

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6225030号
(P6225030)

(45) 発行日 平成29年11月1日(2017.11.1)

(24) 登録日 平成29年10月13日(2017.10.13)

(51) Int.Cl.	F 1
A 61 K 31/4174 (2006.01)	A 61 K 31/4174
A 61 K 8/49 (2006.01)	A 61 K 8/49
A 61 K 45/00 (2006.01)	A 61 K 45/00
A 61 P 9/14 (2006.01)	A 61 P 9/14
A 61 P 17/00 (2006.01)	A 61 P 17/00

請求項の数 16 (全 68 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2013-554551 (P2013-554551)
(86) (22) 出願日	平成24年2月14日 (2012.2.14)
(65) 公表番号	特表2014-505733 (P2014-505733A)
(43) 公表日	平成26年3月6日 (2014.3.6)
(86) 國際出願番号	PCT/US2012/025068
(87) 國際公開番号	W02012/112566
(87) 國際公開日	平成24年8月23日 (2012.8.23)
審査請求日	平成27年2月16日 (2015.2.16)
審判番号	不服2017-310 (P2017-310/J1)
審判請求日	平成29年1月10日 (2017.1.10)
(31) 優先権主張番号	61/443,210
(32) 優先日	平成23年2月15日 (2011.2.15)
(33) 優先権主張國	米国(US)

(73) 特許権者	591018268 アラーガン、インコーポレイテッド A L L E R G A N, I N C O R P O R A T E D アメリカ合衆国92612カリフォルニア 州アーヴィン、デュポン・ドライブ252 5番
(74) 代理人	100094569 弁理士 田中 伸一郎
(74) 代理人	100088694 弁理士 弟子丸 健
(74) 代理人	100084663 弁理士 稲田 篤
(74) 代理人	100093300 弁理士 浅井 賢治

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】酒さの症状を治療するためのオキシメタゾリンの薬学的クリーム組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

オキシメタゾリン、並びに1～50重量%の、中鎖トリグリセリド、アジピン酸ジイソプロピル、オレイルアルコール及びラノリンを含む皮膚軟化剤を含む、紅斑、毛細血管拡張症、または炎症性病変から選択される2つ以上の酒さの症状を治療するためのクリーム製剤であって、オキシメタゾリンは、0.0075重量%～5重量%の量でクリーム製剤中に存在する、前記クリーム製剤。

【請求項 2】

医薬的に許容される賦形剤を更に含む、請求項1に記載のクリーム製剤。

【請求項 3】

乳化剤、保存剤、乳化安定剤、pH調整剤、キレート化剤、粘度調整剤、抗酸化剤、界面活性剤、乳白剤、スキンコンディショナー、緩衝剤、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される添加剤をさらに含む、請求項1又は2に記載のクリーム製剤。

【請求項 4】

局所的に活性な薬剤または化粧剤をさらに含む、請求項1～3のいずれか1項に記載のクリーム製剤。

【請求項 5】

前記オキシメタゾリンは、0.0075重量%～3重量%の量である、請求項1～4の

10

20

いずれか 1 項に記載のクリーム製剤。

【請求項 6】

オキシメタゾリンは、0.01重量%～2.5重量%の量である、請求項1～4のいずれか1項に記載のクリーム製剤。

【請求項 7】

オキシメタゾリンは、0.01%重量～2重量%の量である、請求項1～4のいずれか1項に記載のクリーム製剤。

【請求項 8】

オキシメタゾリンは、0.01重量%～1重量%の量である、請求項1～4のいずれか1項に記載のクリーム製剤。 10

【請求項 9】

オキシメタゾリンは、0.01重量%～0.5重量%の量である、請求項1～4のいずれか1項に記載のクリーム製剤。

【請求項 10】

オキシメタゾリンは、0.01重量%～0.25重量%の量である、請求項1～4のいずれか1項に記載のクリーム製剤。

【請求項 11】

オキシメタゾリンは、0.01重量%～0.15重量%の量である、請求項1～4のいずれか1項に記載のクリーム製剤。 20

【請求項 12】

治療効果が、前記クリーム製剤の最後の投与から少なくとも30日間にわたって維持される、請求項1～11のいずれか1項に記載のクリーム製剤。

【請求項 13】

オキシメタゾリン、並びに
1～50重量%の、中鎖トリグリセリド、アジピン酸ジイソプロピル、オレイルアルコール及びラノリンを含む皮膚軟化剤

を含む、酒さに関連する毛細血管拡張症、および炎症性病変からなる群から選択される状態を治療するためのクリーム製剤であって、

オキシメタゾリンは、0.0075重量%～5重量%の量でクリーム製剤中に存在する、前記クリーム製剤。 30

【請求項 14】

オキシメタゾリン、並びに
1～50重量%の、中鎖トリグリセリド、アジピン酸ジイソプロピル、オレイルアルコール及びラノリンを含む皮膚軟化剤

を含む、毛細血管拡張症を治療するためのクリーム製剤であって、

オキシメタゾリンは、0.0075重量%～5重量%の量でクリーム製剤中に存在する、前記クリーム製剤。

【請求項 15】

オキシメタゾリン、並びに
1～50重量%の、中鎖トリグリセリド、アジピン酸ジイソプロピル、オレイルアルコール及びラノリンを含む皮膚軟化剤

を含む、炎症性病変を治療するためのクリーム製剤であって、

オキシメタゾリンは、0.0075重量%～5重量%の量でクリーム製剤中に存在する、前記クリーム製剤。 40

【請求項 16】

医薬的に許容される賦形剤を更に含む、請求項13～15のいずれか1項に記載のクリーム製剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】 50

関連出願の相互参照

本出願は、2011年2月15日に出願された米国仮出願第61/443,210号の利益を主張するものであり、それは参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【発明の概要】**【0002】**

実施形態は、オキシメタゾリンのクリーム製剤を含んでもよい。実施形態は、オキシメタゾリンと、薬学的に許容される賦形剤とを含む美容的に許容される製剤に関してもよく、製剤はクリームである。実施形態は、オキシメタゾリンと、薬学的に許容される賦形剤とを含む製剤に関してもよく、製剤はクリームである。実施形態は、治療上有効量のオキシメタゾリンと、薬学的に許容される賦形剤とを含むクリーム製剤に関してもよい。

10

【0003】

実施形態は、オキシメタゾリンと、薬学的に許容される賦形剤とを含む薬学的組成物の局所的投与を含む、毛細血管拡張症を治療する方法に関してもよい。いくつかの実施形態において、毛細血管拡張症を治療する方法は、治療上有効量のオキシメタゾリンと、薬学的に許容される賦形剤とを含む薬学的組成物を局所的に投与することを含んでもよい。いくつかの実施形態において、毛細血管拡張症を治療する方法は、毛細血管拡張症に対するさらなる相加効果または相乗効果を提供するために、毛細血管拡張症の治療に関するさらなる療法と組み合わせて、治療上有効量のオキシメタゾリンと、薬学的に許容される賦形剤とを含む薬学的組成物を局所的に投与することを含んでもよい。いくつかの実施形態において、毛細血管拡張症を治療する方法は、毛細血管拡張症の治療を提供するために、紅斑、丘疹、膿疱、瘤腫、上皮障壁機能障害、または酒さの他の徵候の治療に関するさらなる療法と組み合わせて、治療上有効量のオキシメタゾリンと、薬学的に許容される賦形剤とを含む薬学的組成物を局所的に投与することを含んでもよい。

20

【0004】

実施形態は、オキシメタゾリンと、薬学的に許容される賦形剤とを含む薬学的組成物の局所的投与を含む、炎症性病変を治療する方法に関してもよい。いくつかの実施形態において、炎症性病変を治療する方法は、治療上有効量のオキシメタゾリンと、薬学的に許容される賦形剤とを含む薬学的組成物を局所的に投与することを含んでもよい。いくつかの実施形態において、炎症性病変を治療する方法は、炎症性病変に対するさらなる相加効果または相乗効果を提供するために、炎症性病変の治療に関するさらなる療法と組み合わせて、治療上有効量のオキシメタゾリンと、薬学的に許容される賦形剤とを含む薬学的組成物を局所的に投与することを含んでもよい。いくつかの実施形態において、炎症性病変を治療する方法は、炎症性徵候および非炎症性徵候の両方の治療を提供するために、毛細血管拡張症、紅斑、上皮障壁機能障害、または酒さの他の徵候等の酒さの非炎症性徵候の治療に関するさらなる療法と組み合わせて、治療上有効量のオキシメタゾリンと、薬学的に許容される賦形剤とを含む薬学的組成物を局所的に投与することを含んでもよい。

30

【0005】

実施形態は、オキシメタゾリンと、薬学的に許容される賦形剤とを含む薬学的組成物の局所的投与を含む、紅斑、毛細血管拡張症、または炎症性病変から選択される2つ以上の酒さの症状を治療する方法に関してもよい。いくつかの実施形態において、紅斑、毛細血管拡張症、または炎症性病変から選択される2つ以上の酒さの症状を治療する方法は、治療上有効量のオキシメタゾリンと、薬学的に許容される賦形剤とを含む薬学的組成物を局所的に投与することを含んでもよい。

40

【0006】

実施形態は、オキシメタゾリンと、薬学的に許容される賦形剤とを含む薬学的組成物の局所的投与を含む、酒さに関連する紅斑、毛細血管拡張症、および炎症性病変を治療する方法に関してもよい。いくつかの実施形態において、酒さに関連する紅斑、毛細血管拡張症、および炎症性病変を治療する方法は、治療上有効量のオキシメタゾリンと、薬学的に許容される賦形剤とを含む薬学的組成物を局所的に投与することを含んでもよい。

【0007】

50

いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるクリーム製剤の治療効果は、クリーム製剤の投与を停止した後に少なくとも約30日間にわたって、少なくとも25日間にわたって、少なくとも20日間にわたって、少なくとも15日間にわたって、少なくとも10日間にわたって維持されてもよい。いくつかの実施形態において、治療効果は、クリーム製剤の投与を停止した後に少なくとも約7日間にわたって、少なくとも約5日間にわたって、または少なくとも約4日間にわたって維持されてもよい。

【0008】

実施形態は、約0.0075重量%～約5重量%の量のオキシメタゾリンと、薬学的に許容される賦形剤とを含むクリーム製剤に関するもの。いくつかの実施形態において、クリーム製剤は、約0.01重量%～約2重量%の量のオキシメタゾリンを含んでもよい。実施形態は、薬学的組成物の約1重量%～約30重量%の総量の1つ以上の乳化剤、および/または薬学的組成物の約1重量%～約50重量%の総量の1つ以上の皮膚軟化剤を含んでもよい。いくつかの実施形態において、製剤は、保存剤、乳化剤、乳化安定剤、pH調整剤、キレート化剤、粘度調整剤、抗酸化剤、界面活性剤、皮膚軟化剤、乳白剤、スキンコンディショナー、緩衝剤、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される追加の添加剤をさらに含んでもよい。いくつかの実施形態において、製剤は、局所的に活性な薬学的薬剤または美容的薬剤をさらに含んでもよい。

【0009】

ある種の実施形態において、オキシメタゾリン、血管収縮剤、および薬学的に許容される賦形剤を含むクリームが提供される。ある種の実施形態において、オキシメタゾリン、アドレナリン作動薬、および薬学的に許容される賦形剤を含むクリームが提供される。

ある種の実施形態において、オキシメタゾリン、イミダゾリンアドレナリン作動薬、および薬学的に許容される賦形剤を含むクリームが提供される。ある種の実施形態において、オキシメタゾリン、非イミダゾリンアドレナリン作動薬、および薬学的に許容される賦形剤を含むクリームが提供される。ある種の実施形態において、オキシメタゾリン、1アドレナリン作動薬、および薬学的に許容される賦形剤を含むクリームが提供される。ある種の実施形態において、オキシメタゾリン、2アドレナリン作動薬、および薬学的に許容される賦形剤を含むクリームが提供される。ある種の実施形態において、オキシメタゾリン、選択的アドレナリン作動薬、および薬学的に許容される賦形剤を含むクリームが提供される。ある種の実施形態において、オキシメタゾリン、非選択的アドレナリン作動薬、および薬学的に許容される賦形剤を含むクリームが提供される。ある種の実施形態において、オキシメタゾリン、選択的1アドレナリン作動薬、および薬学的に許容される賦形剤を含むクリームが提供される。ある種の実施形態において、オキシメタゾリン、選択的2アドレナリン作動薬、および薬学的に許容される賦形剤を含むクリームが提供される。ある種の実施形態において、オキシメタゾリン、非選択的1アドレナリン作動薬、および薬学的に許容される賦形剤を含むクリームが提供される。ある種の実施形態において、オキシメタゾリン、非選択的2アドレナリン作動薬、および薬学的に許容される賦形剤を含むクリームが提供される。

【0010】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される実施形態のクリーム製剤を投与することを含む、限定されないが、例えば、紅斑毛細血管拡張型酒さ、丘疹膿疱性酒さ、鼻瘤型酒さ、眼型酒さ、またはそれらの組み合わせを含む酒さ；例えば、酒さに関連する丘疹、膿疱、瘤腫（皮膚の肥厚）、毛細血管拡張、または紅斑を含む酒さに関連する症状、他の皮膚紅斑、毛細血管拡張、紫斑等、ならびにそれらに関連する他の徴候；限定されないが、毛孔性角化症、顔面播種状粟粒性狼瘡、湿疹、皮膚炎（接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、貨幣状湿疹、全身性剥離性皮膚炎、うっ血性皮膚炎、神経皮膚炎、慢性単純性苔癬、乾燥症および乾燥性皮膚炎、発汗障害および発汗性皮膚炎、皮脂欠乏性湿疹等）を含む他の皮膚の炎症状態、または過敏な皮膚もしくは上皮障壁の障害によって特徴付けられる他の状態；きめの粗い、乾燥した、ひび割れた、または亀裂の入った皮膚によって特徴付けられる障害、角皮症ならびに魚鱗癬および魚鱗癬様皮膚疾患等の角質

10

20

30

40

50

増殖性皮膚によって特徴付けられる障害；にきび、口囲皮膚炎、および偽髪毛嚢炎等の毛包ならびに皮脂腺の障害；限定されないが、水晶様汗疹、紅色汗疹、深在性汗疹、膿疱性汗疹を含む汗疹等の汗腺の障害；日焼け、慢性化学放射線障害、多形皮膚萎縮症、放射線皮膚炎、光線性紫斑（「日光紫斑」）；限定されないが、乾癬、薬疹、多形性紅斑、結節性紅斑、および環状肉芽腫を含む他の炎症性皮膚疾患、皮膚の反応、ならびに状態；サイズもしくは原因を問わない血管外漏出に起因する皮膚内の任意の血液貯留を含む、点状出血、斑状出血、紫斑等の出血または打撲、外科的もしくは処置時の外傷を含む任意の外傷を含み得る任意の皮膚損傷に起因する出血または打撲によって特徴付けられる疾患および状態；感染、炎症性皮膚疾患、または任意の原因に起因する炎症、あるいはそれらの組み合わせを含む、皮膚の状態を治療する方法が提供される。

10

【0011】

本明細書に記載される実施形態の性質および利点をより十分に理解するために、添付の図面と併せて以下の詳細な説明を参照されたい。

【図面の簡単な説明】

【0012】

【図1】試験物質36、試験物質2、試験物質11、および試験物質20のクリームに関するカテゴリごとの外観および感覚的評価スコアを含む美容的許容性の平均スコアを示す棒グラフ。

20

【図2】主要カテゴリにおける、試験物質36、試験物質2、試験物質11、および試験物質20のクリームに関する外観および感覚的評価スコアを含む美容的許容性の平均スコアを示す棒グラフ。

【図3】試験物質36、試験物質2、試験物質11、および試験物質20のクリームの各々に関する外観および感覚的評価スコアを含む美容的許容性の総合平均スコアを示す棒グラフ。

【図4】スコアランダム化、二重盲検、ビヒクル対照、並行群試験の28日目における、臨床医の毛細血管拡張症評価のベースラインからの変化を例証する。

【図5】オキシメタゾリンクリーム組成物を28日間、毎日塗布した後に中止した後の、35日目における臨床効果の維持を例証する。紅斑における改善は、薬物塗布の中止後に少なくとも7日間にわたって維持され、紅斑状態のリバウンド／悪化はなかった。

30

【発明を実施するための形態】

【0013】

本発明の組成物および方法について説明する前に、記載される特定のプロセス、組成物、または方法は異なっていてもよいため、本発明はこれらに限定されるものではないことを理解されたい。また、説明において使用される専門用語は、特定の形式または実施形態を説明することを目的としているにすぎず、添付の特許請求の範囲によってのみ限定される本発明の範囲を限定することを意図するものではないことも理解されたい。別途規定されない限り、本明細書で使用される全ての技術用語および科学用語は、当業者によって一般的に理解されるものと同じ意味を有する。本明細書に記載されるものと同様のまたは均等ないずれの方法および材料が本発明の実施形態の実践または検査において使用されてもよいが、好ましい方法、デバイス、および材料を以下に記載する。本明細書に記述される全ての刊行物は、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる。本明細書におけるいかなるものも、先行発明に基づいて、本発明がそのような開示に先行する資格がないと認めるものとして解釈されるべきではない。

40

【0014】

また、本明細書で、また添付の特許請求の範囲において使用される場合、単数形「a」、「a n」、および「t h e」は、文脈によって別途そうではないと明確に示されない限り、複数形の言及対象を含むことにも留意されたい。よって、例えば、「保存剤」への言及は、1つ以上の保存剤および当業者に既知のその均等物への言及等である。

【0015】

本明細書で使用される場合、「約」と言う用語は、それが一緒に使用されている数の数

50

値のプラスまたはマイナス 10 % を意味する。したがって、約 50 % とは、45 % ~ 55 % の範囲を意味する。

【0016】

治療薬と併せて使用される場合、「投与すること」は、治療薬を標的組織中もしくは標的組織上に直接投与するか、または治療薬を対象に投与し、それによって治療薬が標的とする組織に好ましい影響を及ぼすことを意味する。よって、本明細書で使用される場合、「投与すること」という用語は、治療薬と併せて使用される場合、例えば、静脈内注射によって、対象に全身的に治療薬を提供し、それによって治療薬が標的組織に到達することを含むことができるが、これに限定されるものではない。組成物または治療薬を投与することは、例えば、注射、経口投与、局所投与、または他の既知の技術と組み合わせたこれらの方法によって達成されてもよい。そのような併用技術は、加熱、放射線、超音波、および送達剤の使用を含んでもよい。好ましくは、投与することは自己投与であり、治療薬または組成物が、対象自身によって投与される。代替として、投与することは、介護者による対象への投与であってもよい。10

【0017】

治療薬と併せて使用される場合、「提供すること」は、治療薬を標的組織中もしくは標的組織上に直接投与するか、または治療薬を対象に投与し、それによって治療薬が標的とする組織に好ましい影響を及ぼすことを意味する。

【0018】

本明細書で使用される場合、「動物」という用語は、ヒト、ならびに野生動物、ペット、および家畜等の非ヒト脊椎動物を含むが、これらに限定されるものではない。20

【0019】

本明細書で使用される場合、「患者」または「対象」という用語は、本明細書に記載される治療薬および／または組成物によって治療され得る望ましくない疾患または状態を患有動物、特にヒトである。

【0020】

「改善する」という用語は、本発明が提供、塗布、または投与されている組織の特徴および／または物理的属性のいずれかを本発明が変化させるということを伝えるために使用される。「改善する」という用語はまた、病態が「改善された」ときに、その病態と関連する症状または物理的特徴が減少、低下、または排除されるというように、病態と併せて使用されてもよい。30

【0021】

「阻害すること」という用語は、症状の発症を予防すること、症状を軽減すること、または疾患、状態、もしくは障害を排除することを一般的に指す。

【0022】

「任意選択的な」または「任意選択的に」とは、後に記載される事象もしくは状況が起こってもよいか、または起らなくもよいことを意味し、その記載は、事象が起こった場合および起こらなかった場合を含む。

【0023】

本明細書で使用される場合、「室温」とは、約 20 ~ 約 25 (68 ~ 77 °F) の室内温度を意味する。40

【0024】

本出願の明細書を通して、「一次」、「二次」、「第1の」、「第2の」等の種々の用語が使用される。これらの用語は、異なる要素を区別するための便宜上の語であり、そのような用語は、異なる要素がどのように利用され得るかを限定することを意図するものではない。

【0025】

「薬学的に許容される」、「生理学的に容認される」、およびそれらの文法上の変形例は、それらが、組成物、担体、希釈物、および試薬、または製剤の他の成分に言及する場合、交換可能に使用されてもよく、材料が、それらのレシピエントが耐えられない程の発50

疹、灼熱感、刺激、またはその他の悪影響等の望ましくない生理学的影響を引き起こすことなく投与されることが可能であることを意味する。

【0026】

本明細書で使用される場合、「美容的に許容される」という用語およびその文法上の変形例は、それらが、組成物、担体、希釈物、および試薬、または製剤の他の成分に言及する場合、使用される材料および最終組成物が刺激性ではないこと、またはさもなければ、患者一般に、とりわけ皮膚に有害ではなく、好ましくは、全体的な外観、pH、色、匂い、および質感（感触）の面で快適であり、かつ良好な耐容性を示し、それらが、例えば、許容不可能に粘性（べたつき）がなく、油っぽさがなく、または乾燥せず、それらが、伸ばし易く、許容される吸収速度で皮膚内に吸収され、概して保湿性であることを意味する。
10

【0027】

「薬学的に許容される塩」は、酸付加塩および塩基付加塩の両方を含む。「薬学的に許容される酸付加塩」とは、遊離塩基の生物学的有効性および特性を保有し、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、炭酸、リン酸等の無機酸を含む、塩を指す。有機酸は、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、グルコン酸、乳酸、ビルビン酸、シュウ酸、リンゴ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、アルパラギン酸、アスコルビン酸、グルタミン酸、アントラニル酸、安息香酸、桂皮酸、マンデリン酸、エンポン酸、フェニル酢酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸等の、脂肪族、脂環式、芳香族、芳香脂肪族（araliphatic）、複素環式、カルボン酸、およびスルホン酸類の有機酸から選択されてもよい。
20

【0028】

本明細書で使用される場合、「治療薬」という用語は、対象の望ましくない状態または疾患を治療、撃退、寛解、予防、または改善するために利用される薬剤を意味する。一部では、本発明の実施形態は、限定されないが、例えば、酒さに関連する丘疹、膿疱、瘤腫（皮膚の肥厚）、毛細血管拡張、または紅斑を含む酒さおよび酒さに関連する症状、他の皮膚紅斑、毛細血管拡張、紫斑等、ならびにそれらに関連する他の徵候；限定されないが、毛孔性角化症、顔面播種状粟粒性狼瘡、湿疹、皮膚炎（接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、貨幣状湿疹、全身性剥離性皮膚炎、うっ血性皮膚炎、神経皮膚炎、慢性単純性苔癬、乾燥症および乾燥性皮膚炎、発汗障害および発汗性皮膚炎、皮脂欠乏性湿疹等）を含む他の皮膚の炎症状態、または過敏な皮膚もしくは上皮障壁の障害によって特徴付けられる他の状態；きめの粗い、乾燥した、ひび割れた、または亀裂の入った皮膚によって特徴付けられる障害、角皮症ならびに魚鱗癬および魚鱗癬様皮膚疾患等の角質増殖性皮膚によって特徴付けられる障害；にきび、口囲皮膚炎、および偽鬚毛囊炎等の毛包ならびに皮脂腺の障害；限定されないが、水晶様汗疹、紅色汗疹、深在性汗疹、膿疱性汗疹を含む、汗疹等の汗腺の障害；日焼け、慢性化学放射線障害、多形皮膚萎縮症、放射線皮膚炎、光線性紫斑（「日光紫斑」）；限定されないが、乾癬、薬疹、多形性紅斑、結節性紅斑、および環状肉芽腫を含む他の炎症性皮膚疾患、皮膚の反応、ならびに状態；サイズもしくは原因を問わない血管外漏出に起因する皮膚内における任意の血液貯留を含む、点状出血、斑状出血、紫斑等の出血または打撲、外科的もしくは処置時の外傷を含む任意の外傷を含み得る任意の皮膚損傷に起因する出血または打撲によって特徴付けられる疾患および状態；感染、炎症性皮膚疾患、または任意の原因に起因する炎症、あるいはそれらの組み合わせを含む、種々の皮膚の疾患、状態、もしくは障害、またはそれらの症状の治療に関する。
30

【0029】

「治療上有効な」または「有効な」と言う用語は、本明細書で使用される場合、交換可能に使用されてもよく、本発明の実施形態の治療組成物（例えば、オキシメタゾリンを含む組成物）の量を指す。例えば、組成物の治療上有効量は、組成物の量であり、とりわけ、一般的に所望の効果を達成するオキシメタゾリン等の有効成分の量である。
40

【0030】

組成物の「治療上有効量」または「有効量」とは、所望の結果を達成するために必要なまたは十分な量である。本明細書における実施形態によって企図される活性は、必要に応じて、医学的に治療効果のある治療および／または予防的な治療を含む。治療的および／または予防的な効果を得るために本発明により投与される化合物の具体的な用量は、当然のことながら、例えば、投与される化合物、投与経路、および治療されている状態を含む、症例を取り巻く特定の状況によって決定される。しかしながら、投与される有効量は、治療される状態、投与される化合物の選択、および選択される投与経路を含む関連する状況に照らして、医師または製造者または患者によって決定されてもよく、したがって、上記投与量の範囲は、決して本発明の範囲を限定することを意図するものではない。本明細書における実施形態の化合物の治療上有効量は、典型的には、生理学的に容認される賦形剤組成物中において投与されるときに、所望の治療結果および臨床結果を達成するための効果的な全身濃度または組織中もしくは組織上の局所的濃度を達成するのに十分な量である。

【0031】

本明細書において使用される場合、「治療する」、「治療された」、または「治療すること」という用語は、治療効果のある治療、および／または予防（prophylactic）措置もしくは予防（preventative）措置を指し、その目的は、望ましくない生理学的な状態、障害、もしくは疾患を予防（prevent）することまたは遅延する（軽減する）こと、あるいは、有益なまたは望ましい臨床結果を得ることである。本発明の目的のために、有益なまたは所望の臨床結果は、症状の軽減；状態、障害、または疾患の程度の減弱化；状態、障害、または疾患の安定化（すなわち、悪化させないこと）；状態、障害、もしくは疾患の発症の遅延またはそれらの進行の減速；状態、障害、または病態の寛解；および検出可能であれ検出不可能であれ（部分的もしくは完全な）緩解、あるいは状態、障害、もしくは疾患の向上または改善を含むが、これらに限定されるものではない。治療は、過剰なレベルの副作用を伴うことなく、臨床的に有意な反応を誘発することを含む。

【0032】

本明細書で使用される場合、「～からなる」または「～からなっている」という用語は、製剤が、特定の請求される実施形態または特許請求の範囲に具体的に列挙される要素、ステップ、または成分のみを含むことを意味する。

【0033】

本明細書で使用される場合、「～から実質的になっている」または「～から実質的になる」という用語は、指定される状態（例えば、治療される特定の疾患に関連する紅斑または赤み）を治療する製剤または方法に含まれる医薬品有効成分のみが、特定の実施形態または請求項において具体的に列挙される治療薬であることを意味する。

【0034】

一般的に述べて、「組織」という用語は、特定の機能の実行においてまとまった、同じ様に特殊化した細胞の任意の集団を指す。

【0035】

酒さは、顔面の紅斑（赤み）によって最も一般的に特徴付けられる慢性疾患である。少なくとも4つの同定された酒さの亜型が存在し、患者は、1つを超える亜型を有する場合がある。最もよく認識される4つの亜型は、紅斑毛細血管拡張型酒さ（ETR）、丘疹膿疱性酒さ、鼻瘤型酒さ、および眼型酒さである。他のあまり一般的でない形態も存在し、各亜型の兆候および症状は、その亜型に特有ではなく、任意の他の亜型の徵候のうちのいずれかと重複または共存する場合がある。ETRは、ほてり易いおよび紅潮し易い傾向を伴う一過性および／または持続性の紅斑、ならびに毛細血管拡張（より軽症型のものでは、紅斑（赤み）に類似するかまたは紅斑（赤み）として現れる可能性があり、より顕著な状態では、皮膚の表面上の目に見える離散した血管として顯在化する可能性がある）によって特徴付けることができる。丘疹膿疱性酒さは、丘疹（赤い隆起）および膿疱（膿のつまたった隆起）を伴う一過性および／または持続性の紅斑によって特徴付けられてもよい。

10

20

30

40

50

理論に拘束されることを望むものではないが、丘疹膿疱性酒さの丘疹および他の炎症性病変（例えば、膿疱）は、にきびと間違われる場合があるが、酒さの丘疹および膿疱は、にきびの丘疹および膿疱とは異なり、根底にある異なった病態生理学的プロセスから生じると考えられる。鼻瘤型酒さは、皮膚の肥厚、不規則な表面小結節、顔面野（例えば、鼻および頬）の拡張、紅斑、および毛細血管拡張によって特徴付けることができる。眼型酒さは、充血、乾燥した、炎症を起こしている目および瞼によって特徴付けられてもよい。各亜型において、様々な程度の紅斑および毛細血管拡張が特徴であり得る。

【 0 0 3 6 】

酒さ患者は、苦痛を軽減するために局所または経口（全身性）薬剤を必要とする場合があるが、患者の皮膚が非常に敏感であるため、多くの製品は刺激性が強い可能性があり、実際に、酒さの症状を悪化させる場合があり、患者が耐えられない程の赤みおよび不快感を引き起こす場合がある。このように、酒さは、効果的に治療することが非常に困難であり得るため、物理的に苦痛なだけでなく、心理的にも苦痛であり得る。したがって、酒さに関連する紅斑または赤み、および酒さに関連する毛細血管拡張を含むが、これらに限定されない、酒さの無数の徴候に対応する美容的および薬学的に許容される治療薬の必要性が存在する。さらに、丘疹、膿疱、および瘤腫（皮膚の肥厚）を含む酒さに関連する炎症性病変および徴候に対応する美容的および薬学的に許容される治療薬の必要性が存在する。

10

【 0 0 3 7 】

本明細書で使用される場合、「紅斑」という用語は、充血、皮膚およびその周辺構造の脈管構造のうっ血または脈管構造の拡張に起因する任意の皮膚の赤みを指す。紅斑は、限定されないが、例えば、酒さに関連する丘疹、膿疱、瘤腫（皮膚の肥厚）、毛細血管拡張、または紅斑を含む酒さおよび酒さに関連する症状、他の皮膚紅斑、毛細血管拡張、紫斑等、ならびにそれらに関連する他の徴候；限定されないが、毛孔性角化症、顔面播種状粟粒性狼瘡、湿疹、皮膚炎（接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、貨幣状湿疹、全身性剥離性皮膚炎、うっ血性皮膚炎、神経皮膚炎、慢性単純性苔癬、乾燥症および乾燥性皮膚炎、発汗障害および発汗性皮膚炎、皮脂欠乏性湿疹等）を含む他の皮膚の炎症状態、または過敏な皮膚もしくは上皮障壁の障害によって特徴付けられる他の状態；きめの粗い、乾燥した、ひび割れた、または亀裂の入った皮膚によって特徴付けられる障害、角皮症ならびに魚鱗癬および魚鱗癬様皮膚疾患等の角質増殖性皮膚によって特徴付けられる障害；にきび、口周皮膚炎、および偽髪毛囊炎等の毛包ならびに皮脂腺の障害；限定されないが、水晶様汗疹、紅色汗疹、深在性汗疹、膿疱性汗疹を含む、汗疹等の汗腺の障害；日焼け、慢性化学放射線障害、多形皮膚萎縮症、放射線皮膚炎、光線性紫斑（「日光紫斑」）；限定されないが、乾癬、薬疹、多形性紅斑、結節性紅斑、および環状肉芽腫を含む他の炎症性皮膚疾患、皮膚の反応、ならびに状態；サイズもしくは原因を問わない血管外漏出に起因する皮膚内の任意の血液貯留を含む、点状出血、斑状出血、紫斑等の出血または打撲、外科的もしくは処置時の外傷を含む任意の外傷を含み得る任意の皮膚損傷に起因する出血または打撲によって特徴付けられる疾患および状態；感染、炎症性皮膚疾患；任意の原因に起因する炎症、あるいはそれらの組み合わせを含む多くの皮膚の状態において起こり得る。

20

【 0 0 3 8 】

毛孔性角化症（K P）は、非常に一般的な遺伝による毛囊の状態であり、皮膚にざらざらした隆起が現れることによって顕在化し、紅斑を伴う場合がある。顔面播種状粟粒性狼瘡（L M D F）は、顔面中央、特に、瞼の上および周辺の赤色～黄色または黄褐色の丘疹によって特徴付けられる珍しい慢性皮膚疾患であり、紅斑を伴う場合がある。

30

【 0 0 3 9 】

本明細書で使用される場合、「紫斑」は、サイズまたは原因を問わない血管外漏出に起因する皮膚内における任意の血液貯留を指す。本明細書で使用される場合、「紫斑」は、「点状出血」（針先状の点）、「斑状出血」（より大きな斑状の（扁平な）パッチ）、および「紫斑」（より大きい点）と一般的に称される病状を指す。

40

50

【0040】

紫斑は、一般に、血液が血管腔から出て周辺の皮膚または皮膚の周辺組織もしくは粘膜組織に入り込む出血である。この出血は、皮膚の真皮および／または皮下組織内に、初めは暗紫色／赤色の褪色として見え、分解して再吸収されると変色する血液の貯留を生じる。

【0041】

特に、紫斑は、平坦である（斑状もしくは触知不能）かまたは隆起している（触知可能または丘疹）と特徴付けることができる。斑状紫斑の亜型の定義は、直径が4～5ミリメートル（mm）未満の小さい紫斑として定義される点状出血、直径が4～5mmより大きく1cm（センチメートル）未満であると定義される紫斑、および直径が1cmよりも大きいと定義される斑状出血を含む。サイズ分けは絶対的ではないが、有用な経験則であり、任意のある具体的な状態において臨床的紫斑のサイズに幅があることが多い。10

【0042】

挫傷または斑状出血とも称される打撲は、毛細血管等の血管に損傷が起こり、周辺組織（複数可）に血液が浸出する等の、生体組織に対する傷害である。打撲は、通常、鈍的衝撃によって引き起こされ、その確率およびその重症度は、皮膚の菲薄化および弾性の消失に起因して、年齢と共に増加する。

【0043】

活性な薬学的薬剤を含み、物理的に安定し（すなわち、相分離が起こらない）、かつ化学的に安定した、病的状態を効果的に治療するような様態でオキシメタゾリンの皮膚への送達を最適化する、オキシメタゾリンを含む局所的な薬学的組成物の必要性が当該技術分野に存在する。したがって、本明細書における実施形態は、オキシメタゾリンの局所投与のために処方される薬学的組成物に関する。ある種の実施形態において、薬学的組成物はクリームであってもよく、そのようなクリームは、任意の数および量の追加の構成成分を有してもよい。本発明の実施形態は、約0.0075%～約5%のオキシメタゾリンと、薬学的に許容される賦形剤とを含むクリーム製剤に関する。本発明の実施形態は、約0.0075%～約5%のオキシメタゾリンと、薬学的に許容される賦形剤とから実質的になるクリーム製剤に関する。本発明の実施形態は、約0.0075%～約5%のオキシメタゾリンと、薬学的に許容される賦形剤とからなるクリーム製剤に関する。そのような製剤は、例えば、酒さに関連する丘疹、膿疱、瘤腫（皮膚の肥厚）、毛細血管拡張、または紅斑を含む酒さおよび酒さに関連する症状、他の皮膚紅斑、毛細血管拡張、紫斑等、ならびにそれらに関連する他の徵候；限定されないが、毛孔性角化症、顔面播種状粟粒性狼瘡、湿疹、皮膚炎（接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、貨幣状湿疹、全身性剥離性皮膚炎、うっ血性皮膚炎、神経皮膚炎、慢性単純性苔癬、乾燥症および乾燥性皮膚炎、発汗障害および発汗性皮膚炎、皮脂欠乏性湿疹等）を含む他の皮膚の炎症状態、または過敏な皮膚もしくは上皮障壁の障害によって特徴付けられる他の状態；きめの粗い、乾燥した、ひび割れた、または亀裂の入った皮膚によって特徴付けられる障害、角皮症ならびに魚鱗癬および魚鱗癬様皮膚疾患等の角質増殖性皮膚によって特徴付けられる障害；にきび、口囲皮膚炎、および偽髪毛囊炎等の毛包ならびに皮脂腺の障害；限定されないが、水晶様汗疹、紅色汗疹、深在性汗疹、膿疱性汗疹を含む、汗疹等の汗腺の障害；日焼け、慢性化学放射線障害、多形皮膚萎縮症、放射線皮膚炎、光線性紫斑（「日光紫斑」）；限定されないが、乾癬、薬疹、多形性紅斑、結節性紅斑、および環状肉芽腫を含む他の炎症性皮膚疾患、皮膚の反応、ならびに状態；サイズもしくは原因を問わない血管外漏出に起因する皮膚内の任意の血液貯留を含む、点状出血、斑状出血、紫斑等の出血または打撲、外科的もしくは処置時の外傷を含む任意の外傷を含み得る任意の皮膚損傷に起因する出血または打撲によって特徴付けられる疾患および状態；任意の原因に起因する感染、炎症性皮膚疾患、炎症等を治療するために使用されてもよい。そのような製剤は、限定されないが、酒さに関連する丘疹、膿疱、他の炎症性病変、瘤腫（皮膚の肥厚）、毛細血管拡張、または紅斑、ならびに限定されないが、毛孔性角化症、顔面播種状粟粒性狼瘡、湿疹、皮膚炎（接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、貨幣状湿疹、全身性剥離性皮膚炎304050

、うっ血性皮膚炎、神経皮膚炎、慢性単純性苔癬、乾燥症および乾燥性皮膚炎、発汗障害および発汗性皮膚炎、皮脂欠乏性湿疹等)を含む他の皮膚の炎症状態、または過敏な皮膚もしくは上皮障壁の障害によって特徴付けられる他の状態;きめの粗い、乾燥した、ひび割れた、または亀裂の入った皮膚によって特徴付けられる障害;角皮症ならびに魚鱗癬および魚鱗癬様皮膚疾患等の角質増殖性皮膚によって特徴付けられる障害;にきび、口囲皮膚炎、および偽髭毛囊炎等の毛包ならびに皮脂腺の障害;限定されないが、水晶様汗疹、紅色汗疹、深在性汗疹、膿疱性汗疹を含む、汗疹等の汗腺の障害;日焼け、慢性化学放射線障害、多形皮膚萎縮症、放射線皮膚炎、光線性紫斑(「日光紫斑」);限定されないが、乾癬、薬疹、多形性紅斑、結節性紅斑、および環状肉芽腫を含む他の炎症性皮膚疾患、皮膚の反応、ならびに状態;サイズもしくは原因を問わない血管外漏出に起因する皮膚内の任意の血液貯留を含む、点状出血、斑状出血、紫斑等の出血または打撲、外科的もしくは処置時の外傷を含む任意の外傷を含み得る任意の皮膚損傷に起因する出血または打撲によって特徴付けられる疾患および状態;感染、炎症性皮膚疾患、または任意の原因に起因する炎症、そして皮膚の紅斑の増加によって特徴付けられる他の皮膚の状態等の症状を治療または予防するために使用されてもよい。そのような製剤はまた、血液が血管腔から出て周辺の皮膚または皮膚の周辺組織もしくは粘膜組織に入り込む出血である紫斑を治療または予防するためにも使用されてもよい。さらなる実施形態において、製剤は美容的に許容される。

【0044】

ある種の実施形態において、本明細書で使用される場合、「毛細血管拡張症」という用語は、毛細血管、小動脈、および細静脈等の血管の拡張を指す。いくつかの実施形態において、拡張された血管は、臨床的に区別不可能であり得る。「臨床的に区別不可能な血管」は、拡大機器(観察者によって通常使用される眼鏡以外)の補助なしには、観察者にとって視覚的に識別不可能な、拡張された血管を指す。いくつかの実施形態において、拡張された血管は、区別可能であり得る。「区別可能な血管」は、拡大機器(観察者によって通常使用される眼鏡以外)の補助なしに、観察者にとって視覚的に識別可能な、拡張された血管を指す。いくつかの実施形態において、毛細血管拡張症は、持続性であり得る。持続性毛細血管拡張症は、例えば、血管が拡張されたままである、長時間持続する毛細血管拡張症であり得る。いくつかの実施形態において、毛細血管拡張症は、一過性であり得る。一過性毛細血管拡張症は、ほんの短時間持続するか、または非持続性である、毛細血管拡張症であり得る。ある種の実施形態において、毛細血管拡張症は、約0.5mm以上の直径を有する拡張された血管であり得る。ある種の実施形態において、毛細血管拡張症は、約0.5mm~約1mmの直径を有する拡張された血管であり得る。ある種の実施形態において、毛細血管拡張症は、約0.5mm未満の直径を有する拡張された血管であり得る。ある種の実施形態において、毛細血管拡張症は、約0.4mm未満の直径を有する拡張された血管であり得る。ある種の実施形態において、毛細血管拡張症は、約0.3mm未満の直径を有する拡張された血管であり得る。ある種の実施形態において、毛細血管拡張症は、約0.2mm未満の直径を有する拡張された血管であり得る。ある種の実施形態において、毛細血管拡張症は、約0.1mm未満の直径を有する拡張された血管であり得る。毛細血管拡張症は、多数の状態、症候群、疾患、および障害に関連し得る。いくつかの態様において、毛細血管拡張症は、酒さに関連し得る一方で、ある種の代替的な態様において、毛細血管拡張症は、酒さに関連しない毛細血管拡張症であり得る。いくつかの実施形態において、毛細血管拡張症は、任意の毛細血管拡張症を含んでもよい。いくつかの実施形態において、毛細血管拡張症を治療する方法は、オキシメタゾリンと薬学的に許容される賦形剤とを含む薬学的組成物の局所的投与を含んでもよい。いくつかの実施形態において、毛細血管拡張症を治療する方法は、治療上有効量のオキシメタゾリンと、薬学的に許容される賦形剤とを含む薬学的組成物を局所的に投与することを含んでもよい。いくつかの実施形態において、毛細血管拡張症を治療する方法は、本明細書における実施形態の任意の製剤を投与することを含んでもよい。いくつかの実施形態において、毛細血管拡張症を治療するための製剤は、クリームの、例えば、0.01重量%、0.06重量%、

0.10重量%、0.15重量%、0.5重量%、または5重量%を含む、約0.0075重量%～約5重量%の濃度のオキシメタゾリンと、薬学的に許容される賦形剤とを有するベース製剤として、試験物質38を含んでもよい。いくつかの実施形態において、毛細血管拡張症を治療するための製剤は、クリームの、例えば、0.01重量%、0.06重量%、0.10重量%、0.15重量%、0.5重量%、または5重量%を含む、約0.0075重量%～約5重量%の濃度のオキシメタゾリンと、薬学的に許容される賦形剤とを有するベース製剤として、試験物質38からなってもよい。いくつかの実施形態において、毛細血管拡張症を治療するための製剤は、クリームの、例えば、0.01重量%、0.06重量%、0.10重量%、0.15重量%、0.5重量%、または5重量%を含む、約0.0075重量%～約5重量%の濃度のオキシメタゾリンと、薬学的に許容される賦形剤とを有するベース製剤として、試験物質38から実質的になってもよい。
10

【0045】

いくつかの実施形態において、炎症性病変を治療する方法は、オキシメタゾリンと薬学的に許容される賦形剤とを含む薬学的組成物の局所的投与を含んでもよい。本明細書で使用される場合、「炎症性病変」は、丘疹、膿疱、嚢胞、またはそれらの組み合わせを含んでもよい。いくつかの実施形態において、丘疹は、化膿性物質を含まない、直径が約0.5cm未満の隆起した炎症性病変であり得る。いくつかの実施形態において、膿疱は、目に見える化膿性物質を含む、直径が約0.5cm未満の隆起した炎症性病変であり得る。いくつかの実施形態において、嚢胞は、直径が約0.5cm以上の任意の限局性の炎症性腫瘍であり得る。いくつかの実施形態において、炎症性病変を治療する方法は、治療上有効量のオキシメタゾリンと、薬学的に許容される賦形剤とを含む薬学的組成物を局所的に投与することを含んでもよい。いくつかの実施形態において、炎症性病変を治療する方法は、本明細書における実施形態の任意の製剤を投与することを含んでもよい。いくつかの実施形態において、炎症性病変を治療するための製剤は、クリームの、例えば、0.01重量%、0.06重量%、0.10重量%、0.15重量%、0.5重量%、または5重量%を含む、約0.0075重量%～約5重量%の濃度のオキシメタゾリンと、薬学的に許容される賦形剤とを有するベース製剤として、試験物質38を含んでもよい。いくつかの実施形態において、炎症性病変を治療するための製剤は、クリームの、例えば、0.01重量%、0.06重量%、0.10重量%、0.15重量%、0.5重量%、または5重量%を含む、約0.0075重量%～約5重量%の濃度のオキシメタゾリンと、薬学的に許容される賦形剤とを有するベース製剤として、試験物質38からなってもよい。いくつかの実施形態において、炎症性病変を治療するための製剤は、クリームの、例えば、0.01重量%、0.06重量%、0.10重量%、0.15重量%、0.5重量%、または5重量%を含む、約0.0075重量%～約5重量%の濃度のオキシメタゾリンと、薬学的に許容される賦形剤とを有するベース製剤として、試験物質38から実質的になってもよい。
20

【0046】

いくつかの実施形態において、紅斑、毛細血管拡張症、または炎症性病変から選択される2つ以上の酒さの症状を治療する方法は、オキシメタゾリンと薬学的に許容される賦形剤とを含む薬学的組成物の局所的投与を含んでもよい。いくつかの実施形態において、紅斑、毛細血管拡張症、または炎症性病変から選択される2つ以上の酒さの症状を治療する方法は、治療上有効量のオキシメタゾリンと、薬学的に許容される賦形剤とを含む薬学的組成物を局所的に投与することを含んでもよい。いくつかの実施形態において、紅斑、毛細血管拡張症、または炎症性病変から選択される2つ以上の酒さの症状を治療する方法は、本明細書における実施形態の任意の製剤を投与することを含んでもよい。いくつかの実施形態において、紅斑、毛細血管拡張症、または炎症性病変から選択される2つ以上の酒さの症状を治療するための薬学的組成物は、クリームの、例えば、0.01重量%、0.06重量%、0.10重量%、0.15重量%、0.5重量%、または5重量%を含む、約0.0075重量%～約5重量%の濃度のオキシメタゾリンと、薬学的に許容される賦形剤とを有するベース製剤として、試験物質38を含んでもよい。いくつかの実施形態に
30
40
50

おいて、紅斑、毛細血管拡張症、または炎症性病変から選択される2つ以上の酒さの症状を治療するための薬学的組成物は、クリームの、例えば、0.01重量%、0.06重量%、0.10重量%、0.15重量%、0.5重量%、または5重量%を含む、約0.0075重量%～約5重量%の濃度のオキシメタゾリンと、薬学的に許容される賦形剤とを有するベース製剤として、試験物質38からなってもよい。いくつかの実施形態において、紅斑、毛細血管拡張症、または炎症性病変から選択される2つ以上の酒さの症状を治療するための製剤は、クリームの、例えば、0.01重量%、0.06重量%、0.10重量%、0.15重量%、0.5重量%、または5重量%を含む、約0.0075重量%～約5重量%の濃度のオキシメタゾリンと、薬学的に許容される賦形剤とを有するベース製剤として、試験物質38から実質的になってもよい。

10

【0047】

いくつかの実施形態において、酒さに関連する紅斑、毛細血管拡張症、および炎症性病変を治療する方法は、オキシメタゾリンと薬学的に許容される賦形剤とを含む薬学的組成物の局所的投与を含んでもよい。いくつかの実施形態において、酒さに関連する紅斑、毛細血管拡張症、および炎症性病変を治療する方法は、治療上有効量のオキシメタゾリンと、薬学的に許容される賦形剤とを含む薬学的組成物を局所的に投与することを含んでもよい。いくつかの実施形態において、酒さに関連する紅斑、毛細血管拡張症、および炎症性病変を治療する方法は、本明細書における実施形態の任意の製剤を投与することを含んでもよい。いくつかの実施形態において、酒さに関連する紅斑、毛細血管拡張症、および炎症性病変を治療する薬学的組成物は、クリームの、例えば、0.01重量%、0.06重量%、0.10重量%、0.15重量%、0.5重量%、または5重量%を含む、約0.0075重量%～約5重量%の濃度のオキシメタゾリンと、薬学的に許容される賦形剤とを有するベース製剤として、試験物質38を含んでもよい。いくつかの実施形態において、酒さに関連する紅斑、毛細血管拡張症、および炎症性病変を治療するための薬学的組成物は、クリームの、例えば、0.01重量%、0.06重量%、0.10重量%、0.15重量%、0.5重量%、または5重量%を含む、約0.0075重量%～約5重量%の濃度のオキシメタゾリンと、薬学的に許容される賦形剤とを有するベース製剤として、試験物質38からなってもよい。いくつかの実施形態において、酒さに関連する紅斑、毛細血管拡張症、および炎症性病変を治療するための製剤は、クリームの、例えば、0.01重量%、0.06重量%、0.10重量%、0.15重量%、0.5重量%、または5重量%を含む、約0.0075重量%～約5重量%の濃度のオキシメタゾリンと、薬学的に許容される賦形剤とを有するベース製剤として、試験物質38から実質的になってもよい。

20

【0048】

さらなる実施形態は、治療上有効量のオキシメタゾリンを含むクリームを投与することを含む、酒さに関連する紅斑、赤み、または毛細血管拡張を治療する方法に関する。実施形態は、治療上有効量のオキシメタゾリンを含むクリームを投与することを含む、酒さに関連する丘疹、膿疱、および他の炎症性病変を治療する方法に関する。実施形態は、治療上有効量のオキシメタゾリンを含むクリームを投与することを含む、皮膚紅斑を治療する方法に関する。実施形態は、治療上有効量のオキシメタゾリンを含むクリームを投与することを含む、紫斑を治療する方法に関する。実施形態は、治療上有効量のオキシメタゾリンを含むクリームを投与することを含む、毛孔性角化症、顔面播種状粟粒性狼瘡等を治療することに関する。実施形態は、酒さに関連する赤みまたは紅斑、皮膚紅斑、毛細血管拡張、紫斑等、およびそれらに関連する他の徵候；限定されないが、毛孔性角化症、顔面播種状粟粒性狼瘡、湿疹、皮膚炎（接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、貨幣状湿疹、全身性剥離性皮膚炎、うっ血性皮膚炎、神経皮膚炎、慢性単純性苔癬、乾燥症および乾燥性皮膚炎、発汗障害および発汗性皮膚炎、皮脂欠乏性湿疹等）を含む他の皮膚の炎症状態、または過敏な皮膚もしくは上皮障壁の障害によって特徴付けられる他の状態；きめの粗い、乾燥した、ひび割れた、または亀裂の入った皮膚によって特徴付けられる障害、角皮症ならびに魚鱗癬および魚鱗癬様皮膚疾患等の角質増殖性皮膚によって特徴付け

30

40

50

られる障害；にきび、口囲皮膚炎、および偽鬚毛囊炎等の毛包ならびに皮脂腺の障害；限定されないが、水晶様汗疹、紅色汗疹、深在性汗疹、膿疱性汗疹を含む、汗疹等の汗腺の障害；日焼け、慢性化学放射線障害、多形皮膚萎縮症、放射線皮膚炎、光線性紫斑（「日光紫斑」）；限定されないが、乾癬、薬疹、多形性紅斑、結節性紅斑、および環状肉芽腫を含む他の炎症性皮膚疾患、皮膚の反応、ならびに状態；サイズもしくは原因を問わない血管外漏出に起因する皮膚内の任意の血液貯留を含む、点状出血、斑状出血、紫斑等の出血または打撲、外科的もしくは処置時の外傷を含む任意の外傷を含み得る任意の皮膚損傷に起因する出血または打撲によって特徴付けられる疾患および状態；感染、炎症性皮膚疾患、または任意の原因に起因する炎症を治療する方法に関する。さらなる実施形態において、製剤は美容的に許容される。

10

【0049】

本発明の実施形態は、クリームの約0.0075重量%～約5重量%の量のオキシメタゾリンと、薬学的に許容される賦形剤とを含むクリームを投与することを含む、酒さに関連する紅斑または赤みを治療する方法に関する。実施形態は、クリームの約0.0075重量%～約5重量%の量のオキシメタゾリンと、薬学的に許容される賦形剤とを含むクリームを投与することを含む、酒さに関連する丘疹および膿疱を含む炎症性病変を治療する方法に関する。実施形態は、クリームの約0.0075重量%～約5重量%の量のオキシメタゾリンと、薬学的に許容される賦形剤とを含むクリームを投与することを含む、酒さに関連する皮膚の肥厚（瘤腫）を治療する方法に関する。本発明のいくつかの実施形態は、クリームの約0.0075重量%～約5重量%の量のオキシメタゾリンと、薬学的に許容される賦形剤とを含むクリームを投与することを含む、毛細血管拡張症に関連する紅斑または赤みを治療する方法に関する。本発明のいくつかの実施形態は、クリームの約0.0075重量%～約5重量%の量のオキシメタゾリンと、薬学的に許容される賦形剤とを含むクリームを投与することを含む、毛細血管拡張症を治療する方法に関する。本発明のいくつかの実施形態は、クリームの約0.0075重量%～約5重量%の量のオキシメタゾリンを含むクリームを投与することを含む、紅斑毛細血管拡張型酒さに関連する紅斑または赤みを治療する方法に関する。本発明のいくつかの実施形態は、クリームの約0.0075重量%～約5重量%の量のオキシメタゾリンと、薬学的に許容される賦形剤とを含むクリームを投与することを含む、紅斑毛細血管拡張型酒さを治療する方法に関する。本発明のいくつかの実施形態は、クリームの約0.0075重量%～約5重量%の量のオキシメタゾリンを含むクリームを投与することを含む、丘疹膿疱性酒さに関連する紅斑または赤みを治療する方法に関する。本発明のいくつかの実施形態は、クリームの約0.0075重量%～約5重量%の量のオキシメタゾリンを含むクリームを投与することを含む、丘疹膿疱性酒さに関連する丘疹を治療する方法に関する。本発明のいくつかの実施形態は、クリームの約0.0075重量%～約5重量%の量のオキシメタゾリンと、薬学的に許容される賦形剤とを含むクリームを投与することを含む、丘疹膿疱性酒さを治療する方法に関する。本発明の実施形態は、クリームの約0.0075重量%～約5重量%の量のオキシメタゾリンと、薬学的に許容される賦形剤とを含むクリームを投与することを含む、酒さに関連する症状を治療する方法に関し、症状は、丘疹、膿疱、紅斑（赤み）、皮膚の肥厚、および毛細血管拡張からなる群から選択される。本発明のいくつかの実施形態は、クリームの約0.0075重量%～約5重量%の量のオキシメタゾリンと、薬学的に許容される賦形剤とを含むクリームを投与することを含む、紫斑を治療する方法に関する。実施形態は、クリームの約0.0075重量%～約5重量%の量のオキシメタゾリンと、薬学的に許容される賦形剤とを含むクリームを投与することを含む、毛孔性角化症、顔面播種状粟粒性狼瘡等を治療する方法に関する。実施形態は、クリームの約0.0075重量%～約5重量%の量のオキシメタゾリンと、薬学的に許容される賦形剤とを含むクリームを投与することを含む、毛孔性角化症、顔面播種状粟粒性狼瘡、湿疹、皮膚炎（接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、貨

20

30

40

50

幣状湿疹、全身性剥離性皮膚炎、うっ血性皮膚炎、神経皮膚炎、慢性単純性苔癬、乾燥症および乾燥性皮膚炎、発汗障害および発汗性皮膚炎、皮脂欠乏性湿疹等)を含む他の皮膚の炎症状態、または過敏な皮膚もしくは上皮障壁の障害によって特徴付けられる他の状態；きめの粗い、乾燥した、ひび割れた、または亀裂の入った皮膚によって特徴付けられる障害、角皮症ならびに魚鱗癬および魚鱗癬様皮膚疾患等の角質増殖性皮膚によって特徴付けられる障害；にきび、口囲皮膚炎、および偽髭毛囊炎等の毛包ならびに皮脂腺の障害；限定されないが、水晶様汗疹、紅色汗疹、深在性汗疹、膿疱性汗疹を含む、汗疹等の汗腺の障害；日焼け、慢性化学放射線障害、多形皮膚萎縮症、放射線皮膚炎、光線性紫斑(「日光紫斑」)；限定されないが、乾癬、薬疹、多形性紅斑、結節性紅斑、および環状肉芽腫を含む他の炎症性皮膚疾患、皮膚の反応、ならびに状態；サイズもしくは原因を問わない血管外漏出に起因する皮膚内の任意の血液貯留を含む、点状出血、斑状出血、紫斑等の出血または打撲、外科的もしくは処置時の外傷を含む任意の外傷を含み得る任意の皮膚損傷に起因する出血または打撲によって特徴付けられる疾患および状態；感染、炎症性皮膚疾患、任意の原因に起因する炎症を治療する方法に関する。さらなる実施形態において、製剤は美容的に許容される。

【0050】

本発明の実施形態は、クリームの約0.0075重量%～約5重量%の量のオキシメタゾリンと、薬学的に許容される賦形剤とからなるクリームを投与することを含む、酒さに関連する紅斑または赤みを治療する方法に関する。実施形態は、クリームの約0.0075重量%～約5重量%の量のオキシメタゾリンと、薬学的に許容される賦形剤とからなるクリームを投与することを含む、酒さに関連する丘疹を治療する方法に関する。本発明の実施形態は、クリームの約0.0075重量%～約5重量%の量のオキシメタゾリンと、薬学的に許容される賦形剤とからなるクリームを投与することを含む、酒さに関連する症状を治療する方法に関し、症状は、丘疹、膿疱、紅斑(赤み)、皮膚の肥厚、および毛細血管拡張からなる群から選択される。本発明のいくつかの実施形態は、クリームの約0.0075重量%～約5重量%の量のオキシメタゾリンと、薬学的に許容される賦形剤とからなるクリームを投与することを含む、毛細血管拡張症に関連する紅斑または赤みを治療する方法に関する。本発明のいくつかの実施形態は、クリームの約0.0075重量%～約5重量%の量のオキシメタゾリンと、薬学的に許容される賦形剤とからなるクリームを投与することを含む、毛細血管拡張症を治療する方法に関する。本発明のいくつかの実施形態は、クリームの約0.0075重量%～約5重量%の量のオキシメタゾリンと、薬学的に許容される賦形剤とからなる含むクリームを投与することを含む、紅斑毛細血管拡張型酒さに関連する紅斑または赤みを治療する方法に関する。本発明のいくつかの実施形態は、クリームの約0.0075重量%～約5重量%の量のオキシメタゾリンと、薬学的に許容される賦形剤とからなるクリームを投与することを含む、紅斑毛細血管拡張型酒さを治療する方法に関する。本発明のいくつかの実施形態は、クリームの約0.0075重量%～約5重量%の量のオキシメタゾリンからなるクリームを投与することを含む、丘疹膿疱性酒さに関連する紅斑または赤みを治療する方法に関する。本発明のいくつかの実施形態は、クリームの約0.0075重量%～約5重量%の量のオキシメタゾリンからなるクリームを投与することを含む、丘疹膿疱性酒さに関連する丘疹または膿疱を治療する方法に関する。本発明のいくつかの実施形態は、クリームの約0.0075重量%～約5重量%の量のオキシメタゾリンと、薬学的に許容される賦形剤とからなるクリームを投与することを含む、丘疹膿疱性酒さを治療する方法に関する。本発明のいくつかの実施形態は、クリームの約0.0075重量%～約5重量%の量のオキシメタゾリンと、薬学的に許容される賦形剤とからなるクリームを投与することを含む、紫斑を治療する方法に関する。実施形態は、クリームの約0.0075重量%～約5重量%の量のオキシメタゾリンと、薬学的に許容される賦形剤とからなるクリームを投与することを含む、例えは、酒さに関連する丘疹、膿疱、瘤腫(皮膚の肥厚)、毛細血管拡張、または紅斑を含む酒さおよび酒さに関連する症状、他の皮膚紅斑、毛細血管拡張、紫斑等、ならびにそれらに関連する他の徵候；限定されないが、毛孔性角化症、顔面播種状粟粒性狼瘡、湿疹、皮膚炎(接触性

10

20

30

40

50

皮膚炎、アトピー性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、貨幣状湿疹、全身性剥離性皮膚炎、うつ血性皮膚炎、神経皮膚炎、慢性単純性苔癬、乾燥症および乾燥性皮膚炎、発汗障害および発汗性皮膚炎、皮脂欠乏性湿疹等)を含む他の皮膚の炎症状態、または過敏な皮膚もしくは上皮障壁の障害によって特徴付けられる他の状態;きめの粗い、乾燥した、ひび割れた、または亀裂の入った皮膚によって特徴付けられる障害、角皮症ならびに魚鱗癬および魚鱗癬様皮膚疾患等の角質増殖性皮膚によって特徴付けられる障害;にきび、口囲皮膚炎、および偽髪毛囊炎等の毛包ならびに皮脂腺の障害;限定されないが、水晶様汗疹、紅色汗疹、深在性汗疹、膿疱性汗疹を含む、汗疹等の汗腺の障害;日焼け、慢性化学放射線障害、多形皮膚萎縮症、放射線皮膚炎、光線性紫斑(「日光紫斑」);限定されないが、乾癬、薬疹、多形性紅斑、結節性紅斑、および環状肉芽腫を含む他の炎症性皮膚疾患、皮膚の反応、ならびに状態;サイズもしくは原因を問わない血管外漏出に起因する皮膚内の任意の血液貯留を含む、点状出血、斑状出血、紫斑等の出血または打撲、外科的もしくは処置時の外傷を含む任意の外傷を含み得る任意の皮膚損傷に起因する出血または打撲によって特徴付けられる疾患および状態;感染、炎症性皮膚疾患、任意の原因に起因する炎症を治療する方法に関する。さらなる実施形態において、製剤は美容的に許容される。

【0051】

本発明の実施形態は、クリームの約0.0075重量%~約5重量%の量のオキシメタゾリンと、薬学的に許容される賦形剤とから実質的になるクリームを投与することを含む、酒さに関連する紅斑または赤みを治療する方法に関する。実施形態は、クリームの約0.0075重量%~約5重量%の量のオキシメタゾリンと、薬学的に許容される賦形剤とから実質的になるクリームを投与することを含む、酒さに関連する丘疹を治療する方法に関する。本発明の実施形態は、クリームの約0.0075重量%~約5重量%の量のオキシメタゾリンと、薬学的に許容される賦形剤とから実質的になるクリームを投与することを含む、酒さに関連する症状を治療する方法に関し、症状は、丘疹、膿疱、紅斑(赤み)、皮膚の肥厚、および毛細血管拡張からなる群から選択される。本発明のいくつかの実施形態は、クリームの約0.0075重量%~約5重量%の量のオキシメタゾリンと、薬学的に許容される賦形剤とから実質的になるクリームを投与することを含む、毛細血管拡張症に関連する紅斑または赤みを治療する方法に関する。本発明のいくつかの実施形態は、クリームの約0.0075重量%~約5重量%の量のオキシメタゾリンと、薬学的に許容される賦形剤とから実質的になるクリームを投与することを含む、毛細血管拡張症を治療する方法に関する。本発明のいくつかの実施形態は、クリームの約0.0075重量%~約5重量%の量のオキシメタゾリンと、薬学的に許容される賦形剤とから実質的になるクリームを投与することを含む、紅斑毛細血管拡張型酒さに関連する紅斑または赤みを治療する方法に関する。本発明のいくつかの実施形態は、クリームの約0.0075重量%~約5重量%の量のオキシメタゾリンと、薬学的に許容される賦形剤とから実質的になるクリームを投与することを含む、紅斑毛細血管拡張型酒さを治療する方法に関する。本発明のいくつかの実施形態は、クリームの約0.0075重量%~約5重量%の量のオキシメタゾリンと、薬学的に許容される賦形剤とから実質的になるクリームを投与することを含む、丘疹膿疱性酒さに関連する紅斑または赤みを治療する方法に関する。本発明のいくつかの実施形態は、クリームの約0.0075重量%~約5重量%の量のオキシメタゾリンと、薬学的に許容される賦形剤とから実質的になるクリームを投与することを含む、丘疹膿疱性酒さに関連する丘疹または膿疱を治療する方法に関する。本発明のいくつかの実施形態は、クリームの約0.0075重量%~約5重量%の量のオキシメタゾリンと、薬学的に許容される賦形剤とから実質的になるクリームを投与することを含む、丘疹膿疱性酒さを治療する方法に関する。本発明のいくつかの実施形態は、クリームの約0.0075重量%~約5重量%の量のオキシメタゾリンと、薬学的に許容される賦形剤とから実質的になるクリームを投与することを含む、紫斑を治療する方法に関する。実施形態は、クリームの約0.0075重量%~約5重量%の量のオキシメタゾリンと、薬学的に許容される賦形剤とから実質的になるクリームを投与することを含む、毛孔性角化症、顔面播種状粟粒性狼瘡等を治療する方法に関する。実施形態は、クリームの約0.0075重量%~約5重量%の量のオキシメタゾリンと、薬学的に許容される賦形剤

10

20

30

40

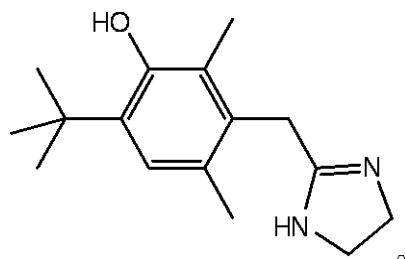
50

とから実質的になるクリームを投与することを含む、例えば、酒さに関連する丘疹、膿疱、瘤腫（皮膚の肥厚）、毛細血管拡張、または紅斑を含む酒さおよび酒さに関連する症状、他の皮膚紅斑、毛細血管拡張、紫斑等、ならびにそれらに関連する他の徵候；限定されないが、毛孔性角化症、顔面播種状粟粒性狼瘡、湿疹、皮膚炎（接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、貨幣状湿疹、全身性剥離性皮膚炎、うっ血性皮膚炎、神経皮膚炎、慢性単純性苔癬、乾燥症および乾燥性皮膚炎、発汗障害および発汗性皮膚炎、皮脂欠乏性湿疹等）を含む他の皮膚の炎症状態、または過敏な皮膚もしくは上皮障壁の障害によって特徴付けられる他の状態；きめの粗い、乾燥した、ひび割れた、または亀裂の入った皮膚によって特徴付けられる障害、角皮症ならびに魚鱗癬および魚鱗癬様皮膚疾患等の角質増殖性皮膚によって特徴付けられる障害；にきび、口囲皮膚炎、および偽鬚毛囊炎等の毛包ならびに皮脂腺の障害；限定されないが、水晶様汗疹、紅色汗疹、深在性汗疹、膿疱性汗疹を含む、汗疹等の汗腺の障害；日焼け、慢性化学放射線障害、多形皮膚萎縮症、放射線皮膚炎、光線性紫斑（「日光紫斑」）；限定されないが、乾癬、薬疹、多形性紅斑、結節性紅斑、および環状肉芽腫を含む他の炎症性皮膚疾患、皮膚の反応、ならびに状態；サイズもしくは原因を問わない血管外漏出に起因する皮膚内の任意の血液貯留を含む、点状出血、斑状出血、紫斑等の出血または打撲、外科的もしくは処置時の外傷を含む任意の外傷を含み得る任意の皮膚損傷に起因する出血または打撲によって特徴付けられる疾患および状態；感染、炎症性皮膚疾患、任意の原因に起因する炎症を治療する方法に関する。さらなる実施形態において、製剤は美容的に許容される。

【0052】

オキシメタゾリンは、3-(4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-2,4-ジメチル-6-tert-ブチル-フェノールの一般名称であり、以下の化学構造を有する：

【化1】



【0053】

本明細書で使用される場合、オキシメタゾリンは、オキシメタゾリンの遊離塩基およびオキシメタゾリンの酸付加塩の両方を含む。例えば、いくつかの実施形態において、薬学的組成物の調製において使用されるオキシメタゾリンは、薬学的塩（塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、炭酸、リン酸等）、または有機酸（ギ酸、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、グルコン酸、乳酸、ビルビン酸、シュウ酸、リンゴ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、アルバラギン酸、アスコルビン酸、グルタミン酸、アントラニル酸、安息香酸、桂皮酸、マンデリン酸、エンボン酸、フェニル酢酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸等）を含んでもよい。ある種の実施形態において、薬学的塩は塩酸であってもよい。

【0054】

「クリーム」とは、本明細書で使用される場合、半固体のエマルション、すなわち、少なくとも2つの不混和相を有する分散系であって、一方の相は別の相に分散され、皮膚の角質層に浸透することができる約0.1 μm～約100 μmの範囲の直径の小滴を含む分散系を指す。種々の実施形態のクリームは、約25で約2,500センチポアズ(cP)～約150,000cPの粘度を有することができる。いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるクリームは、約25超、約30超、約35超、約40超、約25～約80、約25～約60、約30～約80、約30～約60、約35～約80、約35～約60、約35～約50、約35～約40、

10

20

30

40

50

約 40 ~ 約 80 、または約 40 ~ 約 60 の融点を示すことができる。

〔 0 0 5 5 〕

レナリン作動薬、および薬学的に許容される賦形剤を含むクリームが提供される。ある種の実施形態において、オキシメタゾリン、非選択的 1 アドレナリン作動薬、および薬学的に許容される賦形剤を含むクリームが提供される。ある種の実施形態において、オキシメタゾリン、非選択的 2 アドレナリン作動薬、および薬学的に許容される賦形剤を含むクリームが提供される。

[0 0 5 6]

メタゾリン、選択的アドレナリン作動薬、および薬学的に許容される賦形剤から実質的になるクリームが提供される。ある種の実施形態において、オキシメタゾリン、非選択的

アドレナリン作動薬、および薬学的に許容される賦形剤から実質的になるクリームが提供される。ある種の実施形態において、オキシメタゾリン、選択的 1 アドレナリン作動薬、および薬学的に許容される賦形剤から実質的になるクリームが提供される。ある種の実施形態において、オキシメタゾリン、選択的 2 アドレナリン作動薬、および薬学的に許容される賦形剤から実質的になるクリームが提供される。ある種の実施形態において、オキシメタゾリン、非選択的 1 アドレナリン作動薬、および薬学的に許容される賦形剤から実質的になるクリームが提供される。ある種の実施形態において、オキシメタゾリン、非選択的 2 アドレナリン作動薬、および薬学的に許容される賦形剤から実質的になるクリームが提供される。

【 0 0 5 7 】

本発明のある種の実施形態において、オキシメタゾリンと薬学的に許容される賦形剤からなるクリームが提供される。いくつかの実施形態において、クリームは、約0.0075重量%～約5重量%、約0.0075重量%～約2.5重量%、約0.0075重量%～約2重量%、約0.0075重量%～約1重量%、約0.0075重量%～約0.5重量%、約0.0075重量%～約0.25重量%、約0.0075重量%～約0.15重量%、約0.0075重量%～約0.1重量%、約0.0075重量%～約0.025重量%、約0.0075重量%～約0.075重量%、約0.0075重量%～約0.06重量%、約0.0075重量%～約0.05重量%、約0.01重量%～約5重量%、約0.01重量%～約2.5重量%、約0.01重量%～約2重量%、約0.01重量%～約1重量%、約0.01重量%～約0.5重量%、約0.01重量%～約0.25重量%、約0.01重量%～約0.15重量%、約0.01重量%～約0.1重量%、約0.01重量%～約0.05重量%～約5重量%、約0.05重量%～約2重量%、約0.05重量%～約1重量%、約0.05重量%～約0.5重量%、約0.05重量%～約0.25重量%、約0.05重量%～約0.15重量%、約0.05重量%～約0.1重量%、約0.05重量%～約0.05重量%～約0.075重量%、約0.1重量%～約5重量%、約0.1重量%～約2.5重量%、約0.1重量%～約2重量%、約0.1重量%～約1重量%、約0.1重量%～約0.5重量%、約0.1重量%～約0.25重量%、約0.1重量%～約0.15重量%、約0.1重量%～約0.1重量%～約0.15重量%、約0.1重量%～約0.1重量%～約0.25重量%、約0.1重量%～約0.1重量%～約0.3重量%、約0.1重量%～約0.35重量%、約0.1重量%～約0.4重量%、約0.1重量%～約0.45重量%、約0.1重量%～約0.5重量%、約0.1重量%～約0.75重量%、約1重量%～約2.5重量%、または約5重量%のオキシメタゾリンと、薬学的に許容される賦形剤からなってもよい。いくつかの実施形態において、クリームは、約0.0075%、約0.01%、約0.025%、約0.05%、約0.06%、約0.075%、約0.1%、約0.15%、約0.2%、約0.25%、約0.3%、約0.35%、約0.4%、約0.45%、約0.5%、約0.75%、約1%、約2%、約2.5%、または約5重量%のオキシメタゾリンと、薬学的に許容される賦形剤からなってもよい。いくつかの実施形態において、クリームは、約5重量%未満のオキシメタゾリンと、薬学的に許容される賦形剤からなってもよい。いくつかの実施形態において、クリームは、約2.5重量%未満のオキシメタゾリンと、薬学的に許容される賦形剤からなってもよい。いくつかの実施形態において、クリームは、約1重量%未満のオキシメタゾリンと、薬学的に許容される賦形剤からなってもよい。ある種の実施形態において、オキシメタゾリン、血管収縮剤、および薬学的に許容される賦形剤からなるクリームが提供される。ある種の実施形態において、オキシメタゾリン、アドレナリン模倣薬、および薬学的に許容される賦形剤からなるクリームが提供される。ある種の実施形態において、オキシメタゾリン、アドレナリン作動薬、および薬学的に許容される賦形剤からなるクリームが提供される。ある種の実施形態において、オキシメタゾリン、イミダゾリン、アドレナリン作動薬、および薬学的に許容される賦形剤からなるクリームが提供される。

る。ある種の実施形態において、オキシメタゾリン、非イミダゾリン アドレナリン作動薬、および薬学的に許容される賦形剤からなるクリームが提供される。ある種の実施形態において、オキシメタゾリン、1アドレナリン作動薬、および薬学的に許容される賦形剤からなるクリームが提供される。ある種の実施形態において、オキシメタゾリン、2アドレナリン作動薬、および薬学的に許容される賦形剤からなるクリームが提供される。ある種の実施形態において、オキシメタゾリン、選択的 アドレナリン作動薬、および薬学的に許容される賦形剤からなるクリームが提供される。ある種の実施形態において、オキシメタゾリン、非選択的 アドレナリン作動薬、および薬学的に許容される賦形剤からなるクリームが提供される。ある種の実施形態において、オキシメタゾリン、選択的 1アドレナリン作動薬、および薬学的に許容される賦形剤からなるクリームが提供される。ある種の実施形態において、オキシメタゾリン、選択的 2アドレナリン作動薬、および薬学的に許容される賦形剤からなるクリームが提供される。ある種の実施形態において、オキシメタゾリン、非選択的 1アドレナリン作動薬、および薬学的に許容される賦形剤からなるクリームが提供される。ある種の実施形態において、オキシメタゾリン、非選択的 2アドレナリン作動薬、および薬学的に許容される賦形剤からなるクリームが提供される。

【0058】

実施形態において、クリームは、緩衝系を有する製剤を含んでもよい。実施形態において、クリームは、緩衝剤を含んでもよい。いくつかの実施形態において、緩衝剤は、クエン酸、クエン酸ナトリウム、乳酸ナトリウム、水酸化アンモニウム、Trizma酢酸塩、ホウ酸ナトリウム、酢酸、酢酸ナトリウム、リン酸、リン酸ナトリウム、無水クエン酸ナトリウム等からなる群から選択されてもよい。

【0059】

本発明の実施形態において、クリームは、本明細書に記載される試験物質22、24、25、または35～51のうちのいずれかの製剤を含んでもよい。本発明の一実施形態において、クリームは、本明細書に記載される試験物質22、24、25、または35～51のうちのいずれかの製剤から実質的になる。本発明の一実施形態において、クリームは、本明細書に記載される試験物質22、24、25、または35～51のうちのいずれかの製剤からなる。本発明の実施形態において、クリームは、本明細書に記載されるオキシメタゾリンと薬学的に許容される賦形剤とを有するベース製剤として、試験物質38の製剤を含んでもよい。本発明の一実施形態において、クリームは、本明細書に記載されるオキシメタゾリンと薬学的に許容される賦形剤とを有するベース製剤として、試験物質38の製剤から実質的になる。本発明の一実施形態において、クリームは、本明細書に記載されるオキシメタゾリンと薬学的に許容される賦形剤とを有するベース製剤として、試験物質38の製剤からなる。そのような実施形態において、オキシメタゾリンは、クリームの約0.0075%～約5重量%の濃度で存在してもよい。

【0060】

いくつかの実施形態において、オキシメタゾリンクリームは、乳化剤(emulsifying agent)、すなわち乳化剤(emulsifier)を含んでもよい。乳化剤は、密度、粘度、融点、および/または小滴サイズ等のクリームの特性を調節するために提供されてもよく、いくつかの実施形態において、乳化剤は、クリームの安定性を増加させる可能性がある。本明細書に記載される実施形態に好適な種々のエマルション、およびそのようなエマルションを調製するための方法は、当該技術分野において周知であり、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences、Mack Publishing Co.、Easton, Pa.、USAに記載されており、それは参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。いくつかの実施形態において、クリームは、約1%～約30%、約1%～約25%、約1%～約20%、または約4%～約12%の乳化剤の量の乳化剤を含んでもよい。いくつかの実施形態において、クリームは、8%を超える量の乳化剤を含んでもよい。いくつかの実施形態において、クリームは、約8%～約30%の乳化剤を含んでもよい。いくつかの実施形態において、クリ

ームは、約 8 % ~ 約 25 % の乳化剤を含んでもよい。他の実施形態において、クリームは、約 8 % ~ 約 20 % の乳化剤を含んでもよい。さらに他の実施形態において、クリームは、約 8 % ~ 約 10 % の乳化剤を含んでもよい。1つを超える乳化剤が使用される場合、クリームは、約 1 % ~ 約 30 % の各乳化剤、約 2 % ~ 約 30 % の各乳化剤、または約 2 % ~ 約 25 % の各乳化剤を含んでもよい。

【0061】

種々の実施形態のクリームは、任意の乳化剤または乳化剤の組み合わせを含んでもよい。例えば、いくつかの実施形態において、クリームは、オキシメタゾリンと、水、または、
10 例えれば、綿実油、ラッカセイ油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油、ダイズ油、鉱物油、およびゴマ油等の1つ以上の一般的な油とを含む、水中油または油中水エマルションであってもよい。他の実施形態において、クリームは、1つ以上の乳化剤、
例えれば、セスキオレアート（セスキオレイン酸ソルビタンまたはセスキオレイン酸ポリグリセリル2等）、天然油の誘導体のエトキシ化エステル（水素化ヒマシ油のポリエトキシ化エステル等）、シリコーン乳化剤（シリコンポリオール等）、アニオン性乳化剤、脂肪酸石鹼（ステアリン酸カリウムおよび脂肪酸サルフェート（セトステアリル硫酸ナトリウム等）等）、エトキシ化脂肪アルコール、ソルビタンエステル、エトキシ化ソルビタンエステル、エトキシ化脂肪酸エステル（エトキシ化ステアレート（ethoxylated stearates）等）、エトキシ化モノ、ジ、およびトリグリセリド、非イオン性自己乳化ワックス、エトキシ化脂肪酸、メチルグルコースエステル（ジステアリン酸ポリグリセリル-3-メチルグルコース等）等、およびそれらの混合物を含んでもよい。
20 特定の実施形態において、乳化剤は、例えば、GattefosseからTEFOS E（商標）63という商標で市販されているPEG-6/PEG-32/ステアリン酸グリコールの混合物等のエトキシ化脂肪酸であってもよい。本明細書で使用される場合、TEFOS E（商標）63は乳化剤であると見なされ、本明細書に記載されるある種の実施形態において、1つ以上のステアリン酸ポリエチレングリコール（PEG）と1つ以上のステアリン酸グリコールとの混合物であると見なされる。いくつかの実施形態において、乳化剤は、ステアリン酸ポリエチレングリコール（PEG）、ステアリン酸グリコール、またはそれらの混合物を含んでもよい。いくつかの実施形態において、クリームは、約1%~約30%のTEFOS E（商標）63を含んでもよい。いくつかの実施形態において、
30 クリームは、約1%~約20%のTEFOS E（商標）63を含んでもよい。他の実施形態において、クリームは、約1%~約20%未満のTEFOS E（商標）63を含んでもよい。実施形態において、クリームは、約4%~約12%のTEFOS E（商標）63を含んでもよい。いくつかの実施形態において、クリームは、約8%超のTEFOS E（商標）63を含んでもよい。他の実施形態において、クリームは、約8%~約10%のTEFOS E（商標）を含んでもよい。さらに他の実施形態において、クリームは、約8%~約10%未満のTEFOS E（商標）63を含んでもよい。いくつかの実施形態において、
40 クリームは、約1%~約20%の量のTEFOS E（商標）63を含んでもよい。種々の実施形態において、クリームは、約3%~約15%、約5%~約10%、約7%~約10%、約9%、約9%、または約8%の量の、TEFOS E（商標）63として添加されたステアリン酸PEG-6、ステアリン酸グリコール、およびステアリン酸PEG-32からなる。実施形態において、クリームは、約1%~約20%、約3%~約15%、約5%~約10%、約7%~約10%、約9%、または約8%の量の、TEFOS E（商標）63を含む。いくつかの実施形態において、クリームは、ステアリン酸PEG-6、ステアリン酸グリコール、およびステアリン酸PEG-32を含む。実施形態において、クリームは、約63:18.5:18.5、約75:12.5:12.5、約50:25:25、約75:15:10の比率、またはそのような比率の範囲で、ステアリン酸PEG-6、ステアリン酸グリコール、およびステアリン酸PEG-32を含んでもよい。実施形態において、クリームは、約1%~約30%、約1%~約20%、約3%~約15%、約5%~約10%、約7%
50

～約10%、約9%、または約8%の組み合わせた量のステアリン酸PEG-6、ステアリン酸グリコール、およびステアリン酸PEG-32を含んでもよい。実施形態において、クリームは、約1重量%～約20重量%、約1重量%～約10重量%、約4重量%～約10重量%、または約4重量%～約6重量%の量のステアリン酸PEG-6を含んでもよい。いくつかの実施形態において、クリームは、約0.1%～約10%、約0.1%～約8%、約0.5%～約5%、約0.5%～約3%、約0.5%～約2%、または約0.8%～約2%の量のステアリン酸グリコールを含んでもよい。いくつかの実施形態において、クリームは、約0.1%～約10%、約0.1%～約8%、約0.5%～約5%、約0.5%～約3%、約0.5%～約2%、または約0.8%～約2%の量のステアリン酸PEG-32を含んでもよい。いくつかの実施形態において、クリームは、約5%重量/重量の量で存在し得るPEG-6、約1.5%重量/重量の量で存在し得るステアリン酸グリコール、約1.5%重量/重量の量で存在し得るステアリン酸PEG-32を含んでもよい。
10

【0062】

いくつかの実施形態において、クリームの油相（または内相）の親水性親油性バランス（「HLB」）は、クリーム中の乳化剤のブレンドのHLB値と非常に密接に合致し得る。例えば、油相中の成分は、以下のHLB値を含んでもよい。

成分	HLB値*
中鎖トリグリセリド	10.0
アジピン酸ジイソプロピル	9.0
オレイルアルコール	14.0
ラノリン	12.0

20

* HLB値は近似値であり、約±1単位で異なり得る。

また、例として、乳化剤のブレンドは、以下のHLB値を含んでもよい。

成分	HLB値*
TEFOSE（商標）63	9.0-10.0
セトステアリルアルコール	15.5
マクロゴール(6)セトステアリルエーテル	10.0-12.0
マクロゴール(25)セトステアリルエーテル	15.0-17.0

30

* HLB値は近似値であり、約±1単位で異なり得る。

【0063】

いくつかの実施形態において、クリームは、約9.0～約17.0の親水性親油性バランスを有する乳化剤を含んでもよい。いくつかの実施形態において、親水性親油性バランスは、グリフィン法によって決定される。例えば、試験物質38において、油相および乳化剤ブレンドのHLB値は次の通りである。
40

油相			
構成成分	所望のHLB	処方物中のパーセント	寄与
中鎖トリグリセリド	10.0	7.0	0.70
アジピン酸ジイソプロピル	9.0	7.0	0.63
オレイルアルコール	14.0	7.0	0.98
ラノリン	12.0	2.0	0.24
		油相合計	2.55
乳化剤ブレンド			
構成成分	HLB値*	処方物中のパーセント	寄与
Tefose 63	9~10	8.0	0.76
セトステアリルアルコール	15.5	8.0	1.24
マクロゴール (6) セトステアリルエーテル	10~12	2.0	0.22
マクロゴール (25) セトステアリルエーテル	15~17	2.0	0.32
		乳化剤ブレンド合計	2.54

10

20

30

40

* H L B 値の範囲については、計算を実行するために中央値を使用した。

【 0 0 6 4 】

上の計算から、油相成分のパーセンテージが異なる場合、ブレンド乳化剤のパーセンテージを変化させることによって物理的に安定したエマルションを得てもよく、その結果、要求される油相の H L B が密接に合致した状態に保たれることができ理解され得る。実施形態において、H L B は、H L B 値 + / - 1 以内、H L B 値 + / - 0 . 5 以内、または H L B 値 + / - 0 . 1 内で合致し得る。

【 0 0 6 5 】

理論に拘束されることを望むものではないが、例えば、試験物質 3 8 において、T E F O S E 6 3 (商標) (約 9 . 0 ~ 約 1 0 . 0 の H L B 値を有する) またはマクロゴール (25) セトステアリルエーテル (約 1 5 . 0 ~ 約 1 7 . 0 の H L B 値を有する) 等の 4 つの中性から親水性の乳化剤を記載される濃度または割合で使用することにより、刺激性がない、美容的に許容されるエマルションが生じることは驚くべきことである。本明細書における実施形態において使用されるような非イオン性界面活性剤は、ポリエチレングリコール (P E G) 等の刺激物質を含有する可能性がある。そのような P E G 化または P E G 含有界面活性剤は、刺激性であり得、高レベルの接触性皮膚炎を引き起こす可能性がある。いくつかの実施形態において、クリーム製剤は、本明細書に記載されるクリームの実施形態の、約 9 . 0 ~ 約 1 7 . 0 の H L B 値を有する乳化剤を含んでもよく、その場合クリーム製剤は、美容的に許容され、かつ刺激性がない。実施形態において、クリーム製剤は、酒さ、湿疹、皮膚炎、および上皮障壁の障害によって特徴付けられる他の皮膚の状態を有する患者において典型的に見られるがこれらに限定されない極度に反応性および/または敏感な皮膚を有する患者に対しても刺激性がない可能性がある。

【 0 0 6 6 】

さらに、いくつかの実施形態において、クリームがさらに、皮膚に対して長時間持続する緩和作用をもたらし得ることは驚くべきことである。「緩和性」という用語は、本明細書で使用される場合、製剤が、保湿性、軟化性、美容的に魅力がある、皮膚に対する刺激性がない、もしくは概して鎮静性および快適であること、またはいずれかの紅斑(もしくは赤み)が存在する場合にはそれを減少させ得ることを意味する。

【 0 0 6 7 】

50

よって、いくつかの実施形態において、クリーム製剤は皮膚に対して緩和性である。いくつかの実施形態において、本明細書における実施形態のクリーム製剤の緩和作用は長時間持続し得る。いくつかの実施形態において、緩和作用は、単回塗布で、少なくとも約4時間、少なくとも約5時間、少なくとも約6時間、少なくとも約7時間、少なくとも約8時間、少なくとも約10時間、少なくとも約12時間、少なくとも約15時間、少なくとも約18時間、少なくとも約21時間、少なくとも約24時間、または少なくとも約48時間まで持続し得る。いくつかの実施形態において、緩和作用は、約1～約48時間、約1～約24時間、約1～約21時間、約1～約18時間、約1～約16時間、約1～約12時間、約1～約10時間、約1～約8時間、約2～約24時間、約2～約16時間、約2～約12時間、約2～約8時間、約4～約24時間、約4～約16時間、約4～約12時間、約4～約8時間、約6～約24時間、約6～約16時間、約6～約12時間、約6～約8時間、約2～約6時間、約4～約6時間、またはそれらの組み合わせの時間にわたって持続し得る。いくつかの実施形態において、この緩和作用は、クリーム製剤を皮膚に毎日塗布することにより維持され得る。いくつかの実施形態において、この緩和作用は、クリーム製剤が皮膚に毎日塗布される限り持続され得る。いくつかの実施形態において、この緩和作用は、少なくとも約1ヶ月、少なくとも約2ヶ月、少なくとも約3ヶ月、少なくとも約4ヶ月、少なくとも約5ヶ月、少なくとも約6ヶ月、少なくとも約9ヶ月、または少なくとも約12ヶ月、クリーム製剤を毎日塗布することにより維持され得る。

【0068】

いくつかの実施形態において、クリーム製剤が、皮膚に対して長時間持続する緩和作用をもたらし得、酒さの長期経過を修飾し得る、すなわちそれが「疾患修飾性」であり得ることが驚くべきことに見出された。具体的には、ある種の実施形態において、紅斑、毛細血管拡張症、丘疹および膿疱等の急性および慢性炎症性病変、瘤腫、またはそれらの組み合わせにおける改善を含むがこれらに限定されない、組成物の臨床効果は、本明細書における実施形態のオキシメタゾリン組成物の最終投与の後に長く維持され得る。いくつかの実施形態において、本明細書における実施形態のオキシメタゾリン組成物の投与は、酒さ、紅斑、毛細血管拡張症、丘疹および膿疱等の急性および慢性炎症性病変、瘤腫、またはそれらの組み合わせを含むがこれらに限定されない、疾患または障害の進行を減速させ得る。

【0069】

さらに、いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるクリーム製剤の治療効果は、クリーム製剤の投与を停止した後に少なくとも約30日間にわたって、少なくとも25日間にわたって、少なくとも20日間にわたって、少なくとも15日間にわたって、少なくとも10日間にわたって維持されてもよい。いくつかの実施形態において、治療効果は、クリーム製剤の投与を停止した後に少なくとも約7日間にわたって、少なくとも約5日間にわたって、または少なくとも約4日間にわたって維持されてもよい。

【0070】

本明細書に記載されるいくつかの実施形態において、クリーム製剤は、美容的に洗練されており、高度に安定している。理論に拘束されることを望むものではないが、そのような美容的に洗練され安定したエマルションは、通常、正常な角質層、セラミド、コレステロール、および表皮脂質によって提供される上皮障壁機能を回復および補強し得、皮膚に保護および水和性の回復を提供すると考えられる。

【0071】

いくつかの実施形態において、クリーム製剤は、約5%を超える量の乳化剤を含み、刺激性がない。いくつかの実施形態において、クリーム製剤は、約10%を超える量の乳化剤を含み、刺激性がない。いくつかの実施形態において、クリーム製剤は、約15%を超える量の乳化剤を含み、刺激性がない。いくつかの実施形態において、クリーム製剤は、約20%を超える量の乳化剤を含み、刺激性がない。いくつかの実施形態において、クリーム製剤は、約25%を超える量の乳化剤を含み、刺激性がない。いくつかの実施形態において、クリーム製剤は、約30%を超える量の乳化剤を含み、刺激性がない。いくつかの実施形態において、

の実施形態において、クリーム製剤は、プロピレングリコールを含み、刺激性がない。いくつかの実施形態において、クリーム製剤は、約4%を超える量のプロピレングリコールを含み、刺激性がない。

【0072】

種々の実施形態のクリームは、例えば、保存剤、乳化安定剤、pH調整剤、キレート化剤、粘度調整剤、抗酸化剤、界面活性剤、皮膚軟化剤、乳白剤、スキンコンディショナー、緩衝剤、香料、およびそれらの組み合わせ等の、任意の数の追加の構成要素を含んでもよい。いくつかの実施形態において、そのような追加の構成要素は、2つの目的を果たし得る。例えば、ある種の界面活性剤は、乳化剤としても作用し得、ある種の皮膚軟化剤は、乳白剤としても作用し得、ある種の緩衝剤は、キレート化剤としても作用し得る。

10

【0073】

本発明の別の実施形態において、製剤は、別の皮膚の病状、状態、もしくは苦痛に関連する相乗効果または治療効果を有することがある程度分かっている、局所的に活性な薬学的薬剤または美容的薬剤をさらに含んでもよい。これらの薬剤の例は、抗酒さ剤（メトロニダゾール、沈降硫黄、スルファセタミドナトリウム、またはアゼライン酸等）；抗菌剤（抗生物質）（リン酸クリンダマイシン、エリスロマイシン、またはテトラサイクリンファミリーからの抗生物質等）；抗マイコバクテリア剤（ダブソン等）；他の抗ざ瘡剤（レチノイド、または過酸化ベンゾイル等）；抗寄生虫剤（メトロニダゾール、ペルメトリン、クロタミトン、チアベンダゾール、イベルメクチン、またはピレスロイド等）；抗真菌剤（イミダゾールファミリーの化合物（ミコナゾール、クロトリマゾール、エコナゾール、ケトコナゾール、またはその塩等）、ポリエン化合物（アンホテリシンB等）、アリルアミンファミリーの化合物（テルビナフィン等）等）；ステロイド系抗炎症剤（ヒドロコルチゾントリアムシノロン、フルオシノニド、吉草酸ベタメタゾン、もしくはプロピオン酸クロベタゾール等）、または非ステロイド系抗炎症剤（イブプロフェンおよびその塩、ナプロキセンおよびその塩、もしくはアセトアミノフェン等）；麻酔剤（リドカイン、ブリロカイン、テトラカイン、塩酸塩およびその誘導体を含むがこれらに限定されない「アミド」および「エステル」の麻酔薬等）；抗痒疹剤（テナルジン、トリメプラジン、またはプラモキシン等）；抗ウイルス剤（アシクロビル等）；角質溶解剤（グリコール酸もしくはサリチル酸等の および ヒドロキシ酸、または尿素等）；抗フリーラジカル剤（抗酸化剤）（ビタミンE（トコフェロール）およびその誘導体、ビタミンC（アスコルビン酸）、ビタミンA（レチノール）およびその誘導体、ならびにスーパー・オキシドジスムターゼ等）；抗脂漏剤（亜鉛ピリチリオンおよび硫化セレン等）；抗ヒスタミン剤（シプロヘプタジンまたはヒドロキシジン等）；3環系抗うつ薬（塩酸ドキセピン等）；乾癬治療薬（カルシポトリエン、アントラリン、コールタール等）；免疫調節剤（イミキモド等）；カルシニューリン阻害剤ピメクロリムスおよびタクロリムス；ならびに化学療法剤（5-フルオロウラシル、ナイトロジエンマスターード、カルムスチン、ベキサロテン、マイトマイシンC等）を含む。局所的に活性な薬学的薬剤または美容的薬剤は、ヒドロキシ酸、ポリヒドロキシ酸、ポリヒドロキシラクトン、ケト酸、およびその関連化合物；フェニル アシリルオキシアルカン酸およびその誘導体；N-アシリル-アルドサミン、N-アシリルアミノ酸および関連N-アシリル化合物；N-(ホスホノアルキル)-アミノ炭水化物、N-(ホスホノアルキル)-アミノ酸およびそれらの関連N-(ホスホノアルキル)-化合物；局所鎮痛剤および局所麻酔；抗ざ瘡剤；抗酵母剤；抗真菌剤；抗ウイルス剤；抗感染症剤；フケ防止剤；抗皮膚炎剤；抗湿疹剤；抗ヒスタミン剤；抗搔痒剤；制吐薬；酔い止め剤；抗炎症剤；抗角化剤；制汗剤；抗乾癬剤；抗酒さ剤；抗脂漏剤；ヘアコンディショナーおよびヘアトリートメント剤；老化防止剤および抗しわ剤；抗不安剤；抗痘攀剤；抗鬱剤；日焼け止め剤および日焼け防止剤；皮膚美白剤；脱色剤；収斂剤；クレンジング剤；魚の目、タコ、およびイボ除去剤；スキンプランピング剤；スキンボリューム剤；スキンファーミング剤；マトリックスマタロプロテイナーゼ(MMP)阻害剤；局所的心血管作動剤；創傷治癒剤；歯周病または口腔ケア剤；アミノ酸；ペプチド；ジペプチド；トリペプチド；グルタチオンおよびその誘導体；オリゴペプチド；ポリペプチド；炭水化物；

20

30

40

50

アミノ炭水化物；ビタミン；副腎皮質ステロイド；日焼け剤；ホルモン、レチノイド、またはそれらの組み合わせのうちの1つ以上を含んでもよいが、これらに限定されるものではない。

【0074】

いくつかの実施形態において、局所的に活性な薬学的薬剤または美容的薬剤は、アバカビル、アセプトロール、アセトアミノフェン、アセトアミノサロール、アセタゾラミド、アセトヒドロキサミン酸、アセチルサリチル酸、N-アシルグルタチオンエチルエステルおよび他のエステル、N-アシルプロリンエチルエステルおよび他のエステル、アシトレチン、アクロペート、アクリバスチン、アクティク、アシクロビル、アダリムマブ、アダパレン、アデフォビルジビオキシル、アデノシン、アルブテロール、アレファセプト、アルフゾシン、アロブリノール、アロキサンチン、アルモトリプタン、アルプラゾラム、アルプレノロール、酢酸アルミニウム、塩化アルミニウム、アルミニウムクロロヒドロキシド、水酸化アルミニウム、アマンタジン、アミロライド、アミナクリン、p-アミノ安息香酸、アミノカプロン酸、アミノレブリン酸、アミノサリチル酸、アミオダロン、アミトリプチリン、アムロジピン、アモカルジン、アモジアキン、アモロルフィン、アモキサピン、アンフェタミン、アンピシリン、アナグレリド、アナストロゾール、アントラリン、アポモルフィン、アプレビタント、アルブチン、アリピラゾール、アスコルビン酸、パルミチン酸アスクルビル、アタザナビル、アテノロール、アトモキセチン、アトロピン、アザチオプリン、アゼライン酸、アゼラスチン、アジスロマイシン、バシトラシン、ジプロピオニ酸ベクロメタゾン、ベメグリド、ベナゼブリル、ベンジル酸、ベンドロフルメチアジド、ベンゾカイン、ベンゾナテート、ベンゾフェノン、過酸化ベンゾイル、ベンズトロピン、ベブリジル、ジプロピオニ酸ベタメタゾン、吉草酸ベタメタゾン、ボツリヌス毒素、ブリモニジン、ブロムフェニラミン、ブピバカイン、ブブレノルフィン、ブプロピオン、ブリマミド、ブテナфин、ブトコナゾール、カベルゴリン、コーヒー酸、カフェイン、カルシポトリエン、ショウウノウ、カンデサルタンシレキセチル、カブサイシン、カルバマゼピン、過酸化カルバミド、セフジトレニピボキシル、セフェピム、セフポドキシムプロキセチル、セレコキシブ、セチリジン、セビメリン、キトサン、クロルジアゼポキシド、クロルヘキシジン、クロロキン、クロロチアジド、クロロキシレノール、クロルフェニラミン、クロルプロマジン、クロルプロパミド、シクロピロックス、シロスタゾール、シメチジン、シナカルセット、シプロフロキサシン、シタロプラム、クエン酸、クラドリビン、クラリスロマイシン、クレマスチン、クリンダマイシン、クリオキノール、プロピオニ酸クロベタゾール、ピバル酸クロコルトロン、クロミフェン、クロニジン、クロピドグレル、クロトリマゾール、クロザピン、コカイン、コデイン、クロモリン、クロタミトン、シクリジン、シクロベンザブリン、シクロセリン、シタラビン、ダカルバジン、ダルホブリスチン、ダブソン、ダブトマイシン、ダウノルビシン、デフェロキサミン、デヒドロエピアンドロステロン、デラビルジン、デシプラミン、デスロラタジン、デスモプレシン、デソキシメタゾン、デキサメタゾン、デクスマデトミジン、デクスマチルフェニダート、デクスラゾキサン、デクストロアンフェタミン、ジアゼパム、ジクロフェナク、ジサイクロミン、ジダノシン、ジヒドロコデイン、ジヒドロモルフィン、ジルチアゼム、6,8-ジメルカブトオクタン酸(ジヒドロリボ酸)、ジフェンヒドラミン、ジフェノキシレート、ジピリダモール、ジソピラミド、ドブタミン、ドフェチリド、ドラセトロン、ドネペジル、ドーパエステル、ドパマイド、ドーパミン、ドルゾラミド、ドキセピン、ドキソルビシン、ドキシサイクリン、ドキシラミン、ドキシピン、デュロキセチン、ジクロニン、エコナゾール、エファリズマブ、エフロルニチン、エレトリプタン、エムトリシタビン、エナラブリル、エフェドリン、エピネフリン、エピニン、エピルビシン、エプチフィバチド、エルゴタミン、エリスロマイシン、エスキタロプラム、エスマロール、エソメプラゾール、エスタゾラム、エストラジオール、エタネルセプト、エタクリン酸、エチニルエストラジオール、ピルビン酸エチル、エチドカイン、エトミダート、ファムシクロビル、ファモチジン、フェロジピン、フェンタニル、フェルラ酸、フェキソフェナジン、フィナステリド、フレカミニド、フルコナゾール、フルシトシン、フルオシノロンアセトニド、

10

20

30

40

50

フルオシノニド、5-フルオロウラシル、フルオキセチン、フルフェナジン、フルラゼパム、プロピオン酸フルチカゾン、フルボキサミン、ホルモテロール、フロセミド、ガラクタロラクトン(galactarolactone)、ガラクトン酸、ガラクトノラクトン、ガランタミン、ガチフロキサシン、ゲフィチニブ、ゲムシタビン、ゲミフロキサシン、グルカルラクトン、グルコン酸、グルコノラクトン、グルクロン酸、グルクロノラクトン、グリコール酸、グリセオフルビン、グアイフェネシン、グアネチジン、N-グアニルヒスタミン、ハロペリドール、ハロプロジン、ヘキシリレゾルシノール、ホマトロピン、ホモサレート、ヒドララジン、ヒドロクロロチアジド、ヒドロコルチゾン、酢酸ヒドロコルチゾン21、ブチル酸ヒドロコルチゾン17、吉草酸ヒドロコルチゾン17、過酸化水素、ヒドロモルフォン、ヒドロキノン、ヒドロキノンモノエーテル、ヒドロキシジン、ヒオスシアミン、ヒポキサンチン、イブプロフェン、イクタモール、イダルビシン、イマチニブ、イミプラミン、イミキモド、インジナビル、インドメタシン、インフリキシマブ、イルベサルタン、イリノテカン、イソエタリン、イソプロテレノール、イトラコナゾール、カナマイシン、ケタミン、ケタンセリン、ケトコナゾール、ケトプロフェン、ケトチフェン、コウジ酸、ラベタロール、乳酸、ラクトビオン酸、ラミブジン、ラモトリジン、ランソプラゾール、レトロゾール、ロイプロリド、レバルブテロール、レボフロキサシン、リドカイン、リネゾリド、ロベリン、ロラタジン、ロペラミド、ロサルタン、ロキサピン、リゼルギン酸ジエチルアミド、マフェニド、リンゴ酸、マルトビオン酸、マンデリン酸、マプロチリン、メベンダゾール、メカミルアミン、メクリジン、メクロサイクリン、メマンチン、メンソール、メペリジン、メピバカイン、メキノール、メルカプトプリン、メスカリント、メタネフリン、メタプロテレノール、メタラミノール、メトホルミン、メタドン、メタンフェタミン、メトトレキサート、メトキサミン、メチルドーパエステル、メチルドバマイド、3,4-メチレンジオキシメタンフェタミン、メチル乳酸、ニコチニン酸メチル、メチルフェニデート、サリチル酸メチル、メチアミド、メトラゾン、メトプロロール、メトロニダゾール、メキシレチン、ミコナゾール、ミダゾラム、ミドドリン、ミグルスタット、ミノサイクリン、ミノキシジル、ミルタザピン、ミトキサントロン、モエキシプリラート、モリンドン、モノベンゾン、モルヒネ、モキシフロキサシン、モキソニジン、ムピロシン、ナドロール、ナフチфин、ナルブфин、ナルメフェン、ナロキソン、ナプロキセン、ネファゾドン、ネルフィナビル、ネオマイシン、ネビラピン、ニカルジビン、ニコチン、ニフェジピン、ニモジピン、ニソルジピン、ニトロフラントイン、ニザチジン、ノルエピネフリン、ニスタチン、オクトパミン、オクトレオチド、メトキシ桂皮酸オクチル、サリチル酸オクチル、オフロキサシン、オランザピン、オルメサルタンメドキソミル、オロパタジン、オメプラゾール、オンダンセトロン、オキシコナゾール、オキソトレモリン、オキシベンゾン、オキシブチニン、オキシコドン、オキシメタゾリン、パジメートO、パロノセトロン、パントテン酸、パントイルラクトン、パロキセチン、ペモリン、ペンシクロビル、ペニシラミン、ペニシリノン、ペンタゾシン、ペントバルビタール、ペントスタチン、ペントキシフィリン、ペルゴリド、ペリンドブリル、ペルメトリン、フェンシクリジン、フェネルジン、フェニラミン、フェンメトラジン、フェノバルビタール、フェノール、フェノキシベンザミン、フェントラミン、フェニレフリン、フェニルプロパノールアミン、フェニトイイン、N-(ホスホノメチル)-グリシン、N-(ホスホノメチル)-クレアチン、N-(ホスホノメチル)-チラミン、フィゾスチグミン、ピロカルピン、ピメクロリムス、ピモジド、ピンドロール、ピオグリタゾン、ピパマジン、ピペロニルブトキシド、ピレンゼビン、ポドフィロックス、ポドフィリン、ポビドンヨード、プラミペキソール、プラモキシン、プラゾシン、プレドニゾン、プレナルテロール、ブリロカイン、プロカインアミド、プロカイン、プロカルバジン、プラリン、プロマジン、プロメタジン、プロピオン酸プロメタジン、プロパフェノン、プロポキシフェン、プロプラノロール、プロピルチオウラシル、プロトリブチリン、プロソイドエフェドリン、ピレトリン、ピリラミン、ピリメタミン、クエチアピン、キナブリル、キネタゾン、キニジン、キヌプリスチン、ラベプラゾール、レスセルピン、レスルシノール、レチナール、13-시스レチノイン酸、レチノイン酸、レチノール、酢酸レチニル、パルミチン酸レチニル、リバビ

10

20

30

40

50

リン、リボン酸、リボノラクトン、リファンピン、リファベンチン、リファキシミン、リルゾール、リマンタジン、リセドロン酸、リスペリドン、リトドリン、リバスチグミン、リザトリプタン、ロピニロール、ロピバカイン、サリチルアミド、サリチル酸、サルメテロール、スコポラミン、セレギリン、硫化セレン、セロトニン、セルタコナゾール、セルチンドール、セルトラリン、シェールタール、シブトラミン、シルデナフィル、ソタロール、ストレプトマイシン、ストリキニーネ、スルコナゾール、スルファセタミド、スルファベンズ、スルファベンズアミド、スルファプロモメタジン、スルファセタミド（スルファセタミドナトリウム）、スルファクロルビリダジン、スルファシチン、スルファジアジン、スルファジメトキシン、スルファドキシン、スルファグアノール、スルファレン、スルファメチゾール、スルファメトキサゾール、スルファニルアミド、スルファピラジン、スルファピリジン、スルファサラジン、スルファソミゾール、スルファチアゾール、スルフィソキサゾール、硫黄、タクロリムス、タダラフィル、タムスロシン、酒石酸、タザロテン、テガセロール（tegaserol）、テリスロマイシン、テルミサルタン、テモゾロミド、テノフォビルジソプロキシル、テラゾシン、テルビナフィン、テルブタリン、テルコナゾール、テルフェナジン、テトラカイン、テトラサイクリン、テトラヒドロゾリン、タリドミド、テオブロミン、テオフィリン、チアベンドゾール、チオクト酸（リボ酸）、チオリダジン、チオチキセン、チモル、チアガビン、チモロール、チニダゾール、チオコナゾール、チロフィバン、チザニジン、トブラマイシン、トカイニド、トラゾリン、トルブタミド、トルナフテート、トルテロジン、トラマドール、トラニルシプロミン、トラゾドン、トリアムシノロンアセトニド、二酢酸トリアムシノロン、トリアムシノロンヘキサセトニド、トリアムテレン、トリアゾラム、トリクロサン、トリフルプロマジン、トリメトブリム、トリミプラミン、トリペレナミン、トリプロリジン、トロメタミン、トロパ酸、チラミン、ウンデシレン酸、尿素、ウロカニン酸、ウルソジオール、バルデナフィル、ベンラファキシン、ベラパミル、酢酸ビタミンE、ボリコナゾール、ワルファリン、木タール、キサンチン、ザフィルルカスト、ザレプロン、亜鉛ピリチリオン、ジプラシドン、ゾルミトリプタン、ゾルピデム、またはそれらの組み合わせを含んでもよいが、これらに限定されるものではない。

【0075】

実施形態は、本明細書に記載されるクリームに使用される保存剤の数または種類によって限定されるものではない。例えば、実施形態において有用な保存剤は、ペンチレングリコール、エチレンジアミンテトラアセテート（EDTA）およびその塩、クロルヘキシジンおよびそのジアセテート、ジヒドロクロリド、ジグルコネート誘導体、1,1,1-トリクロロ-2-メチル-2-プロパノール、パラクロロメタキシレノール、ポリヘキサメチレンビゲアニド塩酸塩、デヒドロ酢酸、ジアゾリジニル尿素、2,4-ジクロロベンジルアルコール、4,4-ジメチル-1,3-オキサゾリジン、ホルムアルデヒド、グルタルアルデヒド、ジメチルヒダントイン、イミダゾリジニル尿素、5-クロロ-2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オン、オルト-フェニルフェノール、ベンジルアルコール、安息香酸およびその塩、4-ヒドロキシ安息香酸およびそのメチル-、エチル-、プロピル-、イソプロピル-、ブチル-、イソブチル-エステル（パラベン）、メチルパラベン、プロピルパラベン、イソプロピルパラベン、イソブチルパラベン、ブチルパラベン、エチルパラベン、トリクロサン、2-フェノキシエタノール、酢酸フェニル水銀、クォータニウム-15（Quaternium-15）、サリチル酸メチル、サリチル酸およびその塩、ソルビン酸およびその塩、ヨードプロパニルブチルカルバメート、ソルビン酸カルシウム、亜鉛ピリチリオン、5-ブロモ-5-ニトロ-1,3-ジオキサン、2-ブロモ-2-ニトロプロパン-1,3-ジオール、亜硫酸塩、重亜硫酸塩、および塩化ベンザルコニウム、フェノキシエタノール、2-フェノキシエタノール、クロロキシレノール、ジアゾリジニル尿素、ならびにこれらの組み合わせを含んでもよいが、これらに限定されるものではない。実施形態において、クリームは、限定されないが、上に列挙したもの、またはこれらの組み合わせを含む、いずれの保存剤を含んでもよい。ある種の実施形態において、クリームは、メチルパラベン、プロピルパラベン、および2-フェノキシエタノー

10

20

30

40

50

ルの組み合わせを含んでもよい。

【0076】

保存剤は、当該技術分野で既知の任意の濃度で提供されてもよい。例えば、いくつかの実施形態において、クリームは、約0.01重量%～約3重量%のいずれか1つの保存剤を含んでもよく、他の実施形態において、クリームは、約0.05重量%～約1.2重量%のいずれか1つの保存剤を含んでもよい。よって、1つを超える保存剤を含むクリームにおいて、各保存剤は、約0.01重量%～約3重量%、または約0.05重量%～約1.2重量%で提供されてもよい。

【0077】

種々の実施形態のクリームは、いずれのキレート化剤またはキレート化剤の組み合わせを含んでもよい。種々の実施形態において有用なキレート化剤の例は、アラニン、ポリリン酸ナトリウム、メタリン酸ナトリウム、クエン酸、リン酸、酒石酸、エチレンジアミン四酢酸（エデト酸塩、EDTA）ならびにそれらの誘導体および塩、ジヒドロキシエチルグリシン、そしてそれらの混合物を含むが、これらに限定されるものではない。特定の実施形態において、キレート化剤は、EDTAまたはエデト酸二ナトリウム、二水和物であってもよい。

10

【0078】

キレート化剤は、いずれの有効量で提供されてもよい。例えば、いくつかの実施形態において、クリームは、約0.001重量%～約2重量%のキレート化剤を含んでもよく、他の実施形態において、クリームは、約0.05重量%～約1重量%のキレート化剤を含んでもよい。

20

【0079】

いくつかの実施形態において、クリームは、1つ以上の粘度調整剤を含んでもよい。そのような実施形態の粘度調整剤は、一般に、例えば、カルボキシビニルポリマー、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシエチルセルロース、メチルセルロース、ゼラチンおよびトラガントガム等の天然ガム、ならびにポリビニルアルコール等の種々のアルコール等の高分子量の化合物を含んでもよい。他の実施形態において、粘度調整剤は、エタノールまたはイソプロピルアルコールを含んでもよい。いくつかの実施形態において、粘度調整剤は、カルビトール、ラウリルアルコール、ミリスチルアルコール、セチルアルコール、イソセチルアルコール、ステアリルアルコール、イソステアリルアルコール、ヒドロキシステアリルアルコール、オレイルアルコール、リシンオレイルアルコール、ベヘニルアルコール、エルシルアルコール、2-オクチルドデカニルアルコール、セテアリルアルコール、ラノリンアルコール等の高分子の飽和および不飽和脂肪アルコールであってもよいが、これらに限定されるものではなく、ある種の実施形態において、粘度調整剤は、オレイルアルコールであってもよい。

30

【0080】

粘度調整剤は、上述の粘度以内に適合するクリームを作製するために必要な任意の量で提供されてもよく、ある種の実施形態において、クリームは、約0.1重量%～約30重量%の粘度調整剤を含んでもよい。いくつかの実施形態において、クリームは、約0.5重量%～約20重量%の粘度調整剤を含んでもよい。いくつかの実施形態において、クリームは、約0.5重量%～約10重量%の粘度調整剤を含んでもよい。いくつかの実施形態において、クリームは、約2重量%～約10重量%の量の粘度調整剤を含んでもよい。

40

【0081】

ある種の実施形態のクリームは、1つ以上の抗酸化剤を含んでもよい。数多くの抗酸化剤が当該技術分野で既知であり、本明細書に記載されるオキシメタゾリンクリームを調製するために任意のそのような抗酸化剤が使用されてもよい。好適な抗酸化剤の例は、アミノ酸（グリシン、ヒスチジン、チロシン、トリプトファン等）およびその誘導体、イミダゾール（ウロカニン酸等）およびその誘導体、ペプチド（D,L-カルノシン、D-カルノシン、L-カルノシン等）およびその誘導体（アンセリン等）、カロテノイド、カロテン（-カロテン、-カロテン、リコ펜等）およびその誘導体、クロロゲン酸および

50

その誘導体、リポ酸およびその誘導体(ジヒドロリポ酸等)、アウロチオグルコース、プロピルチオウラシル、および他のチオール(チオレドキシン、グルタチオン、システイン、シスチン、システアミン、およびグリコシル等)、N-アセチル、メチル、エチル、プロピル、アミル、ブチル、ラウリル、パルミトイyl、オレイル、-リノレイル、コレステリルおよびグリセリルエステルならびにそれらの塩、ジラウリルチオジプロピオネート、ジステアリルチオジプロピオネート、チオジプロピオン酸およびそれらの誘導体(エステル、エーテル、ペプチド、脂質、ヌクレオチド、ヌクレオシドおよび塩等)、スルホキシミン化合物(ブチオニンスルホキシミン、ホモシステインスルホキシミン、ブチオニンスルホン、ペンタ-、ヘキサ-、ヘプタチオニンスルホキシミン等)、不飽和脂肪酸およびその誘導体(-リノレン酸、リノール酸、オレイン酸等)、葉酸およびその誘導体、ユビキノンおよびユビキノールならびにその誘導体、ビタミンCおよびその誘導体(パルミチン酸アスコルビル、リン酸マグネシウムアスコルビル、酢酸アスコルビル等)、トコフェラールおよび誘導体(酢酸ビタミンE等)、ビタミンAおよび誘導体(パルミチン酸ビタミンA等)、ビタミンBおよびその誘導体、ベンゾイン樹脂のコニフェリルベンゾエート、ルチン酸(rutinic acid)およびその誘導体、-グリコシルルチン、フェルラ酸、フルフリリデングルシトール、カルノシン、ブチルヒドロキシトルエン、トリヒドロキシ-ブチロフェノン、尿酸およびその誘導体、マンノースおよびその誘導体、スーパーオキシドジスマターゼ、亜鉛およびその誘導体(ZnO、ZnSO₄等)、セレンおよびその誘導体(セレノメチオニン等)、スチルベンおよびその誘導体(スチルベンオキシド、トランス-スチルベンオキシド等)を含むが、これらに限定されるものではない。具体的な例示的実施形態において、1つ以上の抗酸化剤は、ビタミンB、ノルジヒドログアイヤレチン酸、ブチル化ヒドロキシアニソール(BHA)、ブチル化ヒドロキシトルエン(BHT)、没食子酸プロピル、エリソルビン酸(erythorbate acid)、エリソルビン酸ナトリウム、パルミチン酸アスコルビル、およびステアリン酸アスコルビル、ブチルヒドロキシアニソール、ならびに没食子酸エステルを含んでもよく、いくつかの実施形態において、1つ以上の抗酸化剤は、BHTを含んでもよい。

【0082】

1つ以上の抗酸化剤は、いずれの好適な量で提供されてもよい。例えば、いくつかの実施形態において、1つ以上の抗酸化剤は、クリームの約0.001重量%～約3重量%であってもよく、他の実施形態において、1つ以上の抗酸化剤は、クリームの約0.01重量%～約1重量%、またはクリームの約0.01重量%～約0.50重量%であってもよい。

【0083】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるオキシメタゾリンクリームは、1つ以上の界面活性剤を含んでもよい。そのような実施形態は、使用される界面活性剤の種類によって限定されず、例えば、いくつかの実施形態において、1つ以上の界面活性剤は、アニオン性界面活性剤、例えば、アルキルスルフェート、アルキルエーテルスルフェート、アルキルスルホナート、アルキルアリールスルホナート、アルキルスルクシナート、アキルスルホスクシナート、N-アルコイルサルコシナート、アシルタウラート、アシルイセチオナート、アルキルホスフェート、アルキルエーテルホスフェート、アルキルエーテルカルボキシラート、-オレフィンスルホナート、ならびにそのアルカリ金属およびアルカリ土類金属塩およびそのアンモニウムおよびトリエタノールアミン塩であってもよい。そのようなアルキルエーテルスルフェート、アルキルエーテルホスフェートおよびアルキルエーテルカルボキシラートは、1分子当たり、1～10個のエチレンオキシドまたはプロピレンオキシド単位、いくつかの実施形態において、1～3個のエチレンオキシド単位を有することができる。より具体的な例は、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸アンモニウム、ラウリルエーテル硫酸ナトリウム、ラウリルエーテル硫酸アンモニウム、ラウリルサルコシン酸ナトリウム、オレイルコハク酸ナトリウム、ラウリルスルホカハク酸アンモニウム、ドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウム、ドデシルベンゼンスルホン酸トリエタノールアミンを含むが、これらに限定されるものではない。他の実施形態において

10

20

30

40

50

、1つ以上の界面活性剤は、両性界面活性剤、例えば、アルキルベタイン、アルキルアミドプロピルベタイン、アルキルスルホベタイン、アルキルグリシネート、アルキルカルボキシグリシネート、アルキルアンホアセテートもしくは - プロピオネート、アルキルアンホジアセテートもしくは ジプロピオネート、より具体的には、ココジメチルスルホプロピルベタイン、ラウリルベタイン、コカミドプロピルベタイン、またはココアンホプロピオン酸ナトリウムであってもよい。

【0084】

ある種の実施形態において、1つ以上の界面活性剤は、非イオン性界面活性剤、例えば、直鎖アルキル鎖に6～20個の炭素原子を有する脂肪族アルコールまたはアルキルフェノールとエチレンオキシドおよび／またはプロピレンオキシドとの反応生成物であってもよく、アルキレンオキシドは、アルコール1モル当たり約6モル～約60モルであってもよい。特定の実施形態において、非イオン性界面活性剤は、アルキルアミンオキシド、モノおよびジアルキルアルカノールアミド、ポリエチレングリコールの脂肪酸エステル、エトキシ化脂肪酸アミド、エチレンオキシドと反応した飽和脂肪酸アルコール、アルキルボリグリコシド、およびソルビタンエーテルエステルを含んでもよく、いくつかの実施形態において、非イオン性界面活性剤は、セテアレス-2、セテアレス-3、セテアレス-4、セテアレス-5、セテアレス-6、セテアレス-7、セテアレス-8、セテアレス-9、セテアレス-10、セテアレス-11、セテアレス-12、セテアレス-13、セテアレス-14、セテアレス-15、セテアレス-16、セテアレス-17、セテアレス-18、セテアレス-20、セテアレス-22、セテアレス-23、セテアレス-24、セテアレス-25、セテアレス-27、セテアレス-28、セテアレス-29、セテアレス-30、セテアレス-33、セテアレス-34、セテアレス-40、セテアレス-50、セテアレス-55、セテアレス-60、セテアレス-80、セテアレス-100等、もしくはそれらの組み合わせ、または脂肪酸アルコール（ステアリルアルコール、オレイルアルコール、リノレイルアルコール、アラキジルアルコール、セチルアルコール等）と組み合わされた1つ以上のセテアレスであってもよい。ある種の実施形態において、1つ以上の界面活性剤は、CREMOPHOR EL（登録商標）、CREMOPHOR A-6（登録商標）、CREMPHOR A-25（登録商標）またはそれらの組み合わせ等の、界面活性剤を含有する市販のセテアレスであってもよい。

【0085】

種々の実施形態の1つ以上の界面活性剤は、クリームの約0.1重量%～約50重量%を構成してもよく、いくつかの実施形態において、クリームの約0.5重量%～約20重量%を構成してもよい。オキシメタゾリンクリーム中に1つを超える界面活性剤が提供される実施形態において、各界面活性剤は、クリームの約0.5重量%～約12重量%であってもよく、いくつかの実施形態において、2つ以上の界面活性剤を含有するオキシメタゾリンクリームの各界面活性剤は、クリームの約0.5重量%～約5重量%であってもよい。

【0086】

いくつかの実施形態において、オキシメタゾリンクリームは、1つ以上の皮膚軟化剤を含んでもよい。一般に、皮膚軟化剤の機能はクリームを有効にし、その延長として、活性薬剤を皮膚表面上または角質層内に留まらせる。皮膚軟化剤は、当該技術分野で周知であり、例えば、International Cosmetic Ingredient Dictionary、Eighth Edition、2000に列挙されており、それは参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。ある種の実施形態において、1つ以上の皮膚軟化剤は、アジピン酸ジイソプロピル、オレイルアルコール、ラノリン、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、カプリル酸／カプリン酸トリグリセリド、乳酸セチル、パルミチン酸セチル、水素化ヒマシ油、グリセリルエステル、イソステアリン酸ヒドロキシセチル、リン酸ヒドロキシセチル、イソステアリン酸イソプロピル、イソステアリン酸イソステアリル、セバシン酸ジイソプロピル、ポリオキシプロピレン(5)ポリオキシエチレン(20)セチルエーテル(PPG-5-セテス-20)、2-イ

10

20

30

40

50

ソノナン酸エチルヘキシル、2 - ステアリン酸エチルヘキシル、C₁₂ - C₁₆脂肪アルコール、C₁₂ - C₁₆乳酸脂肪アルコール、ラノリン脂肪酸イソプロピル、2 - サリチル酸エチルヘキシル、およびそれらの組み合わせを含むがこれらに限定されない、脂肪エステル、脂肪アルコール、またはそれらの組み合わせであってもよい。いくつかの実施形態において、1つ以上の皮膚軟化剤は、脂肪アルコールの組み合わせであってもよい。ある種の実施形態において、1つ以上の皮膚軟化剤は、1 - ヘキサデカノール、アセチル化ラノリン、ベヘノシルジメチコン (Behenocetyl dimethicone)、C12 - 15安息香酸アルキル、オクタン酸セテアリル、ココグリセリド、ジカブリレート / ジカブレーントジメチコンコポリオール、ジメチコノール、アジピン酸ジオクチル、ステアリン酸グリセリル、イソセチルアルコール、イソヘキサデカン、イソペンチルシクロヘキサン、パルミチン酸イソプロピル、乳酸ラウリル、鉱物油、メトキシpeg - 22 / ドデシルグリコールコポリマー、乳酸ミリスチル、ネオペンタン酸オクチルドデシル、ヤシ脂肪酸オクチル、パルミチン酸オクチル、ステアリン酸オクチル、ネオペンタン酸オクチルドデシル、イソステアリン酸ポリグリセリル - 4、ステアリン酸ポリオキシル40、ポリオキシメチレン尿素、ソルビン酸カリウム、プロピレングリコール、酢酸プロピレングリコールイソセス - 3、および酢酸プロピレングリコールミリスチルエーテルであってもよい。

【0087】

皮膚軟化剤は、任意の好適な量で提供されてもよい。例えば、いくつかの実施形態において、1つ以上の皮膚軟化剤は、クリームの約1重量% ~ 約50重量%であってもよく、他の実施形態において、皮膚軟化剤は、オキシメタゾリンクリームの約2重量% ~ 約7重量%であってもよい。上に示したように、皮膚軟化剤はまた、約0.002 : 1 ~ 約50 : 1の乳化剤の皮膚軟化剤に対する比率を提供するのに十分な量で提供されてもよい。いくつかの実施形態において、乳化剤の皮膚軟化剤に対する比率は、約0.1 : 1 ~ 約1.8 : 1、約0.2 : 1 ~ 約1.8 : 1、約0.3 : 1 ~ 約1.8 : 1、約0.4 : 1 ~ 約1.8 : 1、約0.5 : 1 ~ 約1.8 : 1、約0.7 : 1 ~ 約1.8 : 1、約0.3 : 1 ~ 約1.5 : 1、約0.3 : 1 ~ 約1.285 : 1、約0.3 ~ 約1 : 1、約0.4 : 1 ~ 約1.5 : 1、約0.4 : 1 ~ 約1.285 : 1、約0.4 : 1 ~ 約1 : 1、約0.7 : 1 ~ 約1.8 : 1、約0.7 : 1 ~ 約1.5 : 1、約0.7 : 1 ~ 約1.285 : 1、約0.7 : 1 ~ 約1 : 1、約0.73 : 1 ~ 約1.8 : 1、約0.73 : 1 ~ 約1.5 : 1、約0.73 : 1 ~ 約1.285 : 1、約0.73 : 1 ~ 約1 : 1、約0.87 : 1 ~ 約1.285 : 1、約0.87 : 1 ~ 約1 : 1、約1 : 1 ~ 約1.285 : 1、約1 : 1 ~ 約1.25 : 1、約1 : 1 ~ 約1.2 : 1、約1 : 1 ~ 約1.1 : 1、約0.87 : 1 ~ 約1.5 : 1、約0.73 : 1 ~ 約1.5 : 1、もしくは約0.7 : 1、またはそれらの組み合わせである。そのような実施形態において、クリーム中の皮膚軟化剤の重量%は、これらの範囲内に属する。いくつかの実施形態において、乳化剤は、TEFOS E (商標) 63、セトステアリルアルコールマクロゴール(6)セトステアリルエーテル、マクロゴール(25)セトステアリルエーテル、またはそれらの組み合わせを含んでもよい。いくつかの実施形態において、クリームは、低分子ポリエチレングリコール(複数可)またはそのエステル(例えば、ステアリン酸PEG - 32、ステアリン酸PEG - 6)の乳化剤を含んでもよい。いくつかの実施形態において、TEFOS E (商標) 63のセトステアリルアルコールに対する比率は、約0.7 : 1 ~ 約1.8 : 1、約0.7 : 1 ~ 約1.5 : 1、約0.7 : 1 ~ 約1.285 : 1、約0.7 ~ 約1 : 1、約0.73 : 1 ~ 約1.8 : 1、約0.73 : 1 ~ 約1.5 : 1、約0.73 : 1 ~ 約1.285 : 1、約0.73 : 1 ~ 約1 : 1、約0.87 : 1 ~ 約1.5 : 1、約0.87 : 1 ~ 約1.285 : 1、約0.87 : 1 ~ 約1 : 1、約1 : 1 ~ 約1.285 : 1、約1 : 1 ~ 約1.25 : 1、約1 : 1 ~ 約1.2 : 1、約1 : 1 ~ 約1.1 : 1、約0.87 : 1 ~ 約1.5 : 1、約0.73 : 1 ~ 約1.5 : 1、もしくは約0.7 : 1、またはそれらの組み合わせである。いくつかの実施形態において、皮膚軟化剤は、中鎖トリグリセリド、アジピン酸ジイソプロピル、オレイルアルコール、ラノリン、またはそれらの組み合わせを含んでもよい。

【0088】

10

20

30

40

50

理論に拘束されることを望むものではないが、エマルションの安定性の見地からすると、エステルが適切に乳化されていない場合、エマルションは、クリームの上部に非極性相、その下に水層といった「クリーム状」の分離を示す。本明細書における実施形態は、「真の」油相を含有しておらず、中鎖トリグリセリド、アジピン酸ジイソプロピル、およびオレイルアルコールは、「真の」油ではないため、油相の少ないエマルションを形成すると考えられる。このことは、本明細書における実施形態のクリーム製剤が乳化することを極度に困難にし得、また、なぜ非常に多くの異なる乳化剤が存在するのかを説明し得る。

【0089】

ある種の実施形態において、オキシメタゾリンクリームは、1つ以上の乳白剤を含んでもよい。乳白剤は、さもなければ明らかに望ましくない色を有したであろう組成物に色または白さを提供する。いくつかの実施形態において、例えば、皮膚軟化剤、界面活性剤、および／または乳化剤等の構成成分は、十分な不透明さを提供してもよい。他の実施形態において、1つ以上の追加の乳白剤がクリームに提供されてもよい。乳白剤は、当該技術分野において周知であり、高級脂肪アルコール（セチルアルコール、ステアリルアルコール、セトステアリルアルコール、アラキジル、およびベヘニルアルコール等）、固体エステル（パルミチンセチル、ラウリン酸グリセリル、ステアリン酸ステアラミドMEA、高分子脂肪アミド、およびアルカノールアミド等）、ならびに種々の脂肪酸誘導体（プロピレングリコールおよびポリエチレングリコールエステル等）を含むが、これらに限定されるものではない。他の実施形態において、乳白剤は、例えば、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、酸化亜鉛、二酸化チタン、または他の日焼け止め剤等の無機材料を含んでもよい。
。

【0090】

乳白剤が使用される実施形態において、乳白剤は、所望の不透明さを提供するために必要な任意の量で提供されてもよい。そのような実施形態において、乳白剤は、一般に、クリームの約0.01重量%～約20重量%であってもよく、いくつかの実施形態において、乳白剤は、クリームの約0.01重量%～約5重量%、または約0.02重量%～約2重量%であってもよい。

【0091】

いくつかの実施形態において、オキシメタゾリンクリームは、1つ以上のスキンコンディショナーを含んでもよい。スキンコンディショナーは、一般に、皮膚の保湿力を向上させ、皮膚からの水分の蒸発を遅延させ、皮膚の可塑化／軟化を引き起こし得る構成成分である。一般的なスキンコンディショナーは、例えば、鉱物油、ワセリン、脂肪族アルコール、ラノリンおよびその誘導体、脂肪酸、グリコール脂肪酸、糖類、グリセリン、プロピレングリコール、ソルビトールおよびポリエチレングリコール、ビタミンおよびハーブ誘導体を含む。さらなるスキンコンディショナーは、CTFA Cosmetic Ingredient Handbook, 1st Ed., 1988に見出すことができ、それは参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。いくつかの実施形態において、1つ以上のスキンコンディショナーは、限定されないが、保水剤、例えば、フルクトース、グルコース、グリセリン、プロピレングリコール、グリセス-26、マンニトールおよび尿素、ピロリドンカルボン酸、加水分解レシチン、ココ-ベタイン、システィン塩酸塩、グルタミン、ポリオキシプロピレン(15)ポリオキシエチレン(PPG-15)、グルコン酸ナトリウム、アスパラギン酸カリウム、オレイルベタイン、チアミン塩酸塩、ラウリル硫酸ナトリウム、ヒアルロン酸ナトリウム、加水分解タンパク質、加水分解ケラチン、アミノ酸、アミンオキシド、ビタミンA、E、およびDの水溶性誘導体、アミノ機能性シリコーン、エトキシル化グリセリン、-ヒドロキシ酸およびその塩等、水溶性脂肪油誘導体、例えば、PEG-24水素化ラノリン、アーモンド油、グレープシード油、およびヒマシ油、列挙される他の多数の水溶性スキンコンディショナー、およびそれらの混合物を含んでもよい。ある種の実施形態において、スキンコンディショナーは、ラノリンまたはラノリン誘導体、カプリル酸カプリン酸／トリグリセリド、アジピン酸ジイソプロピル、およびそれらの組み合わせを含んでもよい。

10

20

30

40

50

【0092】

スキンコンディショナーは、当該技術で既知の任意の量で種々の実施形態のクリームに提供されてもよく、提供されるスキンコンディショナーの量は、皮膚の状態の種類または使用されるスキンコンディショナーの組み合わせに依存して異なっていてもよい。一般に、実施形態のクリームは、クリームの約1重量%～約50重量%、またはクリームの約1重量%～約25重量%の量のコンディショナーを含んでもよい。

【0093】

患者が罹患する病態または状態を特に考慮して、対象の皮膚に対する快適な塗布を実現するために、種々の実施形態のオキシメタゾリンクリームは、中性から弱酸性のpHであってもよい。例えば、種々の実施形態において、クリームのpHは、室温で約2.5～約7.0、約4.0～約7.0、または約4.0～約5.5であってもよい。他の実施形態において、そのようなクリームのpHは、室温で約4.5～約5.5であってもよく、特定の実施形態において、クリームのpHは、室温で約4.5であってもよい。適切なpHを達成するために、例えば、乳酸、クエン酸、クエン酸ナトリウム、グリコール酸、コハク酸、リン酸、モノナトリウムリン酸塩、リン酸二ナトリウム、シュウ酸、d1-リンゴ酸、炭酸カルシウム、水酸化ナトリウムおよび炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、ならびに炭酸水素アンモニウムを含むがこれらには限定されないpH調整剤等の、当該技術分野で既知であり有用な構成要素または構成要素の組み合わせが使用されてもよい。種々の実施形態において、総緩衝容量は、約0mM～約600mM、約0mM～約600mM、約5mM～約600mM、約5mM～約400mM、約5mM～約300mM、約5mM～約200mM、約200mM～約400mM、約0mM、約100mM、約200mM、約300mM、約400mM、約500mM、または約600mMであってもよい。10 20

【0094】

本発明の実施形態はまた、例えば、従来の混合等によって、上述の薬学的組成物を調製するための方法も含む。例えば、いくつかの実施形態において、オキシメタゾリンは、従来の混合を用いて、精製水中で任意の組み合わせの上述の構成成分と組み合わされてもよく、安定したエマルションが形成された後、適切なpHを有するクリームを得るために、既知の方法を用いてpHおよび粘度が調整されてもよい。他の実施形態において、種々の組み合わせの構成成分が、従来の混合によって精製水中で組み合わされてもよく、次いで、オキシメタゾリンが混合物に添加されてもよい。美容的に許容されるクリームを実現するために、pH、粘度、不透明さ、および/または密度が調整されてもよい。30

【0095】

実施形態は、メチルパラベンおよびプロピルパラベン等の保存剤をポリエチレングリコール300等の溶媒に溶解させるステップと、磁気攪拌器を用いて混合物が均一になるまで混合するステップと、2-フェノキシエタノール等の他の保存剤を混合物に添加するステップとを含む、第1の溶液を作製することと；精製水およびエデト酸二ナトリウム(EDTA)等のキレート化剤を加熱するステップを含む、第2の溶液を作製することと；乳化剤(Tefose 63、セトステアリルアルコール、Cremophor A-6、およびCremaphor A-25等)、抗酸化剤(ブチル化ヒドロキシトルエン等)、皮膚軟化剤(ラノリン、アジピン酸ジイソプロピル、中鎖トリグリセリド等)、ならびに粘度調整剤(セトステアリルアルコール等)を添加することを含む、油相を作製することと；油相を加熱および混合することと；水相を作製するために第2の溶液にオキシメタゾリンを溶解させることと；水相溶液を作製するために第1の溶液を水相に添加することと；クリームを作製するために水相溶液を油相に添加することとを含む、クリーム製剤を作製する方法に関する。40

【0096】

実施形態は、「ワンポット」プロセスを含むクリーム製剤を作製する方法に関する。ワンポットプロセスでは、蒸気または加熱した液体によって加熱することができる1つの槽、ケトル、または容器内でバッチを製造することができる。最初に、乳化剤(Tefose 63、セトステアリルアルコール、Cremophor A-6、およびCrema50

phor A - 25 等)、抗酸化剤(ブチル化ヒドロキシトルエン等)、皮膚軟化剤(ラノリン、アジピン酸ジイソプロピル、中鎖トリグリセリド等)、ならびに粘度調整剤(セトステアリルアルコール等)を添加することを含むように油相が作製されてもよく、油相を加熱および混合し、次いで、小さな容器中で別個に保存剤(メチルパラベンおよびプロピルパラベン等)を溶媒(ポリエチレングリコール300等)に溶解させ、磁気攪拌器を用いて混合物が均一になるまで混合することにより副次的混合物を調製し、他の保存剤(2-フェノキシエタノール等)およびキレート化剤(エデト酸二ナトリウム(EDTA)等)を混合物に添加し、この溶液を油相に添加し、この溶液を高温になるまで混合および加熱し、次いで、徐々に精製水を添加し(水は、ポット内の温度が約70℃を超えるように維持される速度で添加される)、全ての水が添加され、クリームが作製されたら、例えば、オキシメタゾリンをクリームに溶解させる。

【0097】

さらに他の実施形態は、薬学的組成物を使用するための方法に関する。一般的に、本明細書に記載されるオキシメタゾリンクリームは、皮膚に局所的に投与されてもよく、いくつかの実施形態において、オキシメタゾリンクリームは、酒さに関連する丘疹、膿疱、他の炎症性病変、瘤腫(皮膚の肥厚)、もしくは紅斑、紫斑、毛細血管拡張、毛孔性角化症、顔面播種状粟粒性狼瘡等を示すかまたは起こし易い皮膚の一部に塗布されてもよい。他の実施形態において、オキシメタゾリンクリームは、酒さに関連する丘疹、膿疱、他の炎症性病変、瘤腫(皮膚の肥厚)、もしくは紅斑、紫斑、毛細血管拡張、毛孔性角化症、顔面播種状粟粒性狼瘡等を現在示していないかまたは起こし易い領域を含む全体的な皮膚領域にわたって塗布されてもよい。

【0098】

種々の実施形態において、薬学的組成物は、対象に有効量のオキシメタゾリンを提供するために塗布されてもよく、ある種の実施形態において、薬学的組成物は、酒さ、毛細血管拡張、皮膚の肥厚、膿疱、丘疹、他の皮膚紅斑、紫斑、毛孔性角化症、顔面播種状粟粒性狼瘡等の症状を示しているかまたは起こし易い皮膚領域に有効量で提供されてもよい。いくつかの実施形態において、オキシメタゾリンクリームの単回塗布の結果として、有効量が、治療を必要とする対象の皮膚に塗布されてもよい。他の実施形態において、オキシメタゾリンクリームは、1日、1週間、1ヶ月、数ヶ月、もしくは数年、またはその状態が消失するまでの期間にわたって繰り返し塗布されてもよい。例えば、例示的な実施形態において、治療法は、酒さ、皮膚の肥厚、毛細血管拡張、膿疱、丘疹、他の皮膚紅斑、紫斑、毛孔性角化症、顔面播種状粟粒性狼瘡等の症状を示しているかまたは起こし易い皮膚領域に、その症状が持続する限り、本明細書に記載されるオキシメタゾリンクリームを1日1回塗布することを含んでもよい。他の実施形態において、オキシメタゾリンは、維持療法として塗布されてもよく、対象がそのような治療を必要とする間、必要に応じて、または経時的なスケジュールに基づいて、継続的にクリームが塗布される。実施形態において、治療法は、1日1回、1日2回、1日3回、1日4回、または必要に応じてもしくは処方通りにクリームを塗布することを含んでもよい。いくつかの実施形態において、治療法は、必要なときに(PRNまたは必要に応じて)クリームを塗布することを含んでもよい。他の実施形態において、治療法は、症状が持続する限り、1日2回、例えば、4時間ごとにオキシメタゾリンクリームを塗布することを含んでもよい。他の例示的な実施形態において、治療法は、症状が持続する限り、1日に2回以上、例えば、6時間ごとまたは12時間ごとにオキシメタゾリンクリームを塗布することを含んでもよい。そのような実施形態において、オキシメタゾリンクリームの塗布は、酒さ、皮膚の肥厚、毛細血管拡張、膿疱、丘疹、他の皮膚紅斑、紫斑、毛孔性角化症、顔面播種状粟粒性狼瘡等の症状が実質的に減少または消失するまで実行されてもよく、いくつかの実施形態において、塗布されるオキシメタゾリンクリームの量または塗布の頻度は、薬学的組成物に対する対象の反応および臨床医の推奨に基づいて治療期間を通じて変更されてもよい。例えば、症状の減少または消失が観察された後、治療効果を維持するために、塗布されるオキシメタゾリンクリームの量または塗布の頻度が変更されてもよい。

10

20

30

40

50

【0099】

種々の実施形態のクリームは、任意の方法によって塗布されてもよい。例えば、いくつかの実施形態において、オキシメタゾリンクリームは、対象によって、または臨床医等の別の人物によって手で塗布されてもよい。他の実施形態において、オキシメタゾリンクリームは、棒、包帯、またはアプリケーター・パッド等のアプリケーターとともに包装されていてもよく、またさらに他の実施形態において、手による塗布のために計量された用量のオキシメタゾリンクリームが包装されていてもよい。理論に拘束されることを望むものではないが、予め包装されたアプリケーターとともに、または計量された用量でオキシメタゾリンクリームを提供することにより、より制御された用量が提供されてもよい。一般に、対象および／または臨床医は、治療される皮膚領域にわたって均一にオキシメタゾリンクリームが塗布されることを確実にする。

10

【実施例】

【0100】

ある種の好ましい実施形態を参照して、本発明についてかなり詳細に記載してきたが、他の形態も可能である。したがって、添付の特許請求の範囲の主旨および範囲は、本明細書に含まれる記載および好ましい形態に限定されるべきではない。以下の非限定的な実施例を参照して、本発明の種々の態様を示す。

実施例 1

【0101】

20

以下に記載するように調製されるオキシメタゾリンクリームの各構成要素のバッチ当たりの量 (kg) を、クリーム全体のそれらの重量濃度とともに表1に提供する。表2は、クリーム全体の重量に基づく各構成要素の濃度とともに、以下に記載するように調製されるクリームの各構成要素の機能と、バッチ当たりの量 (kg) を例証し、Tefose (商標) 63が、ステアリン酸PEG-6、ステアリン酸グリコール、およびステアリン酸PEG-32の混合物によって置き換えられている。

【0102】

溶液1：2Lのガラスピーカー中で、磁気攪拌器を用いて混合することによって、混合物が均一になるまで、44.0gのメチルパラベン（国民医薬品集：NF）および11.0gのプロピルパラベン（NF）を880gのポリエチレングリコール中に溶解させた。パラベンが溶解してから、176.0gのフェノキシエタノール（欧洲薬局方：Ph Eur）を混合物に添加した。

30

【0103】

溶液2：別個の36L容量のステンレススチールピーカー中で、ホットプレートを使用して、加熱精製した11305gの精製水を75～78まで加熱し、溶液の温度を75～78に維持しながら、低い混合速度(450rpm)を使用して、2.2gのエデト酸二ナトリウム(EDTA)（米国薬局方：USP）、44.0gの無水クエン酸（USP）、および66.0gの無水クエン酸ナトリウム（USP）を、加熱した水に添加した。

【0104】

40

油相：反応槽（好ましくは、アンカー型のプロペラを装備した反応槽）中に、11.0gのブチル化ヒドロキシトルエン（NF）、1760gのTefose (商標) 63 (PEG+グリコール+ステアリン酸PEG-32)、1760gのセトステアリルアルコール（NF）、1540gの中鎖トリグリセリド（NF）（カプリル酸カプリン酸トリグリセリド）、1540gのアジピン酸ジイソプロピル、1540gのオレイルアルコール（NF）、440gのラノリン（USP）、440gのマクロゴール(6)セトステアリルエーテル(Cremophor A-6)(Ph Eur)、および440gのマクロゴール(25)セトステアリルエーテル(Cremophor A-25)(Ph Eur)を添加し、低い混合速度(50rpm)で混合しながら混合物を73～75まで加熱した。

50

【0105】

油相が溶融している間、オキシメタゾリン塩酸塩（U.S.P.）を溶液2に溶解させて水相を作製し、10.9gの精製水をステンレススチールビーカーに添加することによって、蒸発した水を置き換えた。次いで、低速混合（250 rpm）で温度を75～78に維持しながら、溶液1を水相に添加した。次いで、得られた水相溶液を、反応槽（好みくは、低速混合（50 rpm）の、アンカー型のプロペラを装備した反応槽）内の油相に中程度の速度で添加し、反応器内の温度が40になるまで攪拌し続けた。次いで、混合速度を30 rpmまで減速し、温度を35まで低下させた。35に到達したときに、混合速度を再び20 rpmまで減速した。得られた白色のクリームを反応槽から手で取り出し、2つの12Lステンレススチールビーカー中に保存した。

【表1】

[表1] オキシメタゾリンクリーム試験物質36の組成物		
成分	%重量／重量	バッチ当たり の量 (g)
オキシメタゾリン塩酸塩 (USP)	0.01	2.2
2-フェノキシエタノール (Ph Eur)	0.80	176
メチルパラベン (NF)	0.20	44
プロピルパラベン (NF)	0.05	11
エデト酸二ナトリウム、二水和物 (USP)	0.01	2.2
ブチル化ヒドロキシトルエン (NF)	0.05	11
ポリエチレングリコール300 (NF)	4.0	880
Tefose 63	8.0	1760
セトステアリルアルコール (NF)	8.0	1760
ブチル化ヒドロキシトルエン (NF) (カプリル酸カプリン酸/トリグリセリド)	7.0	1540
アジピン酸ジイソプロピル	7.0	1540
オレイルアルコール (NF)	7.0	1540
ラノリン (USP)	2.0	440
Cremophor A-6	2.0	440
Cremophor A-25	2.0	440
精製水 (USP) (1)	51.38	11305.8
精製水 (USP) (2)	QS	QS
無水クエン酸 (USP)	0.20	44
クエン酸ナトリウム二水和物 (USP)	0.30	66

10

20

30

40

【表2】

[表2] オキシメタゾリンクリーム試験物質36の組成物		
%重量 ／重量	成分	機能
QS	オキシメタゾリン塩酸塩 (USP)	活性
0.80	フェノキシエタノール (Ph Eur)	抗微生物防腐剤
0.20	メチルパラベン (NF)	抗微生物防腐剤
0.05	プロピルパラベン (NF)	抗微生物防腐剤
0.01	エデト酸二ナトリウム (USP)	キレート化剤
0.05	ブチル化ヒドロキシトルエン (NF)	抗酸化剤
4.00	ポリエチレングリコール300 (NF)	保水剤
5.00	ステアリン酸PEG-6	乳化剤
1.50	ステアリン酸グリコール	乳化剤
1.50	ステアリン酸PEG-32	乳化剤
8.00	セトステアリルアルコール (NF)	皮膚軟化剤、硬化剤、および乳化安定剤
7.00	中鎖トリグリセリド (NF) (カプリル酸 カプリン酸トリグリセリド)	皮膚軟化剤、油成分
7.00	アジピン酸ジイソプロピル	皮膚軟化剤、油成分
7.00	オレイルアルコール (NF)	皮膚軟化剤、油成分
2.00	ラノリン (USP)	皮膚軟化剤、油成分
2.00	マクロゴール (6) セトステアリルエーテル (Cremophor A-6) (Ph Eur)	非イオン性 (乳化剤、稠度増強剤を含まない)
2.00	マクロゴール (25) セトステアリルエーテル (Cremophor A-25) (Ph Eur)	非イオン性 (乳化剤、稠度増強剤を含まない)
51.38	精製水、USP	ビヒクル
0.20	無水クエン (USP)	緩衝剤
0.30	クエン酸ナトリウム二水和物 (USP)	緩衝剤
100.00		

実施例2

【0106】

美容的に許容され、かつ、その物理的完全性を失うことなく40での長期暴露を支持するのに十分な稠度を有するクリームを得るために、様々な製剤を有するオキシメタゾリンクリームを実施例1に記載されるように調製した。試験物質1は、いずれのAPIも含まないベース製剤であった。試験物質2は、APIがベース製剤に与える影響を判定するために、0.1%のAPIを含んでいた。稠度(粘度値)から、試験物質1の単純な基剤と比較して、0.1%の濃度の有効成分がクリーム基剤の物理的完全性に与える直接的な影響は認められなかったことが明らかになった。試験物質3、5、および6は、開発実験中に調製された製剤であった。試験物質7~11は、最初の安定性試験のために調製された製剤であった。試験物質12~13は、より高い濃度のオキシメタゾリン(それぞれ、2%および1%)を含有する製剤であった。試験物質15~18は、毒性試験のために作製された製剤であった。バッチAおよびBは、同じであり、毒性試験のためのより大きなバッチを作製するために組み合わされた。試験物質19は、解析法の開発ために保存剤を

10

20

30

40

50

含まない製剤であった。試験物質 20～34 は、第 1 回目の最適化製剤であった。試験物質 35～37 は、pH 4.5 に緩衝され、高い含有量のセトステアリルアルコールおよび Tefose (商標) 63 を含んでいた。試験物質 38～41 は、0.5%、1%、2% の API、およびプラセボを用いてさらに最適化した試験物質 36 の製剤であった。試験物質 42～43 は、0.01% および 0.15% の API を用いてさらに最適化した試験物質 36 の製剤であり、浸透流束試験に使用した。試験物質 45 は、試験物質 36 の製剤の大きなエンジニアリングパッチであった。試験物質 46～48 および 51 は、解析法の開発のために作製された。試験物質 49～50 は、毒性試験のために作製され、それぞれ、0.05% および 0% の API を含有していた。

【表3】

[表3] オキシメタゾリンクリームの調製：試験物質1～7A (%重量／重量)								
	試験物質1	試験物質2	試験物質3	試験物質4	試験物質5	試験物質6	試験物質7	試験物質7A
オキシメタゾリンHCl	0.000	0.100	0.025	NA	0.100	0.050	0.150	0.025
フェノキシエタノール	0.800	0.800	0.800	NA	0.800	0.800	0.800	0.800
メチルパラベン	0.200	0.200	0.200	NA	0.200	0.200	0.200	0.200
プロピルパラベン	0.050	0.050	0.050	NA	0.050	0.050	0.050	0.050
エデト酸二ナトリウム	0.010	0.010	0.010	NA	0.010	0.010	0.010	0.010
ブチル化ヒドロキシトルエン	0.050	0.050	0.050	NA	0.050	0.050	0.050	0.050
ポリエチレングリコール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
セトステアリルアルコール	4.000	4.000	5.000	NA	5.000	5.000	5.000	5.000
中鎖トリグリセリド	7.000	7.000	7.000	NA	7.000	7.000	7.000	7.000
アジピン酸ジイソプロピル	7.000	7.000	7.000	NA	7.000	7.000	7.000	7.000
オレイルアルコール	7.000	7.000	7.000	NA	7.000	7.000	7.000	7.000
ラノリン	2.000	2.000	2.000	NA	2.000	2.000	2.000	2.000
マクロゴール(6)セトステアリルエーテル	2.000	2.000	2.000	NA	2.000	2.000	2.000	2.000
マクロゴール(25)セトステアリルエーテル	2.000	2.000	2.000	NA	2.000	2.000	2.000	2.000
無水クエン酸	0.000	0.000	0.000	NA	0.000	0.000	0.000	0.000
クエン酸ナトリウム二水和物	0.000	0.000	0.000	NA	0.000	0.000	0.000	0.000
ヒドロキシエチルセルロース	0.000	0.000	0.000	NA	0.000	0.000	0.000	0.000
Lipoid S-75	0.000	0.000	0.000	NA	0.000	0.000	0.000	0.000
Trizma	0.000	0.000	0.000	NA	0.000	0.000	0.000	0.000
精製水	56.390	56.290	54.865	NA	54.790	54.840	54.740	54.865

10

20

30

40

【表4】

[表4] オキシメタゾリンクリームの調製：試験物質8～15A（%重量／重量）								
	試験物質8	試験物質9	試験物質10	試験物質11	試験物質12	試験物質13	試験物質14	試験物質15A
オキシメタゾリンHCl	0.100	0.050	0.150	0.010	2.000	1.000	NA	2.000
フェノキシエタノール	0.800	0.800	0.800	0.800	0.800	0.800	NA	0.800
メチルパラベン	0.200	0.200	0.200	0.200	0.200	0.200	NA	0.200
プロピルパラベン	0.050	0.050	0.050	0.050	0.050	0.050	NA	0.050
エデト酸二ナトリウム	0.010	0.010	0.010	0.010	0.010	0.010	NA	0.010
ブチル化ヒドロキシトルエン	0.050	0.050	0.050	0.050	0.050	0.050	NA	0.050
ポリエチレングリコール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
セステアリルアルコール	5.000	5.000	5.000	5.000	5.000	5.000	NA	5.000
中鎖トリグリセリド	7.000	7.000	7.000	7.000	7.000	7.000	NA	7.000
アジピン酸ジイソプロピル	7.000	7.000	7.000	7.000	7.000	7.000	NA	7.000
オレイルアルコール	7.000	7.000	7.000	7.000	7.000	7.000	NA	7.000
ラノリン	2.000	2.000	2.000	2.000	2.000	2.000	NA	2.000
マクロゴール(6)セステアリルエーテル	2.000	2.000	2.000	2.000	2.000	2.000	NA	2.000
マクロゴール(25)セステアリルエーテル	2.000	2.000	2.000	2.000	2.000	2.000	NA	2.000
無水クエン酸	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	NA	0.000
クエン酸ナトリウム二水和物	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	NA	0.000
ヒドロキシエチルセルロース	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	NA	0.000
Lipoid S-75	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	NA	0.000
Trizma	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	NA	0.000
精製水	54.790	54.840	54.740	54.880	52.890	53.890	NA	52.890

10

20

30

40

【表5】

	[表5] オキシメタゾリンクリームの調製：試験物質15B～19 (%重量／重量)								
	試験 物質 15B	試験 物質 16A	試験 物質 16B	試験 物質 17A	試験 物質 17B	試験 物質 18A	試験 物質 18B	試験 物質 19	
オキシメタゾリンHCl	2.000	1.000	1.000	0.500	0.500	0.000	0.000	0.150	10
フェノキシエタノール	0.800	0.800	0.800	0.800	0.800	0.800	0.800	0.000	
メチルパラベン	0.200	0.200	0.200	0.200	0.200	0.200	0.200	0.000	
プロピルパラベン	0.050	0.050	0.050	0.050	0.050	0.050	0.050	0.000	
エデト酸二ナトリウム	0.010	0.010	0.010	0.010	0.010	0.010	0.010	0.010	
ブチル化ヒドロキシトルエン	0.050	0.050	0.050	0.050	0.050	0.050	0.050	0.050	
ポリエチレングリコール300	4.000	4.000	4.000	4.000	4.000	4.000	4.000	4.000	
Tefose 63	8.000	8.000	8.000	8.000	8.000	8.000	8.000	8.000	20
セトステアリルアルコール	5.000	5.000	5.000	5.000	5.000	5.000	5.000	5.000	
中鎖トリグリセリド	7.000	7.000	7.000	7.000	7.000	7.000	7.000	7.000	
アジピン酸ジイソプロピル	7.000	7.000	7.000	7.000	7.000	7.000	7.000	7.000	
オレイルアルコール	7.000	7.000	7.000	7.000	7.000	7.000	7.000	7.000	
ラノリン	2.000	2.000	2.000	2.000	2.000	2.000	2.000	2.000	
マクロゴール(6)セトステアリルエーテル	2.000	2.000	2.000	2.000	2.000	2.000	2.000	2.000	
マクロゴール(25)セトステアリルエーテル	2.000	2.000	2.000	2.000	2.000	2.000	2.000	2.000	
無水クエン酸	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	30
クエン酸ナトリウム二水和物	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	
ヒドロキシエチセルロース	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	
Lipoid S-75	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	
Trizma	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	
精製水	52.890	53.890	53.890	54.390	54.390	54.890	54.890	55.790	

【表6】

	[表6] オキシメタゾリンクリームの調製：試験物質20～27（%重量／重量）								
	試験 物質 20	試験 物質 21	試験 物質 22	試験 物質 23	試験 物質 24	試験 物質 25	試験 物質 26	試験 物質 27	
オキシメタゾリンHCl	0.010	0.150	0.010	0.010	0.010	0.010	0.010	0.010	0.010
フェノキシエタノール									
	0.800	0.800	0.800	0.800	0.800	0.800	0.800	0.800	10
メチルパラベン	0.200	0.200	0.200	0.200	0.200	0.200	0.200	0.200	
プロピルパラベン	0.050	0.050	0.050	0.050	0.050	0.050	0.050	0.050	
エデト酸二ナトリウム									
	0.010	0.010	0.010	0.010	0.010	0.010	0.010	0.010	
ブチル化ヒドロキシトルエン									
	0.050	0.050	0.050	0.050	0.050	0.050	0.050	0.050	
ポリエチレングリコール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	
セトステアリルアルコール									
	5.000	5.000	5.000	5.000	5.000	5.000	8.000	10.000	20
中鎖トリグリセリド	7.000	7.000	7.000	7.000	7.000	7.000	7.000	7.000	
アジピン酸ジイソプロピル									
	7.000	7.000	7.000	7.000	7.000	7.000	7.000	7.000	
オレイルアルコール	7.000	7.000	7.000	7.000	7.000	7.000	7.000	7.000	
ラノリン	2.000	2.000	2.000	2.000	2.000	2.000	2.000	2.000	
マクロゴール(6)セトステアリルエーテル									
	2.000	2.000	2.000	2.000	2.000	2.000	2.000	2.000	
マクロゴール(25)セトステアリルエーテル									
	2.000	2.000	2.000	2.000	2.000	2.000	2.000	2.000	30
無水クエン酸	0.000	0.000	0.200	0.000	0.100	0.200	0.000	0.000	
クエン酸ナトリウム二水和物	0.000	0.000	0.300	0.000	0.450	0.300	0.000	0.000	
ヒドロキシエチルセルロース	0.000	0.000	0.000	0.500	0.000	0.500	0.000	0.000	
Lipoid S-75	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	
Trizma	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	
精製水	54.880	54.740	54.380	54.380	54.330	53.880	49.880	47.880	40

【表7】

[表7] オキシメタゾリンクリームの調製：試験物質28～35 (%重量／重量)								
	試験 物質 28	試験 物質 29	試験 物質 30	試験 物質 31	試験 物質 32	試験 物質 33	試験 物質 34	試験 物質 35
オキシメタゾリンH Cl	0.010	0.010	0.010	0.010	0.010	0.150	0.150	0.010
フェノキシエタノ ール	0.800	0.800	0.800	0.800	0.800	0.800	0.800	0.800
メチルパラベン	0.200	0.200	0.200	0.200	0.200	0.200	0.200	0.200
プロピルパラベン	0.050	0.050	0.050	0.050	0.050	0.050	0.050	0.050
エデト酸二ナトリ ウム	0.010	0.010	0.010	0.010	0.010	0.010	0.010	0.010
ブチル化ヒドロキ シトルエン	0.050	0.050	0.050	0.050	0.050	0.050	0.050	0.050
ポリエチレングリ コール300	4.000	4.000	4.000	4.000	4.000	4.000	4.000	4.000
Tefose 63	8.000	8.000	8.000	8.000	8.000	8.000	8.000	10.000
セトステアリルア ルコール	5.000	5.000	5.000	5.000	5.000	5.000	5.000	10.000
中鎖トリグリセリ ド	3.500	10.500	7.000	7.000	7.000	3.500	10.500	7.000
アジピン酸ジイソ プロピル	3.500	10.500	7.000	7.000	7.000	3.500	10.500	7.000
オレイルアルコー ル	14.000	0.000	0.000	0.000	7.000	14.000	0.000	7.000
ラノリン	2.000	2.000	2.000	2.000	2.000	2.000	2.000	2.000
マクロゴール (6) セトステアリルエ ーテル	2.000	2.000	2.000	2.000	1.000	2.000	2.000	2.000
マクロゴール (25) セトステアリルエ ーテル	2.000	2.000	2.000	2.000	1.000	2.000	2.000	2.000
無水クエン酸	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.200
クエン酸ナトリウ ム二水和物	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.300
ヒドロキシエチル セルロース	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
Lipoid S-75	0.000	0.000	2.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
Trizma	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
精製水	54.880	54.880	59.880	61.880	56.880	54.740	54.740	47.380

10

20

30

40

【表8】

[表8] オキシメタゾリンクリームの調製：試験物質36～40A（%重量／重量）								
	試験 物質 36	試験 物質 37	試験 物質 38	試験 物質 38A	試験 物質 39	試験 物質 39A	試験 物質 40	試験 物質 40A
オキシメタゾリンH Cl	0.010	0.010	0.000	0.000	0.500	0.500	1.000	1.000
フェノキシエタノ ール	0.800	0.800	0.800	0.800	0.800	0.800	0.800	0.800
メチルパラベン	0.200	0.200	0.200	0.200	0.200	0.200	0.200	0.200
プロピルパラベン	0.050	0.050	0.050	0.050	0.050	0.050	0.050	0.050
エデト酸二ナトリ ウム	0.010	0.010	0.010	0.010	0.010	0.010	0.010	0.010
ブチル化ヒドロキ シトルエン	0.050	0.050	0.050	0.050	0.050	0.050	0.050	0.050
ポリエチレングリ コール300	4.000	4.000	4.000	4.000	4.000	4.000	4.000	4.000
Tefose 63	8.000	9.000	8.000	8.000	8.000	8.000	8.000	8.000
セトステアリルア ルコール	8.000	7.000	8.000	8.000	8.000	8.000	8.000	8.000
中鎖トリグリセリ ド	7.000	7.000	7.000	7.000	7.000	7.000	7.000	7.000
アジピン酸ジイソ プロピル	7.000	7.000	7.000	7.000	7.000	7.000	7.000	7.000
オレイルアルコー ル	7.000	7.000	7.000	7.000	7.000	7.000	7.000	7.000
ラノリン	2.000	2.000	2.000	2.000	2.000	2.000	2.000	2.000
マクロゴール (6) セトステアリルエ ーテル	2.000	2.000	2.000	2.000	2.000	2.000	2.000	2.000
マクロゴール (25) セトステアリルエ ーテル	2.000	2.000	2.000	2.000	2.000	2.000	2.000	2.000
無水クエン酸	0.200	0.200	0.200	0.200	0.200	0.200	0.200	0.200
クエン酸ナトリウ ム二水和物	0.300	0.300	0.300	0.300	0.300	0.300	0.300	0.300
ヒドロキシエチル セルロース	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
Lipoid S-75	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
Trizma	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
精製水	51.380	51.380	51.390	51.390	50.890	50.890	50.390	50.390

10

20

30

40

【表9】

[表9]

オキシメタゾリンクリームの調製：試験物質41～47（%重量／重量）

	試験 物質 41	試験 物質 41A	試験 物質 42	試験 物質 43	試験 物質 44	試験 物質 45	試験 物質 46	試験 物質 47
オキシメタゾリンH Cl	2.000	2.000	0.010	0.150	NA	0.000	0.500	0.250
フェノキシエタノ ール	0.800	0.800	0.800	0.800	NA	0.800	0.800	0.800
メチルパラベン	0.200	0.200	0.200	0.200	NA	0.200	0.200	0.200
プロピルパラベン	0.050	0.050	0.050	0.050	NA	0.050	0.050	0.050
エデト酸二ナトリ ウム	0.010	0.010	0.010	0.010	NA	0.010	0.010	0.010
ブチル化ヒドロキ シトルエン	0.050	0.050	0.050	0.050	NA	0.050	0.050	0.050
ポリエチレングリ コール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
セトステアリルア ルコール	8.000	8.000	8.000	8.000	NA	8.000	8.000	8.000
中鎖トリグリセリ ド	7.000	7.000	7.000	7.000	NA	7.000	7.000	7.000
アジピン酸ジイソ プロピル	7.000	7.000	7.000	7.000	NA	7.000	7.000	7.000
オレイルアルコー ル	7.000	7.000	7.000	7.000	NA	7.000	7.000	7.000
ラノリン	2.000	2.000	2.000	2.000	NA	2.000	2.000	2.000
マクロゴール (6) セトステアリルエ ーテル	2.000	2.000	2.000	2.000	NA	2.000	2.000	2.000
マクロゴール (25) セトステアリルエ ーテル	2.000	2.000	2.000	2.000	NA	2.000	2.000	2.000
無水クエン酸	0.200	0.200	0.200	0.200	NA	0.200	0.200	0.200
クエン酸ナトリウ ム二水和物	0.300	0.300	0.300	0.300	NA	0.300	0.300	0.300
ヒドロキシエチル セルロース	0.000	0.000	0.000	0.000	NA	0.000	0.000	0.000
Lipoid S-75	0.000	0.000	0.000	0.000	NA	0.000	0.000	0.000
Trizma	0.000	0.000	0.000	0.000	NA	0.000	0.000	0.000
精製水	49.390	49.390	51.380	51.240	NA	51.390	50.890	51.140

10

20

30

40

【表10】

	[表10] オキシメタゾリンクリームの調製：試験物質48～51 (%重量／重量)			
	試験物質 48	試験物質 49	試験物質 50	試験物質 51
オキシメタゾリンHCl	0.100	0.050	0.000	0.150
フェノキシエタノール	0.800	0.800	0.800	0.800
メチルパラベン	0.200	0.200	0.200	0.200
プロピルパラベン	0.050	0.050	0.050	0.050
エデト酸二ナトリウム	0.010	0.010	0.010	0.010
ブチル化ヒドロキシトルエン	0.050	0.050	0.050	0.050
ポリエチレングリコール300	4.000	4.000	4.000	4.000
Tefose 63	8.000	8.000	8.000	8.000
セトステアリルアルコール	8.000	8.000	8.000	8.000
中鎖トリグリセリド	7.000	7.000	7.000	7.000
アジピン酸ジイソプロピル	7.000	7.000	7.000	7.000
オレイルアルコール	7.000	7.000	7.000	7.000
ラノリン	2.000	2.000	2.000	2.000
マクロゴール (6) セトステアリルエーテル	2.000	2.000	2.000	2.000
マクロゴール (25) セトステアリルエーテル	2.000	2.000	2.000	2.000
無水クエン酸	0.200	0.200	0.200	0.000
クエン酸ナトリウム二水和物	0.300	0.300	0.300	0.000
ヒドロキシエチルセルロース	0.000	0.000	0.000	0.000
Lipoid S-75	0.000	0.000	0.000	0.000
Trizma	0.000	0.000	0.000	0.000
精製水	51.290	51.340	51.390	51.740

10

20

30

【0107】

このプロトコルの目的は、オキシメタゾリン局所クリーム 0 . 0 5 %、0 . 1 0 %、および 0 . 1 5 %について安定性試験を行うことであった。30 g のポリエチレンチューブおよび 30 g のグラミネート (g l a m i n a t e) チューブの 2 つの包装構成にクリームを包装した。各クリーム濃度の約 1 2 0 個のチューブを調製した。2 5 / 6 0 % 相対湿度の通常の保存条件で最長 3 6 ヶ月間、および 4 0 / 7 5 % 相対湿度の加速条件で 6 ヶ月間クリームを安定させた。また、いくつかのサンプルは、3 0 / 7 5 % 相対湿度の中間的な条件でも保存した。この安定性試験の結果は、表 1 1 ~ 1 3 に見出すことができる。生成物の pH は、経時的に低下する傾向を示した。この傾向は、4 0 / 7 5 % 相対湿度で保存されたサンプルにおいてより顕著であるようであった。4 0 / 7 5 % 相対湿度で観察された生成物の外観から、クリームの一部が液体になるほどに溶融したことが示された。これらの問題はどちらも、クリーム製剤の長期安定性に関する懸念を意味するものであった。薬物の化学的安定性の見地からすると、特筆すべき効力の低下は認められず、検査したサンプルには極少量の不純物が存在していたことに留意されたい。

40

【表 1 1】

[表 1 1] 安定性試験の結果—ポリエチレンチューブに保存した生成物					
オキシメタゾリンHClクリーム0.01%					
パラメータ	初期 (室温)	40°C/75%相対湿度2週間	40°C/75%相対湿度1ヶ月	25°C/60%相対湿度1ヶ月	30°C/65%相対湿度1ヶ月
アッセイ (LC%)	101.0	102.0	96.0	101.5	N/R
pH	4.45	4.23	4.03	4.05	4.22
オキシメタゾリンHClクリーム0.05%					
パラメータ	初期 (室温)	40°C/75%相対湿度2週間	40°C/75%相対湿度1ヶ月	25°C/60%相対湿度1ヶ月	30°C/65%相対湿度1ヶ月
アッセイ (LC%)	104.3	101.3	101.3	101.8	100.6
CP (領域%)	0.5	0.6	0.3	0.4	N/R
pH	4.29	4.16	3.98	4.09	4.14
オキシメタゾリンHClクリーム0.10%					
パラメータ	初期 (室温)	40°C/75%相対湿度2週間	40°C/75%相対湿度1ヶ月	25°C/60%相対湿度1ヶ月	30°C/65%相対湿度1ヶ月
アッセイ (LC%)	104.1	104.5	106.8	101.6	101.8
CP (領域%)	0.3	0.4	0.1	0.2	N/R
pH	4.39	4.22	3.98	4.05	4.11
オキシメタゾリンHClクリーム0.15%					
パラメータ	初期 (室温)	40°C/75%相対湿度2週間	40°C/75%相対湿度1ヶ月	25°C/60%相対湿度1ヶ月	30°C/65%相対湿度1ヶ月
アッセイ (LC%)	100.9	99.2	102.1	99.8	100.1
CP (領域%)	0.2	0.3	0.1	0.2	N/R
pH	4.42	4.22	3.87	4.04	4.08
N/R=報告なし					

10

20

30

【表 1 2】

[表 1 2] 安定性試験の結果—グラミネットチューブに保存した生成物				
オキシメタゾリンHClクリーム0.01%				
パラメータ	初期 (室温)	40°C/75%相対湿度2週間	Avg	RSD%
アッセイ (LC%)	101.5	101.0	101.3	0.3
pH	4.38	4.11	4.2	4.5
オキシメタゾリンHClクリーム0.05%				
パラメータ	初期 (室温)	40°C/75%相対湿度2週間	Avg	RSD%
アッセイ (LC%)	102.8	105.0	103.9	1.5
CP (領域%)	0.7	0.8	NA	NA
pH	4.12	4.01	4.1	1.9
オキシメタゾリンHClクリーム0.10%				
パラメータ	初期 (室温)	40°C/75%相対湿度2週間	Avg	RSD%
アッセイ (LC%)	102.1	104.0	103.1	1.3
CP (領域%)	0.5	0.5	NA	NA
pH	4.13	4.01	4.1	2.1
オキシメタゾリンHClクリーム0.15%				
パラメータ	初期 (室温)	40°C/75%相対湿度2週間	Avg	RSD%
アッセイ (LC%)	100.2	101.4	100.8	0.8
CP (領域%)	0.4	0.3	NA	NA
pH	4.10	3.98	4.0	2.1
1ヶ月間30°Cで保存したサンプルの外観は規格内であり（白色の粘性クリーム）、均一なクリームは、25°Cで保存したサンプルと同様である。				

10

20

30

【表13】

[表13] 安定性試験の結果—ポリエチレンチューブおよびグラミネートチューブ内の生成物の外観		
ポリエチレンチューブ		
サンプルの内容	条件	外観
オキシメタゾリンHClクリーム 0.01%	25°C/60%相対湿度、 1ヶ月	白色の粘性クリーム
オキシメタゾリンHClクリーム 0.05%	25°C/60%相対湿度、 1ヶ月	白色の粘性クリーム
オキシメタゾリンHClクリーム 0.10%	25°C/60%相対湿度、 1ヶ月	白色の粘性クリーム
オキシメタゾリンHClクリーム 0.15%	25°C/60%相対湿度、 1ヶ月	白色の粘性クリーム
グラミネートチューブ		
サンプルの内容	条件	外観
オキシメタゾリンHClクリーム 0.01%	40°C/75%相対湿度、 1ヶ月	白色の粘性クリーム（不均一） (クリームの一部をチューブからガラス培養チューブに移した：異なる稠度が観察された)
オキシメタゾリンHClクリーム 0.05%	40°C/75%相対湿度、 1ヶ月	白色の粘性クリーム（不均一） (クリームの一部をチューブからガラス培養チューブに移した：異なる稠度が観察された)
オキシメタゾリンHClクリーム 0.10%	40°C/75%相対湿度、 1ヶ月	白色の粘性クリーム（不均一） (クリームの一部をチューブからガラス培養チューブに移した：異なる稠度が観察された)
オキシメタゾリンHClクリーム 0.15%	40°C/75%相対湿度、 1ヶ月	白色の粘性クリーム（不均一） (クリームの一部をチューブからガラス培養チューブに移した：異なる稠度が観察された)

【0108】

試験物質20～34のクリームを30gのグラミネートチューブに包装した。25 / 60 %相対湿度の保存条件、60 および40 / 75 %相対湿度の加速条件、ならびに30 / 75 %相対湿度の中間的な条件で、最長4週間クリームを安定させた。試験物質20～34は、最初および1週間後に検査した。室温でBrookfield RVT、C/P、Spindle CPE-52を25rpmで使用して粘度を測定した。その結果を表14に要約する。

10

20

30

40

【表14】

[表14] 試験結果					
サンプルID	粘度 (cP)	pH (初期)	pH (1週間) ²	外観 (初期)	外観 (1週間) ²
試験物質番号20	1836	4.45	4.58	白色の粘性クリーム (均一)	白色の粘性クリー ム (均一)
			4.32		白色の粘性クリー ム (均一)
			4.16		白色の粘性クリー ム (均一)
試験物質番号21	2367	3.92	3.89	白色の粘性クリー ム (均一)	白色の粘性クリー ム (均一)
			3.74		白色の粘性クリー ム (均一)
			3.58		白色の粘性クリー ム (均一)
試験物質番号22	3450	4.57	4.55	白色の粘性クリー ム (均一)	白色の粘性クリー ム (均一)
			4.57		白色の粘性クリー ム (均一)
			4.54		白色の粘性クリー ム (均一)
試験物質番号23	6895	4.24	4.15	白色の粘性クリー ム (均一)	白色の粘性クリー ム (均一)
			4.05		白色の粘性クリー ム (均一)
			3.93		油の斑点を含む白 色の粘性クリーム
試験物質番号24	1608	5.58	5.51	白色の粘性クリー ム (均一)	白色の粘性クリー ム (均一)
			5.51		白色クリーム-ロー ション
			5.48		白色の粘性クリー ム (均一)
試験物質番号25	19183 ¹	4.66	4.58	白色の粘性クリー ム (均一)	白色の粘性クリー ム (均一)
			4.58		白色の粘性クリー ム (均一)
			4.58		白色の粘性クリー ム (均一)
試験物質番号26	8458 ¹	3.94	3.69	白色の粘性クリー ム (均一)	白色の粘性クリー ム (均一)
			3.72		白色の粘性クリー ム (均一)
			3.64		白色の粘性クリー ム (均一)

10

20

30

40

試験物質番号27	21067	4.44	4.17	白色の粘性クリーム (均一)	白色の粘性クリーム (均一)	10
			4.04		白色の粘性クリーム (均一)	
			3.87		白色の粘性クリーム (均一)	
試験物質番号28	4695	4.61	4.54	白色の粘性クリーム (均一)	白色の粘性クリーム (均一)	20
			4.38		白色の粘性クリーム (均一)	
			4.18		白色の粘性クリーム (均一)	
試験物質番号29	4686	4.53	4.41	白色の粘性クリーム (均一)	白色の粘性クリーム (均一)	30
			4.26		白色の粘性クリーム (均一)	
			4.23		白色クリーム-ローション	
試験物質番号30	6931	3.64	3.65	灰白色の粘性クリーム (均一)	灰白色の粘性クリーム (均一)	20
			3.56		灰白色の粘性クリーム (均一)	
			3.55		灰白色の粘性クリーム (均一)	
試験物質番号31	1700	5.65	5.50	白色の粘性クリーム (均一)	白色の粘性クリーム (均一)	30
			5.36		白色の粘性クリーム (均一)	
			5.04		白色クリーム-ローション	
試験物質番号32	7269	3.75	3.69	白色の粘性クリーム (均一)	白色の粘性クリーム (均一)	40
			3.56		白色の柔らかいクリーム	
			3.62		白色ローション	
試験物質番号33	2580	4.25	4.23	白色の粘性クリーム (均一)	白色の粘性クリーム (均一)	
			4.07		白色クリーム-ローション	
			3.87		白色の粘性クリーム (均一)	

試験物質番号34	5639	4.09	4.03	白色の粘性クリーム (均一)	白色の粘性クリー ム (均一)
			3.95		白色クリーム-ロー ション
			3.84		白色クリーム-ロー ション

(1) 10 R P M の速度を用いた修正法

(2) 順序 : 25 / 60 % 相対湿度 40 / 75 % / 相対湿度 60

【0109】

10

試験物質 20 ~ 34 の安定性試験に基づいて、緩衝系が製剤の pH を安定させると考えられる。セトステアリルアルコールおよび T e f o s e (商標) 63 の含有量が高い製剤は、60 の温度に 1 週間暴露されたときに、より高い粘度および安定した物理的稠度を示す。理論に拘束されることを望むものではないが、このことは、2 つの賦形剤のワックス状の稠度によって説明できる可能性があり、それらはクリームにより固い構造を付与する。安定性データのさらなる評価により、緩衝剤およびより高い含有量のワックス状材料によって最適化された製剤が示された。約 4.5 の pH を維持することができる緩衝剤を試験物質 35 ~ 37 のために選択した。

実施例 3

20

【0110】

試験物質 35 ~ 37 として処方されたオキシメタゾリンクリームを 30 グラムのチューブに充填し、25、30、40、および 60 で保存した。各クリームを、最初に外観 (A p)、融点 (m D S C)、ゼータ電位 (Z P)、pH、および粘度 (V) について検査し、4 週間の間、各サンプルを 1 週間に 1 回再評価して次のように安定性を評価した。

初期 : A p ; m D S C ; Z P ; pH ; および V

1 週目 (25; 40; 60) : A p ; m D S C ; Z P ; pH および V (A p が合格である場合)

2 週目 (25; 40) : A p ; m D S C ; Z P ; pH ; および V (A p が合格である場合)

3 週目 (25; 40) : A p ; m D S C ; pH ; および V (A p が合格である場合)

【0111】

30

盲検パネルによる感覚的評価を行った。美容的許容性についてのパネルの評価は、表 1 5 に提供される基準に基づくものであった。

【表 15】

〔表 15〕 美容的許容性評価の基準	
検査カテゴリー	スケール
全体的な外観	7=好ましい↔1=不快
色	7=好ましい↔1=不快
匂い	7=好ましい↔1=不快
べたつき	7=べたつかない↔1=非常にべたつく
油っぽさ	7=油っぽくない↔1=非常に油っぽい
美容的な洗練度	7=非常に洗練されている↔1=洗練されていない
塗布し易さ	7=伸ばし易い↔1=伸びが悪い
吸収速度	7=非常に迅速↔1=非常に緩徐
全体的な使い心地	7=非常に快適↔1=非常に不快
刺激/痛み	7=刺激がない↔1=非常に刺激がある
肌の乾燥	7=乾燥しない↔1=非常に乾燥する
保湿	7=保湿される↔1=保湿されない
クリームの上に化粧ができる	7=強く同意する↔1=強く反対する
全体的な印象	7=優れた製品である↔1=粗悪品である

10

20

【0112】

カテゴリーごとの平均スコアを図1に提供し、主要評価カテゴリーの平均結果を図2に提供する。総合平均スコアを図3に提供する。図1～3に示されるように、各製剤は、許容される外観を示した。全体として、パネルは、表15の基準に従って、最良の感覚的属性を含むとして試験物質36の製剤を選択した。

【0113】

表16および17は、試験物質20～34のサンプル、ならびにワックス含有量の高い3つの製剤である試験物質36、37、および38について行った、変調示差走査熱量測定(mDSC)およびゼータ電位(ZP)の判定についてのデータを含む。クリームのサンプルを、約7から60まで加熱し、逆に冷却する、mDSCサイクルに供した。最適な製剤は、試験物質22等のpH4.5の緩衝系と併せて、物理的に安定した製剤であることが実証されたワックス状材料(セトステアリルアルコールおよびTefose63)を高い含有量で含んでいることが分かった。

30

【0114】

試験物質36の製剤についてmDSCおよびゼータ電位の確認試験を行った。試験物質36の製剤を、試験物質27の製剤と比較した。結果：試験物質36の製剤は、1回目の加熱では39以降、2回目の加熱では33以降に材料の物理的特性に変化が見られたことを除いて、42.5まで化合物の構造に関する大きな変化は起こらなかったことを示した。試験物質27の製剤は、25での最初のmDSCおよび1週間後は、試験物質36の製剤よりも安定性が低かったことを示した。約26から物理的な変化が見られ、約40以降で構造上の変化は増加した活性を示す。同時に、試験物質36の製剤のプロットは、約1週間60で安定にさせた後にプロットされた試験物質27の製剤と非常に類似している。試験物質36のmDSCにおける改善は、セトステアリルアルコールのTefose(商標)63に対する比率を1:1に調節したこと、Tefoseおよびセトステアリルアルコールの濃度の最適化、ならびに乳化剤の皮膚軟化剤に対する全体的な総濃度および比率の最適化を組み合わせた結果であると考えられる。

40

【0115】

無水クエン酸(0.2重量%)およびクエン酸ナトリウム二水和物(0.3重量%)を使用して試験物質36のpHを4.5に調整し、この処方物のゼータ電位は-5であった

50

。

実施例 4

【 0 1 1 6 】

正式な加速安定性試験のために試験物質 3 6 の製剤が選択された。この試験のために、試験物質 4 2 (A P I 0 . 0 1 %) および試験物質 4 3 (A P I 0 . 1 5 %) を調製した。このプロトコルの目的は、試験物質 3 6 に基づいて、オキシメタゾリン局所クリーム 0 . 0 1 % および 0 . 1 5 % について安定性試験を行うことであった。クリームを 3 0 g のグラミネットチューブに包装した。各クリーム濃度の約 6 0 個のチューブを調製した。 2 5 / 6 0 % 相対湿度の通常の保存条件、および 4 0 / 7 5 % 相対湿度の加速条件でクリームを安定させた。また、サンプルは、 3 0 / 7 5 % 相対湿度の中間的な条件でも保存した。室温で Brookfield R V T 、 C / P 、 Spindle C P E - 5 2 を 2 5 r p m で使用して粘度を測定した。
10

【 0 1 1 7 】

結果：サンプルの外観、粘度、 pH 、およびアッセイの結果は、チューブの上部、中央、および下部からのサブサンプル、ならびに複合サンプルと一致していた。これは、製造手順が効率的に行われたことを示すものである。結果は、調製物が安定した製剤であることを示している。

実施例 5

20

【 0 1 1 8 】

0 . 0 1 および 0 . 1 0 % 重量 / 重量 のオキシメタゾリンクリームを使用して、オキシメタゾリンクリームのインビトロ浸透手順を開発した。 Hanson Microette Franz Cell 装置と、受容媒体として 0 . 0 1 N PBS (pH 7 . 4) を使用して、インビトロ実験を行った。半合成膜の種類、サンプル採取のタイミング（時間依存性の放出 浸透プロファイル）、方法の感度、特異性、および直線性等の他の重要なパラメータについても評価した。

【 0 1 1 9 】

異なる強度 (0 . 0 1 % 重量 / 重量、 0 . 0 5 % 重量 / 重量、 0 . 1 0 % 重量 / 重量、 および 0 . 1 5 % 重量 / 重量) のオキシメタゾリンクリームの浸透特性は、 2 つの異なる人工膜（酢酸セルロースおよびポリスルホン）を横切る還流試験に基づくものであった。膜を浸透したオキシメタゾリンの濃度は、 H P L C アッセイを用いて測定した。
30

【 0 1 2 0 】

結果：調べた濃度範囲にわたるオキシメタゾリンの浸透率は、 dump and die プロファイルを示し、クリーム塗布の 0 . 5 時間後にピークに達した。この期間後、薬物の放出は、これ以降 2 4 時間かけて徐々に減少した。オキシメタゾリンの浸透性 (A U C_{0-24h}) は、 0 . 0 1 ~ 0 . 1 0 % 重量 / 重量 の濃度範囲で直線的に増加した。薬物濃度のさらなる増加 (0 . 1 0 ~ 0 . 1 5 % 重量 / 重量) は、膜を横切って送達される薬物の量の直線的な増加をもたらさなかった。インビトロ膜輸送は、使用した膜の種類にかかわらず、 0 . 1 % 重量 / 重量 レベルを超えて飽和に達した。
40

【 0 1 2 1 】

酢酸セルロース膜およびポリスルホン膜を横切る浸透効率（時間の関数として浸透した全薬物のパーセントとして表される）は、塗布期間から 2 4 時間後には 4 つ全ての強度 (3 0 ~ 4 0 %) で同様であった。ポリスルホンの場合には、最も低い 0 . 0 1 % 重量 / 重量 レベルでより低いオキシメタゾリンの放出が観察された。理論に拘束されることを望むものではないが、この効果は、この低い濃度レベルでこの膜に結合する薬物によって引き起こされる可能性がある。

実施例 6

【 0 1 2 2 】

50

試験物質 38 を基本製剤として使用し、オキシメタゾリンの量を変化させて、さらなる製剤を作製した。そのような製剤は、0.01%、0.05%、0.06%、0.1%、0.15%、0.25%、0.5%、1%、および2.5%のオキシメタゾリンを含み、安定であることが分かった。

実施例 7

【0123】

紅斑性酒さを有する対象において、試験物質 38 製剤の用量 - 反応プロファイルのランダム化、二重盲検、ビヒクル対照、並行群試験を行った。

【0124】

目的：主な目的は、顔に塗布したときの、試験物質 38 製剤の 4 つのオキシメタゾリン濃度および対応するビヒクルクリームの用量 - 反応関係を評価することであった。さらなる目的は、28日間連続して顔に塗布したときの、そのような製剤の安全性および有効性を評価することであった。さらなる目的は、そのような製剤を28日間連続して顔に塗布したときの、酒さの紅斑に対する臨床反応の時間経過、持続期間、および大きさを評価することであった。さらなる目的は、そのような製剤を28日間連続して顔に塗布したときの、酒さの毛細血管拡張症に対する臨床反応の「臨床医の毛細血管拡張症評価スコア」、時間経過、および持続期間を評価することであった。

【0125】

方法：これは、安定した中程度から重度の紅斑性酒さを有する対象における、0.01%、0.06%、0.10%、および0.15%オキシメタゾリンを含む試験物質 38 ベース製剤、ならびにオキシメタゾリンを含まない試験物質 38 製剤（ビヒクル）の、ランダム化、二重盲検、ビヒクル対照、並行群試験であった。約 175 人の対象（1 治療群当たり 35 人）を計画し、183 人の対象をランダム化し、治験薬を塗布した。対象には、安定した紅斑性酒さと臨床診断された、全身の健康状態が良好な年齢 18 歳以上の男性および女性が含まれた。組み入れ基準には、対象による自己評価（SSA）および臨床医による紅斑評価（CEA）スコアが 3 以上であること、治療領域内の炎症性病変（丘疹および / または膿疱）が 3 つ以下であり、かつ囊胞がないことが含まれた。SSA および CEA スコアを 5 段階の順序スケール（0 = 兆候なし、1 = 最小限、2 = 軽度、3 = 中程度、および 4 = 重度）で等級分けした。

【0126】

対象の適性を 1 回目の来院中に決定した。2 回目の来院中に、適性のある対象をランダム化し、28 日間の治療期間を開始し、それには 14 日目の 3 回目の来院および 28 日目の 4 回目の来院が含まれた。治療期間に統一して、7 日間の治療なし経過観察期間があり、試験の終了時に、35 日目の 5 回目の来院が含まれた。2 回目の来院と 4 回目の来院との間の日々に、対象は、治験薬を 1 日 1 回塗布した。

【0127】

治験来院時に、5 段階の SSA スケールを用いて対象により、また 5 段階の CEA スケール、すなわち総計の炎症性病変に対する、5 段階の臨床医の毛細血管拡張症評価（CTA）スケール（0 = 兆候なし、1 = 最小限、2 = 軽度、3 = 中程度；および 4 = 重度）、および病変数を用いて治験責任医師により、有効性が評価された。治療群間の推論検査を、各塗布後評価時に、適切な共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて行った。一次有効性分析は、全てのベースライン後來院にわたって計算された CEA および SSA についての、ベースライン曲線下面積（AUC）からの変化に基づいていた。各能動的治療群とビヒクル群との間の一対比較を行った。

【0128】

二次有効性分析は、来院の期間にわたる SSA および CEA に対する各治療の効果を特性評価した。各来院の塗布前から各塗布後評価までの平均変化を、各能動的治療群とビヒクル群との間の一対比較を含む、ANCOVA モデルを用いて評価した。SSA および CEA のために、対象をまた、各塗布後評価時に、パラメータの各々に対する治療奏功に關

10

20

30

40

50

して別個に分類し、ここで対象が2未満のスコア、または来院日のベースライン(0時間)からの-1未満の変化を有した場合、治療奏功は達成された。

【0129】

治療下で発現した有害事象(TEAE)、検査室評価、バイタルサイン、ならびに刺激兆候および症状(ISS)によって安全性を評価した。

【0130】

結果：総計183人の対象をランダム化し、このうち178人(97%)が治験を完了した。全体的に対象の98.4%が白人であり、69.4%が女性であり、年齢は21~83歳(平均51.2)の範囲であった。

【0131】

有効性：CEAについて、0.10%および0.15%群の両方が、0~28日間にわたるAUCにおいて、ビヒクル群よりも統計的に有意に大きい低下を有した(それぞれ-14.162および-13.103対-7.456、p=0.004)。0.10%および0.15%群は、AUCにおいて、0.01%および0.06%群よりも大きい低下を有し(それぞれ-8.250および-10.181)、それらの両方がビヒクル群よりも数値的に大きい低下を有した。

【0132】

二次有効性分析の間で、来院毎のCEAにおけるベースラインからの変化は、0.10%を用いたもので、0日目の3、4、6、および8時間、14日目の3、4、および8時間、また28日目の8時間に、ならびに0.15%を用いたもので、0日目の3、6、および8時間に、ビヒクルよりも統計的に有意に大きい低下(改善)を示した。0.10%および0.15%を用いたもので、0日目に2または3つの時点で、ビヒクルよりも統計的に有意に高い奏功率が存在した。

【0133】

SSAによって評価したとき、AUCは、0.10%および0.15%を用いたもので、ビヒクルを用いたものよりも大きい低下を示したが、その差異は、統計的に有意でなかった。CEAおよびSSAの二次有効性分析において、オキシメタゾリン製剤を用いたもので一貫した改善が見られ、このうちオキシメタゾリン製剤群とビヒクル群との間で(特に0日目および28日目の8時間で)いくつかの統計的に有意な差異が存在した。

【0134】

0、14、28日目の投与前CTA結果、および35日目の結果を表7に要約する。来院毎のCTAにおけるベースラインからの変化は、0.10%群について0日目の6時間で、また28日目の8時間で、ならびに0.15%群について28日目の1、2、および8時間で、オキシメタゾリン製剤を用いたもので、ビヒクルを用いたものよりも統計的に有意に大きい低下(改善)(またはビヒクルを用いたものでの悪化と比較した改善)を示した(表7、図4)。

10

20

30

【表 1 6】

時間	平均 (標準偏差)			
	ビヒクル (N=37)	V-101 0.10% (N=37)	V-101 0.15% (N=35)	
0日目 ベースライン	1.973 (1.093)	2.459 (1.016)	1.743 (1.245)	10
1時間後の変化	0.027 (0.440)	-0.108 (0.567)	0.057 (0.338)	
2時間後の変化	0.054 (0.575)	-0.189 (0.701)	0.171 (0.514)	
3時間後の変化	-0.027 (0.552)	-0.351 (0.716)	0.029 (0.568)	
4時間後の変化	-0.081 (0.493)	-0.243 (0.760)	0.143 (0.601)	
6時間後の変化	0.000 (0.333)	-0.378 (0.758) *	0.057 (0.539)	
8時間後の変化	-0.027 (0.687)	-0.324 (0.709)	0.057 (0.482)	
28日目 ベースライン	1.917 (1.228)	2.118 (1.274)	1.882 (1.200)	
1時間後の変化	0.139 (0.639)	0.029 (0.388)	-0.118 (0.478) *	20
2時間後の変化	0.083 (0.604)	0.029 (0.521)	-0.294 (0.579) *	
3時間後の変化	0.056 (0.715)	-0.118 (0.591)	-0.176 (0.576)	
4時間後の変化	0.028 (0.845)	-0.147 (0.657)	-0.118 (0.478)	
6時間後の変化	0.028 (0.696)	-0.118 (0.478)	-0.088 (0.452)	
8時間後の変化	0.056 (0.532)	-0.206 (0.538) *	-0.235 (0.431) *	

C T A スケール : 0 = 毛細血管拡張症の兆候のない明澄な皮膚 ; 1 = ほぼ明澄、少数のほとんど目に見えない毛細血管拡張症 ; 2 = 軽度、少数の目に見える毛細血管拡張症 ; 3 = 中程度、明らかに目に見える毛細血管拡張症が存在する ; 4 = 重度、多くの目に見える毛細血管拡張症が存在する

* p < 0 . 0 5 0 0

【 0 1 3 5 】

28日間の後、オキシメタゾリンクリーム組成物の毎日の塗布を中止した後の35日目に、臨床効果の維持およびリバウンドのなさが観察された。紅斑における改善は、薬物塗布の中止後に少なくとも7日間にわたって維持された。タキフィラキシーまたはリバウンドは何ら観察されなかった。

【 0 1 3 6 】

安全性：オキシメタゾリンの濃度と、全体的なT E A E の発生率またはいずれの個々のT E A Eとの間の明らかな関係は存在しなかった。ほとんどのT E A E は、重症度において軽度または中程度であり、治験薬に関連しないと見なされた。

【 0 1 3 7 】

結論：0 . 1 0 % および 0 . 1 5 % オキシメタゾリンクリーム製剤の両方は、0 ~ 28日目のベースラインA U C からの変化によって評価したとき、C E A の一次有効性エンドポイントに対して、ビヒクルよりも統計的に有意に良好な反応、およびより低い濃度よりも良好な反応を示した。さらに、二次有効性分析の間で、0 . 1 0 % および 0 . 1 5 % 濃度について、多くの統計的に有意な結果が存在した。具体的には、0 . 1 5 % 濃度は、28日目の3、4および8時間で、臨床医の毛細血管拡張症段階スコアにおける統計的に有意な低下を示した。

実施例 8

【 0 1 3 8 】

10

20

30

40

50

炎症性病変治験：対象は、顔面の紅斑ならびに炎症性の丘疹および膿疱の持続的な発現によって特徴付けられる、酒さの12年間の病歴を有する48歳の男性であった。対象は、0.15%オキシメタゾリンクリームの局所的組成物を顔に1日1回塗布し、紅斑における改善、および炎症性病変（丘疹および膿疱）における劇的な減少の両方を認めた。調製物の毎日の使用は、3週間以内で全ての炎症性病変の完全な消失をもたらし、この改善は、継続的な毎日の使用により維持された。毎日の塗布を中止すると、改善の維持は、4週間継続しその時間の後、炎症性病変は、徐々に再発したことが報告された。0.15%オキシメタゾリンクリームを再負荷すると、炎症性病変は、徐々に戻った／退縮した。

実施例 9

10

【0139】

中程度から重度の紅斑性酒さを有する成人対象に投与されたV-101クリーム0.50%およびオキシメタゾリン点鼻薬0.05%の二重盲検、ランダム化、2方向クロスオーバー治験を行った。この治験の目的は、V-101クリーム0.50%およびオキシメタゾリン点鼻薬0.05%の単回投与（3回噴霧）の相対的バイオアベイラビリティを評価すること、ならびにV-101クリーム0.50%の安全性を評価することであった。年齢22～63歳の年齢の範囲の総計28人の対象が、本治験を完了した。

【表17】

[表17]対象人口統計			
特性	シーケンス1 (AB) (N=14)	シーケンス2 (BA) (N=14)	総計 (N=28)
年齢、歳			
平均 (SD)	43.6 (10.5)	41.8 (10.7)	42.7 (10.4)
範囲	25 - 63	22 - 60	22 - 63
性別、数			
男性	4 (28.6%)	5 (35.7%)	9 (32.1%)
女性	10 (71.4%)	9 (64.3%)	19 (67.9%)
人種、数			
白人	14 (100%)	14 (100%)	28 (100%)

20

30

注記：シーケンスA B およびB Aについて、A = V-101クリーム0.50% + 対照（生理食塩水）点鼻薬、およびB = ビヒクリルクリーム + オキシメタゾリン0.05%点鼻薬、SD = 標準偏差

【0140】

1回目の治療来院時に、0.5gのV101クリーム0.50%を1回顔に塗布し、対照（生理食塩水）点鼻薬を各鼻孔に3回噴霧すること（治療A）、または0.5gのビヒクリルクリームを1回顔に塗布し、オキシメタゾリン点鼻薬0.05%を各鼻孔に3回噴霧すること（治療B）によって対象を治療した。治療シーケンス（Aの後にB、またはBの後にA）はランダム化した。対象は、2回目の治療来院時には反対の治療を受けた。オキシメタゾリンの血漿濃度の判定のための評価および血液採取は、各治療来院時に投与後12時間にわたって行った。

40

【0141】

投与後2時間目で開始し、12時間目の治験の完了まで継続した、対象による自己評価および臨床医による紅斑評価の両方によって測定したとき、ビヒクリルクリームおよびオキシメタゾリン点鼻薬0.05%を用いた治療後のそれと比較して、V-101クリーム0.50%および対照点鼻薬を用いた治療後に、紅斑におけるより大きな改善が見られ、それは臨床的および統計的に有意であった。

50

【表18】

[表18]臨床医による紅斑評価：（治療シーケンスを併せた）治験を完了した対象の投与前平均および投与前からの平均変化

時間	平均（標準偏差）		P値 ^a
	V-101クリーム+対照スプレー (N=28)	ビヒクルクリーム+Oxy 0.05%スプレー (N=28)	
投与前	3.214 (0.418)	3.214 (0.418)	NA
2時間後の変化	-1.214 (0.833)	-0.143 (0.448)	< 0.001
3時間後の変化	-1.571 (0.920)	-0.036 (0.331)	< 0.001
4時間後の変化	-1.036 (0.793)	-0.036 (0.189)	< 0.001
6時間後の変化	-0.893 (0.832)	0.000 (0.272)	< 0.001
9時間後の変化	-0.500 (0.694)	-0.036 (0.189)	< 0.001
12時間後の変化	-0.286 (0.460)	0.000 (0.272)	0.003
3~6時間目の平均変化	-1.107 (0.832)	-0.036 (0.189)	< 0.001

A v g = 平均、 N A = 該当なし、 O x y = オキシメタゾリン

^a投与前からの変化に基づく共分散分析を用いて P 値を計算し、変数を連続変数として解析した。

【表19】

[表19]対象による自己評価：（治療シーケンスを併せた）治験を完了した対象の投与前平均および投与前からの平均変化

時間	平均（標準偏差）		P値 ^a
	V-101クリーム+対照スプレー (N=28)	ビヒクルクリーム+Oxy 0.05%スプレー (N=28)	
投与前	3.071 (0.262)	3.107 (0.315)	NA
2時間後の変化	-0.500 (0.638)	0.000 (0.000)	< 0.001
3時間後の変化	-0.607 (0.629)	0.036 (0.189)	< 0.001
4時間後の変化	-0.643 (0.731)	0.036 (0.189)	< 0.001
6時間後の変化	-0.643 (0.731)	0.036 (0.189)	< 0.001
9時間後の変化	-0.607 (0.737)	0.036 (0.189)	< 0.001
12時間後の変化	-0.607 (0.786)	0.036 (0.189)	< 0.001
3~6時間目の平均変化	-0.643 (0.731)	0.036 (0.189)	< 0.001

A v g = 平均、 N A = 該当なし、 O x y = オキシメタゾリン

^a投与前からの変化に基づく共分散分析を用いて P 値を計算し、変数を連続変数として解析した。

【0142】

結論として、中程度から重度の紅斑性酒さを有する対象において、最大使用条件下で V - 101 クリーム 0 . 50 % を顔面に単回局所投与することにより、 A f r i n 点鼻薬 0 . 05 % の単回投与と比較して最小限の全身性暴露がもたらされた。V - 101 クリーム 0 . 50 % の局所的な顔面塗布は、良好な耐容性を示し、投与後 2 ~ 12 時間で紅斑を有意に減少させた。

【0143】

本治験により、 V - 101 クリーム 0 . 50 % の単回の最大使用による顔面塗布の安全

10

20

30

40

50

性が実証された。治験中に、治験薬に関連すると見なされた有害事象は何ら報告されなかつた。

実施例 10

【0144】

中程度から重度の紅斑性酒さを有する対象における、V-101クリームの2つの濃度(0.15%および0.50%)および対応するV-101ビヒクリームの、ランダム化、二重盲検、ビヒクリ对照、並行群、多施設治験を行った。2回の治験来院があった。年齢27~84歳の年齢の範囲の総計85人の対象が、本治験を完了した。

10

【表20】

[表20]対象人口統計				
特性	ビヒクリ (N=27)	V-101 0.15% (N=29)	V-101 0.50% (N=29)	総計 (N=85)
年齢、歳 平均 (SD) 範囲	52.3 (12.2) 27 - 84	46.6 (9.1) 33 - 72	50.6 (9.3) 33 - 72	49.8 (10.4) 27 - 84
性別、数 男性 女性 不在	7 (25.9%) 20 (74.1%) 0	5 (17.2%) 24 (82.8%) 0	4 (13.8%) 24 (82.8%) 1 (3.4%)	16 (18.8%) 68 (80.0%) 1 (1.2%)
人種、数 白人 その他 ^a	27 (100%) 0	29 (100%) 0	29 (100%) 0	85 (100%) 0
民族、数 ヒスパニック系またはラテン系 ヒスパニック系またはラテン系でない	1 (3.7%) 26 (96.3%)	2 (6.9%) 27 (93.1%)	3 (10.3%) 26 (89.7%)	6 (7.1%) 79 (92.9%)

20

30

原典：第14節、表2

【0145】

1回目の来院時に、対象をスクリーニングし、2回目の来院前の最大14日間の期間中に、治験薬に対するランダム化の適性を決定した。2回目の来院時に、適性のある対象を治験薬に対してランダム化した(1:1:1比率で、V-101クリーム0.15%、V-101クリーム0.50%、またはビヒクリーム)。0.5gの治験薬の単回塗布を施し、治験評価の終わりまで対象を研究施設にとどめた(約12.5時間)。

【0146】

5段階のSSAスケール、5段階のCEAスケール、および5段階の臨床医の毛細血管拡張症評価(CTA)スケールを用いて、薬力学的評価を行った。治療下で発現した有害事象(TEAE)、検査室評価、バイタルサイン、および心電図(ECG)によって安全性を評価した。

40

薬力学 / 有効性：

【0147】

ベースラインCEA-AUCおよびSSA-AUCの両方からの変化の一次エンドポイントは、塗布後3~12時間の評価された全ての時点で、ビヒクリ群と比較して、0.50% V-101群について、紅斑における統計的に有意な低下を示した。0.15% V-101群は、CEAについて12時間を除く全ての時点で、およびSSAについて6

50

および8時間で、ビヒクル群と比較して、紅斑において統計的に有意な低下を示した。V-101濃度間の一貫した用量反応が存在した。治療奏功率についての結果は同様であった。0.50% V-101群は、塗布後3~8時間で、ビヒクル群よりも統計的に有意に高い全体的な奏功率を有し、ここで全体的な治療奏功率は、CEAおよびSSAに対する2未満のスコアまたは-1未満の来院日ベースラインからの変化として定義された。0.50% V-101群において、全体的な治療奏功率は、3時間での17.24%から、6時間での最大20.68%まで増加した。さらに、0.50% V-101群により、評価された全ての時点で、ビヒクルと比較してCTAにおける統計的に有意な改善が実証された。

10

【表21】

[表21]臨床医の紅斑評価（CEA）および対象による自己評価（SSA）についての曲線下面積（AUC）としての投与前からの平均変化			
変数	ビヒクル (N=27)	V-101 0.15% (N=29)	V-101 0.50% (N=29)
CEA-AUC 平均 (SD) P値 ^a	-3.241 (5.120) --	-8.155 (5.487) 0.000	-14.552 (5.888) 0.000
SSA-AUC 平均 (SD) P値 ^a	-2.870 (3.999) --	-6.483 (6.973) 0.023	-9.379 (5.730) 0.000

20

SD = 標準偏差

a ベースライン値に基づく共分散分析を用いることによってP値を計算し、全ての変数を連続変数として解析した。

原典：第14節、表9.9.1および9.9.2

30

【表22】

時間	平均 (標準偏差)		
	ビヒクル (N=27)	V-101 0.15% (N=29)	V-101 0.50% (N=29)
2回目の来院ベースライン	3.296 (0.465)	3.138 (0.351)	3.241 (0.435)
塗布後変化	-0.519 (0.700)	-1.069 (0.884) **	-1.759 (0.786) **
3時間	-0.407 (0.694)	-1.138 (0.875) **	-1.931 (0.704) **
4時間	-0.333 (0.620)	-0.931 (0.799) **	-1.690 (0.712) **
6時間	-0.296 (0.542)	-0.655 (0.670) *	-1.310 (0.761) **
8時間	-0.148 (0.456)	-0.448 (0.572) *	-0.828 (0.658) **
10時間	-0.037 (0.518)	-0.241 (0.511)	-0.483 (0.509) **
12時間	-0.420 (0.603)	-1.046 (0.722) **	-1.793 (0.663) **
平均時間3~6			

40

CEAスケール：0 = 紅斑の兆候のない明澄な皮膚；1 = ほぼ明澄、若干の赤み；2 = 軽度の紅斑、明確な赤み；3 = 中程度の紅斑、顕著な赤み；4 = 重度の紅斑、激しい赤み

指定された時点の来院日ベースラインからの変化に基づく共分散分析を用いることによつ

50

て、P 値を計算した。変数を連続変数として解析した。

* p < 0 . 0 5 、 ** p < 0 . 0 1

原典：第 14 節、表 9 . 1

【表 2 3】

時間	平均 (標準偏差)		
	ビヒクル (N=27)	V-101 0.15% (N=29)	V-101 0.50% (N=29)
2回目の来院ベースライン	3.222 (0.424)	3.276 (0.455)	3.241 (0.435)
塗布後変化	-0.296 (0.542)	-0.586 (0.733)	-0.828 (0.711) **
3時間	-0.333 (0.480)	-0.621 (0.677)	-1.034 (0.823) **
4時間	-0.259 (0.447)	-0.724 (0.797) *	-0.966 (0.680) **
6時間	-0.259 (0.447)	-0.655 (0.814) *	-1.000 (0.707) **
8時間	-0.259 (0.526)	-0.552 (0.736)	-0.759 (0.689) **
10時間	-0.222 (0.577)	-0.517 (0.785)	-0.724 (0.649) **
12時間	-0.296 (0.396)	-0.644 (0.701) *	-0.943 (0.661) **
平均時間3~6			

S S A スケール：0 = 望ましくない赤みがない、1 = 望ましくない赤みがほぼない、2 = 好むよりもいくらか赤みが強い、4 = 完全に許容できない赤み

指定された時点の来院日ベースラインからの変化に基づく共分散分析を用いることによって、P 値を計算した。変数を連続変数として解析した。

* p < 0 . 0 5 、 ** p < 0 . 0 1

原典：第 14 節、表 9 . 2

【表 2 4】

時間	平均 (標準偏差)		
	ビヒクル (N=27)	V-101 0.15% (N=29)	V-101 0.50% (N=29)
2回目の来院ベースライン	2.074 (0.997)	1.931 (0.842)	2.000 (1.102)
塗布後変化			
3時間	0.185 (0.483)	0.172 (0.658)	-0.138 (0.516) *
4時間	0.222 (0.424)	0.069 (0.371)	-0.172 (0.468) **
6時間	0.111 (0.424)	0.276 (0.455)	-0.172 (0.468) *
8時間	0.185 (0.396)	0.207 (0.491)	-0.172 (0.468) **
10時間	0.148 (0.362)	0.138 (0.441)	-0.172 (0.468) **
12時間	0.111 (0.424)	0.069 (0.258)	-0.103 (0.409) *
平均時間3~6	0.173 (0.350)	0.172 (0.374)	-0.161 (0.442) **

10

20

30

40

50

C T A スケール：0 = 毛細血管拡張症の兆候のない明澄な皮膚；1 = ほぼ明澄、少数のほとんど目に見えない毛細血管拡張症；2 = 軽度、少数の目に見える毛細血管拡張症；3 = 中程度、明らかに目に見える毛細血管拡張症が存在する；4 = 重度、多くの目に見える毛細血管拡張症が存在する

指定された時点の来院日ベースラインからの変化に基づく共分散分析を用いることによって、P 値を計算した。変数を連続変数として解析した。

* p < 0 . 0 5 、 * * p < 0 . 0 1

10

原典：第 14 節、表 9 . 3

【 0148 】

結論として、この単回 - 用量治験の主な目的は、中程度から重度の紅斑性酒さを有する対象の顔に塗布された、ビヒクリームと比較した 0 . 15 % および 0 . 50 % V - 101 クリームの安全性および薬力学的 / 有効性プロファイルを評価することであった。両方の濃度は、評価された第 1 時点であった塗布後 3 時間から開始して、ビヒクリムと比較して紅斑において統計的に有意な低下を示した。 C E A および S S A におけるベースラインからの変化について塗布後 12 時間（評価された最後の時点）まで、ならびに全体的な治療奏功について塗布後 8 時間まで、ビヒクリムと比較して 0 . 50 % V - 101 クリームと用いて統計的に有意に大きい改善が維持された。全ての有効性評価について明らかな用量反応が実証され、全ての臨床指標によって評価したとき紅斑の減少は 0 . 50 % V - 101 でより大きかった。

20

【 0149 】

C T A スコアに関する開始基準はなく、よってベースラインスコアにおける変動性は広範であったが（第 14 節、表 3 ）、本治験全体にわたって 0 . 50 % V - 101 を用いて C T A における有意な改善が見られたことに留意することは興味深い。

【 0150 】

T E A E 、臨床検査結果、バイタルサイン、および E C G によって評価したとき、 V - 101 クリームの両方の濃度が良好な耐容性を示した。安全性評価のいずれにおいても濃度間の顕著な差異は存在しなかった。

30

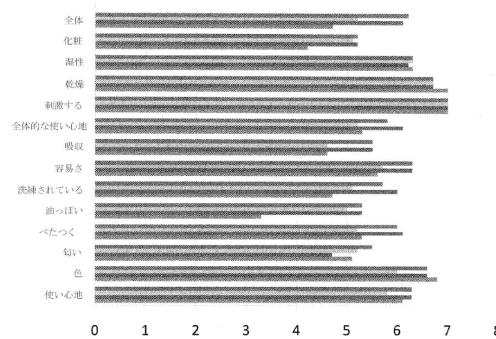
【 0151 】

本発明は、本発明の少数の態様の例示として意図される、実施例に開示される具体的な実施形態によって範囲を限定されるものではなく、機能的に均等な任意の実施形態が本発明の範囲内に入る。実際、本明細書に示され、記載されるものに加えて、本発明の種々の修正が当業者に明らかとなり、それらは添付の特許請求の範囲内に属することが意図される。

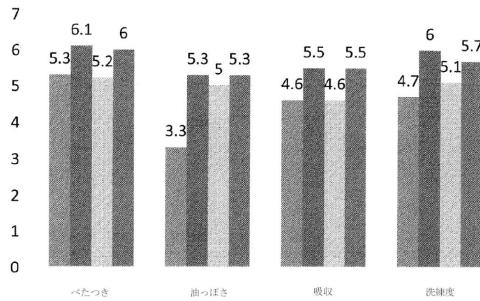
【 0152 】

いくつかの参考文献が引用されたが、それらの開示全体は、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる。

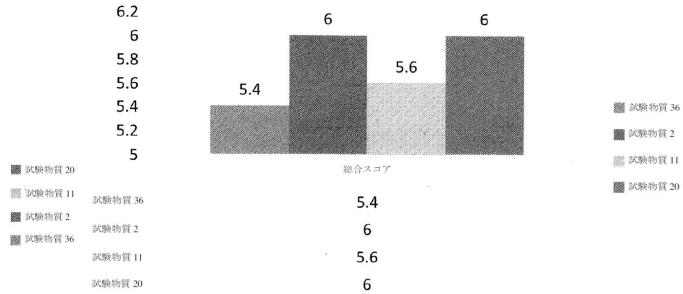
【図1】



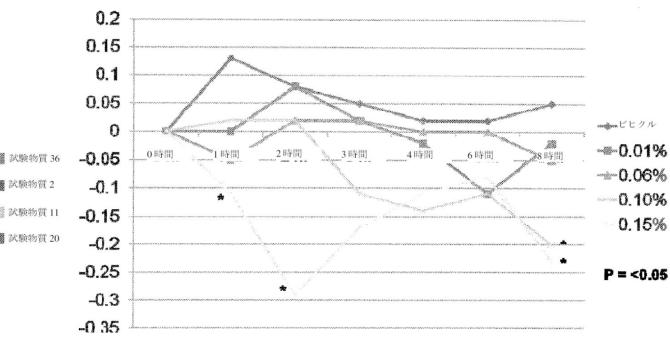
【図2】



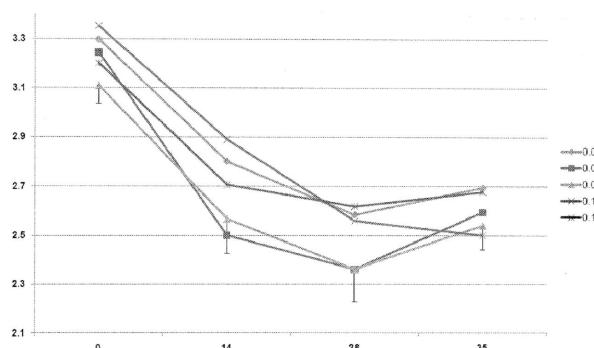
【図3】



【図4】



【図5】



フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 P 29/00 (2006.01) A 6 1 P 29/00
A 6 1 Q 19/00 (2006.01) A 6 1 Q 19/00

(74)代理人 100119013
弁理士 山崎 一夫
(74)代理人 100123777
弁理士 市川 さつき
(74)代理人 100111796
弁理士 服部 博信
(74)代理人 100168631
弁理士 佐々木 康匡
(72)発明者 シャンラー スチュアート ディー
アメリカ合衆国 ニューヨーク州 10970 ポモナ アンダーヒル ドライヴ 53
(72)発明者 ボワラ クリストファー
アメリカ合衆国 ペンシルベニア州 19087 ラドノール ウッドクレスト ロード 714

合議体

審判長 内藤 伸一
審判官 蔵野 雅昭
審判官 穴吹 智子

(56)参考文献 特表2008-500356号公報
米国特許出願公開第2005/0165079号明細書
特表2010-531298号公報
特表2005-527468号公報
特表2009-545607号公報
Arch Dermatol., 2007; 143(11), 1369-1371

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K31/00-31/80