina, desoximetasona, dexametasona, dexmedetomidina, dexmetilfenidato, dexrazoxana, dextroamfetamina, diazepam, 5 diclofenac, diciclomina, didanosina, di-hidrocodeína, di-hidromorfina, diltiazem, ácido 6,8-dimercaptooctanoico (ácido di-hidrolipoico), difenidramina, difenoxilato, dipiridamol, disopiramida, dobutamina, dofetilida, dolasetrona, donepezila, ésteres de dopa, dopamida, dopamina, dorzolamida, doxepina, doxorubicina, doxiciclina, doxilamina, doxipina, duloxetina, diclonina, econazol, efalizumabe, eflornitina, eletriptan, entricitabina, enalapril, efedrina, epinefrina, epinina, epirubicina, eptifibatida, ergotamina, eritromicina, escitalopram, esmolol, esomeprazol, estazolam, estradiol, etanercept, ácido etacrílico, etinila estradiol, piruvato de etila, etidocaína, etomidato, famciclovir, famotidina, felodipina, fentanila, ácido ferúlico, fexofenadina, finasterida, 10 flecamida, fluconazol, flucitosina, fluocinolona acetonida, fluocinonida, 5-fluorouracila, fluoxetina, flufenazina, flurazepam, propionato de fluticasona, fluvoxamina, formoterol, furosemida, galactarolactona, ácido galactônico, galactonolactona, galantamina, gatifloxacina, gefitinibe, gencitabina, gemifloxacin, glucarolactona, ácido glucônico, gluconolactona, ácido glucurônico, 15 glucuronolactona, ácido glicólico, griseofulvina, guaifenesina, guanetidina, N-guanilhistamina, haloperidol, haloprogina, hexilresorcinol, homatropina, homosalato, hidralazina, hidroclorotiazida, hidrocortisona, hidrocortisona 21-acetato, hidrocortisona 17-butirato, hidrocortisona 17-valerato, peróxido de hidrogênio, hidromorfona, hidroquinona, monoéter de hidroquinona, hidroxizina, hiosciamina, hipoxantina, ibuprofeno, ictamol, idarubicina, imatinibe, imipramina, imiquimod, indinavir, indometacina, infliximabe, irbesartana, irinotecano, isoetarina, isoproterenol, itraconazol, canamicina, cetamina, cettanserina, cetoconazol, cetoprofeno, cetotifeno, ácido kójico, labetalol, ácido 20 láctico, ácido lactobiônico, lamivudina, lamotrigina, lansoprazol, letrozol, leuproliptina, levalbuterol, levofloxacina, lidocaína, linezolid, lobelina, loratadina, loperamida, losartana, loxapina, dietilamida lisérgica, mafenida, ácido málico, ácido maltobiônico, ácido mandélico, maprotilina, mebendazol, mecamilami-

na, meclizina, mecloxiclina, memantina, mentol, meperidina, mepivacaína, mequinol, mercaptopurina, mescalina, metanefrina, metaproterenol, metaraminol, metformina, metadona, metanfetamina, metotrexato, metoxamina, metildopa ésteres, metildopamida, 3,4-metilenodioximetanfetamina, ácido 5 metiláctico, nicotinato de metila, metilfenidato, salicilato de metila, metiamida, metolazona, metoprolol, metronidazol, mexiletina, miconazol, midazolam, midodrina, miglustate, minociclina, minoxidila, mirtazapina, mitoxantrona, moexiprilate, molindona, monobenzona, morfina, moxifloxacina, moxonidina, mupirocina, nadolol, naftifina, nalbufina, nalmefeno, naloxona, naproxeno, 10 nefazodona, nefinavir, neomicina, nevirapina, nicardipina, nicotina, nifedipina, nimodipina, nisoldipina, nitrofurantoína, nizatidina, norepinefrina, nistatina, octopamina, octreotida, metoxicinamato de octila, salicilato de octila, ofloxacina, olanzapina, olmesartan medoxomila, olopatadina, omeprazol, ondansetrona, oxiconazol, oxotremorina, oxibenzona, oxibutinina, oxicodona, 15 oximetazolina, padimato O, palonosetrona, ácido pantotênico, lactona de pantoíla, paroxetina, pemolina, penciclovir, penicilamina, penicilinas, pentazocina, pentobarbital, pentostatina, pentoxifilina, pergolida, perindoprila, permetrina, fenciclidina, fenelzina, feniramina, fenetrazina, fenobarbital, fenol, fenoxibenzamina, fentolamina, fenilefrina, fenilpropanolamina, feniloína, 20 N-(fosfonometil)-glicina, N-(fosfonometil)-creatina, N-(fosfonometil)-tiramina, fisostigmina, pilocarpina, *pimecrolimus*, pimozida, pindolol, pioglitazona, pipamazina, butóxido de piperonila, pirenzepina, podofilox, podofilina, iodo de povidona, pramipexol, pramoxina, prazosina, prednisona, prenalterol, prilocalno, procainamida, procaína, procarbazina, pralina, promazina, prometazina, 25 propionato de prometazina, propafenona, propoxifeno, propranolol, propiltiouracila, protriptilina, pseudoefedrina, piretrina, pirilamina, pirimetamina, quetiapina, quinapril, quinetazona, quinidina, quinupristina, rabeprazol, reserpina, resorcinol, retinal, ácido 13-cis retinoico, ácido retinoico, retinol, acetato de retinila, palmitato de retinila, ribavirina, ácido ribônico, ribonolactona, 30 rifampina, rifapentina, rifaximina, riluzol, rimantadina, ácido risedrônico, risperidona, ritodrina, rivastigmina, rizatriptan, ropinirol, ropivacaína, salicilamida, ácido salicílico, salmeterol, escopolamina, selegilina, sulfeto de selênio,

serotonina, sertaconazol, sertindol, sertralina, *shale tar*, sibutramina, sildena-fila, sotalol, estreptomicina, estricnina, sulconazol, sulfacetamida, sulfabenz, sulfabenzamida, sulfabromometazina, sulfacetamida (sulfacetamida de só-dio), sulfaclorpiridazina, sulfacitina, sulfadiazina, sulfadimetoxina, sulfadoxi-5 na, sulfaguanol, sulfaleno, sulfametizol, sulfametoxazol, sulfanilamida, sulfapirazina, sulfapiridina, sulfasalazina, sulfasomizol, sulfatiazol, sulfisoxazol, enxofre, *tacrolimus*, tadalafila, tamsulosina, ácido tartárico, tazaroteno, tega-serol, telitromicina, telmisartan, temozolomida, tenofovir disoproxila, terazo-sina, terbinafina, terbutalina, terconazol, terfenadina, tetracaina, tetraciclina, 10 tetraidrozolina, talidomida, teobromo, teofilina, tiabendazol, ácido tióctico (á-cido lipoico), tioridazina, tiotixeno, timol, tiagabina, timolol, tinidazol, tioconazol, tirofiban, tizanidina, tobramicina, tocamida, tolazolina, tolbutamida, tol-naftato, tolterodina, tramadol, tranilcipromina, trazodona, triancinolona ace-tonida, diacetato de triancinolona, hexacetonida de triancinolona, triamtere-no, triazolam, triclosan, triflupromazina, trimetoprim, trimipramina, tripelena-mina, triprolidina, trometamina, ácido trópico, tiramina, ácido undecilênico, ureia, ácido urocânico, ursodiol, vardenafila, venlafaxina, verapamila, acetato de vitamina E, voriconazol, *warfarina*, alcatrão de madeira, xantina, zafirlu-caste, zaleplon, piritona de zinco, ziprasidona, zolmitriptan, zolpidem ou 15 20 combinações dos mesmos.

Modalidades não são limitadas pelo número ou tipo de conser-vantes usados nos cremes descritos aqui. Por exemplo, conservantes úteis nas modalidades podem incluir, porém não são limitados a pentileno glicol, etileno diamina tetra acetato (EDTA) e seus sais, clorexidina e seus deriva-25 dos de diacetato, dicloridato, digluconato, 1,1,1-tricloro-2-metil-2-propanol, paraclorometaxilenol, cloridato de polihexametilenobiguanida, ácido deidroa-cético, diazolidinil ureia, álcool 2,4-diclorobenzílico, 4,4-dimetil-1,3-oxazolidina, formaldeído, glutaraldeído, dimetilidantoína, imidazolidinil ureia, 30 5-cloro-2-metil-4-isotiazolin-3-on, orto-fenilfenol, álcool benzílico, ácido benzoico e seus sais, ácido 4-hidroxibenzoico e seus metil-, etil-, propil-, iso-propil-, butil-, isobutil- ésteres (parabenos), metilparabeno, propilparabeno, isopropilparabenos, isobutilparabenos, butilparabenos, etilparabeno, triclo-

san, 2-fenoxietanol, fenil acetato mercúrico, quatérnio-15, metilsalicilato, ácido salicílico e seus sais, ácido sórbico e seus sais, butilcarbamato de iodo-propanila, sorbato de cálcio, piritiona de zinco, 5-bromo-Snitro-1,3-dioxano, 2-bromo-2-nitropropano-1,3-diol, sulfetos, bissulfetos, e cloreto de benzalcônio, 5 fenoxietanol, 2-fenoxietanol, cloroxilenol, diazolidinil ureia, e combinações dos mesmos. Em modalidades, o creme pode incluir qualquer conservante, incluindo, porém não limitado àqueles listados acima ou uma combinação dos mesmos. Em certas modalidades, o creme pode incluir a combinação de metilparabeno, propilparabeno, e 2-fenoxietanol.

10 Os conservantes podem ser fornecidos em qualquer concentração conhecida na técnica. Por exemplo, em algumas modalidades, o creme pode incluir de cerca de 0,01% a cerca de 3% por peso de qualquer um conservante, e em outras modalidades, o creme pode incluir de cerca de 0,05% a cerca de 1,2% por peso de qualquer um conservante. Desse modo, em 15 cremes que incluem mais do que um conservante, cada conservante pode ser fornecido em cerca de 0,01% a cerca de 3% por peso ou de cerca de 0,05% a cerca de 1,2% por peso.

20 Os cremes de várias modalidades podem incluir qualquer agente de quelação ou combinação de agentes de quelação. Exemplos dos agentes de quelação úteis em várias modalidades incluem, porém não estão limitados à alanina, polifosfato de sódio, metafosfato de sódio, ácido cítrico, ácido fosfórico, ácido tartárico, ácido etilenodiamina tetra acético (Edetato, EDTA) e derivados e sais dos mesmos, di-hidroxietil glicina, e misturas dos mesmos. Em modalidades particulares, o agente de quelação pode ser EDTA ou 25 dissódio de edetato, di-hidrato.

30 Os agentes de quelação podem ser fornecidos em qualquer quantidade eficaz. Por exemplo, em algumas modalidades, o creme pode incluir de cerca de 0,001% a cerca de 2% por peso de agente de quelação, e em outras modalidades, o creme pode incluir de cerca de 0,05% a cerca de 1% por peso de agente de quelação.

Em algumas modalidades, o creme pode incluir um ou mais modificadores de viscosidade. O modificador de viscosidade de tais modalida-

des podem geralmente incluir um composto de peso molecular elevado tal como, por exemplo, polímero de carboxivinila, cadrboximetil celulose, polivinil pirrolidona, hidroxietil celulose, metil celulose, goma natural tal como gelatina e goma de tragacanto, e vários álcoois tal como álcool polivinílico. Em 5 outras modalidades, o modificador de viscosidade pode incluir etanol ou álcool isopropílico. Em algumas modalidades, o modificador de viscosidade pode ser um álcool graxo saturado e insaturado de peso molecular elevado tal como, porém não são limitados a carbitol, álcool laurila, álcool miristílico, álcool cetílico, álcool isocetílico, álcool estearílico, álcool isostearílico, álcool 10 hidroxistearílico, álcool oleico, álcool ricinoleico, álcool beenílico, álcool erucílico, álcool 2-octildodecanílico, álcool cetearílico, álcool de lanolina, e similares, e em certas modalidades, o modificador de viscosidade pode ser álcool oleico.

O modificador de viscosidade pode ser fornecido em qualquer 15 quantidade necessária para criar um creme que se ajusta na viscosidade descrita acima, e em certas modalidades, o creme pode incluir de cerca de 0,1% a cerca de 30% por peso de modificador de viscosidade. Em algumas modalidades, o creme pode incluir de cerca de 0,5% a cerca de 20% por peso de modificador de viscosidade. Em algumas modalidades, o creme pode 20 incluir de cerca de 0,5% a cerca de 10% por peso de modificador de viscosidade. Em algumas modalidades, o creme pode incluir um modificador de viscosidade em uma quantidade de cerca de 2% a cerca de 10% por peso.

O creme de certas modalidades pode incluir um ou mais antioxidantes. Numerosos antioxidantes são conhecidos na técnica, e qualquer tal 25 antioxidante pode ser usado para preparar os cremes oximetazolina descritos aqui. Exemplos de antioxidantes adequados incluem, porém não estão a aminoácidos tais como glicina, histidina, tirosina, tritofano e derivados dos mesmos, imidazóis tal como ácido urocânico e derivados dos mesmos, pep-tídeos, tais como D,L-carnosina, D-carnosina, L-carnosina e derivados dos 30 mesmos tais como anserina, carotinoides, carotenos tal como  $\alpha$ -carotona,  $\beta$ -caroteno, licopeno, e derivados dos mesmos, ácido clorogênico e derivados do mesmo, ácido lipoico e derivados do mesmo tal como ácido di-hidrlipoico,

aurotioglicose, propiltiouracila e outros tióis tais como tioredoxina, glutationa, cisteína, cistina, cistamina e glicosila, N-acetila, metila, etila, propila, amila, butila, laurila, palmitoíla, oleíla,  $\alpha$ -linoleíla, colesterila e gliceril ésteres e sais dos mesmos, tiodipropionato de dilaurila, tiodipropionato de distearila, ácido 5 tiodipropiônico e derivados dos mesmos tais como ésteres, éteres, peptídeos, lipídios, nucleotídeos, nucleosídeos, e sais, compostos de sulfoximina tais como butionina sulfoximinas, sulfoximina de homocisteína, butionina sulfonas, penta-, hexa-, hepta-tionina sulfoximina, ácidos graxos insaturados e derivados dos mesmos tal como ácido  $\alpha$ -linolênico, ácido linoleico, ácido oleico, ácido fólico e derivados dos mesmos, ubiquinona e ubiquinol e derivados dos mesmos, vitamina C e derivados tais como palmitato de ascorbila, fofato de ascorbila de magnésio, acetato de ascorbila, tocoferais e derivatizados tal como acetato de vitamina E, vitamina A e derivados tais como palmitato de vitamina A, vitamina B e derivados dos mesmos, benzoato de coniferila de 10 resina de benzoína, ácido rutínico e derivados dos mesmos,  $\alpha$ -glicosilrutina, ácido ferúlico, furfuralideno glucitol, carnosina, hidroxitolueno de butila, trihidróxi-butirofenona, ácido úrico e derivados dos mesmos, manose e derivados dos mesmos, superóxido dismutase, zinco e derivados dos mesmos tais como ZnO, ZnSO<sub>4</sub>, selênio e derivados dos mesmos tais como metionina de 15 selênio, estilbeno e derivados dos mesmos tais como estilbeno óxido, trans-estilbeno óxido e similares. Em modalidades exemplares particulares, um ou mais antioxidantes podem incluir vitamina B, ácido nordi-hidroguaíarético, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), galato de propila, ácido eritorbato, eritorbato de sódio, palmitato de ascorbí, e estearato de 20 25 ascorbí, hidroxianisol de butila, e ésteres gálicos, e em algumas modalidades, um ou mais antioxidantes podem incluir BHT.

Um ou mais antioxidantes podem ser fornecidos em qualquer quantidade adequada. Por exemplo em algumas modalidades, um ou mais antioxidantes podem ser de cerca de 0,001% a cerca de 3% por peso do creme, e em outras modalidades, um ou mais antioxidantes podem ser de cerca de 0,01% a cerca de 1% por peso do creme ou de cerca de 0,01% a cerca de 0,50% por peso do creme.

Em algumas modalidades, os cremes de oximetazolina descritos aqui podem incluir um ou mais tensoativos. Tais modalidades não são limitadas pelo tipo de tensoativo usado; por exemplo, em algumas modalidades, um ou mais tensoativos podem ser tensoativos aniónicos tais como sulfatos de alquila, sulfatos de alquiléter, alquilsulfonatos, sulfatos de alquilarila, succinatos de alquila, sulfossuccinatos de alquila, N-alcoilsarcosinatos, tauratos de acila, isetionatos de acila, fosfatos de alquila, fosfatos de alquil éter, carboxilatos de alquil éter,  $\alpha$ -olefinsulfonatos, e os sais de metal de álcali e metal alcalino terroso e sais de amônio e trietanolamina do mesmos. Tais sulfatos de alquil éter, fosfatos de alquil éter e carboxilatos de alquil éter podem ter entre 1 e 10 unidades de etileno óxido ou propileno óxido, e em algumas modalidades, 1 a 3 unidades de etileno óxido, por molécula. Mais exemplos específicos incluem, porém não estão a sulfato de laurila de sódio, sulfato de laurila de amônio, sulfato de lauril éter de sódio, sulfato de lauril éter de amônio, sarcosinato de laurila de sódio, succinato de oleíla de sódio, sulfosuccinato de laurila de amônio, sulfato de dodecilbenzeno de sódio, dodecilenossulfonato de trietanolamina. Em outras modalidades, um ou mais tensoativos podem ser tensoativos anfotéricos tal como, por exemplo, alquilbetaínas, alquilamidopropilbetaínas, alquilsulfobetaínas, alquiglicinatos, alquilcarboxiglicinatos, alquilanfoacetatos ou  $\alpha$ -propionatos, alquilanfodiacetatos ou  $\alpha$ -dipropionatos, e mais especificamente, cocodimetilsulfopropilbetaína, lauril betaína, cocamidopropilbetaína ou cocanfopropionato de sódio.

Em certas modalidades, um ou mais tensoativos podem ser tensoativos não iônicos tais como, por exemplo, os produtos de reação de álcoois alifáticos ou alquilfenóis tendo 6 a 20 átomos de carbono em uma cadeia alquila linear ou ramificada com etileno óxido e/ou propileno óxido onde o alquíleno óxido pode ser de cerca de 6 moles a cerca de 60 moles por mole de álcool. Em modalidades particulares, tensoativos não iônicos podem incluir óxidos de alquilamina, mono- e dialquilalcanolamidas, ésteres de ácido graxo de polietilenonglicóis, amidas de ácidos graxos etoxilados, álcoois de ácido graxo saturados reagidos com etileno óxido, poliglicosídeos, e ésteres de sorbitan éter, e em algumas modalidades, o tensoativo não iônico pode

ser cetearet-2, cetearet-3, cetearet-4, cetearet-5, cetearet-6, cetearet-7, cetearet-8, cetearet-9, cetearet-10, cetearet-11, cetearet-12, cetearet-13, cetearet-14, cetearet-15, cetearet-16, cetearet-17, cetearet-18, cetearet-20, cetearet-22, cetearet-23, cetearet-24, cetearet-25, cetearet-27, cetearet-28, cetearet-29, cetearet-30, cetearet-33, cetearet-34, cetearet-40, cetearet-50, cetearet-55, cetearet-60, cetearet-80, cetearet-100, e similares ou combinações dos mesmos, ou um ou mais cetearet em combinação com um álcool de ácido graxo tal como álcool estearílico, álcool oleico, álcool linoleico, álcool araquidílico, álcool cetílico, e similares. Em certas modalidades, um ou mais tensoativos podem ser um tensoativo contendo cetearet comercialmente disponível tal como CREMOFOR EL®, CREMOFOR A-6®, CREMPHOR A-25® ou combinações dos mesmos.

Um ou mais tensoativos de várias modalidades podem preparar de cerca de 0,1% a cerca de 50% por peso do creme e em algumas modalidades, de cerca de 0,5% a cerca de 20% por peso do creme. Em modalidades em que mais do que um tensoativo é fornecido no creme de oximetazolina, cada tensoativo pode ser de cerca de 0,5% a cerca de 12% por peso do creme, e em algumas modalidades, cada tensoativo do creme de oximetazolina contendo dois ou mais tensoativos pode ser de cerca de 0,5% a cerca de 5% por peso do creme.

Em algumas modalidades, o creme de oximetazolina pode incluir um ou mais emolientes. Geralmente, a função dos emolientes permite o creme e por extensão do agente ativo permanecer sobre a superfície da pele ou no estrato córneo. Emolientes são bem conhecidos na técnica e são listados, por exemplo, o International Cosmetic Ingredient Dictionary, oitava edição, 2000, que é pelo presente incorporado por referência em sua totalidade. Em certas modalidades, um ou mais emolientes pode ser ésteres graxos, álcoois graxos, ou combinações dos mesmos incluindo, porém não limitada a adipato de di-isopropila, álcool oleico, lanolina, miristato de isopropila, palmitato de isopropila, triglicerídeos caprílicos/cápricos, lactato de cetila, palmitato de cetila, óleo de rícino hidrogenado, gliceril ésteres, isostearato de hidroxacetila, fosfato de hidróxi cetila, isostearato de isopropila, isostearato

de isostearila, sebacato de di-isopropila, polioxipropileno (5) poloxietileno (20) cetil éter (PPG-5-Cetet-20), isononoato de 2-etylhexila, estearato de 2-etylhexila, C<sub>12</sub> a C<sub>16</sub> álcool graxo, lactato de C<sub>12</sub> a C<sub>16</sub> álcool graxo, lanolato de isopropila, salicilato de 2-etyl-hexila, e misturas dos mesmos. Em algumas 5 modalidades, um ou mais emolientes podem ser a combinação de álcoois graxos. Em certas modalidades, um ou mais emolientes pode ser 1-hexadecanol, lanolina acetilados, beenocil dimeticona, benzoato de C12-15 alquila, octanoato de cetearila, cocoglicerídeos, dicaprilato/dimeticona de dicaprato copoliol, dimeticonol, adipato de dioctila, estearato de glicerila, álcool isocetílico, isoexadecano, isopentilcicloexanona, palmitato de isopropila, 10 lactato de laurila, óleo mineral, copolímero de metóxi peg-22/dodecil glicol, lactato de miristila, neopentanoato de ocrildodecila, cocoato de octila, palmitato de octila, estearato de octila, neopentanoato de octildodecila, isosterato de poligliceril-4, polioxil 40 estearato, polioximetileno ureia, sorbato de potássio, propileno glicol, acetato de isocet-3 de propileno glicol, e acetato de 15 miristil éter de propileno glicol.

O emoliente pode ser fornecido em qualquer quantidade adequada. Por exemplo, em algumas modalidades, um ou mais emolientes podem ser de cerca de 1% a cerca de 50% por peso do creme, e em outras 20 modalidades, o emoliente pode ser de cerca de 2% a cerca de 7% por peso do creme de oximetazolina. Como acima indicado, o emoliente pode também ser fornecido em uma quantidade suficiente para fornecer uma relação de emulsificante para emoliente de cerca de 0,002:1 a cerca de 50:1, Em algumas modalidades, a relação de emulsificante para emoliente é de cerca de 25 0,1:1 a cerca de 1,8:1, de cerca de 0,2:1 a cerca de 1,8:1, de cerca de 0,3:1 a cerca de 1,8:1, de cerca de 0,4:1 a cerca de 1,8:1, de cerca de 0,5:1 a cerca de 1,8:1, de cerca de 0,7:1 a cerca de 1,8:1, cerca de 0,3:1 a cerca de 1,5:1, cerca de 0,3:1 a cerca de 1,285:1, cerca de 0,3 a cerca de 1:1, cerca 30 de 0,4:1 a cerca de 1,5:1, cerca de 0,4:1 a cerca de 1,285:1, cerca de 0,4:1 a cerca de 1:1, cerca de 0,7:1 a cerca de 1,8:1, cerca de 0,7:1 a cerca de 1,5:1, cerca de 0,7:1 a cerca de 1,285:1, cerca de 0,7:1 a cerca de 1:1, cerca de 0,73:1 a cerca de 1,8:1, cerca de 0,73:1 a cerca de 1,5:1, cerca de 0,73:1

a cerca de 1,285:1, cerca de 0,73:1 a cerca de 1:1, cerca de 0,87:1 a cerca de 1,5:1, cerca de 0,87:1 a cerca de 1,285:1, cerca de 0,87:1 a cerca de 1:1, cerca de 1:1 a cerca de 1,285:1, cerca de 1:1 a cerca de 1,25:1, cerca de 1:1 a cerca de 1,2:1, cerca de 1:1, cerca de 0,87:1, cerca de 0,73:1, ou cerca de 5 0,7:1, ou combinações dos mesmos. Em tais modalidades, a porcentagem por peso de emoliente no creme se incluirá nesta faixas. Em algumas modalidades, o emulsificante pode compreender TEFOSÉ™ 63, álcool cetostearílico macrogol (6) cetostearil éter, macrogol (25) cetostearil éter ou combinações dos mesmos. Em algumas modalidades, o creme pode compreender 10 um emulsificante de polietileno glicol(s) de baixo peso molecular ou seus ésteres (por exemplo, estearato de PEG-32, estearato de PEG-6). Em algumas modalidades, a relação de TEFOSÉ™ 63 para álcool cetostearílico é de cerca de 0,7:1 a cerca de 1,8:1, cerca de 0,7:1 a cerca de 1,5:1, cerca de 0,7:1 a cerca de 1,285:1, cerca de 0,7 a cerca de 1:1, cerca de 0,73:1 a cerca 15 de 1,8:1, cerca de 0,73:1 a cerca de 1,5:1, cerca de 0,73:1 a cerca de 1,285:1, cerca de 0,73:1 a cerca de 1:1, cerca de 0,87:1 a cerca de 1,5:1, cerca de 0,87:1 a cerca de 1,285:1, cerca de 0,87:1 a cerca de 1:1, cerca de 1:1 a cerca de 1,285:1, cerca de 1:1 a cerca de 1,25:1, cerca de 1:1 a cerca de 1,2:1, cerca de 1:1, cerca de 0,87:1, cerca de 0,73:1, ou cerca de 0,7:1 ou 20 combinações dos mesmos. Em algumas modalidades, o emoliente pode compreender triglicerídeos de cadeia média, adipato de di-isopropila, álcool oleico, lanolina ou combinações dos mesmos.

Sem querer ser limitado pela teoria, do ponto de vista de estabilidade de emulsão, se um éster não for adequadamente emulsificado, a emulsão exibirá "desnatamento": separação da fase não polar para o topo do creme e camada aquosa debaixo. Acredita-se que as modalidades descritas aqui não contenham nenhuma fase de óleo "real" e os triglicerídeos de cadeia média, adipato de di-isopropila e álcool oleico não são óleos "reais", desse modo formando uma emulsão sem fase de óleo. Isto pode tornar a 25 formulação de creme de modalidades aqui extremamente difícil emulsificarse e pode explicar porque há tantos emulsificantes variados.

Em certas modalidades, o creme de oximetazolina pode incluir

um ou mais agentes de opacificação. Agentes de opacificação fornecem cor ou brancura a uma composição que pode de outro modo ser clara ou ter uma cor indesejável. Em algumas modalidades, componentes tais como, por exemplo, emolientes, tensoativos, e/ou emulsificantes podem fornecer opacidade suficiente. Em outras modalidades, um ou mais agentes de opacificação adicionais podem ser fornecidos ao creme. Agentes de opacificação são bem conhecidos na técnica e incluem, porém não estão a álcoois graxos mais elevados tais como álcool cetílico, estearílico, cetostearílico, araquidílicos e beenílicos, ésteres sólidos tais como palmitato de cetila, laurato de glicerila, MEA- estearato de estearamida, amidas graxas de peso molecular elevado e alcanolamidas e vários derivados de ácido graxo tais como ésteres de propileno glicol e polietileno glicol. Em outras modalidades, agentes de opacificação podem incluir materiais inorgânicos tais como, por exemplo, silicato de alumínio de magnésio, óxido de zinco, dióxido de titânio ou outros agentes bloqueadores de sol.

Em modalidades em que um agente de opacificação é usado, o agente de opacificação pode ser fornecido em qualquer quantidade necessária para fornecer a opacificidade desejada. Em tais modalidades, o agente de opacificação pode geralmente ser de cerca de 0,01% a cerca de 20% por peso do creme, e em algumas modalidades, o agente de opacificação pode ser de cerca de 0,01% a cerca de 5% ou cerca de 0,02% a cerca de 2% por peso do creme.

Em algumas modalidades, o creme de oximetazolina pode incluir um ou mais condicionadores de pele. Condicionadores de pele são componentes que podem geralmente melhorar a retenção de umidade na pele, retardar a evaporação de água da pele, e causar plastificação/amaciamento da pele. Condicionadores de pele comuns incluem, por exemplo, óleo mineral, petrolato, álcoois alifáticos, lanolina e seus derivados, ácidos graxos, ácidos graxos de glicol, açúcares, glicerina, propileno glicol, sorbitóis, e polietileno glicóis, vitaminas e derivados herbáceos. Condicionadores de pele adicionais podem ser encontrados no CTFA Cosmetic Ingredient Handbook, 1<sup>a</sup> Ed., 1988, que é pelo presente incorporado aqui por referência em sua totalidade.

lidade. Em algumas modalidades, um ou mais condicionadores de pele pode incluir, porém não são limitados a umectantes tal como frutose, glicose, glicerina, propileno glicol, gliceret-26, manitol e ureia, ácido carboxílico de pirrolidona, lecitina hidrolisada, coco-betaína, cloridato de cisteína, glutamina, 5 polioxipropileno (15) polioxietileno (PPG-15), gluconato de sódio, aspartato de potássio, betaína de oleíla, cloridato de tiamina, sulfato de lauret de sódio, hialuronato de sódio, proteínas hidrolisadas, ceratina hidrolisada, aminoácidos, óxidos de amina, derivados solúveis em água de vitaminas A, E e 10 D, silicones funcionais de amino, glicerina etoxilada, ácidos de  $\alpha$ -hidróxi e sais dos mesmos, derivados de óleo graxo solúveis em água, tal como lanolina hidrogenada por PEG-24, óleo de amêndoas, óleo de semente de uva e óleo de rícino; numerosos outros condicionadores de pele solúveis em água listados, e misturas dos mesmos. Em certas modalidades, os condicionadores de pele podem incluir lanolina ou derivados de lanolina, cáprico caprílico/triglicerídeo, adipato de di-isopropila, e combinações dos mesmos. 15

Condicionadores de pele podem ser fornecidos para os cremes de várias modalidades em qualquer quantidade conhecida na técnica, e a quantidade de condicionador de pele fornecida pode variar dependendo do tipo de condição da pele ou combinação de condicionadores de pele usada. 20 Em geral, os cremes das modalidades podem incluir um condicionador em uma quantidade de cerca de 1% a cerca de 50% por peso do creme ou de cerca de 1% a cerca de 25% por peso do creme.

Os cremes de oximetazolina de várias modalidades podem ser de pH neutro a brandamente acídico para fornecer aplicação confortável à 25 pele do indivíduo, particularmente levando em consideração o estado de doença ou condição sofrida pelo indivíduo. Por exemplo, em várias modalidades, o pH dos cremes pode ser de cerca de 2,5 a cerca de 7,0, de cerca de 4,0 a cerca de 7,0, ou de cerca de 4,0 a cerca de 5,5 em temperatura ambiente. Em outras modalidades, o pH de tais cremes pode ser cerca de 4,5 a 30 cerca de 5,5 em temperatura ambiente, e em modalidades particulares, o pH do cremes pode ser cerca de 4,5 em temperatura ambiente. Quaisquer componentes ou combinação de componentes conhecidos e úteis na técnica

podem ser usados para obter um pH apropriado tal como, por exemplo, reguladores de pH incluindo, porém não limitados a ácido láctico, ácido cítrico, citrato de sódio, ácido glicólico, ácido succínico, ácido fosfórico, fosfato de monossódio, fosfato de dissódio, ácido oxálico, ácido dl-málico, carbonato de 5 cálcio, hidróxido de sódio e carbonato de sódio, carbonato de hidrogênio de sódio, e carbonato de hidrogênio de amônio. Em várias modalidades, a capacidade de tampão total pode ser de cerca de cerca de 0 mM a cerca de 600 mM; de cerca de 0 mM a cerca de 600 mM; de cerca de 5 mM a cerca de 600 mM; de cerca de 5 mM a cerca de 400 mM; de cerca de 5 mM a cerca 10 de 300 mM; de cerca de 5 mM a cerca de 200 mM; de cerca de 200 mM a cerca de 400 mM; cerca de 0 mM, cerca de 100 mM, cerca de 200 mM, cerca de 300 mM, cerca de 400 mM, cerca de 500 mM, ou cerca de 600 mM.

As modalidades da invenção também incluem métodos para a preparação de composições farmacêuticas como acima descrito, por exemplo, por mistura convencional e similares. Por exemplo, em algumas modalidades, oximetazolina pode ser combinada com qualquer combinação de componentes descritos acima em água purificada usando mistura convencional, e após uma emulsão estável ser formada, o pH e a viscosidade podem ser ajustados usando métodos conhecidos para obter um creme tendo 15 um pH apropriado. Em outras modalidades, várias combinações de componentes pode ser combinadas em água purificada por mistura convencional e oximetazolina pode então ser adicionada à mistura. O pH, viscosidade, opacidade, e/ou densidade podem ser ajustados para obter um creme que é cosmeticamente aceitável.

As modalidades estão direcionadas aos métodos de preparação 25 da formulação de creme compreendendo a preparação de uma primeira solução compreendendo as etapas de dissolução de conservantes, tais como metilparabeno e propilparabeno, em um solvente, tal como polietileno glicol 300, mistura com um agitador magnético até a mistura tornar-se homogênea, adição de outros conservantes, tal como 2-fenoxietanol, à mistura; preparação de uma segunda solução compreendendo as etapas de aquecimento de água purificada, e um agente de quelação, tal como edetato de 30

sódio (EDTA); preparação de uma fase de óleo compreendendo a adição de emulsificantes, tais como Tefose 63, álcool cetostearílico, Cremofor A-6 e Cremafor A-25; antioxidantes, tal como hidroxitolueno butilado; emolientes, tais como lanolina, adipato de di-isopropila, triglicerídeos de cadeia média; e 5 modificadores de viscosidade, tal como álcool cetostearílico; aquecimento e mistura da fase de óleo; dissolução de oximetazolina na segunda solução para criar uma fase aquosa; adição da primeira solução à fase aquosa para preparar uma solução de fase aquosa; e adição da solução de fase aquosa à fase de óleo para preparar um creme.

10 As modalidades estão direcionadas para os métodos de preparação da formulação de creme compreendendo um processo de "um pote". No processo de um pote, a batelada pode ser fabricada em um vaso, caldeira ou recipiente que pode ser aquecida por meio de um vapor ou um fluido aquecido. Primeiro, uma fase de óleo pode ser preparada compreendendo a 15 adição de emulsificantes, tais como Tefose 63, álcool cetostearílico, Cremofor A-6 e Cremafor A-25; antioxidantes, tal como hidroxitolueno butilado; emolientes, tais como lanolina, adipato de di-isopropila, triglicerídeos de cadeia média; e modificadores de viscosidade tais como álcool cetostearílico, aquecimento e mistura da fase de óleo, em seguida separadamente em um 20 pequeno recipiente preparação de uma sub-mistura dissolvendo conservantes, tal como metilparabeno e propilparabeno, em um solvente, tal como polietileno glicol 300, mistura com um agitador magnético até a mistura torna-se homogênea, adição de outros conservantes, tal como 2-fenoxietanol, à mistura; e um agente de quelação, tal como edetato de dissódio (EDTA) e 25 adição desta solução à fase de óleo, mistura e aquecimento desta solução para temperatura elevada e em seguida adição lentamente da água purificada, a água é adicionada em uma taxa em que a temperatura no pote é mantida acima de cerca de 70 graus C; assim que toda a água tiver sido adicionada e o creme tiver sido feito, dissolvendo-se oximetazolina no creme.

30 Ainda outras modalidades estão direcionadas aos métodos para uso das composições farmacêuticas. Em geral, os cremes de oximetazolina descritos aqui podem ser administrados topicalmente à pele, e em algumas

modalidades, os cremes de oximetazolina podem ser aplicados às porções da pele que exibem ou podem ser propensas às pápulas, pústulas, outras lesões inflamatórias, *phymas* (patologia fimatosa) (espessamento da pele) ou eritema associado com rosácea, púrpura, telangiectasias, queratose pilar,

5 lúpus miliar disseminado facial ou similares. Em outras modalidades, o creme de oximetazolina pode ser aplicado sobre toda a área da pele incluindo aquelas áreas não atualmente exibindo ou propensas às pápulas, pústulas, outras lesões inflamatórias, *phymas* (patologia fimatosa) (espessamento da pele) ou eritema associado com rosácea, púrpura, telangiectasias, queratose

10 pilar, lúpus miliar disseminado facial ou similares.

Em várias modalidades, as composições farmacêuticas podem ser aplicadas para fornecer uma quantidade eficaz de oximetazolina ao indivíduo, e em certas modalidades, as composições farmacêuticas podem ser fornecidas em uma quantidade eficaz a uma área da pele exibindo ou propensa aos sintomas de rosácea, telangiectasias, espessamento da pele, pústulas, pápulas, outros eritemas de pele, púrpura, queratose pilar, lúpus miliar disseminado facial ou similares. Em algumas modalidades, uma quantidade eficaz pode ser aplicada à pele do indivíduo em necessidade de tratamento como o resultado de uma única aplicação do creme de oximetazolina.

15 Em outras modalidades, o creme de oximetazolina pode ser reaplicado durante o curso de, por exemplo, um dia, uma semana, uma mês, diversos meses, ou diversos anos ou até a condição ser resolvida. Por exemplo, em uma modalidade exemplar, um método terapêutico pode incluir aplicação dos cremes de oximetazolina descritos aqui a uma área da pele exibindo ou

20 propensa aos sintomas de rosácea, espessamento da pele, telangiectasias, pústulas, pápulas, outros eritemas de pele, púrpura, queratose pilar, lúpus miliar disseminado facial ou similares uma vez ao dia contanto que os sintomas persistam. Em outras modalidades, o creme de oximetazolina pode ser aplicado como uma terapia de manutenção, em que o creme é continuamente aplicado quando necessário ou aplicado em uma base programada durante o período de tempo enquanto o indivíduo está em necessidade de tal tratamento.

25 Em modalidades, um método terapêutico pode incluir aplicar o

creme uma vez ao dia, 2 vezes ao dia, 3 vezes ao dia, 4 vezes ao dia ou quando necessário ou prescrito. Em algumas modalidades, um método terapêutico pode incluir a aplicação do creme *pro re nata* (PRN ou quando necessário). Em outras modalidades, um método terapêutico pode incluir a aplicação do creme de oximetazolina 2 vezes ao dia, por exemplo, a cada 4 horas, contanto que os sintomas persistam. Em outras modalidades exemplares, um método terapêutico pode incluir aplicação dos cremes de oximetazolina 2 ou mais vezes, por exemplo, a cada 6 horas ou a cada 12 horas, por dia, contanto que os sintomas persistam. Em tais modalidades, a aplicação dos cremes de oximetazolina pode ser realizada até os sintomas de rosácea, espessamento da pele, telangiectasias, pústulas, pápulas, outros eritemas de pele, púrpura, queratose pilar, lúpus miliar disseminado facial ou similares terem sido substancialmente reduzidos ou eliminados, e em algumas modalidades, a quantidade de creme de oximetazolina aplicada ou a frequência de aplicação pode ser modificada durante todo o curso do tratamento com base na reação do indivíduo à composição farmacêutica e às recomendações do médico. Por exemplo, após a redução ou eliminação do sintoma ser observada, a quantidade de creme de oximetazolina aplicada ou a frequência de aplicações pode ser modificada para manter o efeito terapêutico.

Os cremes de várias modalidades podem ser aplicados por qualquer método. Por exemplo, em algumas modalidades, o creme de oximetazolina pode ser aplicado manualmente pelo indivíduo ou outra pessoa, tal como um clínico. Em outras modalidades, o creme de oximetazolina pode ser empacotado com um aplicador tal como uma vara, faixa de tecido, ou almofada aplicadora, e ainda em outras modalidades, doses medidas do creme de oximetazolina podem ser empacotadas para aplicação manual. Sem querer ser limitado pela teoria, o fornecimento do creme de oximetazolina com um aplicador pré-empacotado ou em doses medidas pode fornecer uma dose mais controlada. Em geral, o indivíduo e/ou clínico garantirá que o creme de oximetazolina seja aplicado uniformemente sobre a área da pele a ser tratada.

## EXEMPLOS

Embora a presente invenção tenha sido descrita em detalhe considerável com referência as certas modalidades preferidas da mesma, outras versões são possíveis. Portanto, o espírito e escopo das reivindicações anexas não devem ser limitadas à descrição e às versões preferidas contínhas nesta relatório descritivo. Vários aspectos da presente invenção serão ilustrados com referência aos seguintes exemplos não limitantes.

### EXEMPLO 1

A quantidade por batelada (kg) para cada componente do creme de oximetazolina preparado como descrito abaixo é fornecida com sua concentração por peso do creme total na tabela 1. A tabela 2 ilustra uma função e quantidade por batelada (kg) para cada componente do creme preparado como descrito abaixo com cada concentração do componente por peso do creme total em que Tefose™ 63 é substituído por uma mistura de estearato de PEG-6, estearato de glicol e estearato de PEG-32,

Solução 1: Em um bêquer de vidro de 2 L, 44,0 g de metilparabeno, NF e 11,0 g de propilparabeno, NF foram dissolvidos em 880 g de polietileno glicol misturando-se com um agitador magnético até a mistura tornar-se homogênea. Assim que os parabenos foram dissolvidos, 176,0 g de fenoxietanol Ph Eur foram adicionados à mistura.

Solução 2: em um bêquer de aço inoxidável de capacidade de 36 l separado, purificado por calor, 11305 g de água purificada foram aquecidos para 75° C a 78° C usando uma placa quente, e 2,2 g de edetato de dissódio (EDTA), USP, 44,0 g de ácido cítrico anidroso, USP, e 66,0 g de desidrato de citrato de sódio, USP foi adicionado à água aquecida usando uma mistura de baixa velocidade (450 rpm) ao mesmo tempo em que mantendo a temperatura da solução a 75° C a 78° C.

Fase de óleo: Em um vaso reator, preferivelmente um vaso reator equipado com hélice, do tipo âncora, 11,0 g de hidroxitolueno butilado, NF, 1760 g de Tefose™ 63 (PEG-& glicol & estearato de PEG-32), 1760 g de álcool cetostearílico, NF, 1540 g de triglicerídeos de cadeia média, NF (cáprico caprílico/ triglicerídeos), 1540 g de adipato de di-isopropila, 1540 g

de álcool oleico, NF, 440 g de lanolina, USP, 440 g de macrogol (6) cetostearyl éter (Cremofor A-6), Ph Eur, e 440 g de macrogol (25) cetostearil éter (Cremofor A-25), Ph Eur foram adicionados, e a mistura foi aquecida para 73° C a 75° C ao mesmo tempo em que misturando em uma mistura de baixa velocidade (50 rpm).

5 Ao mesmo tempo em que a fase de óleo foi derretida, cloridrato de oximetazolina, USP foi dissolvido na solução 2 para criar a fase aquosa, e a água evaporada foi substituída adicionando-se 10,9 g de água purificada ao bêquer de aço inoxidável. A solução 1 foi então adicionada à fase aquosa 10 ao mesmo tempo em que a temperatura foi mantida a 75° C a 78° C com mistura de baixa velocidade (250 rpm). A solução de fase aquosa resultante foi em seguida adicionada em uma velocidade moderada à fase de óleo no vaso reator, preferivelmente um vaso reator, preferivelmente um vaso reator 15 equipado com hélice, do tipo âncora, com mistura de baixa velocidade (50 rpm), e a agitação foi continuada até a temperatura no reator ser de 40° C. a velocidade de mistura foi então diminuída para 30 rpm, e a temperatura foi reduzida para 35° C. Quando 35° C foram atingidos, a velocidade da mistura foi novamente diminuída para 20 rpm. O creme branco resultante foi manualmente descarregado do reator e armazenado em dois bêqueres de aço 20 inoxidável de 12 l.

Tabela 1  
teste 36 de Composição de creme de Oximetazolina

Ingrediente	% em peso/peso	Quantidade por batelada (g)
Cloridrato de oximetazolina, USP	0,01	2,2
2-Fenoxietanol, Ph Eur	0,80	176
Metilparabeno, NF	0,20	44
Propilparabeno, NF	0,05	11
Dissódio de edetato, Di-hidrato, USP	0,01	2,2
Hidroxitolueno butilado, NF	0,05	11
Polietileno Glicol 300, NF	4,0	880
Tefose 63	8,0	1760
Álcool cetostearílico, NF	8,0	1760

**Tabela 1**  
**teste 36 de Composição de creme de Oximetazolina**

Ingrediente	% em peso/peso	Quantidade por batelada (g)
Triglicerídeos de cadeia média, NF (cáprico caprílico/triglicerídeos)	7,0	1540
Adipato de di-isopropila	7,0	1540
Álcool oleico, NF	7,0	1540
Lanolina, USP	2,0	440
Cremofor A-6	2,0	440
Cremofor A-25	2,0	440
Água purificada, USP (1)	51,38	11305,8
Água purificada, USP (2)	QS	QS
Ácido cítrico anidroso, USP	0,20	44
Di-hidrato de citrato de sódio, USP	0,30	66

**Tabela 2**  
**TESTE 36 DE COMPOSIÇÃO DE CREME DE OXIMETAZOLINA**

% em peso/peso	Ingredientes	Função
QS	Cloridrato de oximetazolina, USP	Ativo
0,80	Fenoxietanol, Ph Eur	Conservante antimicrobiano
0,20	Metilparabeno, NF	Conservante antimicrobiano
0,05	Propilparabeno, NF	Conservante antimicrobiano
0,01	Edetato de dissódio, USP	Agente de quelação
0,05	Hidroxitolueno butilado, NF	Antioxidante
4,00	Polietileno Glicol 300, NF	Umectante
5,00	Esterato de PEG-6	Emulsificante
1,50	Glicol estearato	Emulsificante
1,50	Esterato de PEG-32	Emulsificante
8,00	Álcool cetostearílico, NF	Emoliente, agente de enrijecimento, estabilizante de emulsão
7,00	Triglicerídeos de cadeia média, NF (Cáprico caprílico/ triglicerídeos)	Emoliente, componente de óleo

**Tabela 2**  
**TESTE 36 DE COMPOSIÇÃO DE CREME DE OXIMETAZOLINA**

% em pe- so/peso	Ingredientes	Função
7,00	Adipato de di-isopropila	Emoliente, componente de óleo
7,00	Álcool oleico, NF	Emoliente, componente de óleo
2,00	Lanolina, USP	Emoliente, componente de óleo
2,00	Macrogol (6) Cetostearil éter (Cremofor A-6), Ph Eur	Emulsificante de óleo/água não iônico, realçador de consistência
2,00	Macrogol (25) Cetostearil éter (Cremofor A-25), Ph Eur	Emulsificante de óleo/água não iônico, realçador de consistência
51,38	Água purificada, USP	Veículo
0,20	Ácido cítrico anidroso, USP	Agente de tamponamento
0,30	Di-hidrato de citrato de sódio, USP	Agente de tamponamento
100,00		

**EXEMPLO 2**

Cremes de oximetazolina tendo uma variedade de formulações foram preparados como descrito no exemplo 1 a fim de obter um creme que foi cosmeticamente aceitável e teve consistência suficiente para suportar exposição prolongada a 40°C sem perder sua integridade física. Teste 1 foi uma formulação de base sem qualquer API. O teste 2 incluiu 0,1% de API para determinar o impacto que o API teria sobre a formulação de base. A consistência (Valor de viscosidade) revelou que não houve nenhum impacto imediato do ativo em 0,1% de concentração sobre a integridade física do creme base em comparação com a plain base no teste 1. Os testes 3, 5 e 6 foram formulações preparadas durante o trabalho de desenvolvimento. Os testes 7 a 11 foram formulações preparadas para o primeiro estudo de estabilidade. Os testes 12 a 13 foram formulações contendo concentrações elevadas de oximetazolina (2% e 1%, respectivamente). Os testes 15 a 18 fo-

ram formulações preparadas para estudos de toxicologia. As bateladas A e B foram iguais e foram combinadas para preparar uma batelada maior para os estudos de toxicologia. O teste 19 foi uma formulação sem conservantes para desenvolvimento de método analítico. Os testes 20 a 34 foram o primeiro ciclo de formulações de otimização. Os testes 35 a 37 foram tamponados em pH 4,5 e incluídos em um teor elevado de álcool cetostearílico e Tefose<sup>TM</sup> 63. Os testes 38 a 41 também otimizaram a formulação de teste 36 com 0,5%, 1%, 2% de API e um placebo. Os testes 42 a 43 também otimizaram a formulação de teste 36 com 0,01%, e 0,15% de API e foram usados nos estudos de fluxo de penetração. O teste 45 foi uma grande batelada de engenharia da formulação de teste 36. Os testes 46 a 48 e 51 foram feitos para desenvolvimento de método analítico. Os testes 49 a 50 foram feitos para estudos de toxicologia e contêm 0,05% e 0% de API, respectivamente.

**Tabela 3**  
**PREPARAÇÃO DE CREME DE OXIMETAZOLINA: TESTES 1 A 7A (% EM PESO/PESO)**

	Teste 1	Teste 2	Teste 3	Teste 4	Teste 5	Teste 6	Teste 7	Teste 7A
HCl de Oximetazolina	0,000	0,100	0,025	NA	0,100	0,050	0,150	0,025
Fenoxietanol	0,800	0,800	0,800	NA	0,800	0,800	0,800	0,800
Metilparabeno	0,200	0,200	0,200	NA	0,200	0,200	0,200	0,200
Propilparabeno	0,050	0,050	0,050	NA	0,050	0,050	0,050	0,050
Edetato de dissódio	0,010	0,010	0,010	NA	0,010	0,010	0,010	0,010
Hidroxitolueno butilado	0,050	0,050	0,050	NA	0,050	0,050	0,050	0,050
Polietileno Glicol 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
Álcool cetostearílico	4,000	4,000	5,000	NA	5,000	5,000	5,000	5,000
Triglicerídeos de cadeia média	7,000	7,000	7,000	NA	7,000	7,000	7,000	7,000
Adipato de di-isopropila	7,000	7,000	7,000	NA	7,000	7,000	7,000	7,000
Álcool oleico	7,000	7,000	7,000	NA	7,000	7,000	7,000	7,000
Lanolina	2,000	2,000	2,000	NA	2,000	2,000	2,000	2,000
Macrogol (6) Cetostearil éter	2,000	2,000	2,000	NA	2,000	2,000	2,000	2,000
Macrogol (25) Cetostearil éter	2,000	2,000	2,000	NA	2,000	2,000	2,000	2,000
Ácido cítrico anidroso	0,000	0,000	0,000	NA	0,000	0,000	0,000	0,000

Tabela 3  
PREPARAÇÃO DE CREME DE OXIMETAZOLINA: TESTES 1 A 7A (% EM PESO/PESO)

	Teste 1	Teste 2	Teste 3	Teste 4	Teste 5	Teste 6	Teste 7	Teste 7A
Di-hidrato de citrato de sódio	0,000	0,000	0,000	NA	0,000	0,000	0,000	0,000
Hidroxietil Celulose	0,000	0,000	0,000	NA	0,000	0,000	0,000	0,000
Lipoide S-75	0,000	0,000	0,000	NA	0,000	0,000	0,000	0,000
Trizma	0,000	0,000	0,000	NA	0,000	0,000	0,000	0,000
Água purificada	56,390	56,290	54,865	NA	54,790	54,840	54,740	54,865

**TABELA 4**  
**PREPARAÇÃO DE CREME DE OXIMETAZOLINA: TESTES 8 a 15A (% EM PESO/PESO)**

	Teste 8	Teste 9	Teste 10	Teste 11	Teste 12	Teste 13	Teste 14	Teste 15A
HCl de oximetazolina	0,100	0,050	0,150	0,010	2,000	1,000	NA	2,000
Fenoxietanol	0,800	0,800	0,800	0,800	0,800	0,800	NA	0,800
Metilparabeno	0,200	0,200	0,200	0,200	0,200	0,200	NA	0,200
Propilparabeno	0,050	0,050	0,050	0,050	0,050	0,050	NA	0,050
Edetato de dissódio	0,010	0,010	0,010	0,010	0,010	0,010	NA	0,010
Hidroxitolueno butilado	0,050	0,050	0,050	0,050	0,050	0,050	NA	0,050
Polietileno Glicol 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
Álcool cetostearílico	5,000	5,000	5,000	5,000	5,000	5,000	NA	5,000
Triglicerídeos de cadeia média	7,000	7,000	7,000	7,000	7,000	7,000	NA	7,000
Adipato de di-isopropila	7,000	7,000	7,000	7,000	7,000	7,000	NA	7,000
Álcool oleico	7,000	7,000	7,000	7,000	7,000	7,000	NA	7,000
Lanolina	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000	NA	2,000
Macrogol (6) Cetostearil éter	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000	NA	2,000
Macrogol (25) Cetostearil éter	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000	NA	2,000
Ácido cítrico anidroso	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	NA	0,000
Di-hidrato de citrato de sódio	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	NA	0,000

**TABELA 4**  
**PREPARAÇÃO DE CREME DE OXIMETAZOLINA: TESTES 8 a 15A (% EM PESO/PESO)**

	Teste 8	Teste 9	Teste 10	Teste 11	Teste 12	Teste 13	Teste 14	Teste 15A
Hidroxietil Celulose	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	NA	0,000
Lipoide S-75	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	NA	0,000
Trizma	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	NA	0,000
Água purificada	54,790	54,840	54,740	54,880	52,890	53,890	NA	52,890

**TABELA 5**  
**PREPARAÇÃO DE CREME DE OXIMETAZOLINA: TESTES 15B a 19 (% EM PESO/PESO)**

**TABELA 5**  
**PREPARAÇÃO DE CREME DE OXIMETAZOLINA: TESTES 15B a 19 (% EM PESO/PESO)**

	Teste 15B	Teste 16A	Teste 16B	Teste 17A	Teste 17B	Teste 18A	Teste 18B	Teste 19
Hidroxietil Celulose	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Lipoide S-75	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Trizma	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Água purificada	52,890	53,890	53,890	54,390	54,390	54,890	54,890	55,790

**TABELA 6**  
**PREPARAÇÃO DE CREME DE OXIMETAZOLINA: TESTES 20 a 27 (% EM PESO/PESO)**

	Teste 20	Teste 21	Teste 22	Teste 23	Teste 24	Teste 25	Teste 26	Teste 27
HCl de oximetazolina	0,010	0,150	0,010	0,010	0,010	0,010	0,010	0,010
Fenoxietanol	0,800	0,800	0,800	0,800	0,800	0,800	0,800	0,800
Metilparabeno	0,200	0,200	0,200	0,200	0,200	0,200	0,200	0,200
Propilparabeno	0,050	0,050	0,050	0,050	0,050	0,050	0,050	0,050
Edetato de dissódio	0,010	0,010	0,010	0,010	0,010	0,010	0,010	0,010
Hidroxitolueno butilado	0,050	0,050	0,050	0,050	0,050	0,050	0,050	0,050
Polietileno Glicol 300	4,000	4,000	4,000	4,000	4,000	4,000	4,000	4,000
Tefose 63	8,000	8,000	8,000	8,000	8,000	8,000	10,000	10,000
Álcool cetostearílico	5,000	5,000	5,000	5,000	5,000	5,000	8,000	10,000
Triglicerídeos de cadeia média	7,000	7,000	7,000	7,000	7,000	7,000	7,000	7,000
Adipato de di-isopropila	7,000	7,000	7,000	7,000	7,000	7,000	7,000	7,000
Álcool oleico	7,000	7,000	7,000	7,000	7,000	7,000	7,000	7,000
Lanolina	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000
Macrogol (6) Cetostearil éter	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000
Macrogol (25) Cetostearil éter	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000
Ácido cítrico anidroso	0,000	0,000	0,200	0,000	0,100	0,200	0,000	0,000
Di-hidrato de citrato de sódio	0,000	0,000	0,300	0,000	0,450	0,300	0,000	0,000
Hidroxietil Celulose	0,000	0,000	0,000	0,500	0,000	0,500	0,000	0,000

TABELA 6  
PREPARAÇÃO DE CREME DE OXIMETAZOLINA: TESTES 20 a 27 (% EM PESO/PESO)

	Teste 20	Teste 21	Teste 22	Teste 23	Teste 24	Teste 25	Teste 26	Teste 27
Lipoide S-75	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Trizma	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Água purificada	54,880	54,740	54,380	54,380	54,330	53,880	49,880	47,880

**TABELA 7**  
**PREPARAÇÃO DE CREME DE OXIMETAZOLINA: TESTES 28 a 35 (% EM PESO/PESO)**

**TABELA 7**  
**PREPARAÇÃO DE CREME DE OXIMETAZOLINA: TESTES 28 a 35 (% EM PESO/PESO)**

	Teste 28	Teste 29	Teste 30	Teste 31	Teste 32	Teste 33	Teste 34	Teste 35
Lipoide S-75	0,000	0,000	2,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Trizma	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Água purificada	54,880	54,880	59,880	61,880	56,880	54,740	54,740	47,380

**TABELA 8**  
**PREPARAÇÃO DE CREME DE OXIMETAZOLINA: TESTES 36 a 40A (% EM PESO/PESO)**

**TABELA 8**  
**PREPARAÇÃO DE CREME DE OXIMETAZOLINA: TESTES 36 a 40A (% EM PESO/PESO)**

	Teste 36	Teste 37	Teste 38	Teste 38A	Teste 39	Teste 39A	Teste 40	Teste 40A
Lipoide S-75	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Trizma	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Água purificada	51,380	51,380	51,390	51,390	50,890	50,890	50,390	50,390

**TABELA 9**  
**PREPARAÇÃO DE CREME DE OXIMETAZOLINA: TESTES 41 a 47 (% EM PESO/PESO)**

	Teste 41	Teste 41A	Teste 42	Teste 43	Teste 44	Teste 45	Teste 46	Teste 47
HCl de oximetazolina	2,000	2,000	0,010	0,150	NA	0,000	0,500	0,250
Fenoxietanol	0,800	0,800	0,800	0,800	NA	0,800	0,800	0,800
Metilparabeno	0,200	0,200	0,200	0,200	NA	0,200	0,200	0,200
Propilparabeno	0,050	0,050	0,050	0,050	NA	0,050	0,050	0,050
Edetato de dissódio	0,010	0,010	0,010	0,010	NA	0,010	0,010	0,010
Hidroxitolueno butilado	0,050	0,050	0,050	0,050	NA	0,050	0,050	0,050
Polietileno Glicol 300	4,000	4,000	4,000	4,000	NA	4,000	4,000	4,000
Tefose 63	8,000	8,000	8,000	8,000	NA	8,000	8,000	8,000
Álcool cetostearílico	8,000	8,000	8,000	8,000	NA	8,000	8,000	8,000
Triglicerídeos de cadeia média	7,000	7,000	7,000	7,000	NA	7,000	7,000	7,000
Adipato de di-isopropila	7,000	7,000	7,000	7,000	NA	7,000	7,000	7,000
Álcool oleico	7,000	7,000	7,000	7,000	NA	7,000	7,000	7,000
Lanolina	2,000	2,000	2,000	2,000	NA	2,000	2,000	2,000
Macrogol (6) Cetostearil éter	2,000	2,000	2,000	2,000	NA	2,000	2,000	2,000
Macrogol (25) Cetostearil éter	2,000	2,000	2,000	2,000	NA	2,000	2,000	2,000
Ácido cítrico anidroso	0,200	0,200	0,200	0,200	NA	0,200	0,200	0,200
Di-hidrato de citrato de sódio	0,300	0,300	0,300	0,300	NA	0,300	0,300	0,300
Hidroxietil Celulose	0,000	0,000	0,000	0,000	NA	0,000	0,000	0,000

TABELA 9  
PREPARAÇÃO DE CREME DE OXIMETAZOLINA: TESTES 41 a 47 (% EM PESO/PESO)

	Teste 41	Teste 41A	Teste 42	Teste 43	Teste 44	Teste 45	Teste 46	Teste 47
Lipoide S-75	0,000	0,000	0,000	0,000	NA	0,000	0,000	0,000
Trizma	0,000	0,000	0,000	0,000	NA	0,000	0,000	0,000
Água purificada	49,390	49,390	51,380	51,240	NA	51,390	50,890	51,140

**TABELA 10**  
**PREPARAÇÃO DE CREME DE OXIMETAZOLINA: TESTES 48 a 51 (% EM PESO/PESO)**

	Teste 48	Teste 49	Teste 50	Teste 51
HCl de oximetazolina	0,100	0,050	0,000	0,150
Fenoxietanol	0,800	0,800	0,800	0,800
Metilparabeno	0,200	0,200	0,200	0,200
Propilparabeno	0,050	0,050	0,050	0,050
Edetato de dissódio	0,010	0,010	0,010	0,010
Hidroxitolueno butilado	0,050	0,050	0,050	0,050
Polietileno Glicol 300	4,000	4,000	4,000	4,000
Tefose 63	8,000	8,000	8,000	8,000
Álcool cetostearílico	8,000	8,000	8,000	8,000
Triglicerídeos de cadeia media	7,000	7,000	7,000	7,000
Adipato de di-isopropila	7,000	7,000	7,000	7,000
Álcool oleico	7,000	7,000	7,000	7,000
Lanolina	2,000	2,000	2,000	2,000
Macrogol (6) Cetostearil éter	2,000	2,000	2,000	2,000
Macrogol (25) Cetostearil éter	2,000	2,000	2,000	2,000
Ácido cítrico anidroso	0,200	0,200	0,200	0,000
Di-hidrato de citrato de sódio	0,300	0,300	0,300	0,000
Hidroxietil Celulose	0,000	0,000	0,000	0,000
Lipoide S-75	0,000	0,000	0,000	0,000
Trizma	0,000	0,000	0,000	0,000
Água purificada	51,290	51,340	51,390	51,740

O propósito deste protocolo era realizar um estudo de estabilidade sobre os cremes tópicos de oximetazolina, 0,05%, 0,10% e 0,15%. Os cremes foram empacotados em duas configurações de empacotamento; tubos de polietileno de 30 g e tubos de glaminato de 30 g. Aproximadamente 5 120 tubos de cada concentração de creme foram prepartados. Os cremes foram colocados em estabilidade durante até 36 meses na condição de armazenamento nominal de 25°C/umidade relativa a 60% e durante 6 meses em condições aceleradas de 40°C/umidade relativa a 75%. Algumas amostras foram também armazenadas nas condições intermediárias, 30°C/ umidade 10 relativa a 75%. Os resultados deste estudo de estabilidade podem ser encontrados nas tabelas 11 a 13. O pH do produto exibiu uma tendência de diminuir durante o período de tempo. Esta tendência parece ser mais pronunciada nas amostras armazenadas a 40° C/Umidade relativa a 75%. A aparência observada do produto a 40° C/unidade relativa a 75% indicou que 15 houve uma porção do creme que derreteu ao ponto de tornar-se um líquido. Ambos os problemas representam uma preocupação quanto à estabilidade de longa duração da formulação de creme. Observa-se do ponto de vista de estabilidade química do fármaco, que não houve queda apreciável na potência e houve uma presença muito baixa de impurezas nas amostras testadas.

TABELA 11 RESULTADOS DE ESTUDO DE ESTABILIDADE - PRODUTOS ARMAZENADOS EM TUBOS DE POLIETILENO					
Cremes de HCl de oximetazolina 0,01%					
Parâmetros	Inici-al@Temperatura ambiente	40°C/Umidade relativa a 75%,. 2 Semanas	40°C/Umidade relativa a 75%,. 1 Mês	25°C/60% RH,. 1 Mês	30°C/65% RH,. 1 Mês
Ensaio (% de LC)	101,0	102,0	96,0	101,5	N/R
pH	4,45	4,23	4,03	4,05	4,22
Cremes de HCl de oximetazolina 0,05%					
Parâmetros	Inici-al@Temperatura ambiente	40°C/Umidade relativa a 75%,. 2 Semanas	40°C/Umidade relativa a 75%,. 1 Mês	25°C/60% RH,. 1 Mês	30°C/65% RH,. 1 Mês
Ensaio (% de LC)	104,3	101,3	101,3	101,8	100,6
CP (% de área)	0,5	0,6	0,3	0,4	N/R
pH	4,29	4,16	3,98	4,09	4,14
Cremes de HCl de oximetazolina 0,10%.					
Parâmetros	Inici-al@Temperatura ambiente	40°C/Umidade relativa a 75%,. 2 Semanas	40°C/Umidade relativa a 75%,. 1 Mês	25°C/60% RH,. 1 Mês	30°C/65% RH,. 1 Mês
Ensaio (% de LC)	104,1	104,5	106,8	101,6	101,8
CP (% de área)	0,3	0,4	0,1	0,2	N/R
pH	4,39	4,22	3,98	4,05	4,11
Cremes de HCl de oximetazolina 0,15%					

TABELA 11

## RESULTADOS DE ESTUDO DE ESTABILIDADE - PRODUTOS ARMAZENADOS EM TUBOS DE POLIETILENO

Parâmetros	Inici-al@Temperatura ambiente	40°C/Umidade relativa a 75%,. 2 Semanas	40°C/Umidade relativa a 75%,. 1 Mês	25°C/60% RH,. 1 Mês	30°C/65% RH,. 1 Mês
Ensaio (% de LC)	100,9	99,2	102,1	99,8	100,1
CP(% de área)	0,2	0,3	0,1	0,2	N/R
pH	4,42	4,22	3,87	4,04	4,08
N/R = não reportado					

TABELA 12 RESULTADOS DE ESTUDO DE ESTABILIDADE - PRODUTOS ARMAZENADOS EM TUBOS DE GLAMINATO				
Cremes de HCl de oximetazolina 0,01%				
Parâmetros	Inicial@Temperatura ambiente	40ºC/Umidade relativa a 75%., 2 Semanas	Média	% de RSD
Ensaio (% de LC)	101,5	101,0	101,3	0,3
pH	4,38	4,11	4,2	4,5
Cremes de HCl de oximetazolina 0,05%				
Parâmetros	Inicial@Temperatura ambiente	40ºC/Umidade relativa a 75%., 2 Semanas	Média	% de RSD
Ensaio (% de LC)	102,8	105,0	103,9	1,5
CP (% de área)	0,7	0,8	NA	NA
pH	4,12	4,01	4,1	1,9
Cremes de HCl de oximetazolina 0,10%.				
Parâmetros	Inicial@Temperatura ambiente	40ºC/Umidade relativa a 75%., 2 Semanas	Média	% de RSD
Ensaio (% de LC)	102,1	104,0	103,1	1,3
CP (% de área)	0,5	0,5	NA	NA
pH	4,13	4,01	4,1	2,1
Cremes de HCl de oximetazolina 0,15%				
Parâmetros	Inicial@Temperatura ambiente	40ºC/Umidade relativa a 75%., 2 Semanas	Média	% de RSD
Ensaio (% de LC)	100,2	101,4	100,8	0,8
CP(% de área)	0,4	0,3	NA	NA
pH	4,10	3,98	4,0	2,1

TABELA 12  
RESULTADOS DE ESTUDO DE ESTABILIDADE - PRODUTOS ARMAZENADOS EM TUBOS DE GLAMINATO

Cremes de HCl de oximetazolina 0,01%

A aparência das amostras armazenadas durante 1 mês a 30 °C está dentro da relatório descritivo (Creme viscoso branco); os cremes homogêneos são similares às amostras armazenadas a 25 °C.

TABELA 13 RESULTADOS DE ESTUDO DE ESTABILIDADE - APARÊNCIA DE PRODUTO EM TUBOS DE POLIETILENO E TUBOS DE GLAMINATO		
Tubos de polietileno		
Descrição da amostra	Condição	Aparência
Cremes de HCl de oximetazolina 0,01%	25 °C/umidade relativa a 60%, 1 Mês	Creme viscoso branco
Cremes de HCl de oximetazolina 0,05%	25 °C/umidade relativa a 60%, 1 Mês	Creme viscoso branco
Cremes de HCl de oximetazolina 0,10%	25 °C/umidade relativa a 60%, 1 Mês	Creme viscoso branco
Cremes de HCl de oximetazolina 0,15%	25 °C/umidade relativa a 60%, 1 Mês	Creme viscoso branco
Tubos de glaminato		
Descrição da amostra	Condição	Aparência
Cremes de HCl de oximetazolina 0,01%	40°C/Umidade relativa a 75%, 1 Mês	Creme viscoso branco (não homogêneo) (Uma porção do creme foi transferida do tubo para um tubo de cultura de vidro, uma consistência diferente foi observada)
Cremes de HCl de oximetazolina 0,05%	40°C/Umidade relativa a 75%, 1 Mês	Creme viscoso branco (não homogêneo) (Uma porção do creme foi transferida do tubo para um tubo de cultura de vidro, uma consistência diferente foi observada)
Cremes de HCl de oximetazolina 0,10%	40°C/Umidade relativa a 75%, 1 Mês	Creme viscoso branco (não homogêneo) (Uma porção do creme foi transferida do tubo para um tubo de cultura de vidro, uma consistência diferente foi observada)

<p style="text-align: center;">TABELA 13</p> <p style="text-align: center;">RESULTADOS DE ESTUDO DE ESTABILIDADE - APARÊNCIA DE PRODUTO EM TUBOS DE POLIETILENO E TUBOS DE GLAMINATO</p>		
Cremes de HCl de oximetazolina 0,15%	40°C/Umidade relativa a 75%, 1 Mês	Creme viscoso branco (não homogêneo) (Uma porção do creme foi transferida do tubo para um tubo de cultura de vidro, uma consistência diferente foi observada)

Os cremes dos testes 20 a 34 foram empacotados em tubos de glaminato de 30 g. Os cremes foram colocados em estabilidade durante até 4 semanas em condição de armazenagem de 25°C/umidade relativa a 60% em condições aceleradas de 60°C e 40°C/75%RH e na condição intermediária 30°C/ umidade relativa a 75%. Os testes 20 a 34 foram testados inicialmente e depois de 1 semana. A viscosidade foi medida usando um Brookfield RVT, C/P, Spindle CPE-52, 25 rpm, RT. Os resultados são delineados na tabela 14.

TABELA 14  
RESULTADOS DO ESTUDO

ID de amos- tra	Viscosida- de cPs	pH (Inici- al)	pH (1 sema- na) <sup>2</sup>	Aparência (Ini- cial)	Aparência (1 semana) <sup>2</sup>
Teste # 20	1836	4,45	4,58	Creme viscoso branco (Ho- mogêneo)	Creme viscoso branco (Homogêneo)
			4,32		Creme viscoso branco (Homogêneo)
			4,16		Creme viscoso branco (Homogêneo)
Teste #21	2367	3,92	3,89	Creme viscoso branco (Ho- mogêneo)	Creme viscoso branco (Homogêneo)
			3,74		Creme viscoso branco (Homogêneo)
			3,58		Creme viscoso branco (Homogêneo)
Teste #22	3450	4,57	4,55	Creme viscoso branco (Ho- mogêneo)	Creme viscoso branco (Homogêneo)
			4,57		Creme viscoso branco (Homogêneo)
			4,54		Creme viscoso branco (Homogêneo)
Teste #23	6895	4,24	4,15	Creme viscoso branco (Ho- mogêneo)	Creme viscoso branco (Homogêneo)
			4,05		Creme viscoso branco (Homogêneo)
			3,93		Creme viscoso branco com manchas oleosas
Teste # 24	1608	5,58	5,51	Creme viscoso branco (Ho- mogêneo)	Creme viscoso branco (Homogêneo)
			5,51		Creme-loção branca
			5,48		Creme viscoso branco (Homogêneo)
Teste #25	19183 <sup>1</sup>	4,66	4,58	Creme viscoso branco (Ho- mogêneo)	Creme viscoso branco (Homogêneo)
			4,58		Creme viscoso branco (Homogêneo)
			4,58		Creme viscoso branco (Homogêneo)

**TABELA 14**  
**RESULTADOS DO ESTUDO**

Teste #26	8458 <sup>1</sup>	3,94	3,69	Creme viscoso branco (Homogêneo)	Creme viscoso branco (Homogêneo)
			3,72		Creme viscoso branco (Homogêneo)
			3,64		Creme viscoso branco (Homogêneo)
Teste #27	21067	4,44	4,17	Creme viscoso branco (Homogêneo)	Creme viscoso branco (Homogêneo)
			4,04		Creme viscoso branco (Homogêneo)
			3,87		Creme viscoso branco (Homogêneo)
Teste #28	4695	4,61	4,54	Creme viscoso branco (Homogêneo)	Creme viscoso branco (Homogêneo)
			4,38		Creme viscoso branco (Homogêneo)
			4,18		Creme viscoso branco (Homogêneo)
Teste #29	4686	4,53	4,41	Creme viscoso branco (Homogêneo)	Creme viscoso branco (Homogêneo)
			4,26		Creme viscoso branco (Homogêneo)
			4,23		Creme-loção branca
Teste #30	6931	3,64	3,65	Creme viscoso branco esbranquiçado (Homogêneo)	Creme viscoso branco esbranquiçado (Homogêneo)
			3,56		Creme viscoso branco esbranquiçado (Homogêneo)
			3,55		Creme viscoso branco esbranquiçado (Homogêneo)
Teste #31	1700	5,65	5,50	Creme viscoso branco (Homogêneo)	Creme viscoso branco (Homogêneo)
			5,36		Creme viscoso branco (Homogêneo)
			5,04		Creme-loção branca
Teste #32	7269	3,75	3,69	Creme viscoso branco (Homogêneo)	Creme viscoso branco (Homogêneo)
			3,56		Creme macio branco
			3,62		Loção branca

TABELA 14  
RESULTADOS DO ESTUDO

Teste #33	2580	4,25	4,23	Creme viscoso branco (Ho- mogêneo)	Creme viscoso branco (Homogêneo)
			4,07		Creme-loção branca
			3,87		Creme viscoso branco (Homogêneo)
Teste #34	5639	4,09	4,03	Creme viscoso branco (Ho- mogêneo)	Creme viscoso branco (Homogêneo)
			3,95		Creme-loção branca
			3,84		Creme-loção branca

<sup>(1)</sup> Método modificado, velocidade usada de @10RPM

<sup>(2)</sup> Ordem: 25 °C/ RH a 60%

40°C/RH a 75%/60 °C

Com base nos estudos de estabilidade dos testes 20 a 34, parece que os sistemas de tampão estabilizam o pH da formulação. Formulações com alto teor de álcool cetostearílico e Tefose™ 63 mostram uma viscosidade mais elevada e uma consistência física estável quando expostas à temperatura de 60°C durante 1 semana. Ao mesmo tempo em que não querendo estar ligado pela teoria, isto pode ser explicado devido à consistência semelhante à cera dos excipientes e como eles conferem uma estrutura mais rígida ao creme. Outra avaliação dos dados de estabilidade apontou para as formulações que foram otimizadas por tampões e teor de material semelhante à cera elevado. Um tampão que poderia manter um pH de cerca de 4,5 foi selecionado para os testes 35 a 37.

### EXEMPLO 3

Os cremes de oximetazolina formulados como Testes 35 a 37 foram carregados em tubos de 30 gramas e armazenados a 25° C, 30° C, 40° C, e 60° C. Cada creme foi inicialmente testado quanto à aparência (Ap), ponto de fusão (mDSC), potencial zeta (ZP), pH, e viscosidade (V), e cada amostra foi reavaliada uma vez por semana durante 4 semanas para avaliar a estabilidade como segue:

Inicial: Ap; mDSC; ZP; pH; e V  
 20 Semana 1 (25; 40; 60): Ap; mDSC; ZP; pH; e V (se a Ap passar)  
 Semana 2 (25; 40): Ap; mDSC; ZP; pH; e V (se a Ap passar)  
 Semana 4 (25; 40): Ap; mDSC; pH; e V (se a Ap passar)  
 Uma avaliação sensorial foi conduzida por um painel cego. A avaliação do painel de aceitabilidade cosmética foi baseada nos critérios fornecidos na tabela 15:

TABELA 15	
CRITÉRIOS PARA AVALIAÇÃO DE ACEITABILIDADE COSMÉTICA	
Categoria de teste	Escala
Aparência geral	7 = Agradável ↔ 1 = Não agradável
Cor	7 = Agradável ↔ 1 = Não agradável
Cheiro	7 = Agradável ↔ 1 = Não agradável
Viscosidade	7 = Não viscoso ↔ 1 = Muito viscoso
Oleosidade	7 = Não oleoso ↔ 1 = Muito oleoso

TABELA 15 CRITÉRIOS PARA AVALIAÇÃO DE ACEITABILIDADE COSMÉTICA	
Categoria de teste	Escala
Elegância cosmética	7 = Muito elegante ↔ 1 = Não elegante
Facilidade de aplicação	7 = Espalha-se facilmente ↔ 1 = Não bem
Velocidade de absorção	7 = Muito rapidamente ↔ 1 = Muito lentamente
Aplicação geral	7 = Muito Agradável ↔ 1 = Muito Não agradável
Irritação/Ardência	7 = Não irritante ↔ 1 = Muito irritante
Pele seca	7 = Sem secura ↔ 1 = Muita secura
Umectação	7 = Umectação ↔ 1 = Sem umectação
Posso colocar maquiagem sobre o creme	7 = Concordo plenamente ↔ 1 = Discordo plenamente
Impresão geral	7 = Produto excelente ↔ 1 = Produto horrível

Os escores médios por categoria são fornecidos na figura 1, e os resultados médios quanto às categorias de avaliação principais são fornecidos na figura 2. O escoro médio total é fornecido na figura 3. Como indicado nas figuras 1 a 3, cada formulação exibiu aparência aceitável. Em geral, o painel selecionou a formulação de teste 36 como contendo os melhores atributos sensoriais de acordo com os critérios na tabela 15.

As tabelas 16 e 17 contêm dados sobre as determinações de Calorimetria de Varredura Diferencial (mDSC) e Potencial Zeta (ZP) realizadas nas amostras dos Testes 20 a 34 e para três testes 36, 37 e 38 de formulações de teor de cera elevado. As amostras dos cremes foram submetidas aos ciclos de mDSC de aquecimento e resfriamento de cerca de 7°C a 60°C e novamente. Descobriu-se que uma formulação ideal combina um sistema de tampão em pH 4,5, tal como o teste 22, com um alto teor de material semelhante à cera (álcool cetostearílico e Tefose 63) que demonstrou uma formulação fisicamente estável.

Estudos confirmatórios de mDSC e potencial Zeta foram conduzidos na formulação de teste 36. A formulação de teste 36 foi comparada com a formulação de teste 27. Resultados: A formulação de Teste 36 mostrou que nenhuma mudança maior ocorreu com respeito à estrutura do composto até 42,5 °C exceto mudanças nas propriedade físicas do material após 39 °C no primeiro aquecimento e após 33 °C no segundo aquecimento. A

formulação de teste 27 mostrou que mDSC inicial a 25 °C e depois de 1 semana foi menos estável do que as formulações de teste 36. As mudanças físicas estão presentes de cerca de 26 °C e as mudanças estruturais mostram uma atividade aumentada depois de cerca de 40 °C. Ao mesmo momento, a plotagem de formulação de teste 36 é muito similar com a formulação de teste 27 plotada depois de estabilidade de 1 semana a 60 °C. A melhora na mDSC do teste 36 parece ser o resultado combinado do ajuste da relação de álcool cetostearílico para Tefose™ 63 a 1:1, otimização das concentrações de Tefose e álcool cetostearílico, e otimização das concentrações totais gerais e relação de emulsificante para emoliente.

O pH do teste 36 foi ajustado para 4,5 usando ácido cítrico anidroso (0,2% por peso) e di-hidrato de citrato de sódio (0,3% por peso), e o potencial zeta desta fórmula foi de -5.

#### EXEMPLO 4

A formulação de teste 36 foi selecionada para um estudo de estabilidade acelerada formal. Para este estudo, o teste 42 a 0,01% de API e teste 43 a 0,15% de API foram preparados. O propósito deste protocolo foi realizar um estudo de estabilidade sobre os cremes tópicos de oximetazolina, 0,01% e 0,15% com base no teste 36. Os cremes foram empacotados em tubos de glaminato de 30 g. Aproximadamente 60 tubos de cada concentração de creme foram preparados. Os cremes foram colocados em estabilidade na condição de armazenagem nominal de 25 °C/umidade relativa a 60% e em condições aceleradas de 40 °C/ umidade relativa a 75%. As amostras foram também armazenadas em condições intermediárias, 30 °C/ umidade relativa a 75%. A viscosidade foi avaliada usando um Brookfield RVT, C/P, Spindle CPE-52, 25 rpm, RT.

Resultados: Os resultados de aparência, viscosidade, pH & ensaio das amostras foram consistentes quanto às subamostras de topo, meio e base do tubo bem como a amostra de compósito. Isto mostra que o procedimento de fabricação foi eficientemente realizado. Os resultados indicam que a preparação deve ser uma formulação estável.

#### EXEMPLO 5

Um procedimento de penetração *in vitro* para creme de oximetazolina foi desenvolvido usando o creme de oximetazolina de 0,01 e 0,10% em peso/peso. Os experimentos *in vitro* foram conduzidos usando o aparato Hanson Microette Franz Cell e PBS a 0,01N (pH 7,4) como o meio receptor.

5 Outros parâmetros críticos foram avaliados tais como o tipo de membrana semissintética, tempo da amostra (perfil de permeabilidade de liberação dependente do tempo), sensibilidade, especificidade e linearidade do método.

Caracterização de penetração de creme de oximetazolina de diferentes intensidades (0,01% em peso/peso, 0,05% em peso/peso, 0,10%  
10 em peso/peso e 0,15% em peso/peso) foi baseada no estudo de fluxo através de duas membranas artificiais diferentes (acetato de celulose e polissulfona). A concentração de oximetazolina que penetrou através das membranes foi medida usando um ensaio de HPLC.

Resultados: A taxa de penetração de oximetazolina acima da taxa de concentração estudada exibiu um perfil deprimido e morto, atingindo um pico após 0,5 hora da aplicação do creme. Depois deste período, a liberação de fármaco gradualmente declinou durante as 24 horas seguintes. A permeabilidade de oximetazolina ( $AUC_{0 \text{ a } 24h}$ ) linearmente aumentou na faixa de concentração 0,01 a 0,10% em peso/peso. Outro aumento de concentração de fármaco (0,10 a 0,15% em peso/peso), não induziu a um aumento proporcional na quantidade de fármaco liberado através da membrana. O transporte de membrana *in vitro* atingiu saturação acima do nível de 0,1% em peso/peso independente do tipo de membrana usada.

A eficiência de permeabilidade através das membranas de polissulfona e acetato de celulose (expressa como uma porcentagem de fármaco total penetrado como uma função de tempo) foi similar para todas as quatro intensidades (30 a 40%) após o período de aplicação de 24 horas. A liberação de oximetazolina mais baixa foi observada no caso de polissulfona no nível mais baixo de 0,01% em peso/peso. Sem querer ser limitado pela teoria, este efeito pode ser causado por ligação do fármaco a esta membrana neste baixo nível de concentração.

#### EXEMPLO 6

Formulações adicionais foram feitas usando o teste 38 como a formulação de base e variando a quantidade de oximetazolina. Tais formulações incluíram oximetazolina a 0,01%, 0,05%, 0,06%, 0,1%, 0,15%, 0,25%, 0,5%, 1% e 2,5%, e foram descobertas ser estáveis.

5 **EXEMPLO 7**

Um estudo de grupo paralelo, controlado por veículo, duplo cego, aleatório do perfil de resposta à dose de formulação de teste 38 foi conduzido em indivíduos com rosácea eritematosa.

Objetivo: O objetivo principal foi avaliar a relação de resposta à dose de 4 concentrações de oximetazolina de formulação de teste 38 e um creme de veículo de pareamento quando aplicado à face. Um outro objetivo foi avaliar a segurança e eficácia de tais formulações quando aplicadas à face durante 28 dias consecutivos. Um outro objetivo foi avaliar o curso de tempo, duração e magnitude da resposta clínica sobre o eritema de rosácea quando tais formulações são aplicadas à face durante 28 dias consecutivos. Um outro objetivo foi avaliar a resposta de telangiectasias, o "escore de avaliação de telangiectasia do clínico," o tempo de curso e duração da resposta das telangiectasias de rosácea quando tais formulações são aplicada à face durante 28 dias consecutivos.

20 Métodos: Este foi um estudo de grupo paralelo, controlado por veículo, cego duplo, aleatório da formulação de base de teste 38 com 0,01%, 0,06%, 0,10%, e 0,15% de oximetazolina e a formulação de teste 38 sem oximetazolina (veículo) em indivíduos com rosácea eritematosa moderada à severa estável. Aproximadamente 175 indivíduos (35 por grupo de tratamento) foram concebidos; 183 indivíduos foram randomizados e aplicados a medicação de estudo. Os indivíduos incluíram homens e mulheres de idade de  $\geq 18$  anos com boa saúde geral com um diagnóstico clínico de rosácea eritematosa estável. Os critérios de inclusão incluíram os escores de Autoavaliação do indivíduo (SSA) e Avaliação de eritema pelo clínico (CEA) de  $\geq 3$ ,  $\leq 3$  lesões inflamatórias (pápulas e/ou pústulas) e sem cistos na área de tratamento. Os escores de SSA e CEA foram graduados em uma escala de 5 pontos ordinais (0 = nenhum sinal; 1 = mínimo; 2 = brando; 3 = moderado; e

4 = severo).

A elegibilidade de indivíduos foi determinada durante a visita 1, durante a visita 2, indivíduos elegíveis foram randomizados e começaram um período de tratamento de 28 dias, que incluíram a visita 3 no dia 14 e 5 visita 4 no dia 28. O período de tratamento foi seguido por um período de acompanhamento sem tratamento de 7 dias, com visita 5 no dia 35, no término do estudo. Nos dias entre a visita 2 e visita 4, os indivíduos aplicaram o medicamento de estudo uma vez ao dia.

A eficácia foi avaliada nas visitas de estudo pelo indivíduo usando a escala de SSA de 5 pontos e pelo investigador usando a escala de CEA de 5 pontos, a escala de Avaliação de Telangiectasia de Clínico (CTA) (0 = sem sinais; 1 = mínimo; 2 = brando; 3 = moderado; e 4 = severo), e lesão levando em consideração as lesões inflamatórias totais. Os testes inferenciais entre os grupos de tratamento foram realizados usando análise apropriada de modelos de covariância (ANCOVA) em cada momento de avaliação após aplicação. As análises de eficácia primária foram baseadas na área de linha de base de mudança sob a curva (AUC) quanto à CEA e SSA calculadas através de todas as visitas pós-linha de base. Comparações em pares entre cada grupo de tratamento ativo e o grupo veículo foram realizadas.

20 As análises de eficácia secundária caracterizaram o efeito de cada tratamento na SSA e CEA através da duração de uma visita. Mudanças médias de cada apré-aplicação de visita a cada avaliação pós-aplicação foram avaliadas usando modelos ANCOVA incluindo comparações em pares entre cada grupo de tratamento ativo e o grupo veículo. Para SSA e CEA, os 25 indivíduos foram também classificados em cada avaliação de pós aplicação quanto ao sucesso de tratamento em cada um dos parâmetros separadamente, onde o sucesso de tratamento foi obtido se um indivíduo tivesse um escore de <2 ou uma mudança da linha de base do dia de visita (Hora 0) menor do que -1,

30 A segurança foi avaliada por eventos adversos emergentes de tratamento (TEAEs), avaliações de laboratório, sinais vitais, e sintomas e sinais de irritação (ISS).

Resultados: Um total de 183 indivíduos foram randomizados, 178 (97%) dos quais completaram o estudo. Em geral 98,4% de indivíduos eram brancos, 69,4% eram mulheres, e a idade variou de 21 a 83 anos (média de 51,2).

5 Eficácia: Para CEA, tanto os grupo de 0,10% quanto 0,15% tiveram reduções estatisticamente maiores significantes do que o grupo veículo em AUC durante os dias 0 a 28 (-14,162 e -13,103 vs -7,456, respectivamente;  $p \leq 0,004$ ). O grupos 0,10% e 0,15% tiveram reduções maiores em AUC do que os grupos 0,01% e 0,06% (-8,250 e -10,181, respectivamente), que 10 ambos tiveram reduções numericamente maiores do que o grupo veículo.

Entre as análises de eficácia secundária, a mudança da linha de base em CEA por visita mostrou reduções estatisticamente maiores significantes (melhora) com 0,10% do que o veículo no dia 0 a 3, 4, 6, e 8 horas; dia 14 a 3, 4, e 8 horas; e dia 28 a 8 horas, e com 0,15% no dia 0 a 3, 6, e 8 15 horas. Houve uma taxa de sucesso estatisticamente maior significantemente com 0,10% e 0,15% do que veículo em 2 ou 3 pontos de tempo no dia 0.

Como avaliado pela SSA, a AUC mostrou uma redução maior com 0,10% e 0,15% do que com veículo, porém as diferenças não foram estatisticamente significante. Melhora consistente foi observada com formulações de oximetazolina em análises de eficácia secundária de CEA e SSA, 20 com algumas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos de formulação de oximetazolina e o grupo veículo (particularmente no dia 0 e em 8 horas no dia 28).

Os resultados de CTA de pré-dose nos dias 0, 14, 28, e os resultados 25 no dia 35 são sumariados na tabela 7. A mudança da linha de base em CTA por visita mostrou uma redução estatisticamente maior significantemente (melhora) com as formulações de oximetazolina do que com o veículo (ou melhora comparada com a piora com o veículo) para o grupo 0,10% no dia 0 em 6 horas e dia 28 em 8 horas, e para o grupo 0,15% no dia 28 em 30 1, 2, e 8 horas (Tabela 7; Figura 4).

Tabela 16: Avaliação de Telangiectasia de Clínico: Base linha e Mudança Média de Base de linha

Tempo	Média (Desvio Padrão)		
	Veículo (N = 37)	V-101 0,10% (N = 37)	V-101 0,15% (N = 35)
Dia 0			
Linha de base	1,973 (1,093)	2,459 (1,016)	1,743 (1,245)
mudança de 1 hora	0,027 (0,440)	-0,108 (0,567)	0,057 (0,338)
mudança de 2 horas	0,054 (0,575)	-0,189 (0,701)	0,171 (0,514)
mudança de 3 horas	-0,027 (0,552)	-0,351 (0,716)	0,029 (0,568)
mudança de 4 horas	-0,081 (0,493)	-0,243 (0,760)	0,143 (0,601)
mudança de 6 horas	0,000 (0,333)	-0,378 (0,758)*	0,057 (0,539)
mudança de 8 horas	-0,027 (0,687)	-0,324 (0,709)	0,057 (0,482)
dia 28			
Linha de base	1,917 (1,228)	2,118 (1,274)	1,882 (1,200)
mudança de 1 hora	0,139 (0,639)	0,029 (0,388)	-0,118 (0,478)*
mudança de 2 horas	0,083 (0,604)	0,029 (0,521)	-0,294 (0,579)*
mudança de 3 horas	0,056 (0,715)	-0,118 (0,591)	-0,176 (0,576)
mudança de 4 horas	0,028 (0,845)	-0,147 (0,657)	-0,118 (0,478)
mudança de 6 horas	0,028 (0,696)	-0,118 (0,478)	-0,088 (0,452)
mudança de 8 horas	0,056 (0,532)	-0,206 (0,538)*	-0,235 (0,431)*

Escala de CTA: 0 = pele limpa sem nenhum sinal de telangiectasia; 1 = quase limpa, uma telangiectasia muito pouco visível; 2 = branda, uma telangiectasia pouco visível; 3 = moderada, com a presença de telangiectasia claramente visível; 4 = severa, com a presença de telangiectasia muito visível

\* p < 0,0500

Manutenção do efeito clínico e nenhuma repercussão foram observadas no dia 35 depois da descontinuação da aplicação diária de composições de creme de oximetazolina depois de 28 dias. A melhora no eritema foi mantida durante pelo menos 7 dias após descontinuação de aplicação de 5 fármaco. Nenhuma taquifilaxis ou repercussão foi observada.

Segurança: Não houve nenhuma relação aparente entre a concentração de oximetazolina e a incidência de TEAEs total ou para qualquer TEAE individual. Muitos TEAEs foram brandos ou moderados na gravidade e considerados não liberados para medicamento de estudo.

10 Conclusão: Tanto as formulações de creme de oximetazolina de 0,10% quanto 0,15% mostraram uma resposta estatisticamente melhor significante do que o veículo e uma resposta melhor do que as baixas concentrações na finalidade de eficácia primária de CEA quando avaliadas pela AUC de mudança-de-linha de base do dia 0 para dia 28. Além disso, houve diversos 15 resultados estatisticamente significantes para as concentrações de 0,10% e 0,15% entre as análises de eficácia secundária. Especificamente, a concentração de 0,15% mostrou reduções estatisticamente significantes nos escores de classificação de telangiectasia de clínico em horas 3, 4 e 8 no dia 28.

20 **EXEMPLO 8**

Estudo de lesão inflamatória: O indivíduo foi um homem de 48 anos de idade com um histórico de 12 anos de rosácea caracterizado por episódios persistentes de eritema facial e pápulas e pústulas inflamatórias. O indivíduo aplicou a composição tópica de creme de oximetazolina de 0,15% 25 uma vez ao dia à face e notou tanto melhora no eritema quanto um decréscimo dramático nas lesões inflamatórias (pápulas e pústulas). O uso diário da preparação resultou na limpeza total de todas as lesões inflamatórias em 3 semanas, e a melhora foi mantida com uso diário continuado. Na descontinuação de aplicação diária, uma manutenção da melhora foi reportada 30 continuar durante 4 semanas, após cujo tempo, as lesões inflamatórias gradualmente recorreram. No redesafio com o creme de oximetazolina de 0,15%, as lesões inflamatórias gradualmente retornaram/regressaram.

### EXEMPLO 9

Um estudo cruzado de 2 modos, randomizado duplo foi o creme V-101 a 0,50% e *spray* nasal de oximetazolina a 0,05% administrados em indivíduos adultos com rosácea eritematosa moderada a grave foi conduzi-  
5 do. Os objetivos deste estudo foram avaliar a biodisponibilidade relativa de uma única administração de creme V-101 a 0,50% e *spray* nasal de oxime-  
tazolina a 0,05% (3 *sprays*) e avaliar a segurança do creme V-101 a 0,50%.

Um total de 28 indivíduos variando em idade de 22 a 63 anos de idades completaram o teste.

10 **Tabela 17: Demográficos de Indivíduo**

Características	Sequência 1 (AB) (N = 14)	Sequência 2 (BA) (N = 14)	Total (N = 28)
Idade, anos			
média (SD)	43,6 (10,5)	41,8 (10,7)	42,7 (10,4)
faixa	25 – 63	22 – 60	22 – 63
Sexo, N			
Masculino	4 (28,6%)	5 (35,7%)	9 (32,1%)
Feminino	10 (71,4%)	9 (64,3%)	19 (67,9%)
Raça, N			
Branca	14 (100%)	14 (100%)	28 (100%)

Nota: Para as sequências AB e BA, A = creme V-101 a 0,50% + *spray* nasal de controle (salina normal) e B = creme de veículo + *spray* nasal de oximetazolina a 0,05%; SD = desvio padrão

Na visita 1 de tratamento, os indivíduos foram tratados com uma  
15 aplicação facial de 0,5 g de creme V 101 a 0,50% mais 3 *sprays* de *spray* nasal de controle (salina normal) em cada narina (Tratamento A) ou uma aplicação facial de 0,5 g de creme de veículo de mais 3 *sprays* de *spray* nasal de oximetazolina 0,05% em cada narina (Tratamento B). A sequência de tratamento (A em seguida B ou B em seguida A) foi randomizada. O indiví-  
20 duos receberam o tratamento oposto na visita 2 de tratamento. As avaliações e amostragem de sangue para determinação de concentrações de plasma de oximetazolina ocorreram ao longo das 12 horas após dosagem em cada visita de tratamento.

Grande melhora no eritema, que foi clínica e estatisticamente

significante, foi observada seguindo o tratamento com creme V-101 a 0,50% e spray nasal de controle em comparação como o fato de que o seguinte tratamento com creme de veículo e spray nasal de oximetazolina a 0,05% quando avaliado tanto pela autoavaliação do indivíduo quanto a avaliação de 5 eritema pelo clínico iniciando em 2 horas e continuando através da conclusão do estudo em pós-dose de 12 horas.

Tabela 18: Avaliação de Eritema pelo Clínico: Pré-dose média e Mudança Média para Indivíduos completando o Estudo (Sequências de Tratamento Combinadas)

Tempo	Média (Desvio Padrão)		valor <sup>a</sup> P
	Creme V-101 + Spray de Controle (N = 28)	Creme de Veículo + Spray de Oxi a 0,05% (N = 28)	
Pré-dose	3,214 (0,418)	3,214 (0,418)	NA
Mudança de 2 Horas	-1,214 (0,833)	-0,143 (0,448)	< 0,001
Mudança de 3 Horas	-1,571 (0,920)	-0,036 (0,331)	< 0,001
Mudança de 4 Horas	-1,036 (0,793)	-0,036 (0,189)	< 0,001
Mudança de 6 Horas	-0,893 (0,832)	0,000 (0,272)	< 0,001
Mudança de 9 Horas	-0,500 (0,694)	-0,036 (0,189)	< 0,001
Mudança de 12 Horas	-0,286 (0,460)	0,000 (0,272)	0,003
Mudança média de Horas 3 a 6	-1,107 (0,832)	-0,036 (0,189)	< 0,001

10 Média = média, NA = não aplicável, Oxi = oximetazolina

<sup>a</sup> Valores P foram calculados usando análise de covariância com base na mudança de pré-dose e as variáveis foram analisadas como variáveis contínuas.

Tabela 19: Autoavaliação do inivíduo: Pré-dose média e Mudança média de Pré-dose para Indivíduos Completando o estudo (Sequências de Tratamento Combinadas)

Tempo	Média (Desvio padrão)		Valor <sup>a</sup> P
	Creme V-101 + Spray de Controle (N = 28)	Creme de Veículo + Spray de Oxi a 0,05% (N = 28)	
Pré-dose	3,071 (0,262)	3,107 (0,315)	NA
Mudança de 2 Horas	-0,500 (0,638)	0,000 (0,000)	< 0,001
Mudança de 3	-0,607 (0,629)	0,036 (0,189)	< 0,001
Mudança de 4 Horas	-0,643 (0,731)	0,036 (0,189)	< 0,001
Mudança de 6 Horas	-0,643 (0,731)	0,036 (0,189)	< 0,001
Mudança de 9 Horas	-0,607 (0,737)	0,036 (0,189)	< 0,001
Mudança de 12 Horas	-0,607 (0,786)	0,036 (0,189)	< 0,001
Mudança média de 3 a 6 horas	-0,643 (0,731)	0,036 (0,189)	< 0,001

Média = média, NA = não aplicável, Oxi = oximetazolina

- 5      <sup>a</sup> Valores P foram calculados usando análise de covariância com base na mudança de pré-dose e as variáveis foram analisadas como variáveis contínuas.

10      Em conclusão, uma única administração facial tópica de creme V-101 a 0,50% sob condições de uso máximo em indivíduos com rosácea eritematosa moderada à severa resultou em exposição sistêmica mínima em comparação com uma única administração de Spray Nasal de Afrina a 0,05%. A aplicação tópica facial de creme V 101 a 0,50% foi bem tolerada e reduziu显著mente eritema de 2 a 12 horas pós-dose.

15      O estudo demonstrou a segurança de uma única aplicação facial de uso máximo de creme V 101 a 0,50%. Nenhum evento adverso considerado estar relacionado com o medicamento de estudo foi reportado durante o estudo.

#### EXEMPLO 10

20      Um estudo de múltiplos centros, de grupo paralelo, controlado por veículo, duplo cego, randomizado de 2 concentrações de creme V-101 (0,15% e 0,50%) e o creme de veículo V-101 de pareamento em indivíduos

com rosácea eritematosa moderada à grave foi conduzido. Houve 2 visitas de estudo. Um total de 85 indivíduos variando em idade de 27 a 84 anos de idade completaram o teste.

**Tabela 20: Demográficos de Indivíduo**

Características	Veículo (N = 27)	V-101 a 0,15% (N = 29)	V-101 a 0,50% (N = 29)	Total (N = 85)
Idade, média de anos (SD) faixa	52,3 (12,2) 27 – 84	46,6 (9,1) 33 – 72	50,6 (9,3) 33 – 72	49,8 (10,4) 27 – 84
Sexo, N				
Masculino	7 (25,9%)	5 (17,2%)	4 (13,8%)	16 (18,8%)
Feminino	20 (74,1%)	24 (82,8%)	24 (82,8%)	68 (80,0%)
Ausente	0	0	1 (3,4%)	1 (1,2%)
Raça, N				
Branco	27 (100%)	29 (100%)	29 (100%)	85 (100%)
Outro <sup>a</sup>	0	0	0	0
Etnicidade, N				
Hispânico ou Latino	1 (3,7%)	2 (6,9%)	3 (10,3%)	6 (7,1%)
Não Hispânico ou Latino	26 (96,3%)	27 (93,1%)	26 (89,7%)	79 (92,9%)

5   Fonte: Seção 14, Tabela 2

Na visita 1, os indivíduos foram analisados e a elegibilidade quanto à randomização para o medicamento de estudo foi determinada durante o período de até 14 dias antes da visita 2. Na visita 2, os indivíduos que foram elegíveis foram randomizados para o medicamento de estudo (creme V-101 a 0,15%, creme V-101 a 0,50%, ou creme de veículo em uma relação de 1:1:1). Uma única aplicação de 0,5 g medicamento de estudo foi administrada e o indivíduo foi confinado no centro investigacional até o término das avaliações de estudo (aproximadamente 12,5 horas).

Avaliações farmacodinâmicas foram realizadas usando a escala de SSA de 5 pontos, a escala de CEA de pontos, e a escala de avaliação de telangiectasia pelo clínico (CTA) de 5 pontos. A segurança foi avaliada por eventos adversos emergentes de tratamento (TEAEs), avaliações de laboratório, sinais vitais, e electrocardiogramas (ECGs).

**Farmacodinâmicos/Eficácia:**

As finalidades primárias de mudança-de-linha de base CEA-AUC e SSA-AUC, ambas mostraram reduções estatisticamente significantes no

eritema para o grupo V-101 a 0,50% em comparação com o grupo veículo em todos os pontos de tempo avaliados, de 3 a 12 horas pós-aplicação. O grupo V-101 a 0,15% mostrou reduções estatisticamente significantes no eritema em comparação com o grupo veículo quanto à CEA em todos os

5 pontos de tempo exceto 12 horas e quanto à SSA em 6 e 8 horas. Houve uma resposta à dose consistente entre as concentrações de V-101. Os resultados foram similares quanto à taxa de sucesso do tratamento. O grupo V-101 a 0,50% teve uma taxa de sucesso global estatisticamente significante maior do que o grupo veículo de 3 a 8 horas pós-aplicação, com sucesso de

10 tratamento total definido como um escore de < 2 ou uma mudança da linha de base do dia de visita de < -1 na CEA e SSA. No grupo V-101 a 0,50% a taxa de sucesso de tratamento total aumentou de 17,24% a 3 horas para um máximo de 20,68% em 6 horas. Além disso, o grupo V-101 a 0,50% demonstrou melhora estatisticamente significante em CTA em comparação

15 com o veículo em todos os pontos de tempo avaliados.

Tabela 21: Mudança média de pré-dose como Área Sob a Curva (AUC) Quanto à Avaliação de Eritema pelo Clínico (CEA) e Autoavaliação do Indivíduo (SSA)

Variável	Veículo (N = 27)	V-101 0,15% (N = 29)	V-101 0,50% (N = 29)
CEA-AUC Valor <sup>a</sup> P médio (SD)	-3,241 (5,120) --	-8,155 (5,487) 0,000	-14,552 (5,888) 0,000
SSA-AUC Valor <sup>a</sup> P médio (SD)	-2,870 (3,999) --	-6,483 (6,973) 0,023	-9,379 (5,730) 0,000

SD = desvio padrão

20 a Os valores P foram calculados usando uma análise de covariância com base no valor da linha de base e todas as variáveis foram analisadas como variáveis contínuas.

Fonte: Seção 14, Tables 9.9.1 e 9.9.2

Tabela 22: Avaliação de Eritema pelo Clínico: Linha de base e Mudança Média da Linha de base

Tempo	Média (Desvio padrão)		
	Veículo (N = 27)	V-101 0,15% (N = 29)	V-101 0,50% (N = 29)
Linha de base da visita 2	3,296 (0,465)	3,138 (0,351)	3,241 (0,435)
Mudança pós-aplicação			
3 horas	-0,519 (0,700)	-1,069 (0,884)**	-1,759 (0,786)**
4 horas	-0,407 (0,694)	-1,138 (0,875)**	-1,931 (0,704)**
6 horas	-0,333 (0,620)	-0,931 (0,799)**	-1,690 (0,712)**
8 horas	-0,296 (0,542)	-0,655 (0,670)*	-1,310 (0,761)**
10 horas	-0,148 (0,456)	-0,448 (0,572)*	-0,828 (0,658)**
12 horas	-0,037 (0,518)	-0,241 (0,511)	-0,483 (0,509)**
média de 3 a 6 horas	-0,420 (0,603)	-1,046 (0,722)**	-1,793 (0,663)**

Escala de CEA: 0 = pele limpa sem nenhum sinal de eritema; 1 = quase limpa, leve vermelhidão; 2 = eritema brando, vermelhidão definida; 3 = eritema

5 moderado, vermelhidão acentuada; 4 = eritema severo, vermelhidão ardente

Os valores P foram calculados usando uma análise de covariância com base na mudança de linha de base do dia de visita em pontos de tempo específicos. As variáveis foram analisadas como variáveis contínuas.

\* p < 0,05, \*\* p < 0,01

10 Fonte: Seção 14, Tabela 9.1

Tabela 22: Autoavaliação do Indivíduo: Linha de base e Mudança média da Linha de base

Tempo	Média (Desvio padrão)		
	Veículo (N = 27)	V-101 0,15% (N = 29)	V-101 0,50% (N = 29)
Linha de base de Visita 2	3,222 (0,424)	3,276 (0,455)	3,241 (0,435)
Mudança Pós-aplicação			
3 horas	-0,296 (0,542)	-0,586 (0,733)	-0,828 (0,711)**
4 horas	-0,333 (0,480)	-0,621 (0,677)	-1,034 (0,823)**
6 horas	-0,259 (0,447)	-0,724 (0,797)*	-0,966 (0,680)**
8 horas	-0,259 (0,447)	-0,655 (0,814)*	-1,000 (0,707)**
10 horas	-0,259 (0,526)	-0,552 (0,736)	-0,759 (0,689)**
12 horas	-0,222 (0,577)	-0,517 (0,785)	-0,724 (0,649)**
Média de 3 a 6 horas	-0,296 (0,396)	-0,644 (0,701)*	-0,943 (0,661)**

Escala de SSA: 0 = Limpa de vermelhidão indesejada, 1 = quase limpa de vermelhidão indesejável, 2 = um pouco mais de vermelhidão do que prefiro,

15 4 = vermelhidão completamente inaceitável

Os valores P foram calculados usando uma análise de covariância com base na mudança de linha de base do dia de visita em pontos de tempo específicos. As variáveis foram analisadas como variáveis contínuas.

\* p < 0,05, \*\* p < 0,01

5 Fonte: Seção 14, Tabela 9.2

Tabela 23: Avaliação de Telangiectasia pelo Clínico: Linha de base e Mudança Média da Linha de base

Tempo	Média (Desvio padrão)		
	Veículo (N = 27)	V-101 0,15% (N = 29)	V-101 0,50% (N = 29)
Mudança de linha de base pós-aplicação de visita	2,074 (0,997)	1,931 (0,842)	2,000 (1,102)
3 horas	0,185 (0,483)	0,172 (0,658)	-0,138 (0,516)*
4 horas	0,222 (0,424)	0,069 (0,371)	-0,172 (0,468)**
6 horas	0,111 (0,424)	0,276 (0,455)	-0,172 (0,468)*
8 horas	0,185 (0,396)	0,207 (0,491)	-0,172 (0,468)**
10 horas	0,148 (0,362)	0,138 (0,441)	-0,172 (0,468)**
12 horas	0,111 (0,424)	0,069 (0,258)	-0,103 (0,409)*
média de 3 a 6 horas	0,173 (0,350)	0,172 (0,374)	-0,161 (0,442)**

Escala de CTA: 0 = pele limpa sem nenhum sinal de telangiectasia; 1 = quase limpa, alguma telangiectasia pouco visível; 2 = branda, telangiectasia um pouco visível; 3 = moderada, com a presença de telangiectasia claramente visível; 4 = severa, com a presença de telangiectasia muito visível.

Os valores P foram calculados usando uma análise de covariância com base na mudança da linha de base do dia de visita em pontos de tempo específicos. As variáveis foram analisadas como variáveis contínuas.

15 \* p < 0,05, \*\* p < 0,01

Fonte: Seção 14, Tabela 9.3

Em síntese, o principal objetivo deste estudo de única dose foi avaliar a segurança e perfil farmacodinâmico/eficácia de creme V-101 a 0,15% e 0,50% em comparação com creme de veículo aplicado à face em indivíduos com rosácea eritematosa moderada à grave. Ambas as concentrações mostraram reduções estatisticamente significantes no eritema em comparação com o veículo, iniciando em 3 horas pós-aplicação, que foi o primeiro ponto de tempo avaliado. Melhora estatisticamente significante maior com creme V-101 a 0,50% em comparação com o veículo foi mantida ao

longo das 12 horas pós-aplicação (o último ponto de tempo avaliado) quanto à mudança de linha de base em CEA e SSA e ao longo das 8 horas pós-aplicação quanto ao sucesso de tratamento global. Uma resposta à dose clara foi demonstrada por todas as avaliações de eficácia, com reduções 5 maiores no eritema com V-101 a 0,50% V-101 como avaliado por todos os índices clínicos.

É de interesse observar que uma embora não houvesse um critério de entrada com respeito ao escore de CTA e, desse modo, uma ampla variedade nos escores de linha de base (Seção 14, Tabela 3), uma melhora 10 significante na CTA foi observada com o V-101 a 0,50% por todo o estudo.

Ambas as concentrações do creme V-101 foram bem toleradas como avaliado por TEAEs, resultados de laboratório clínico, sinais vitais, e ECGs. Não houve nenhuma diferença notável em quaisquer avaliações de segurança.

15 A presente invenção não deve ser limitada no escopo pelas modalidades específicas descritas nos exemplos que são entendidos como ilustrações de alguns aspectos da invenção e, quaisquer modalidades que são funcionalmente equivalentes estão no escopo desta invenção. De fato, várias modificações da invenção além daquelas mostradas e descritas aqui 20 tornar-se-ão evidentes para aqueles versados na técnica relevante e se destinam a incluir-se no escopo das reivindicações anexas.

Diversas referências foram citadas, as descrições completas das quais são incorporadas aqui em sua totalidade.

## REIVINDICAÇÕES

1. Uso de uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de oximetazolina e um excipiente farmacologicamente aceitável caracterizado por ser para a preparação de um medicamento para o tratamento de dois ou mais sintomas de rosácea selecionados de eritema, telangiectasia, ou lesões inflamatórias.  
5
2. Uso de uma composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a composição também compreende um aditivo selecionado do grupo que consiste em emulsificantes, conservantes, estabilizantes de emulsão, ajustadores de pH, agentes de queilação, modificadores de viscosidade, antioxidantes, tensoativos, emolientes, agentes de opacificação, condicionadores de pele, tampões, e combinações dos mesmos.  
10
3. Uso de uma composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a composição também compreende um agente cosmético ou farmacêutico topicalmente ativo.  
15
4. Uso de uma composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a oximetazolina está em uma quantidade de cerca de 0,0075% a cerca de 5% por peso.  
20
5. Uso de uma composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a oximetazolina está em uma quantidade de cerca de 0,0075% a cerca de 3% por peso.  
25
6. Uso de uma composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a oximetazolina está em uma quantidade de cerca de 0,01% a cerca de 2,5% por peso.  
30
7. Uso de uma composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a oximetazolina está em uma quantidade de cerca de 0,01% a cerca de 2% por peso.
8. Uso de uma composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a oximetazolina está em uma quantidade de cerca de 0,01% a cerca de 1% por peso.
9. Uso de uma composição farmacêutica de acordo com a rei-

vindicação 1, caracterizado pelo fato de que a oximetazolina está em uma quantidade de cerca de 0,01% a cerca de 0,5% por peso.

10. Uso de uma composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a oximetazolina está em uma 5 quantidade de cerca de 0,01% a cerca de 0,25% por peso.

11. Uso de uma composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a oximetazolina está em uma quantidade de cerca de 0,01% a cerca de 0,15% por peso.

12. Uso de uma composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o efeito terapêutico da composição é mantida durante pelo menos cerca de 30 dias após administração final da composição.

13. Uso de uma composição farmacêutica compreendendo uma 15 quantidade terapeuticamente eficaz de oximetazolina e um excipiente farmacologicamente aceitável caracterizado por ser para a preparação de um medicamento para o tratamento de uma condição selecionada do grupo que consiste em eritema, telangiectasia, e lesões inflamatórias associadas com rosácea.

14. Uso de uma composição farmacêutica compreendendo uma 20 quantidade terapeuticamente eficaz de oximetazolina e um excipiente farmacologicamente aceitável caracterizado por ser para a preparação de um medicamento para o tratamento de telangiectasia.

15. Uso de uma composição farmacêutica compreendendo uma 25 quantidade terapeuticamente eficaz de oximetazolina e um excipiente farmacologicamente aceitável caracterizado por ser para a preparação de um medicamento para o tratamento de lesões inflamatórias.

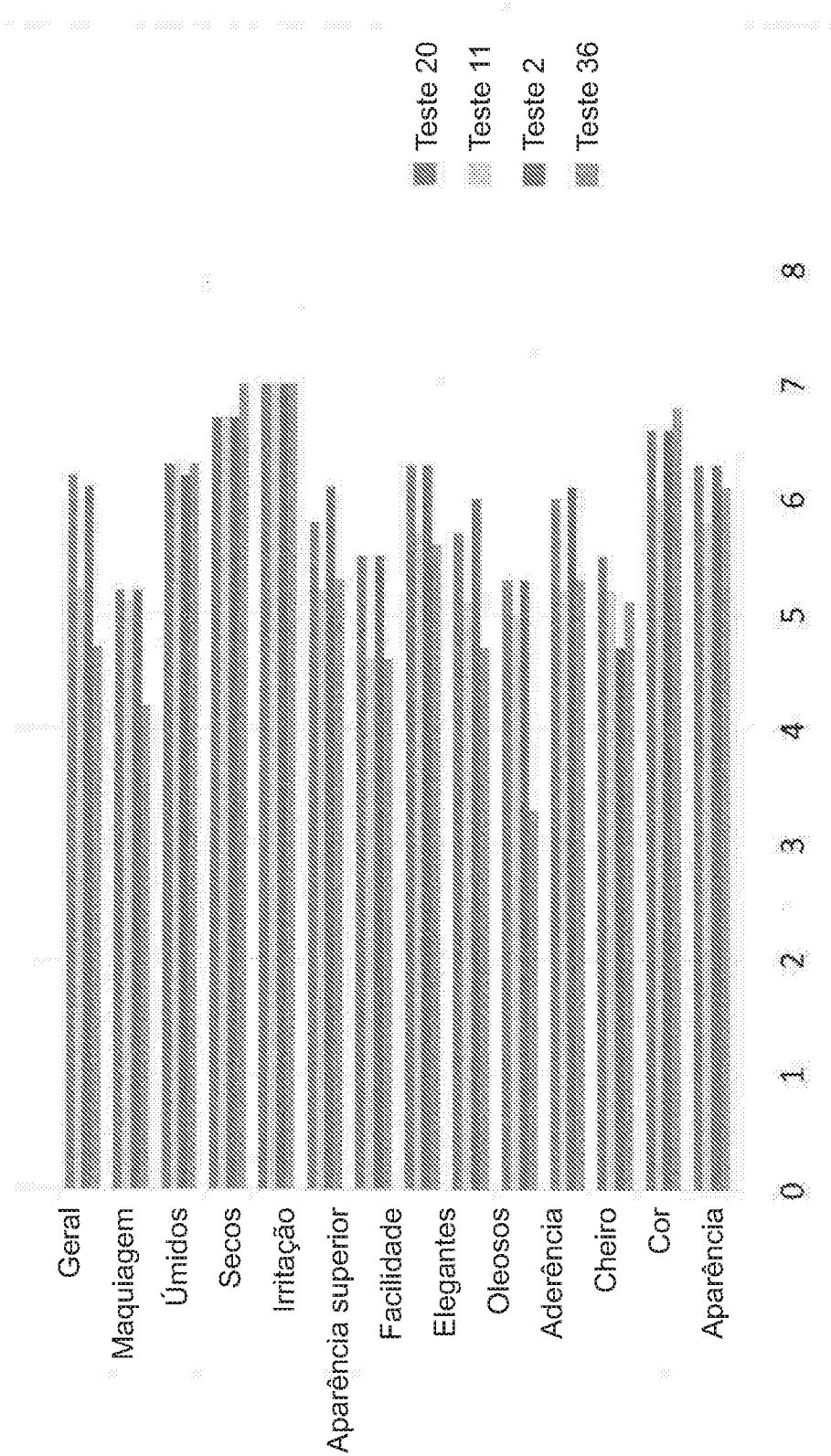


FIG. 1

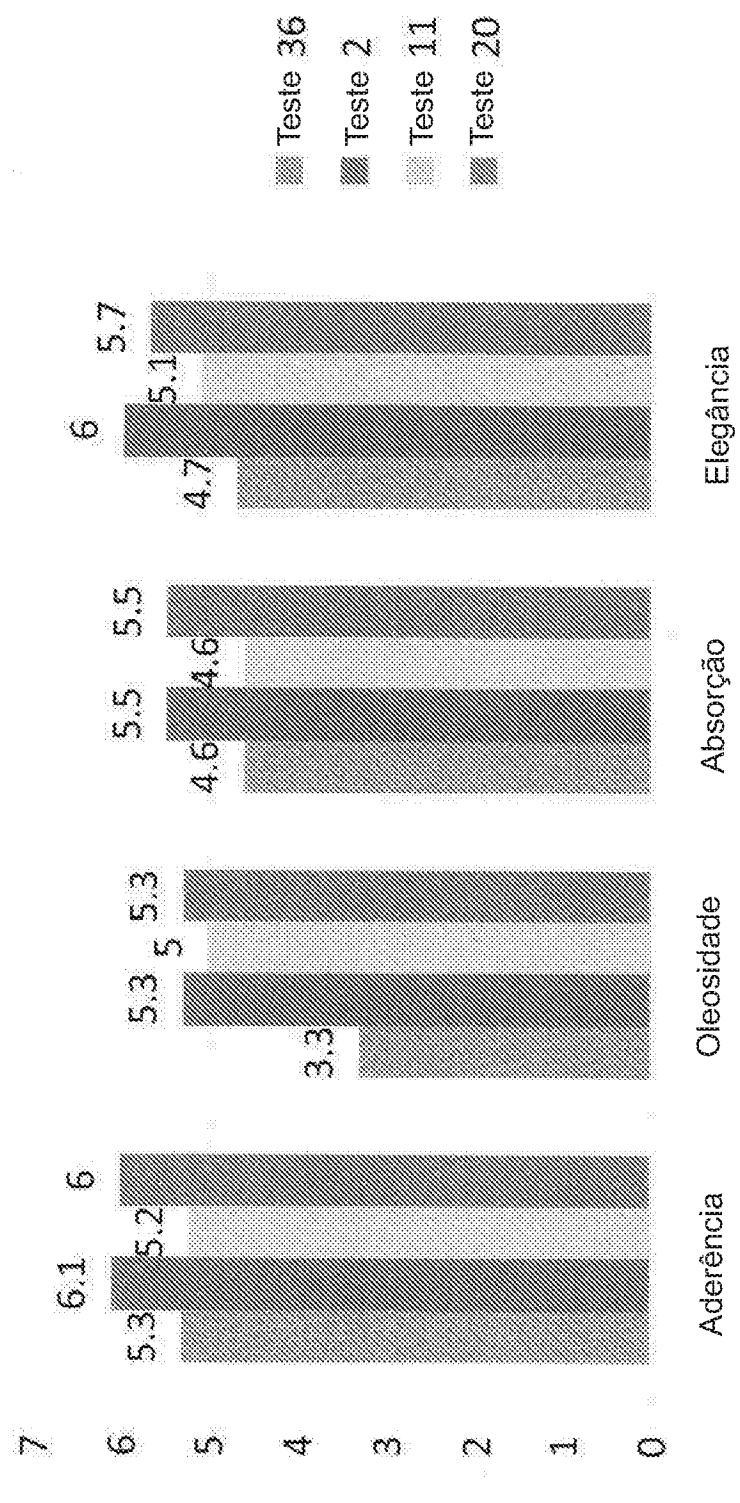


FIG. 2

3/5

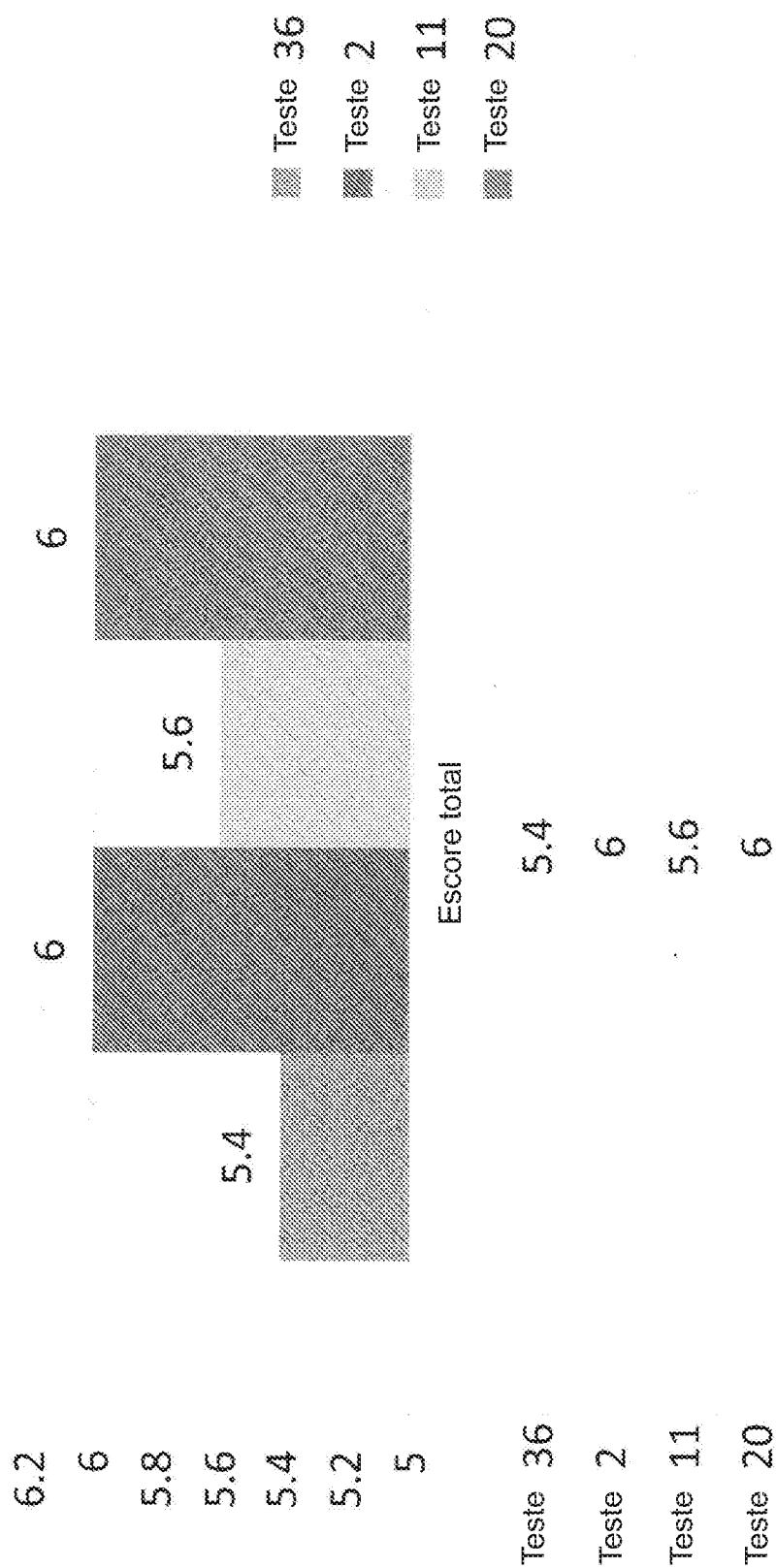


FIG. 3

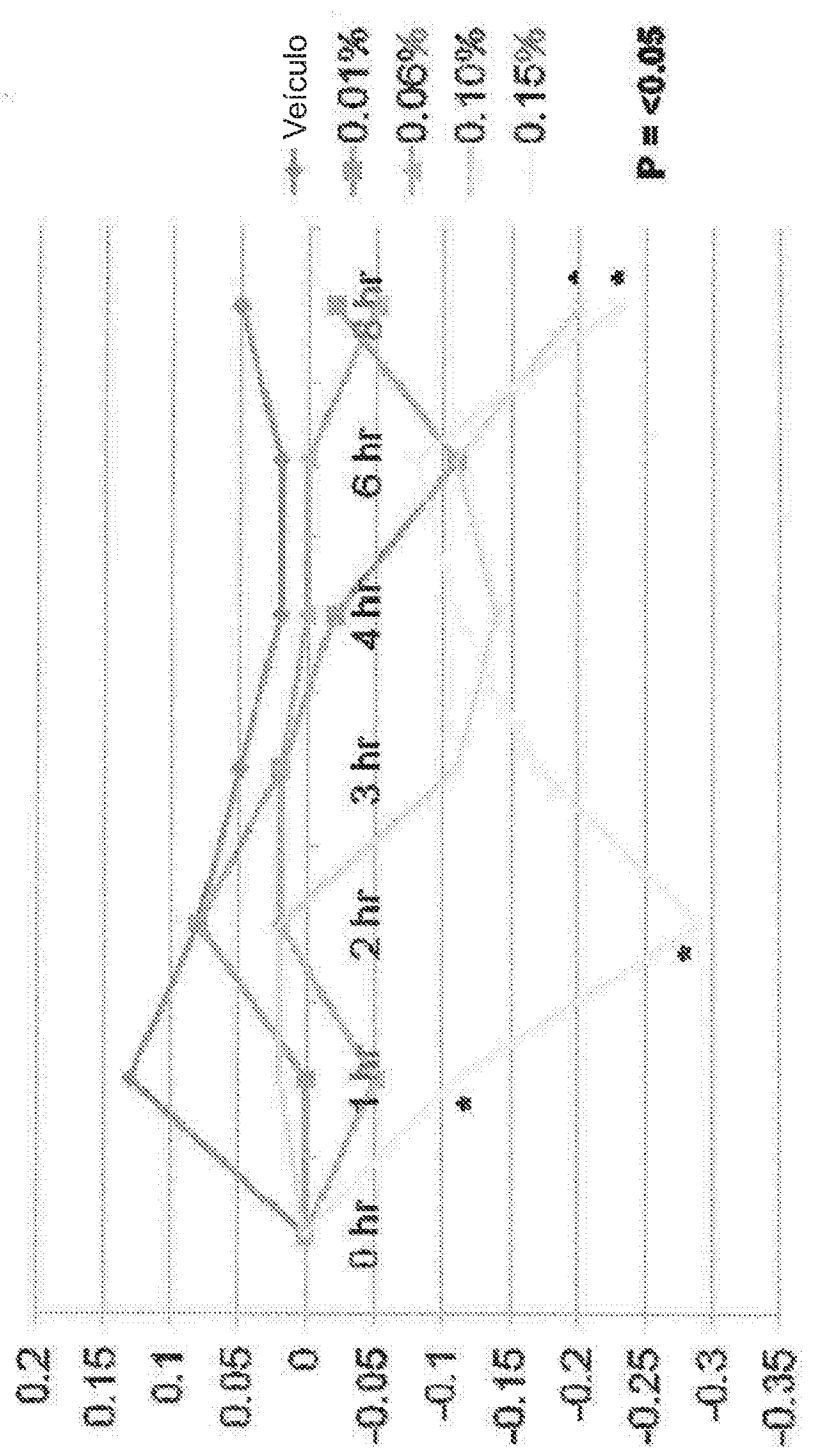


FIG. 4

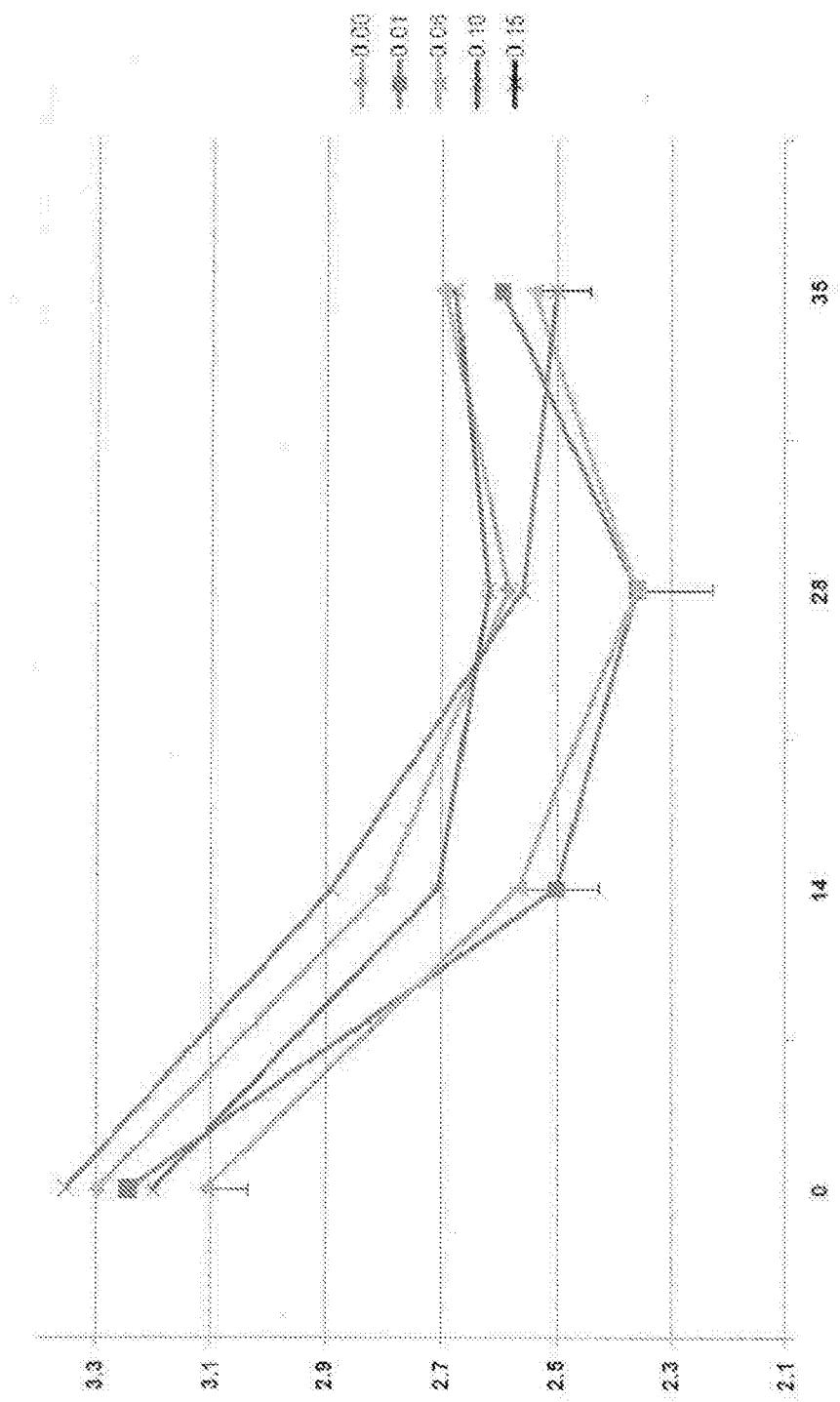


FIG. 5

## RESUMO

Patente de Invenção: "**COMPOSIÇÕES DE CREME FARMACÊUTICO DE OXIMETAZOLINA PARA TRATAMENTO DE SINTOMAS DE ROSÁCEA**".

A presente invenção está direcionada a: a) um método de tratamento de telangiectasia; b) um método de tratamento de lesões inflamatórias; e c) um método de tratamento de dois ou mais sintomas de rosácea selecionados de eritema, telangiectasia, ou lesões inflamatórias compreendendo administração tópica de uma composição farmacêutica compreendendo oximetazolina e um excipiente farmaceuticamente aceitável.