



(12) PATENT

(19) NO

(11) 338958

(13) B1

NORGE

(51) Int Cl.
A61K 31/4745 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20073913	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	
(22)	Inng.dag	2007.07.25	(85)	Videreføringsdag	
(24)	Løpedag	2007.07.25	(30)	Prioritet	2006.07.31, US, 60/820,876
(41)	Alm.tilgj	2008.02.01			
(45)	Meddelt	2016.11.07			
(73)	Innehaver	Meda AB, Pipers Väg 2A, SE-17009 SOLNA, Sverige			
(72)	Oppfinner	James D Stoesz, 6810 Arlene Avenue, US-MN55077 INVER GROVE HEIGHTS, USA Alexis S Statham, 7230 Military Road, US-MN55129 WOODBURY, USA Myhanh T Truong, 6986 Timber Ridge Trail South, US-MN55016 COTTAGE GROVE, USA			
(74)	Fullmektig	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge			

(54)	Benevnelse	Immunresponsmodifiserende sterile formuleringer, emballert sammensetning og fremgangsmåte for sterilisering			
(56)	Anførte publikasjoner	US 5238944 A Berman B et al.: "Novel dermatologic uses of the immune response modifier imiquimod 5% cream", SKIN THERAPY LETTER NOV 2002, vol. 7, no. 9, side 1-6. WO 2006029223 A			
(57)	Sammendrag				

En farmasøytisk blanding omfattende en aktiv substans valgt fra gruppen bestående av imiquimod (1-(2-metylpropyl)-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amin), sotirimod (2-metyl-1-(2-metylpropyl)-1H-imidazo[4,5-c][1,5]naftyridin-4-amin) og resiquimod (4-amino- α,α -dimetyl-2-etoksymetyl-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-etanol), som er stabil overfor sterilisering og egnet for topisk påføring direkte på vevsseter hvor huden er blitt brukt, og er blitt sterilisert, emballerte blandinger som er blitt sterilisert, og metoder for sterilisering av disse blandinger er beskrevet.

Oppfinnelsesområdet

Den foreliggende oppfinnelse vedrører farmasøytiske sammensetninger for topisk avlevering av immunresponsmodifiserende legemidler.

5

Bakgrunn

Det har i de senere år vært gjort store anstrengelser for tilveiebringelse av nye legemiddelforbindelser som virker ved stimulering av visse nøkkelaspekter av immun-
systemet, så vel som undertrykking av andre aspekter (se f.eks. US patentet 6.039.969
og 6.200.592). Disse forbindelser, enkelte ganger referert til som immunresponsmodifi-
serende midler (IRM) synes å virke gjennom immunsystem basismekanismer kjent som
"toll"-liknende reseptorer for å indusere selektert cytokinbiosyntese og kan anvendes for
å behandle en rekke forskjellige sykdommer og tilstander. For eksempel kan visse
immunresponsmodifiserende midler IRM være nyttige for behandling av virale syk-
dommer (f.eks. humant papillomavirus, hepatitt, herpes), neoplasi (f.eks. basalcelle-
karsinom, skvamøs cellekarsinom, aktinisk keratose) og TH₂-medierte sykdommer
(f.eks. astma, allergisk rhinitt, atopisk dermatitt), og er også nyttige som vaksine
adjuvansmidler. Til forskjell fra mange konvensjonelle antivirale eller antitumor-
forbindelser er den primære virkningsmekanisme for IRM indirekte ved å stimulere
immunsystemet til å gjenkjenne og ta passende aksjon mot et patogen.

Mange av IRM-forbindelsene er imidazokinolinaminderivater (se f.eks. US patent
4.689.338), men et antall andre forbindelsesklasser er nå også kjent (se f.eks. US
patentet 5.446.153, 6.194.425 og 6.110.929).

Farmasøytiske sammensetninger inneholdende IRM-forbindelser er beskrevet i US
patentet 5.238.944, 5.939.090 og 6.425.776; europeisk patent 0 394 026 og US
patentpublikasjon 2003/0199538. IRM-forbindelsen, 1-(2-metylpropyl)-1*H*-
imidazo[4,5-*c*]kinolin-4-amin, også kjent som imiquimod, er blitt kommersialisert i en
topisk formulering, "ALDARA", for behandling av aktinisk keratose,
basalcellekarsinom eller anogenitale vorter assosiert med humant papillomavirus.

IRM-forbindelsen, 2-metyl-1-(2-metylpropyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftyridin-4-
amin, også kjent som sotirimod, er blitt beskrevet i EP 1 512 685 for behandling av
virale infeksjoner og induksjon av cytokin biosyntese.

Resiquimod (4-amino- α,α -dimetyl-2-etoksymetyl-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-etanol), som beskrevet i EP 582 581, er et ytterligere medlem av imidazokinolinfamilien av immunresponsmodifiserende midler.

5

Berman B et al.: "Novel dermatologic uses of the immune response modifier imiquimod 5% cream", SKIN THERAPY LETTER NOV 2002, vol. 7, no. 9, side 1-6 beskriver anvendelse av 5% imiquimodkrem.

- 10 D3: WO 2006029223 A beskriver anvendelse av toll lignende reseptor 8 (TLR8) agonister slik som resiquimod for å stryke immunresponsen hos nyfødte. Topiske sammensetninger nevnes også

Det foreligger derfor et kontinuerlig behov for nye og/eller forbedrede IRM-
15 formuleringer.

Oppsummering

- Det antas at topisk avleverte IRM-forbindelser har et antall fordelaktige anvendelser
20 (som f.eks. helbredelse av diabetiske fotsår og reduksjon av arr fra skader eller kirurgi), hvor blandingen påføres på åpen eller nylig opprevet hud. En vanskelighet ved å gjøre dette er imidlertid at for slike anvendelser kan det være nødvendig at blandingen er steril, og steriliseringsprosesser kan nedbryte mange IRM-forbindelser og/eller bland-
ingene inneholdende disse.

25

Det er nå funnet at en topisk farmasøytisk sammensetning omfattende en immunresponsmodifiserende legemiddelforbindelse kan fremstilles som er stabil overfor sterilisering og egnet for topisk påføring.

- 30 Foreliggende oppfinnelse omfatter topisk farmasøytisk sammensetning omfattende en immunresponsmodifiserende legemiddelforbindelse som er stabil overfor sterilisering og egnet for topisk påføring direkte på vevssteder hvor huden er blitt brutt; kjennetegnet ved at legemiddelforbindelsen er 1-(2-metylpropyl)-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amin (imiquimod), sterilisert ved eksponering for elektronstråle-bestråling .

35

Videre så omfatter foreliggende oppfinnelse emballert sammensetning som inkluderer et emballasjemateriale og den farmasøytiske sammensetning ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 13 innesluttet i emballasjematerialet, kjennetegnet ved at den emballerte sammensetning er blitt sluttsterilisert.

5

Omfattet av oppfinnelsen er også fremgangsmåte for sterilisering av den farmasøytiske sammensetningen ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 13 eller den emballerte sammensetning ifølge hvilket som helst av kravene 14 til 26, kjennetegnet ved at den omfatter trinnet med å bestråle blandingen med elektronstråle-bestråling i en
10 steriliserende dose tilstrekkelig til å oppnå et sterilitetssikringsnivå på minst 10^{-3} .

For visse utførelsesformer kan steriliseringen gjennomføres ved bruk av elektronstråle-stråling.

15 I et ytterligere aspekt tilveiebringer den foreliggende oppfinnelse en emballert sammensetning som inkluderer et emballasjemateriale og den ovennevnte farmasøytiske sammensetning innesluttet inne i emballasjematerialet på hvori den emballerte sammensetning er blitt sluttsterilisert.

20 I et ytterligere aspekt tilveiebringer den foreliggende oppfinnelse en fremgangsmåte for sterilisering av den ovennevnte farmasøytiske sammensetning eller den ovennevnte emballerte blanding, omfattende trinnet med å bestråle blandingen med elektronstrålebestråling ved en steriliserende dose tilstrekkelig til å oppnå et sterilitetssikringsnivå på minst 10^{-3} .

25

Betegnelsen "omfatter" og variasjoner derav har ikke en begrensende mening hvor disse betegnelser forekommer i beskrivelsen og patentkravene.

Som anvendt heri anvendes "en", "et", "den", "minst én" og "en eller flere" om
30 hverandre. Således kan for eksempel et kompleks som omfatter "et" konserveringsmiddel fortolkes til å bety at komplekset inkluderer "ett eller flere" konserveringsmidler. Tilsvarende kan en sammensetning omfattende "et" kompleks fortolkes til å bety at blandingen inkluderer "ett eller flere" komplekser.

Heri inkluderer også angivelsene av numeriske områder ved sluttpunkter alle tall som forekommer innenfor dette området (f.eks. inkluderer 1 til 5 1, 1,5, 2, 2,75, 3, 3,80, 4, 5 etc.).

- 5 Den ovenstående oppsummering av den foreliggende oppfinnelse er ikke ment å beskrive hver angitt utførelsesform eller hver implementering av den foreliggende oppfinnelse. Den beskrivelse som følger eksemplifiserer mer spesielt illustrative utførelsesformer. På flere steder i beskrivelsen tilveiebringes forklaring ved angivelse av eksempler, idet disse eksempler kan anvendes individuelt og i forskjellige kombina-
- 10 sjoner. I hvert tilfelle tjener den angitte liste bare som en representativ gruppe og skal ikke fortolkes som en eksklusiv liste.

Detaljert beskrivelse av illustrative utførelsesformer av oppfinnelsen

- 15 Steriliserte topiske sammensetninger inneholdende IRN er ikke tidligere rapportert. Krem som inneholder IRM, imiquimod er imidlertid overraskende funnet å være steriliserbare og mye mer stabile overfor sterilisering enn mange andre IRM-forbindelser.
- 20 En foretrukket metode for sterilisering av imiquimod- sammensetninger er å anvende bestrålingssterilisering, som for eksempel en elektronstråle eller e-strålebestråling. Dette er overraskende delvis på grunn av at bestrålingssterilisering av legemiddelprodukter er vel kjent for å bevirke nedbryting og har fått FDA til å utstede en regel om at alle bestrålte legemiddelprodukter vil bli behandlet som nye legemiddelprodukter og kreve
- 25 undersøkelse og godkjenning av en NDA (21 C.F.R. § 310.502). Bestrålingssterilisering ved bruk av en elektronstråle er imidlertid blitt funnet å være en foretrukket metode i tilfellet av både imiquimod-, sotirimod- eller resiquimod-formuleringer. Andre metoder for sterilisering kan også anvendes, som for eksempel gammastråling.
- Varmesterilisering er mindre ønskelig på grunn av mulige vanskeligheter med formu-
- 30 leringsstabilitet.

- I ett aspekt er den foreliggende oppfinnelse rettet mot en topisk farmasøytisk sammensetning omfattende en immunresponsmodifiserende legemiddelforbindelse som er stabil overfor sterilisering og egnet for topisk påføring direkte på vevsseter hvor
- 35 huden er gjennombrutt; hvori legemiddelforbindelsen er imiquimod, hvori blandingen er blitt sterilisert.

Som anvendt heri har en farmasøytisk sammensetning som er blitt sterilisert et sterilitetssikringsnivå SAL ("Sterility Assurance Level") på minst 10^{-3} . For visse utførelsesformer er sterilitetssikringsnivået SAL 10^{-3} . For visse utførelsesformer er SAL minst 10^{-6} . For visse utførelsesformer er SAL 10^{-6} . SAL er sannsynligheten for at en hvilken som helst gitt produktenhet er ikke-steril etter eksponering for en validert steriliseringsprosess. For et SAL på minst 10^{-3} er sannsynligheten for at en hvilken som helst gitt produktenhet skal være ikke-steril en i minst ett tusen, for eksempel en i ett tusen, en i ti tusen, en i ett hundre tusen, en i en million og så videre. For et SAL på minst 10^{-6} er sannsynligheten for at en hvilken som helst gitt produktenhet skal være en ikke-steril en i minst en million, for eksempel, en i en million, en i ti millioner og så videre. Konformans til europeisk standard EN556, som definerer SAL som 10^{-6} , kan være fordelaktig. Ved dette SAL, der en overlevende mikroorganisme per en million produktenheter, og produktet kan merkes med angivelsen steril. Metoder for å bestemme SAL er kjent (se ISSO11137 (Sterilization of Healthcare Products - Requirements for Validation and Routine Control - Radiation Sterilization 1995 [Annex B])).

For visse utførelsesformer er den farmasøytiske sammensetning blitt sterilisert ved eksponering for elektronstrålebestråling. Sterilisering av visse materialer, inklusive visse medisinske behandlingsprodukter, ved eksponering for elektronstrålebestråling, er en kjent prosess. (For en drøftelse av bestrålingssterilisering, inklusive sterilisering ved eksponering for elektronstrålebestråling, se kapittel 37, "Sterilization and Preservation by Radiation Sterilization" i Disinfection, Sterilization and Preservation, 5. utgave, Seymour S. Block, s. 729-746, Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia, PA (2001).

Den sterile farmasøytiske sammensetning er særlig egnet for topisk påføring direkte på vevsseter hvor huden er blitt gjennombrutt. Slike anvendelser er nyttige for eksempel for reversering, hindring eller reduisering av arrdannelse som kan resultere fra visse hudtilstander (f.eks. akne), infeksjoner (f.eks. leishmaniase) og skader (abrasjoner, punktering, opprivinger eller kirurgiske sår). Egnetheten for påføring på slike vevsseter inkluderer for eksempel en viskositet som tillater lett påføring, en pH i et område som er tilstrekkelig ikke-irriterende, og fravær av mikroorganismer som kunne bevirke infeksjoner.

Som anvendt heri er en farmasøytisk sammensetning som er steriliserbar ”stabil” overfor sterilisering ved at den kan lagres i en forlenget tidsperiode og endres ikke signifikant i kjemisk innhold eller fysiske egenskaper som et resultat av steriliseringsbetingelsene og lagringsperioden. Denne kan måles ved å evaluere

5 endringene i innholdet av forskjellige komponenter av blandingen før og etter sterilisering og over tid. Sammensetninger som for eksempel inneholder metylparaben og/eller propylparaben må innholdet av hver av disse komponenter ikke endres med mer enn 10 prosent for at blandingen skal være stabil. Mer spesifikt, for eksempel som beskrevet i avsnittet om testmetoder heri, vil en krem som inneholder metylparaben og

10 propylparaben i en liten laminatpose foretrukket passere testing hvis innholdet av metylparaben og propylparaben er innenfor områdene inklusive 0,18 vektprosent til 0,22 vektprosent, henholdsvis 0,018 vektprosent til 0,022 vektprosent etter stabilitetstesting. Alternativt kan stabilitet måles ved å evaluere dannelsen av forurensninger, spesielt legemiddelrelaterte forurensninger, over tid. I denne kontekst,

15 for visse utførelsesformer som inkluderer hvilken som helst av de ovennevnte utførelsesformer, inneholder en stabil sammensetning en total vektandel av legemiddelforurensninger som utgjør ikke mer enn 1 prosent av vekten av imiquimod. For visse av disse utførelsesformer er en enkelt legemiddelforurensning tilstede i en mengde på ikke mer enn 0,3 vektprosent av nevnte imiquimod. For visse av disse

20 utførelsesformer er den totale vekt av legemiddelforurensningene ikke mer enn 0,5 prosent av vekten av nevnte imiquimod. For visse av disse utførelsesformer er den totale vekt av legemiddelforurensningene ikke mer enn 0,3 prosent av vekten av imiquimod. For visse av disse utførelsesformer er en enkelt legemiddelforurensning tilstede i en mengde på ikke mer enn 0,1 vektprosent av nevnte imiquimod.

25

Foretrukket er den farmasøytiske sammensetning som er blitt sterilisert en emulsjon (mer foretrukket enn olje-i-vann emulsjon) som typisk er i form av en krem, selv om andre former, som, for eksempel salver, lotion eller geler, med fordel kan steriliseres og brukes for topiske anvendelser. Som angitt i det foregående inneholder den sterile

30 farmasøytiske sammensetning imiquimod.

For visse utførelsesformer, inklusive hvilken som helst av de ovennevnte utførelsesformer, inkluderer blandingen en eller flere fettsyrer, som for eksempel isostearinsyre.

35

For visse utførelsesformer, inklusive hvilken som helst av de ovennevnte utførelsesformer av den farmasøytiske sammensetning som er blitt sterilisert, omfatter blandingen ytterligere et konserveringsmiddel. For visse av disse utførelsesformer er konserveringsmiddelet valgt fra gruppen bestående av metylparaben, propylparaben, benzylalkohol og sammensetninger derav. Slike komponenter er funnet å være stabile etter at den farmasøytiske sammensetning er blitt sterilisert og under en lagringsperiode. Andre eventuelle tilsetningsstoffer kan også være inkludert.

Imiquimod, sotirimod og resiquimod er i en klasse av forbindelser kjent som immunresponsmodifiserende midler (IRM) som er kjente antivirale midler som kan indusere interferon biosyntese. Disse forbindelser kan anvendes for å behandle virale infeksjoner, som for eksempel type I eller type II herpes simplex infeksjoner og genitale vorter, så vel som tallrike andre sykdommer, som reumatoid artritt, vorter, eksem, hepatitt B, psoriasis, multippel sklerose, essensiell trombocyttemi, og cancer, som for eksempel basalcellekarsinom og andre neoplastiske sykdommer. Slike forbindelser kan også anvendes for å forbedre hudkvalitet, inklusive behandling eller hindring av arrdannelse som resulterer fra et kirurgisk sår, for eksempel som beskrevet i US patentpublikasjon 2004/0180919 A1 og 2005/0165043 A1. Mengden av imiquimod, tilstede i en sammensetning ifølge oppfinnelsen vil være en mengde effektiv til å behandle, hindre periodisk tilbakevending av eller fremme immunitet overfor den målsøkte sykdomstilstand, eller å forbedre hudkvaliteten.

For visse utførelsesformer, inklusive hvilken som helst av de ovennevnte utførelsesformer, er den totale mengde av imiquimod minst 0,1 vektprosent, basert på den totale vekt av blandingen. For visse av disse utførelsesformer er den totale mengde imiquimod minst 0,5 vektprosent, basert på den totale vekt av blandingen. For visse av disse utførelsesformer er den totale mengde imiquimod minst 1 vektprosent, basert på den totale vekt av blandingen. For visse av disse utførelsesformer er den totale mengde imiquimod minst 4,5 vektprosent, basert på den totale vekt av blandingen.

Det beskrives også at den totale mengde sotirimod eller resiquimod minst 0,001 vektprosent, basert på den totale vekt av blandingen. Den totale mengde sotirimod eller resiquimod kan også være minst 0,1 vektprosent, basert på den totale vekt av blandingen. Videre kan den totale mengde sotirimod eller resiquimod minst én vektprosent, basert på den totale vekt av blandingen. Eller den totale mengde sotirimod

eller resiquimod kan være minst 4,5 vektprosent, basert på den totale vekt av blandingen.

For visse utførelsesformer er den totale mengde av imiquimod, ikke mer enn 9 vektprosent, basert på den totale vekt av blandingen. For visse av disse utførelsesformer er den totale mengde av imiquimod, ikke mer enn 5,5 vektprosent, basert på den totale vekt av blandingen.

En krem inkluderer foretrukket imiquimod i en mengde på minst 0,1 prosent, foretrukket minst 0,5 prosent, mer foretrukket minst 4,5 prosent, basert på den totale vekt av kremen. Det beskrives også sotirimod eller resiquimod i en mengde på minst 0,001 prosent, foretrukket minst 0,1 prosent, eller minst 4,5 prosent, basert på den totale vekt av kremen. En krem inkluderer foretrukket imiquimod, i en mengde på ikke mer enn 9 prosent, og mer foretrukket ikke mer enn 5,5 prosent, basert på den totale vekt av kremen.

En salve inkluderer foretrukket imiquimod i en mengde på minst 0,1 prosent, foretrukket minst 0,5 prosent, mer foretrukket minst 4,5 prosent, basert på den totale vekt av salven. Den totale mengde imiquimod, i en salve er foretrukket ikke mer enn 9 prosent, og mer foretrukket ikke mer enn 5,5 prosent, basert på den totale vekt av salven.

Den totale mengde av en eller flere fettsyrer tilstede i en sammensetning vil generelt være en mengde tilstrekkelig til å oppløseliggjøre imiquimod. Den totale mengde av en eller flere fettsyrer tilstede i blandingen kan for eksempel være minst 5 vektprosent, minst 15 vektprosent eller minst 20 vektprosent, basert på den totale vekt av blandingen. For sammensetninger med 5% imiquimod, vil den totale mengde fettsyre, foretrukket isosterarinsyre, i blandingen generelt være minst 15 vekt-%, og mer foretrukket minst 20 vekt-%, for eksempel omtrent 25 vekt-%, basert på den totale vekt av blandingen. Den totale mengde av en eller flere fettsyrer tilstede i en sammensetning er ikke mer enn 45 vektprosent eller ikke mer enn 30 vektprosent, basert på den totale vekt av blandingen. Foretrukket er den totale mengde av en eller flere fettsyrer tilstede i en sammensetning omtrent 25 vektprosent basert på den totale vekt av blandingen.

Typiske fettsyrer for bruk i sammensetninger beskrevet heri inkluderer isostearinsyre, oljesyre, myristinsyre, palmitinsyre, palmitoleinsyre, margarinsyre, stearinsyre, linolsyre, linolensyre eller sammensetninger derav. Foretrukne fettsyrer inkluderer

isostearinsyre, oljesyre eller sammensetninger derav. En foretrukket fettsyre er isostearinsyre.

Eventuelt kan en krem inneholde oppbløtningsmidler, emulgeringsmidler og/eller
5 fortykningsmidler. Oppbløtningsmidler, som for eksempel langkjedede alkoholer, f.eks. cetylalkohol, stearylalkohol og ceteraylalkohol; hdyrokarboner som for eksempel petrolatum og lett mineralolje eller acetyliert lanolin kan inkluderes i kremer beskrevet heri. En krem kan inneholde ett eller flere av disse oppbløtningsmidler. En krem inkluderer foretrukket en total mengde bløtgjøringsmiddel på minst 5 prosent, basert på den
10 totale vekt av kremen. En krem inkluderer foretrukket en total mengde bløtgjøringsmiddel på ikke mer enn 30 prosent, og mer foretrukket ikke mer enn 10 prosent, basert på den totale vekt av kremen.

Emulgeringsmidler som for eksempel ikke-ioniske overflateaktive midler, f.eks.
15 polysorbat 60 (som kan fås i ICI Americas), sorbitan monostearat, polyglyseryl-4 oleat og polyoksyetylen(4)lauryleter, kan inkluderes i kremene beskrevet heri. En krem kan inneholde ett eller flere emulgeringsmidler. En krem inkluderer foretrukket en total mengde emulgeringsmiddel på minst 2 prosent, basert på den totale vekt av kremen. En krem inkluderer foretrukket en total mengde emulgeringsmiddel på ikke mer enn 14
20 prosent, og mer foretrukket ikke mer enn 6 prosent, basert på den totale vekt av kremen.

Farmasøytisk akseptable fortykningsmidler, som for eksempel xantangummi, "VEEGUM" K (som kan fås fra R.T. Vanderbilt Company, Inc.), og langkjedede alkoholer (f.eks. cetylalkohol, stearylalkohol eller cetaryl alkohol) kan anvendes. En
25 krem kan inneholde ett eller flere fortykningsmidler. En krem inkluderer foretrukket en total mengde fortykningsmiddel på minst 3 prosent, basert på den totale vekt av kremen. En krem inkluderer foretrukket en total mengde fortykningsmiddel på ikke mer enn 12 prosent, basert på den totale vekt av kremen.

Eventuelt kan ett eller flere ytterligere oppløseliggjørende midler som for eksempel
30 benzylalkohol, melkesyre, eddiksyre, stearinsyre eller saltsyre inkluderes i kremene beskrevet heri. Hvis ett eller flere ytterligere oppløseliggjørende midler anvendes er den totale mengde tilstede foretrukket minst én prosent, basert på den totale vekt av kremen. Hvis ett eller flere ytterligere oppløseliggjørende midler anvendes er den totale tilstedeværende mengde foretrukket ikke mer enn 12 prosent, basert på den totale vekt av
35 kremen.

Eventuelt kan kremene beskrevet heri inneholde et fuktighetsbevarende middel, som for eksempel glyserol, og ytterligere oppløseliggjørende midler.

- 5 Det er for de fagkyndige kjent at en enkelt bestanddel kan utøve mer enn én funksjon i en krem, f.eks. kan cetylalkohol både tjene som et oppbløtningsmiddel og som et fortykningsmiddel.

Generelt består en krem av en oljefase og en vannfase blandet sammen til å danne en emulsjon. Foretrukket er vannmengden tilstede i en krem ifølge oppfinnelsen minst 45 prosent, basert på den totale vekt av kremen. Foretrukket er mengden av vann tilstede i en krem ifølge oppfinnelsen ikke mer enn 85 prosent, basert på den totale vekt av kremen.

15 Oljefasen i en krem ifølge oppfinnelsen kan for eksempel fremstilles ved først å kombinere imiquimod, og en eller flere fettsyrer (hvis kremen inneholder benzylalkohol kan denne også tilsettes ved dette tidspunkt) og oppvarming med leilighetsvis omrøring til en temperatur på 50°C til 85°C. Når imiquimod synes å være fullstendig oppløst tilsettes de resterende oljefasebestanddeler, og oppvarming fortsettes inntil oppløsningen synes å
20 være fullstendig. Vannfasen kan fremstilles ved å kombinere alle andre bestanddeler og oppvarmet med omrøring inntil oppløsning synes å være fullstendig. Kremene ifølge oppfinnelsen fremstilles generelt ved å tilsette vannfasen til oljefasen med begge faser ved en temperatur på 65°C til 75°C. Den resulterende emulsjon dannes med et passende blandeapparat til å gi den ønskede krem.

25

For visse utførelsesformer, inklusive hvilken som helst av de ovenstående utførelsesformer, er den farmasøytiske sammensetning en krem, omfattende en oljefase og en vannfase i sammenblanding, idet blandingen omfatter omtrent 4,5 til omtrent 5,5 prosent imiquimod, omtrent 20 til omtrent 30 prosent isostearinsyre, omtrent 1,0
30 prosent til omtrent 2,1 prosent benzylalkohol, omtrent 0,5 til omtrent 2,5 prosent cetylalkohol, omtrent 1 prosent til omtrent 3,5 prosent stearylalkohol, omtrent 2 prosent til omtrent 4 prosent vaselin, omtrent 3 prosent til omtrent 4 prosent polysorbat 60, omtrent 0,4 prosent til omtrent 0,8 prosent sorbitan monostearat, omtrent 1 prosent til omtrent 3 prosent glyserol, omtrent 0,18 til omtrent 0,22 prosent metylparaben, omtrent
35 0,018 prosent til omtrent 0,022 prosent propylparaben, omtrent 0,0 til omtrent 1,0

prosent xantangummi og omtrent 50 til omtrent 55 prosent rensset vann; idet alle prosentandeler er basert på den totale vekt av blandingen.

For visse utførelsesformer, inklusive hvilken som helst av de ovennevnte utførelses-
 5 former er den farmasøytiske sammensetning en krem, omfattende en oljefase og en vannfase i sammenblanding, idet oljefasen omfatter omtrent 4,5 til omtrent 5,5 prosent imiquimod omtrent 20 til omtrent 30 prosent isostearinsyre, omtrent 1,0 prosent til omtrent 2,1 prosent benzylalkohol, omtrent 0,5 prosent til omtrent 2,5 prosent cetylalkohol, omtrent 1 prosent til omtrent 3,5 prosent stearylalkohol, omtrent 2 prosent
 10 til omtrent 4 prosent vasilin, omtrent 3 prosent til omtrent 4 prosent polysorbat 60 og omtrent 0,4 prosent til omtrent 0,8 prosent sorbitan monostearat, og vannfasen omfatter omtrent 1 prosent til omtrent 3 prosent glyserol, omtrent 0,18 til omtrent 0,22 metylparaben, omtrent 0,018 prosent til omtrent 0,022 prosent propylparaben, omtrent 0,0 til omtrent 1,0 prosent xantangummi og omtrent 50 til omtrent 55 prosent rensset
 15 vann, idet alle prosentandeler er basert på den totale vekt av blandingen.

Som angitt i det foregående bør den farmasøytiske sammensetning som er blitt sterilisert ha en viskositet som tillater lett påføring, som inkluderer evnen til lett påføring av den ønskede mengde på vevssetet uten å bevirke ytterligere traumer.
 20 Følgelig, for visse utførelsesformer inklusive hvilken som helst av de ovennevnte utførelsesformer av den farmasøytiske sammensetning som er blitt sterilisert, er viskositeten minst 2.000 cp og ikke mer enn 35.000 cp.

Blandingens bør også opprettholde en pH i et område som er tilstrekkelig ikke-
 25 irriterende, ettersom en pH som er for lav eller for høy kunne bevirke vevsskade. Følgelig, for visse utførelsesformer inklusive hvilken som helst av de ovennevnte utførelsesformer av den farmasøytiske sammensetning som er blitt sterilisert, er pH stabil. Det vil si at pH opprettholdes innenfor et etablert område etter at blandingen er blitt sterilisert og under en lagringsperiode. For visse utførelsesformer inklusive hvilken
 30 som helst av de ovennevnte utførelsesformer er pH ikke mindre enn 4 og ikke mer enn 5,5.

En salve kan inneholde en salvebase i tillegg til imiquimod, sotirimod eller resiquimod og en eller flere fettsyrer. En farmasøytisk akseptabel salvebase er vaselin eller
 35 polyetylenglykol 400 (som kan fås fra Union Carbide) i kombinasjon med polyetylenglykol 3350 (som kan fås fra Union Carbide) kan anvendes.

Mengden av salvebase tilstede i en salve ifølge oppfinnelsen er foretrukket minst 60 prosent, basert på den totale vekt av salven. Mengden av salvebase tilstede i en salve ifølge oppfinnelsen er foretrukket ikke mer enn 95 prosent, basert på den totale vekt av salven.

I en utførelsesform består salvebasis av hvit vaselin. For visse av disse utførelsesformer omfatter salvebasen videre mineralolje og/eller hvit parafinvoks. For visse av disse utførelsesformer omfatter salvebasen ytterligere stearylalkohol og/eller cetylalkohol. Salvebasen kan bestå av mineralolje eller hvit parafinvoks og/eller cetylesetervoks. For visse utførelsesformer omfatter salvebasen videre vann.

I en ytterligere utførelsesform omfatter salvebasis hvit vaselin og stearylalkohol og/eller cetylalkohol. For visse av disse utførelsesformer omfatter salvebasen videre vann. For visse av disse utførelsesformer omfatter salvebasen ytterligere propylenglykol.

Salvebasen kan bestå av en eller flere poly (etylenglykol) polymerer. For visse av disse utførelsesformer er poly (etylenglykol) polymerene poly (etylenglykol) (antallsmidlere molekyelvekt = 400) og poly(etylenglykol) (antallsmidlere molekyelvekt = 3350). Betegnelsen antallsmidlere molekyelvekt " M_n " refererer til den antallsvise molekyelvekt.

Eventuelt kan en salve også inneholde oppbløtningsmidler, emulgeringsmidler og/eller fortykningsmidler. Oppbløtningsmidlene, emulgeringsmidlene og/eller fortykningsmidlene og de foretrukne mengder derav beskrevet i det foregående i forbindelse med kremer er også generelt egnet for bruk i en salve ifølge oppfinnelsen.

En salve kan for eksempel fremstilles ved å kombinere imiquimod, sotirimod eller resiquimod med en eller flere fettsyrer og oppvarming med leilighetsvis omrøring til en temperatur på 65°C. Når imiquimod, sotirimod eller resiquimod synes å være fullstendig oppløst tilsettes de resterende bestanddeler og oppvarmes til 65°C. Den resulterende sammensetning blandes med en passende sammensetning mens det tillates å avkjøles til romtemperatur.

Den farmasøytiske sammensetning kan være en salve omfattende omtrent 1 til omtrent 5,5 prosent imiquimod, sotirimod eller resiquimod, omtrent 5 til omtrent 30 prosent isostearinsyre, omtrent 8 prosent til omtrent 13 prosent mineralolje, omtrent 44 prosent til omtrent 66 prosent hvit vaselin, omtrent 2 prosent til omtrent 4 prosent cetylalkohol,

omtrent 0,5 prosent til omtrent 1 prosent lanolin, som for eksempel acetyleret lanolin, omtrent 2 prosent til omtrent 3 prosent polyglyseryloleat (som kan fås i handelen fra Akzo Nobel Surfactant under betegnelsen "WITCONOL" 14), og omtrent 5 til omtrent 8 prosent aluminiumstearat, idet alle prosentandeler er basert på den totale vekt av
5 blandingen.

Den farmasøytiske sammensetning kan videre være en salve omfattende omtrent 1 til omtrent 5,5 imiquimod, sotirimod eller resiquimod, omtrent 6 til omtrent 30 prosent isostearinsyre, omtrent 38 prosent til omtrent 56 prosent poly (etylenglykol) (antalls-
10 midlere molekylvekt $M_n = 400$), omtrent 22 prosent til omtrent 33 prosent poly (etylenglykol) (antallsmidlere molekylvekt $M_n = 3350$), og omtrent 3 prosent til omtrent 5 prosent stearylalkohol; idet alle prosentandeler er basert på den totale vekt av blandingen.

15 I et ytterligere aspekt tilveiebringer den foreliggende oppfinnelse en emballert blanding som inkluderer et emballasjemateriale og hvilken som helst av de ovennevnte farmasøytiske blandingsutførelsesformer og innesluttet i emballasjematerialet hvori den emballerte sammensetning er blitt sluttsterilisert. Som anvendt heri angir "sluttsterilisert" at den emballerte sammensetning er blitt sterilisert etter at den
20 farmasøytiske sammensetning ble innesluttet eller forseglest inne i emballasjematerialet.

For visse utførelsesformer, inklusive hvilken som helst av de ovenstående utførelsesformer av den emballerte blanding, er emballasjematerialet et flerlags laminat. Slike flerlags laminater omfatter to eller flere lag med ett eller flere av lagene i form av en
25 fuktighetsbarriere. For visse av disse utførelsesformer omfatter det flerlags laminat et kontaktag, et ytre lag og et fuktighetsbarrierelag anordnet mellom kontaktag og det ytre lag. I den emballerte sammensetning kommer kontaktag i kontakt med den farmasøytiske blanding. Ett eller flere forbindelseslag kan være anbrakt mellom lagene for å binde disse sammen. Forbindelseslagene kan være klebestoffer eller ekstruderte
30 polymere materialer. For eksempel kan det ytre lag og fuktighetsbarrierelaget være bundet sammen med en ekstrudert polymer (f.eks. polyetylen).

Eksempler på materialer som kan innlemmes i klebestoffer egnet for bruk i det flerlags laminat, spesielt for binding av kontaktag til fuktighetsbarrierelaget og/eller det ytre
35 lag til fuktighetsbarrierelaget, inkluderer etylen akrylsyre, etylen etylakrylat (EEA),

etylen metylakrylat (EMA), etylen vinylacetat (EVA), etylen metyl akrylsyre (EMAA) og et uretan.

Et eksempel på et materiale for et forbindelseslag som er egnet spesielt for binding av
5 det ytre lag til fuktighetsbarrierelaget, er et ekstrudert lavdensitet polyetylen.

Tykkelsen av hvert lag og tykkelsen av den samlede laminatkonstruksjon er tilstrekkelig til å tilveiebringe de ønskede fuktighetsbarriereegenskaper og mekaniske styrke. Hvert lag og det samlede laminat er også tilstrekkelig tynt til at de lett kan rives manuelt.

10

Det ytre lag er tilstrekkelig tykt til å tilveiebringe mekanisk styrke. Det ytre lag er kan være minst 5 mikrometer (μ) tykt. Det ytre laget er kan ikke mer enn 50 mikrometer tykt, eller, ikke mer enn 20 mikrometer tykt.

15 Det ytre lag kan inkludere en organisk polymer, som for eksempel polyetylen tereftalat (PET), papir, cellofan eller annet klart beskyttende emballasjelag som eksempel. For visse utførelsesformer inkluderer det ytre lag PET med tykkelse omtrent 12 mikrometer.

For visse utførelsesformer, inklusive hvilken som helst av de ovenstående utførelses-
20 former av den emballerte blanding, omfatter fuktighetsbarrierelaget en metallfolie. En metallfolie som for eksempel aluminium eller kopper er egnet. For visse utførelsesformer er metallfolien minst 5 mikrometer tykk. For visse utførelsesformer er tykkelsen av metallfolien ikke mer enn 50 mikrometer. For visse utførelsesformer er tykkelsen av metallfolien omtrent 9 mikrometer. For visse utførelsesformer er metallfolie-fuktighets-
25 barrieren et lag som inkluderer aluminiumfolie som foretrukket er omtrent 9 mikrometer tykk.

Kontaktlaget kan være minst omtrent 25 mikrometer tykt. Kontaktlaget kan også være ikke mer enn omtrent 80 mikrometer tykt.

30

Eksempler på materialer for kontaktlaget inkluderer akrylnitrilmetylakrylat (AMA) kopolymer, polyetylen (PE), PET eller kombinasjoner derav. I en utførelsesform er kontaktlaget akrylnitrilmetylakrylat kopolymer. Det polymere kontaktlaget kan være omtrent 51 mikrometer tykt.

35

Et eksempel på et egnet laminat er Product 60012-36 som kan fås av Ludlow Coated products (Constantine, MI) som inkluderer et 12 mikrometer tykt PET ytre lag, et lag av hvit lavdensitet polyetylen (nummer 10) forbindelseslag, et 9 mikrometer tykt aluminiumlag, et klebestoff og et "BAREX" akrylnitril-metylakrelat kopolymerlag.

5

For visse utførelsesformer, inklusive hvilke som helst av de ovenstående utførelsesformer av den emballerte sammensetning er emballasjematerialet i form av en liten pose for engangsbruk. En pose for engangsbruk er en liten pakke i stand til å inneholde tilstrekkelig farmasøytisk sammensetning for en topisk påføring, for eksempel omtrent

10

250 mg.

I en utførelsesform er den emballerte sammensetning imiquimod, krem i en liten pose for engangsbruk. Imiquimod krem i en liten pose for engangsbruk kan fås fra 3M (St. Paul, Minnesota). Imiquimod krem er en topisk farmasøytisk sammensetning

15

inneholdende 1-(2-metylpropyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-4-amin og isostearinsyre i en olje-i-vannemulsjon.

For visse alternative utførelsesformer av den emballerte sammensetning som inkluderer et emballasjemateriale og hvilke som helst av de ovennevnte farmasøytiske blandingsutførelsesformer er emballasjematerialet et rør. For visse av disse utførelsesformer er røret for engangsbruk. Alternativt er røret for visse av disse utførelsesformer for flere gangers bruk. Et rør for engangsbruk er dimensjonert til å inneholde tilstrekkelig farmasøytisk sammensetning for en topisk påføring, for eksempel omtrent 250 mg. Et rør for flere gangers bruk er dimensjonert til å inneholde tilstrekkelig farmasøytisk

20

25

sammensetning for to eller flere topiske påføringer.

For visse av de ovenstående utførelsesformer hvor emballasjematerialet er et rør er røret et aluminiumsrør. For visse av disse utførelsesformer har aluminiumsrøret en epoksy fenollakkfôring. Epoksy fenyllakkfôringen er på innsiden av røret og i kontakt med den

30

farmasøytiske blanding.

Alternativt, for visse av de ovenstående utførelsesformer hvor emballasjematerialet er et rør, består røret av et flerlags laminat hvor det flerlags laminat omfatter et kontaktlag, et ytre lag og et fuktighetsbarrierelag anbrakt mellom kontaktlaget og det ytre laget.

35

Flerlagslaminatet kan forsegles til å pakke, som for eksempel en liten pose eller rør, under passende tetningsbetingelser tilstrekkelig til å tilveiebringe en god tetning og ikke skade innholdet i pakken. Slike betingelser kan lett bestemmes av en fagkyndig. En typisk tetningstemperatur for laminater er minst 150°C, og foretrukket minst 200°C.

5 Foretrukket er tetningstemperaturen ikke høyere enn 350°C.

I et ytterligere aspekt tilveiebringer den foreliggende oppfinnelsen en fremgangsmåte for sterilisering av den farmasøytiske blanding, inklusive hvilken som helst av de ovenstående farmasøytiske blandingsutførelsesformer, eller den emballerte blanding, inklusive hvilken som helst av de ovenstående emballerte blandingsutførelsesformer, omfattende trinnet med å bestråle blandingen eller den emballerte sammensetning med elektronstrålebestråling med den steriliserende dose tilstrekkelig til å oppnå et sterilitets sikringsnivå på minst 10^{-3} . For visse av disse utførelsesformer er sterilitetssikringsnivået minst 10^{-6} . For visse av disse utførelsesformer er sterilitetssikringsnivået 10^{-6} . Steriliserende doser refererer til den energimengde som avsettes i blandingen eller den emballerte blanding. Dette blir vanlig referert til som absorbert dose i gray (Gy) enheter, enheter, hvor 1 Gy er ekvivalent til absorpsjon av en 1 joule/kg, og 1 kilogray (kGy) er ekvivalent til absorpsjonen av 10^3 joule/kg. For visse utførelsesformer er den steriliserende dose minst 10 kGy. For visse utførelsesformer er den steriliserende dose minst

10

15

20 25 kGy.

Blanding eller den emballerte sammensetning kan bestråles ved bruk av et elektronstrålebestrålingsapparat. En horisontal sveip-, vertikal sveip- eller annen tilgjengelig sveipkonfigurasjon kan anvendes. Blanding inneholdt i en passende beholder eller den emballerte sammensetning kan føres gjennom elektronstrålen med strålen rettet nedover eller oppover inn i blandingen eller den emballerte sammensetning (horisontalt sveip). I et ytterligere eksempel kan blanding inneholdt i en passende beholder eller den emballerte sammensetning føres i en bærer gjennom elektronstrålen med strålen rettet horisontalt inn i blandingen eller den emballerte sammensetning (vertikalt sveip). Med en hvilken som helst valgt konfigurasjon er elektronstrålen og blanding eller den emballerte sammensetning orientert i forhold til hverandre, slik at hele blanding bestråles. Om ønsket kan det foretas mer enn én passering gjennom elektronstrålen.

25

30

Energien for elektronene i elektronstrålen kan for eksempel være minst én million elektronvolt MeV, minst 5 MeV eller minst 10 MeV. For visse utførelsesformer anvendes en 10 MeV elektronstråle.

5 Eksempler

- 1-(2-metylpropyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-4-amin-holdig krem kan fås fra 3M (St. Paul, Minnesota) under handelsbetegnelsen "ALDARA" (imiquimod 5% krem). "ALDARA" krem fremstilles ved hjelp av en typisk olje-i-vann krem ikke-steril prosess. De to faser fremstilles separat, og oljefasen tilsettes til den vandige fase under vakuum. Emulsjonen homogeniseres og blandes inntil temperaturen har nådd 35°C, og deretter avkjøles emulsjonen til 30°C med kontinuerlig blanding. "ALDARA" kremen anvendt i den foreliggende undersøkelse ble fremstilt som en 100 kilogram sats og lagret under 25°C inntil posefylling. Kremen ble så emballert i 250 milligram (mg) poser for kommersiell bruk ved 3M Health Care Ltd., Loughborough, England, og ble sendt til 3M Northridge, California. Poser (12.096) ble så sendt til 3M St. Paul, Minnesota, for testing. Prøvene ble lagret ved omgivelsenes temperatur i seks måneder før sterilisering.
- Et e-strålebestrålings steriliseringssystem som bruker en 10 MeV horisontal stråle med et rulletransportørsystem ved Titan Scan Technology (Denver, Colorado) ble anvendt for å bestråle 4.020 poser av "ALDARA" kremen. Posene ble bestrålt ved å føre dem gjennom elektronstrålen to ganger med en faktisk dose på 25,7 – 27,8 kilo Gray (kGy). Kontrollprøver og e-strålebestrålte prøver ble lagret ved 25°C og 60% relativ fuktighet og evaluert for stabilitet etter 3 måneder, 6 måneder, 12 måneder, 18 måneder og 24 måneder. Stabilitet ble evaluert ved testing av utseende, pH, viskositet, nivå av forurensninger, nivå av 1-(2-metylpropyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-4-amin (imiquimod) og nivået av konserveringsmidler (dvs. metylparaben, propylparaben) ifølge testmetodene beskrevet i det følgende. Resultatene er gjengitt i de senere anførte tabeller 1 til 5.

30

Testmetoder:

Utseende

- Utseendet av kremen fra tre poser ble visuelt undersøkt på farge ved hjelp av et fargekart (#0 = hvit, #1 = hvitaktig, #2 = svak gulbrun farge, #3 = gulbrun farge, #4 = svak gulfarge). Kremen ble undersøkt visuelt for ensartet utseende.

35

pH

pH målt med en Orion 616500 elektrode kalibrert med pH 4 og 7 buffere. Elektroden ble innført direkte i en prøve av kremen og fikk stabilisere seg. pH-verdiene for to
5 prøver ble justert for hvert tidspunkt, og gjennomsnittet er anført i det følgende.

Viskositet

Viskositeten av kremen, målt ved $20^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$, ble bestemt ved bruk av enten en Haake RS100, RS150 eller RS600 reometer ved å utføre en spenningsrampetest (et skjærspen-
10 ningsområde fra 0,1 til 125 Pa i løpet av 150 sekunder) og beregne viskositeten ved en definert skjærhastighet på 4,4 sek⁻¹. Tre prøver ble testet ved hvert tidspunkt, og gjennomsnittet er angitt senere.

1-(2-metylpropyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-4-amin innhold, metylparaben innhold, og
15 propylparaben innhold

En ekstern standard, reversfase, ionepar, isokratisk høytrykks væskekromatografi (HPLC) metode ble anvendt for å bestemme 1-(2-metylpropyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-4-amin innholdet, og nivåene av konserveringsmidler (f.eks. metylparaben, propylparaben) i kontroll- og bestrålte kremformuleringer.

20

Væskekromatografen er utstyrt med en 258 nm detektor, og en oktylsilan (C8), 4,6 mm x 15 cm kolonne som inneholder 5 µm fyllpakning. Den kromatografiske kolonne drives ved romtemperatur. Den mobile fase er en filtrert og avgasset blanding av 28% acetonitril og 72% vandig oppløsning inneholdende 0,2% oktyl natriumsulfat og 1%
25 trietylamin regulert til pH 2,0 med 85% fosforsyre (H₃PO₄). Strømningsmengden er 2,0 ml per minutt.

Prøven tildannes ved nøyaktig innveining av omtrentlig 300 mg "ALDARA" krem i en 100 ml volumetrisk kolbe og bringer kolben til volum med en 25:74:1 blanding av
30 acetonitril:vann:saltsyre. Kolben rystes og ultralydbehandles i fem minutter for å ekstrahere og oppløse komponentene av interesse.

En standardoppløsning fremstilles ved nøyaktig innveining av referansestandarder av 1-(2-metylpropyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-4-amin og konserveringsmiddelet i en
35 volumetrisk kolbe og fortynne til volum med en 25:74:1 blanding av acetonitril:vann:saltsyre. Seriefortynninger av standardoppløsningen ble foretatt for å

oppnå den ønskede konsentrasjon. Separate 20 mikroliters injeksjoner dannes av filtrert prøve og standardoppløsninger. Analyttkonsentrasjonene beregnes fra de respektive toppområder og er rapportert som vektprosent (% vekt/vekt) basert på vekten av den initiale prøve.

5

Forurensningsinnhold

En ekstern standard, reversfase, gradient HPLC-metode ble anvendt for å bestemme nivåer av identifiserte og uidentifiserte forurensninger i kontroll- og bestrålte kremer. Væskerkromatografen er utstyrt med en 308 nm detektor og en oktylsilan (C8), 4,6 mm x 15 cm kolonne som inneholder 5 µm fyllpakning. Den kromatografiske kolonne drives ved romtemperatur. Den mobile fase er en filtrert og avgasset blanding av acetonitril og vandig ammoniumfosfat bufferoppløsning inneholdende 0,51% fosforsyre, og innstilt til pH 2,5 med konsentrert ammoniumhydroksid. Den mobile fasegradient begynner med 10% acetonitril med null initial holdtid, og øker så lineært til 70% acetonitril etter 15 minutter, med null endelig holdtid. Kolonnen blir så re-ekvilibrert til 10% acetonitril. Strømningsmengden er 2,0 ml per minutt.

Prøven foretas ved nøyaktig innveining av omtrent 300 mg "ALDARA" krem i en 100 ml volumetrisk kolbe og bringer kolben til volum med en 25:74:1 blanding av acetonitril:vann:saltsyre. Kolben ultralydbehandles for å ekstrahere og oppløse komponenten av interesse.

En standardoppløsning fremstilles ved nøyaktig innveining av referansestandard av hver identifisert forurensning i en volumetrisk kolbe og fortynnet til volum med en 25:74:1 blanding av acetonitril:vann:saltsyre. Seriefortynninger av standardoppløsningen foretas for å oppnå en konsentrasjonsekvivalent på 0,1% av konsentrasjonen av imiquimod i prøveoppløsningen. Separate 200 mikroliter injeksjoner ble foretatt av filtrert prøve og standardoppløsninger. Forurensningskonsentrasjonene beregnes fra de respektive toppområder og er angitt som vektprosent (% vekt/vekt) basert på vekten av 1-(2-metylpropyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-4-aminet.

Tabell 1. Behandling

Behandling		Tidspunkt (måneder)					
		Initial	3	6	12	18	24

Kontroll	Fargeskala	1	1	0	1	2	3
	Krem synes ensartet	JA	JA	JA	JA	JA	JA
e-stråle	Fargeskala	1	3	3	3	3	4
	Krem synes ensartet	JA	JA	JA	JA	JA	JA

Tabell 2. pH

Behandling	Initial	3M	6M	12M	18M	24M
Kontroll	5.3	5.0	4.9	5.0	4.8	4.8
e-stråle	5.2	4.8	4.8	4.7	4.7	4.6

Tabell 3. Viskositet [(centipoises (cp))]

Behandling	Initial	3M	6M	12M	18M	24M
Kontroll	11017	9474	8369	6765	5313	3889
e-stråle	10827	8589	9210	5335	3861	2571

Tabell 4. Sum av forurensningsinnhold over eller ved 0.01% (% vekt/vekt)

Behandling	Initial	3M	6M	12M	18M	24M
Kontroll	0.02	0.19	0.02	0.01	0.01	0.01
e-stråle	0.06	0.21	0.09	0.09	0.10	0.16

Der var ingen signifikant forskjell mellom kontrollen og de bestrålte prøver når disse ble testet for ensartet utseende og pH. Fargen av den bestrålte krem endret seg etter tre måneders lagring og forble den samme farge gjennom 18 måneders lagring før den ble svakt gul ved 24 måneder. Fargen av kontrollkremen endret seg etter 18 måneders lagring.

- 10 Bestråling hadde ingen effekt på initial viskositet av den aktive krem. Kontrollen og bestrålte aktive kremer hadde liknende viskositet opptil seks måneder. Ved 12, 18 og 24 måneders tidspunkt falt viskositeten av den bestrålte krem mer enn kontrollen, men var fremdeles godt over den nedre spesifikasjon for "ALDARA" krem, som er 2.000 cp.
- 15 Innholdet av miquimod, metylparaben og propylparaben ble målt i kontrollen og bestrålte kremer ved 3, 6, 9, 12, 18 og 24 måneder. Der var ingen signifikant endring over tid i nivåene for noen av disse komponenter, verken for kontrollen eller de bestrålte kremer. Innholdet av imiquimod, metylparaben og propylparaben i kontrollen og bestrålte kremer etter 24 måneders lagring ved 25°C og 60% relativ fuktighet er vist i
- 20 tabell 5.

Tabell 5. Imiquimod-, metylparaben- og propylparabeninnhold (% vekt/vekt) ved 24 måneder

Test	Kontroll	Bestrålt	Spesifikasjon
Imiquimod innhold	5.09	5.01	4.50-5.50
Metylparaben innhold	0.20	0.19	0.18-0.22
Propylparaben innhold	0.020	0.019	0.018-0.022

P a t e n t k r a v

1.

Topisk farmasøytisk sammensetning omfattende en immunresponsmodifiserende
 5 legemiddelforbindelse som er stabil overfor sterilisering og egnet for topisk påføring
 direkte på vevssteder hvor huden er blitt brutt; k a r a k t e r i s e r t
 v e d at legemiddelforbindelsen er 1-(2-metylpropyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-4-
 amin (imiquimod), sterilisert ved eksponering for elektronstråle-bestråling .

10 2.

Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t
 v e d at enhver enkel legemiddelforurensning tilstede er tilstede i en mengde på
 ikke mer enn 0,3 prosent av vekten av forbindelsen imiquimod, og den totale vekten av
 legemiddelforurensningene er ikke mer enn 1 prosent av vekten av forbindelsen
 15 imiquimod.

3.

Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 2, k a r a k t e r i s e r t
 v e d at den totale vekt av legemiddelforurensningene ikke er mer enn 0,5 prosent
 20 av vekten av forbindelsen imiquimod.

4.

Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 3, k a r a k t e r i s e r t
 v e d at den totale vekt av legemiddelforurensningene ikke er mer enn 0,3 prosent
 25 av vekten av forbindelsen imiquimod.

5.

Farmasøytisk sammensetning ifølge hvilket som helst av kravene 2 til 4, k a r -
 a k t e r i s e r t v e d at enhver enkel legemiddelforurensning ikke er
 30 tilstede i en mengde på mer enn 0,1 prosent av vekten av forbindelsen imiquimod.

6.

Farmasøytisk sammensetning ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 5, k a r -
 a k t e r i s e r t v e d at den totale mengde av imiquimod er mellom
 35 0,1 og 9 vektprosent, basert på den totale vekt av blandingen.

7.

Farmasøytisk sammensetning ifølge 6, k a r a k t e r i s e r t

5 v e d at den totale mengde av imiquimod er mellom 0,5 og 9 vektprosent, basert på den totale vekt av sammensetningen.

8.

Farmasøytisk sammensetning ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 7, k a r -

10 a k t e r i s e r t v e d at sammensetningen ytterligere omfatter et konserveringsmiddel.

9.

Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 8, k a r a k t e r i s e r t

15 v e d at konserveringsmiddelet er valgt fra gruppen bestående av metylparaben, propylparaben, benzylalkohol og blandinger derav.

10.

Farmasøytisk sammensetning ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 9, k a r -

20 a k t e r i s e r t v e d at sammensetningen er en krem omfattende en oljefase og en vannfase i blanding, sammensetningen omfatter omtrent 4,5 til omtrent 5,5 prosent av forbindelsen imiquimod, omtrent 20 til omtrent 30 prosent isostearinsyre, omtrent 1,0 prosent til omtrent 2,1 prosent benzylalkohol, omtrent 0,5 prosent til omtrent 2,5 prosent cetylalkohol, omtrent 1 prosent til omtrent 3,5 prosent
25 stearylalkohol, omtrent 2 prosent til omtrent 4 prosent vaselin, omtrent 3 prosent til omtrent 4 prosent polysorbat 60, omtrent 0,4 prosent til omtrent 0,8 prosent sorbitan monostearat, omtrent 1 prosent til omtrent 3 prosent glyserin, omtrent 0,18 til omtrent 0,22 prosent metylparaben, omtrent 0,018 prosent til omtrent 0,022 prosent propylparaben, omtrent 0,0 til omtrent 1,0 prosent xantangummi og omtrent 50 til
30 omtrent 55 prosent rensset vann, idet alle prosentandeler er basert på den totale vekten av sammensetningen.

11.

Farmasøytisk sammensetning ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 10, k a r -

35 a k t e r i s e r t v e d at viskositeten er minst 2.000 cp og ikke mer enn 35.000 cp.

12.

Farmasøytisk sammensetning ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 11, k a r -
s a k t e r i s e r t v e d at pH er stabil.

13.

Farmasøytisk sammensetning ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 12, k a r -
a k t e r i s e r t v e d at pH ikke er mindre enn 4 og ikke mer enn 5,5.
10

14.

Emballert sammensetning som inkluderer et emballasjemateriale og den farmasøytiske
sammensetning ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 13 innesluttet i
emballasjematerialet, k a r a k t e r i s e r t v e d at den
15 emballerte sammensetning er blitt sluttsterilisert.

15.

Emballert sammensetning ifølge krav 14, k a r a k t e r i s e r t
v e d at emballasjematerialet er et flerlags laminat.
20

16.

Emballert sammensetning ifølge krav 15, k a r a k t e r i s e r t
v e d at flerlagslaminatet omfatter et kontaktlag, et ytre lag og et
fuktighetsbarrierelag anbrakt mellom kontaktlaget og det ytre lag.
25

17.

Emballert sammensetning ifølge krav 16, k a r a k t e r i s e r t
v e d at fuktighetsbarrierelaget omfatter en metallfolie.

30 18.

Emballert sammensetning ifølge krav 16 eller 17, k a r a k t e r i -
s e r t v e d at kontaktlaget omfatter en akrylnitril-metylakrylat kopolymer.

19.

Emballert sammensetning ifølge hvilket som helst av kravene 14 til 18, k a r -
a k t e r i s e r t v e d at emballasjematerialet er i form av en liten
pose for engangsbruk.

5

20.

Emballert sammensetning ifølge hvilket som helst av kravene 14 til 17, k a r -
a k t e r i s e r t v e d at den emballerte sammensetningen er
imiquimodkrem i en liten pose for engangsbruk.

10

21.

Emballert sammensetning ifølge krav 20, k a r a k t e r i s e r t
v e d at emballasjematerialet er et rør.

15

22.

Emballert sammensetning ifølge krav 21, k a r a k t e r i s e r t
v e d at røret er et rør for engangsbruk.

23.

20

Emballert sammensetning ifølge krav 24, k a r a k t e r i s e r t
v e d at røret er et rør for flere gangers bruk.

24.

Emballert sammensetning ifølge hvilket som helst av kravene 21 til 23, k a r -
a k t e r i s e r t v e d at røret er et aluminiumsrør.

5 25.

Emballert sammensetning ifølge krav 24, k a r a k t e r i s e r t
v e d at aluminiumsrøret har en epoksy-fenollakkfôring.

26.

10 Emballert sammensetning ifølge hvilket som helst av kravene 21 til 23, k a r -
a k t e r i s e r t v e d at røret består av et flerlags laminat, idet det
flerlags laminatet omfatter et kontaktlag, et ytre lag og et fuktighetsbarrierelag anbrakt
mellom kontaktlaget og det ytre lag.

15 27.

Fremgangsmåte for sterilisering av den farmasøytiske sammensetningen ifølge hvilket
som helst av kravene 1 til 13 eller den emballerte sammensetning ifølge hvilket som
helst av kravene 14 til 26, k a r a k t e r i s e r t v e d at den
omfatter trinnet med å bestråle blandingen med elektronstråle-bestråling i en
20 steriliserende dose tilstrekkelig til å oppnå et sterilitetssikringsnivå på minst 10^{-3} .

28.

Fremgangsmåte ifølge krav 27, k a r a k t e r i s e r t v e d at
sterilitetssikringsnivået er 10^{-6} .

25

29.

Fremgangsmåte ifølge krav 27 eller 28, k a r a k t e r i s e r t
v e d at den steriliserende dose er minst 10 kGy.

30 30.

Fremgangsmåte ifølge krav 27 eller 28, k a r a k t e r i s e r t
v e d at den steriliserende dose er minst 25 kGy.