



(51) МПК

A61K 31/4745 (2006.01)**A61K 31/4375** (2006.01)**A61P 17/00** (2006.01)**A61L 2/08** (2006.01)

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ(21)(22) Заявка: **2007129104/15**, 30.07.2007(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
30.07.2007

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
31.07.2006 US 60/820,876(43) Дата публикации заявки: **10.02.2009** Бюл. № 4(45) Опубликовано: **10.02.2013** Бюл. № 4

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **WO 2006029223 A2**, 16.03.2012. **US 6464937 B2**, 15.10.2002. **ПРАВИЛА ПРОИЗВОДСТВА И КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ. ГОСТ Р 52249-2004**. (утв. Постановлением Госстандарта РФ от 10.03.2004 N 160-ст) [Найдено онлайн 08.10.2010] <URL: <http://bestpravo.ru/fed2008i/data080/tex080889/list4.htm>>. **WO 2005084650 A1**, 15.09.2005. **RU 2143900 C1**, 10.01.2000.

Адрес для переписки:

**190000, Санкт-Петербург, ВОХ-сервис 1125,
ООО "ПАТЕНТИКА"**

(72) Автор(ы):

**СТОУЗ Джеймс Д. (US),
СТЭЙТЭМ Алексис С. (US),
ТРУОНГ Майхэн Т. (US)**

(73) Патентообладатель(и):

МЕДА АБ (SE)**(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ (ВАРИАНТЫ) И СПОСОБ ЕЕ СТЕРИЛИЗАЦИИ**

(57) Реферат:

Изобретение относится к фармацевтической композиции для местного применения, включающей лекарственное соединение модификатора иммунного ответа, которое устойчиво к стерилизации и пригодно для локального нанесения непосредственно на участки тканей с нарушением кожного покрова, где указанная композиция подвергнута стерилизации посредством облучения электронным пучком, а

лекарственное соединение представляет собой 1-(2-метилпропил)-1Н-имидазо[4,5-с]хинолин-4-амин (имиквимод). Изобретение также относится к композиции для местного применения в упакованном виде, включающей упаковочный материал и указанную выше фармацевтическую композицию. Настоящее изобретение обеспечивает устойчивую к стерилизации фармацевтическую композицию. 2 н. и 24 з.п. ф-лы, 5 табл., 1 пр.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

A61K 31/4745 (2006.01)**A61K 31/4375** (2006.01)**A61P 17/00** (2006.01)**A61L 2/08** (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**(21)(22) Application: **2007129104/15, 30.07.2007**(24) Effective date for property rights:
30.07.2007

Priority:

(30) Convention priority:
31.07.2006 US 60/820,876(43) Application published: **10.02.2009 Bull. 4**(45) Date of publication: **10.02.2013 Bull. 4**

Mail address:

**190000, Sankt-Peterburg, VOKh-servis 1125, OOO
"PATENTIKA"**

(72) Inventor(s):

**STOUZ Dzhejms D. (US),
STehJTEhM Aleksis S. (US),
TRUONG Majkhehn T. (US)**

(73) Proprietor(s):

MEDA AB (SE)**(54) PHARMACEUTICAL COMPOSITION (VERSIONS) AND METHODS FOR STERILISATION THEREOF**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention refers to a pharmaceutical composition for local application containing a therapeutic compound of an immune response modifier, sterilisation-resistant and applicable for local application immediately on tissue regions with skin damages wherein said composition is sterilised by electron-beam

irradiation, and the therapeutic compound represents 1-(2-methylpropyl)-1H-imidazo[4,5-c]quinoline-4-amine (imiquimod). Also, the invention refers to a packed composition for local application containing a packing material and said pharmaceutical composition.

EFFECT: invention provides the sterilisation-resistant pharmaceutical composition.

26 cl, 5 tbl, 1 ex

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям для местной доставки лекарственных средств, модифицирующих иммунный ответ.

Уровень техники

В последние годы предпринимались значительные усилия для открытия новых лекарств, которые действуют посредством стимуляции некоторых ключевых свойств иммунной системы, а также посредством подавления некоторых других свойств (смотри, например, U.S. Patent Nos 6,039,969 и 6,200,592). Эти соединения, иногда называемые модификаторами иммунного ответа (IRM), по всей видимости, действуют через основные механизмы иммунной системы, известные как toll-подобные рецепторы, индуцируя биосинтез некоторых цитокинов, и могут использоваться для лечения широкого спектра заболеваний и состояний. Например, некоторые модуляторы иммунного ответа могут применяться для лечения вирусных заболеваний (например, вируса папилломы человека, гепатита, герпеса), неоплазий (например, базалиомы, плоско-клеточного рака, старческого кератоза) и ТН₂-опосредованных заболеваний (например, астмы, аллергических ринитов, атонического дерматита), а также могут использоваться в качестве вспомогательных лекарственных компонентов в вакцинах. В отличие от многих общепринятых антивирусных и противоопухолевых соединений, первичный механизм действия модуляторов иммунного ответа не является прямым, а заключается в стимуляции иммунной системы для распознавания и принятия соответствующих мер против патогена.

Многие из IRM-соединений представляют собой производные имидазохинолинамина (смотри, например, U.S. Pat. No. 4,689,338), но известно также несколько других классов соединений (смотри, например, U.S. Pat. Nos. 5,446,153; 6,194,425; и 6,110,929).

Фармацевтические композиции, содержащие IRM-соединения, описаны в U.S. Patent Nos. 5,238,944; 5,939,090 и 6,425,776; European Patent 0394026; и U.S. Patent Publication 2003/0199538. IRM-соединение 1-(2-метилпропил)-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-4-амин, также известное как имиквимод, было введено в производство в составе для местного применения, ALDARA, для лечения старческого кератоза, базалиомы или аногенитальных бородавок, связанных с вирусом папилломы человека.

IRM-соединение 2-метил-1-(2-метилпропил)-1H-имидазо[4,5-с][1,5]нафтиридин-4-амин, также известное как сотиримод, было описано в EP 1512685 для лечения вирусных инфекций и индукции биосинтеза цитокинов.

Резиквимод (4-амино- α,α -диметил-2-этоксиметил-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-1-этанол), как описано в EP 582581, является еще одним членом имидазохинолинового семейства модификаторов иммунного ответа.

Однако терапевтическим воздействиям при местном применении IRM-соединений для лечения некоторых состояний в определенном месте или некоторых тканей могут помешать различные факторы, такие как, например, химическая деградация IRM-соединения и/или других ингредиентов и физическая нестабильность композиции (например, разделение компонентов, загустевание, выпадение в осадок или агрегация активных частиц и тому подобное).

Поэтому существует необходимость постоянной разработки новых и/или улучшенных составов IRM.

Раскрытие изобретения

Считается, что используемые местно IRM-соединения имеют целый ряд областей применения (например, заживление диабетических язв на ногах и уменьшение шрамов

от травм или хирургических вмешательств), когда композиция наносится на открытую или недавно поврежденную кожу. Однако трудность такого применения состоит в том, что может потребоваться стерильная композиция, а процессы стерилизации могут разрушить ИРМ-соединения и/или содержащие их композиции.

Сейчас установлено, что фармацевтические композиции для местного применения, включающие модифицирующее иммунный ответ лекарственное соединение, могут быть приготовлены таким образом, что становятся устойчивыми к стерилизации и пригодными для местного применения.

В одном аспекте, настоящее изобретение описывает фармацевтическую композицию для местного применения, включающую модифицирующее иммунный ответ лекарственное соединение, которое устойчиво к стерилизации и пригодно для локального нанесения непосредственно на участки тканей, где кожный покров был нарушен; где лекарственное соединение выбирается из группы, состоящей из имиквимода (1-(2-метилпропил)-1Н-имидазо[4,5-с]хинолин-4-амин), сотиримода (2-метил-1-(2-метилпропил)-1Н-имидазо[4,5-с][1,5]нафтиридин-4-амин) и резиквимода (4-амино- α,α -диметил-2-этоксиметил-1Н-имидазо[4,5-с]хинолин-1-этанол); и где композиция подвергается стерилизации. Для некоторых вариантов осуществления, стерилизация может производиться с помощью облучения пучком электронов.

В другом аспекте, настоящее изобретение раскрывает устройство, которое включает упаковочный материал и описанную выше фармацевтическую композицию, заключенную в упаковочный материал, где композиция в упакованном виде окончательно стерилизована.

В другом аспекте, настоящее изобретение описывает способ стерилизации описанной выше фармацевтической композиции или описанной выше композиции в упакованном виде, включающий стадию облучения композиции пучком электронов в стерилизующей дозе, достаточной для достижения уровня гарантированной стерильности по меньшей мере 10^{-3} .

Термин "включающий" и его вариации не имеют лимитирующего значения, если эти термины упоминаются в описании и формуле изобретения.

В настоящем контексте термины "какой-либо", "определенный", "по меньшей мере один" и "один или более" используются взаимозаменяемо. Так, например, комплекс, включающий "какой-либо" консервант, может быть интерпретирован как комплекс, включающий "по меньшей мере один" консервант. Сходным образом, композиция, включающая "какой-либо" комплекс, может быть интерпретирована как композиция, включающая "по меньшей мере один" комплекс.

Также в данном тексте, перечисление числовых интервалов по крайним точкам включает все числа, ограниченные этим интервалом (например "от 1 до 5" включает 1; 1,5; 2; 2,75; 3; 3,80; 4; 5; и так далее).

Сущность настоящего изобретения, указанная выше, не предназначена для описания каждого его аспекта или раскрытия всех вариантов его осуществления.

Следующее ниже описание более детально раскрывает примеры осуществления настоящего изобретения. В некоторых местах по тексту описания объяснения излагаются посредством списков примеров, причем примеры могут использоваться индивидуально или в различных комбинациях. В каждом случае приведенный список является лишь репрезентативной группой и не должен интерпретироваться как исчерпывающий список.

Осуществление изобретения

Стерилизованные композиции для местного применения, содержащие ИРМ, ранее не

были описаны. Однако неожиданно обнаружено, что крем, содержащий IRM: имиквимод, сотириимод или резиквимод, может подвергаться стерилизации и при этом он намного более устойчив к стерилизации, чем многие другие IRM-соединения.

Предпочтительным способом стерилизации имиквимода, сотириимода или резиквимода является стерилизация облучением, таким как пучок электронов, или e-beam облучение. Это несколько удивительно, поскольку хорошо известно, что стерилизация лекарственных продуктов облучением вызывает разложение, и вследствие этого факта FDA (Food and Drug Administration - Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов) выпустило указание, согласно которому все облученные лекарственные продукты будут трактоваться как новые лекарственные продукты, требующие подачи заявок и одобрения NDA (21 C.F.R. параграф 310.502). Однако обнаружено, что стерилизация посредством облучения пучком электронов является предпочтительным способом в случае имиквимода, сотириимода или резиквимода. Другие способы стерилизации, такие как облучение гамма-лучами, тоже могут использоваться. Высокотемпературная стерилизация менее желательна, вследствие возможных трудностей из-за нестабильности состава.

В одном аспекте, настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции для местного применения, включающей модифицирующее иммунный ответ лекарственное соединение, которая устойчива к стерилизации и пригодна для локального нанесения непосредственно на участки тканей, где кожный покров был нарушен; где лекарственное соединение выбирается из группы, состоящей из имиквимода (1-(2-метилпропил)-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-4-амин), сотириимода (2-метил-1-(2-метилпропил)-1H-имидазо[4,5-с][1,5]нафтиридин-4-амин) и резиквимода (4-амино-альфа,альфа-диметил-2-этоксиметил-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-1-этанол); и где композиция стерилизована.

В данном контексте, стерилизованная фармацевтическая композиция имеет Уровень Гарантированной Стерильности (SAL) по меньшей мере 10^{-3} . Для некоторых вариантов осуществления, SAL составляет 10^{-3} . Для некоторых вариантов осуществления, SAL составляет по меньшей мере 10^{-6} . Для некоторых вариантов осуществления, SAL составляет 10^{-6} . Под термином SAL понимают вероятность нестерильности для произвольно выбранной частицы продукта после проведения утвержденного процесса стерилизации. Для SAL по меньшей мере 10^{-3} , вероятность нестерильности для произвольно выбранной частицы продукта составляет по меньшей мере одна на тысячу, например одна на тысячу, одна на десять тысяч, одна на сто тысяч, одна на миллион и так далее. Для SAL по меньшей мере 10^{-6} , вероятность нестерильности для произвольно выбранной частицы продукта составляет по меньшей мере одна на миллион, например одна на миллион, одна на десять миллионов и так далее. Соответствие Европейскому Стандарту EN556, который устанавливает значение SAL 10^{-6} , может являться дополнительным преимуществом. При этом значении SAL имеется всего один выживший микроорганизм на один миллион единиц продукта, и продукт может маркироваться как стерильный. Методы проверки SAL известны (Смотри ISO11137 (Стерилизация Продуктов Здравоохранения - Требования Утверждения и Текущего Контроля - Стерилизация Облучением 1995 [Приложение B])).

Для некоторых вариантов осуществления, фармацевтические композиции стерилизуют облучением пучком электронов. Стерилизация некоторых материалов,

включая определенные продукты здравоохранения, облучением пучком электронов является известным способом (Обсуждение стерилизации облучением, включая стерилизацию облучением пучком электронов смотри в Chapter 37, Sterilization and Preservation by Radiation Sterilization" in Disinfection, Sterilization and Preservation, 5th Edition, Seymour S. Block, pp.729-746, Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia, PA (2001)).

Стерильная фармацевтическая композиция в особенности эффективна для локального нанесения непосредственно на участки тканей, где кожный покров был нарушен. Такие способы применения эффективны, например, для обращения, предотвращения или уменьшения шрамов, образующихся вследствие некоторых состояний кожи (например, прыщи), инфекций (например, лейшманиоза) и травм (ссадины, проколы, порезы или хирургические разрезы). Свойства, обеспечивающие пригодность для нанесения на такие участки тканей включают, например, вязкость, которая обуславливает легкость нанесения, pH в интервале, не вызывающем существенного раздражения, и отсутствие микроорганизмов, которые могут вызывать инфекции.

В настоящем контексте, фармацевтические композиции, способные подвергаться стерилизации, являются "устойчивыми" к стерилизации в том смысле, что они могут храниться в течение длительного периода времени и не меняя существенно своего химического состава или физических свойств в результате условий стерилизации и периода хранения. Это можно определить измерением изменений в содержании различных компонентов композиции до и после стерилизации и с течением времени. Например, для композиции, включающей метилпарабен и/или пропилпарабен, содержание каждого из этих компонентов не должно изменяться более чем на 10 процентов, чтобы композиция была стабильной. Более детально, например, как описано в методах тестирования в данном тексте, предпочтительно, содержащий метилпарабен и пропилпарабен крем в пакете из ламината успешно проходит испытания, если содержание метилпарабена и пропилпарабена, соответственно, находится в пределах от 0,18 мас.% до 0,22 мас.% и от 0,018 мас.% до 0,022 мас.% включительно, после теста на стабильность. Альтернативно, стабильность можно измерять по образованию примесей, особенно примесей-производных лекарственного средства, с течением времени. В этом контексте, для некоторых вариантов осуществления, включающих каждое из вышеуказанных вариантов осуществления, устойчивая композиция содержит общее количество лекарственных примесей, не превышающее 1 мас.% от веса имиквимода, сотиримода или резиквимода. Для некоторых вариантов осуществления из этого числа, общее количество лекарственных примесей не превышает 0,5 мас.% от веса имиквимода, сотиримода или резиквимода. Для некоторых вариантов осуществления из этого числа, общее количество лекарственных примесей не превышает 0,3 мас.% от веса имиквимода, сотиримода или резиквимода. Для некоторых вариантов осуществления из этого числа, любая индивидуальная лекарственная примесь присутствует в количестве, не превышающем 0,1 мас.% от веса имиквимода, сотиримода или резиквимода.

Предпочтительно, стерилизованная фармацевтическая композиция представляет собой эмульсию (особенно предпочтительна эмульсия типа "масло в воде"), обычно в форме крема, хотя другие формы, такие как мази, лосьоны или гели, могут иметь дополнительные преимущества при стерилизации и использоваться для местного применения. Как указано выше, стерилизованные фармацевтические композиции содержат имиквимод, сотиримод или резиквимод. Для некоторых вариантов

осуществления, включающих каждое из вышеуказанных вариантов осуществления, композиции включают по меньшей мере одну жирную кислоту, такую как изостеариновая кислота.

5 Для некоторых вариантов осуществления, включающих каждое из вышеуказанных вариантов осуществления стерилизованных фармацевтических композиций, композиция дополнительно включает консервант. Для некоторых вариантов осуществления из числа указанных, консервант выбирается из группы, состоящей из метилпарабена, пропилпарабена, бензилового спирта и их смесей. Такие компоненты
10 продемонстрировали устойчивость после стерилизации фармацевтической композиции и в течение периода хранения. Могут также включаться другие необязательные добавки.

Имиквимод, сотиримод и резиквимод принадлежат к классу соединений, известному как модификаторы иммунного ответа (IRM), которые являются известными
15 антивирусными агентами, индуцирующими биосинтез интерферона. Такие соединения могут использоваться для лечения вирусных инфекций, таких как инфекции простого герпеса типа I или типа II и генитальных бородавок, а также многочисленных других заболеваний, таких как ревматоидный артрит, бородавки, экзема, гепатит В, псориаз,
20 рассеянный склероз, первичная тромбоцитемия и рак, такой как базалиома и другие опухолевые заболевания. Такие соединения также могут применяться для улучшения характеристик кожи, включая лечение или предотвращение появления шрамов, образующихся в результате хирургических разрезов, например, как описано в U.S. Publication Nos. 2004/0180919 A1 и 2005/0165043 A1. Количество присутствующего в
25 композиции по настоящему изобретению имиквимода, сотиримода или резиквимода является эффективным для лечения, предупреждения повторения или повышения иммунитета к целевым болезненным состояниям или для улучшения характеристик кожи.

30 Для некоторых вариантов осуществления, включающих каждое из вышеуказанных вариантов осуществления, общее количество имиквимода составляет по меньшей мере 0,1 мас.%, из расчета на общий вес композиции. Для некоторых вариантов осуществления из этого числа, общее количество имиквимода составляет по меньшей мере 0,5 мас.%, из расчета на общий вес композиции. Для некоторых вариантов
35 осуществления из этого числа, общее количество имиквимода составляет по меньшей мере 1 мас.%, из расчета на общий вес композиции. Для некоторых вариантов осуществления из этого числа, общее количество имиквимода составляет по меньшей мере 4,5 мас.%, из расчета на общий вес композиции.

40 Для некоторых вариантов осуществления, включающих каждое из вышеуказанных вариантов осуществления, общее количество сотиримода или резиквимода составляет по меньшей мере 0,001 мас.%, из расчета на общий вес композиции. Для некоторых вариантов осуществления из этого числа, общее количество сотиримода или резиквимода составляет по меньшей мере 0,1 мас.%, из расчета на общий вес
45 композиции. Для некоторых вариантов осуществления из этого числа, общее количество сотиримода или резиквимода составляет по меньшей мере 1 мас.%, из расчета на общий вес композиции. Для некоторых вариантов осуществления из этого числа, общее количество сотиримода или резиквимода составляет по меньшей мере 4,5 мас.%, из расчета на общий вес композиции.
50

Для некоторых вариантов осуществления, общее количество имиквимода, сотиримода или резиквимода составляет не более 9 мас.%, из расчета на общий вес композиции. Для некоторых вариантов осуществления из этого числа, общее

количество имиквимода, сотиримода или резиквимода составляет не более 5,5 мас.%, из расчета на общий вес композиции.

Крем предпочтительно включает имиквимод в количестве по меньшей мере 0,1 мас.%, предпочтительно по меньшей мере 0,5 мас.%, и более предпочтительно по меньшей мере 4,5 мас.%, из расчета на общий вес крема. Крем предпочтительно включает сотиримод или резиквимод в количестве по меньшей мере 0,001 мас.%, предпочтительно по меньшей мере 0,1 мас.%, и более предпочтительно по меньшей мере 4,5 мас.%, из расчета на общий вес крема. Крем предпочтительно включает имиквимод, сотиримод или резиквимод в количестве не более 9 мас.%, и более предпочтительно не более 5,5 мас.%, из расчета на общий вес крема.

Мазь предпочтительно включает имиквимод в количестве по меньшей мере 0,1 мас.%, предпочтительно по меньшей мере 0,5 мас.%, и более предпочтительно по меньшей мере 4,5 мас.%, из расчета на общий вес мази. Мазь предпочтительно включает сотиримод или резиквимод в количестве по меньшей мере 0,001 мас.%, предпочтительно по меньшей мере 0,1 мас.%, и более предпочтительно по меньшей мере 4,5 мас.%, из расчета на общий вес мази. Общий вес имиквимода, сотиримода или резиквимода в мази предпочтительно составляет не более 9 мас.%, и более предпочтительно не более 5,5 мас.%, из расчета на общий вес крема.

Общее количество одной или более жирных кислот, присутствующих в композиции, в общем случае должно быть достаточным для растворения имиквимода, сотиримода или резиквимода. Общее количество по меньшей мере одной жирной кислоты в композиции может, например, составлять по меньшей мере 5 мас.%, по меньшей мере 15 мас.% или по меньшей мере 20 мас.%, из расчета на общий вес композиции. Для композиций, имеющих 5 мас.% имиквимода, сотиримода или резиквимода, общее количество жирной кислоты, предпочтительно изостеариновой кислоты, в композиции обычно составляет по меньшей мере 15 мас.%, и более предпочтительно по меньшей мере 20 мас.%, например по меньшей мере 25 мас.%, из расчета на общий вес композиции. Общее количество по меньшей мере одной жирной кислоты в композиции составляет не более 45 мас.% или не более 30 мас.%, из расчета на общий вес композиции. Предпочтительно, общее количество по меньшей мере одной жирной кислоты в композиции составляет около 25 мас.%, из расчета на общий вес композиции.

Обычно жирные кислоты, используемые в композициях, описанных в настоящем изобретении, включают изостеариновую кислоту, олеиновую кислоту, миристиновую кислоту, пальмитиновую кислоту, пальмитолеиновую кислоту, гептадекановую кислоту, стеариновую кислоту, линолевую кислоту, линоленовую кислоту или их смеси. Предпочтительные жирные кислоты включают изостеариновую кислоту, олеиновую кислоту или их смеси. Предпочтительной жирной кислотой является изостеариновая кислота.

Необязательно, крем может содержать мягчители, эмульгаторы и/или загустители. В описанные в настоящем изобретении кремы могут быть включены такие мягчители, как длинноцепочечные спирты, например цетиловый спирт, стеариловый спирт, цетеариловый спирт; углеводороды, такие как вазелин и легкие минеральные масла; или ацетилованный ланолин. Крем может содержать по меньшей мере один из этих мягчителей. Крем предпочтительно включает общее количество размягчителя по меньшей мере 5 мас.%, по отношению к общему весу крема. Крем предпочтительно включает общее количество мягчителя не более 30 мас.%, и более предпочтительно не более 10 мас.%, по отношению к общему весу крема.

Описанные в настоящем изобретении кремы могут включать эмульгаторы, такие как неионные поверхностно-активные вещества, например полисорбат 60 (доступен от ICI Americas), сорбитанмоностеарат, полиглицерил-4-олеат и полиоксиэтилен(4)лауриловый эфир. Крем может содержать по меньшей мере один из эмульгаторов. Крем предпочтительно включает общее количество эмульгатора по меньшей мере 2 мас.%, по отношению к общему весу крема. Крем предпочтительно включает общее количество мягчителя не более 14 мас.%, и более предпочтительно не более 6 мас.%, по отношению к общему весу крема.

Могут использоваться фармацевтически приемлемые загустители, такие как ксантановая смола, VEEGUM K (производство R.T. Vanderbilt Company, Inc.) и длинноцепочечные спирты (например, цетиловый спирт, стеариловый спирт или цетеариловый спирт). Крем может содержать по меньшей мере один из загустителей. Крем предпочтительно включает общее количество загустителя по меньшей мере 3 мас.%, по отношению к общему весу крема. Крем предпочтительно включает общее количество мягчителя не более 12 мас.%, по отношению к общему весу крема.

Описанные в настоящем изобретении кремы могут дополнительно включать растворители, такие как бензиловый спирт, молочная кислота, уксусная кислота, стеариновая кислота или соляная кислота. Если используется по меньшей мере один из растворителей, их общее количество предпочтительно составляет по меньшей мере 1 мас.%, по отношению к общему весу крема. Если используется по меньшей мере один из растворителей, их общее количество предпочтительно составляет не более 12 мас.%, по отношению к общему весу крема.

Необязательно, описанные в настоящем изобретении кремы могут содержать увлажнитель, такой как глицерин, и дополнительные растворители.

Квалифицированному в данной сфере сотруднику известно, что один ингредиент может осуществлять в составе крема более одной функции, то есть цетиловый спирт может одновременно выступать и в качестве мягчителя, и как загуститель.

В целом, крем состоит из масляной фазы и водной фазы, смешанных вместе с образованием эмульсии. Предпочтительно, количество присутствующей в креме по настоящему изобретению воды составляет по меньшей мере 45 мас.%, по отношению к общему весу крема. Предпочтительно, количество присутствующей в креме по настоящему изобретению воды составляет не более 85 мас.%, по отношению к общему весу крема.

Масляная фаза крема по настоящему изобретению может быть приготовлена, например, изначальным смешиванием имиквимода, сотиримода или резиквимода и по меньшей мере одной жирной кислотой (если крем содержит бензиловый спирт, он тоже может быть добавлен в этот момент) и нагреванием при периодическом перемешивании при температуре от 50°C до 85°C. Когда имиквимод, сотиримод или резиквимод полностью растворяются, добавляют оставшиеся ингредиенты масляной фазы и продолжают нагревание до полного растворения. Водную фазу можно приготовить смешиванием всех остальных компонентов и нагреванием при перемешивании до полного растворения. Крема по настоящему изобретению в общем случае готовят добавлением водной фазы к масляной фазе при температуре обеих фаз от 650°C до 750°C. Полученная эмульсия смешивается в подходящем миксере с получением желаемого крема.

Для некоторых вариантов осуществления, включающих каждое из вышеуказанных вариантов осуществления, фармацевтическая композиция представляет собой крем, включающий масляную фазу и водную фазу в смеси, при этом композиция содержит

примерно от 4,5 до 5,5 мас.% имиквимода, сотиримода или резиквимода, примерно от 20 до 30 мас.% изостеариновой кислоты, примерно от 1,0 до 2,1 мас.% бензилового спирта, примерно от 0,5 до 2,5 мас.% цетилового спирта, примерно от 1 до 3,5 мас.% стеарилового спирта, примерно от 2 до 4 мас.% полисорбата 60, примерно от 0,4 до 0,8 мас.% сорбитанмоностеарата, примерно от 1 до 3 мас.% глицерина, примерно от 0,18 до 0,22 мас.% метилпарабена, примерно от 0,018 до 0,022 мас.% пропилпарабена, примерно от 0,0 до 1,0 мас.% ксантановой смолы и примерно от 50 до 55 мас.% очищенной воды; все процентные содержания выражены по отношению к общему весу композиции.

Для некоторых вариантов осуществления, включающих каждое из вышеуказанных вариантов осуществления, фармацевтическая композиция представляет собой крем, включающий масляную фазу и водную фазу в смеси, при этом масляная фаза содержит от примерно 4,5 до примерно 5,5 мас.% имиквимода, сотиримода или резиквимода, от примерно 20 до примерно 30 мас.% изостеариновой кислоты, от примерно 1,0 до примерно 2,1 мас.% бензилового спирта, от примерно 0,5 до примерно 2,5 мас.% цетилового спирта, от примерно 1 до примерно 3,5 мас.% стеарилового спирта, от примерно 2,0 до примерно 4,0 мас.% вазелина, от примерно 3,0 до примерно 4,0 мас.% полисорбата 60 и от примерно 0,4 до примерно 0,8 мас.% моностеарата сорбитана, а водная фаза содержит от примерно 1,0 до 3,0 мас.% глицерина, от примерно 0,18 до примерно 0,22 мас.% метилпарабена, от примерно 0,018 до примерно 0,022 мас.% пропилпарабена, от примерно 0,0 до примерно 1,0 мас.% ксантановой смолы и от примерно 50 до примерно 55 мас.% очищенной воды; все процентные содержания выражены по отношению к общему весу композиции.

Как указано выше, прошедшая стерилизацию фармацевтическая композиция должна иметь вязкость для облегчения применения, которая включает способность легко наносить желаемые количества на участок ткани, не вызывая дальнейших травм. Соответственно, для некоторых вариантов осуществления, включающих каждое из вышеуказанных вариантов осуществления подвергшихся стерилизации фармацевтических композиций, вязкость составляет по меньшей мере 2000 мПа·с и не более 35000 мПа·с.

Композиции также должны сохранять pH в пределах, не вызывающих существенного раздражения, так как слишком низкий или слишком высокий pH может вызвать повреждение тканей. Соответственно, для некоторых вариантов осуществления, включающих каждое из вышеуказанных вариантов осуществления подвергшихся стерилизации фармацевтических композиций, pH является стабильным. Так, pH удерживается в определенном интервале после стерилизации композиции и во время периода хранения. Для некоторых вариантов осуществления, включающих каждое из вышеуказанных вариантов осуществления, pH составляет не менее 4 и не более 5,5.

Мазь предпочтительно содержит мазевую основу в дополнение к имиквимоду, сотиримоду или резиквимоду и по меньшей мере одну жирную кислоту. Может использоваться фармацевтически приемлемая мазевая основа, такая как вазелин или полиэтиленгликоль 400 (производство Union Carbide) в комбинации с полиэтиленгликолем 3350 (производство Union Carbide). Количество мазевой основы в мази по настоящему изобретению предпочтительно составляет по меньшей мере 60 мас.%, по отношению к общему весу мази. Количество мазевой основы в мази по настоящему изобретению предпочтительно составляет не более 95 мас.%, по

отношению к общему весу мази.

В одном варианте осуществления, мазевая основа содержит белый вазелин. Для некоторых из вариантов осуществления, мазевая основа также включает минеральное масло и/или белый воск. Для некоторых вариантов осуществления из этого числа, мазевая основа также включает стеариловый спирт и/или цетиловый спирт.

В другом варианте осуществления, мазевая основа содержит минеральное масло. Для некоторых вариантов осуществления из этого числа, мазевая основа также включает белый воск и/или воск цетиловых эфиров. Для некоторых вариантов осуществления из этого числа, мазевая основа также включает воду.

В другом варианте осуществления, мазевая основа содержит белый вазелин и стеариловый спирт и/или цетиловый спирт. Для некоторых вариантов осуществления из этого числа, мазевая основа также включает воду. Для некоторых вариантов осуществления из этого числа, мазевая основа также включает пропиленгликоль.

В другом варианте осуществления, мазевая основа содержит по меньшей мере один полимер полиэтиленгликоля. Для некоторых вариантов осуществления из этого числа, полимеры полиэтиленгликоля представляют собой полиэтиленгликоль (средняя $M_n=400$) и полиэтиленгликоль (средняя $M_n=3350$). Термин "средняя M_n " относится к средней молекулярной массе.

Необязательно, мазь может также содержать мягчители, эмульгаторы и/или загустители. Мягчители, эмульгаторы и/или загустители и их предпочтительные количества описаны выше для кремов и также в целом применимы для мазей по настоящему изобретению.

Мазь можно приготовить, например, смешением имиквимода, сотиримода или резиквимода с по меньшей мере одной из жирных кислот и нагреванием при периодическом перемешивании при температуре 650°C. Когда имиквимод, сотиримод или резиквимод полностью растворяются, добавляют оставшиеся ингредиенты и продолжают нагревание при 650°C. Полученная смесь смешивается в подходящем миксере и одновременно остывает до комнатной температуры.

Для некоторых вариантов осуществления, фармацевтическая композиция представляет собой мазь, включающую от примерно 1,0 до примерно 5,5 мас.% имиквимода, сотиримода или резиквимода, от примерно 5,0 до примерно 30,0 мас.% изостеариновой кислоты, от примерно 8,0 до примерно 13,0 мас.% минерального масла, от примерно 44 до примерно 66 мас.% белого воска, от примерно 2,0 до примерно 4,0 мас.% цетилового спирта, от примерно 0,5 до примерно 1,0 мас.% ланолина, такого как, например, ацетилованный ланолин, от примерно 2,0 до примерно 3,0 мас.% полиглицерололеата (коммерчески доступен от Akzo Nobel Surfactants под товарным знаком WITCONOL 14) и от примерно 5,0 до 8,0 мас.% стеарата алюминия; все процентные содержания выражены по отношению к общему весу композиции.

Для некоторых вариантов осуществления, фармацевтическая композиция представляет собой мазь, включающую от примерно 1,0 до примерно 5,5 мас.% имиквимода, от примерно 6,0 до примерно 30 мас.% изостеариновой кислоты, от примерно 38 до примерно 56 мас.% полиэтиленгликоля (средняя $M_n=400$), от примерно 22 до примерно 33 мас.% полиэтиленгликоля (средняя $M_n=3350$) и от примерно 3 до примерно 5 мас.% стеарилового спирта; все процентные содержания выражены по отношению к общему весу композиции.

В другом аспекте, настоящее изобретение описывает композицию в упакованном виде, которая включает упаковочный материал и любое из вышеописанных вариантов

осуществления фармацевтической композиции, заключенной в упаковочный материал, где композиция окончательно стерилизована в упакованном виде. В данном контексте, "окончательно стерилизована" означает, что композиция в упакованном виде была стерилизована после заключения или запайки в упаковочный материал.

Для некоторых вариантов осуществления, включающих каждый из вышеуказанных вариантов осуществления композиций в упакованном виде, упаковочный материал представляет собой многослойный ламинат. Такой многослойный ламинат содержит два или более слоев, причем по меньшей мере один из слоев представляет собой водонепроницаемый слой. Для некоторых вариантов осуществления из этого числа, многослойный ламинат включает контактный слой, наружный слой и водонепроницаемый слой, расположенный между контактным слоем и наружным слоем. В композиции в упакованном виде, контактный слой находится в контакте с фармацевтической композицией. По меньшей мере один из слоев может быть расположен между слоями для скрепления слоев между собой. Связующие слои могут представлять собой адгезивы или прессованные полимерные материалы. Например, наружный слой и водонепроницаемый слой могут быть скреплены между собой прессованным полимером (например, полиэтиленом).

Примеры материалов, которые могут быть включены в адгезивы, пригодные для использования в многослойном ламинате, особенно для связывания контактного слоя с водонепроницаемым слоем и/или наружного слоя с водонепроницаемым слоем, включают (этиленакриловой кислоты) этиленэтилакрилат (ЕЕА), этиленметакрилат (ЕМА), этиленвинилацетат (ЕВА), этиленметилакриловую кислоту (ЕМАА) и уретан.

Примером материала для подходящего связующего слоя, особенно для скрепления наружного слоя с водонепроницаемым слоем, является прессованный полиэтилен низкой плотности.

Толщина каждого слоя и толщина всей ламинатной конструкции в целом важна для получения желаемых водонепроницаемых свойств и механической прочности. Каждый слой и весь ламинат в целом должны быть также достаточно тонкими, чтобы их можно было легко оторвать руками.

Наружный слой является достаточно толстым для обеспечения механической прочности. Наружный слой предпочтительно имеет толщину 5 мкм. Наружный слой предпочтительно имеет толщину не более 50 мкм или, в некоторых вариантах осуществления, не более 20 мкм.

Наружный слой может включать органический полимер, например полиэтилентерефталат (РТЕ), бумагу, целлофан или другой прозрачный защитный слой. В некоторых вариантах, наружный слой включает РЕТ толщиной примерно 12 мкм.

Для некоторых вариантов осуществления, включающих каждое из вышеуказанных вариантов осуществления композиций в упакованном виде, водонепроницаемый слой включает металлическую фольгу. Подходящей является такая фольга, как алюминиевая или медная. Для некоторых вариантов осуществления, металлическая фольга имеет толщину как минимум 5 мкм. Для некоторых вариантов осуществления, металлическая фольга имеет толщину не более 50 мкм. Для некоторых вариантов осуществления, металлическая фольга имеет толщину примерно 9 мкм. Для некоторых вариантов осуществления, водонепроницаемый слой металлической фольги представляет собой слой, включающий алюминиевую фольгу, которая имеет предпочтительную толщину около 9 мкм.

Контактный слой предпочтительно имеет толщину по меньшей мере 25 мкм.

Контактный слой предпочтительно имеет толщину не более 80 мкм.

Примеры материалов для контактного слоя включают акрилонитрил-метилакрилатный (АМА) сополимер, полиэтилен (PE), PET или их комбинации. В одном варианте осуществления, контактный слой представляет собой акрилонитрил-метилакрилатный сополимер. В одном варианте осуществления, полимерный контактный слой имеет толщину примерно 51 мкм.

Примером подходящего ламината является Product No. 60012-36 производства Ludow Coated Products (Constantine, MI), который включает PET наружный слой 12 мкм толщиной, связующий слой из прозрачного полиэтилена низкой плотности (номер 10), алюминиевый слой толщиной 9 мкм, адгезив и слой BAREX акрилонитрил-метилакрилатного сополимера.

Для некоторых вариантов осуществления, включающих каждое из вышеуказанных вариантов осуществления композиций в упакованном виде, упаковочный материал присутствует в форме одноразового пакета. Одноразовый пакет представляет собой маленький пакет, вмещающий достаточное количество фармацевтической композиции для местного применения, например около 250 мг.

В одном варианте осуществления, композиция в упакованном виде представляет собой крем имиквимода, сотиримода или резиквимода в одноразовом пакете. Крем имиквимода в одноразовом пакете производится компанией 3М (St. Paul, Minnesota). Крем имиквимода представляет собой фармацевтическую композицию для местного применения, содержащую 1-(2-метилпропил)-1Н-имидазо[4,5-с]хинолин-4-амин и изостеариновую кислоту в виде эмульсии "масло в воде".

Для некоторых альтернативных вариантов осуществления композиции в упакованном виде, включающей упаковочный материал и любой из вариантов осуществления вышеописанных фармацевтических композиций, упаковочным материалом является туба. Для некоторых из таких вариантов осуществления, туба является одноразовой. Альтернативно, для некоторых из таких вариантов осуществления, туба является многоразовой. Одноразовая туба имеет такой размер, чтобы вместить достаточное количество фармацевтической композиции для однократного местного применения, например около 250 мг. Многоразовая туба имеет такой размер, чтобы вместить достаточное количество фармацевтической композиции для двукратного или многократного местного применения.

Для некоторых из вышеописанных вариантов осуществления, когда упаковочный материал представляет собой тубу, туба представляет собой алюминиевую тубу. Для некоторых из таких вариантов осуществления, алюминиевая туба изнутри покрыта эпоксифенольным лаком. Лакированное эпоксифенольное покрытие располагается внутри тубы и контактирует с фармацевтической композицией.

Альтернативно, для некоторых из вышеописанных вариантов осуществления, когда упаковочный материал представляет собой тубу, туба состоит из многослойного ламината, при этом многослойный ламинат включает контактный слой, наружный слой и водонепроницаемый слой, расположенный между контактным слоем и наружным слоем.

Многослойный ламинат может быть запаян с образованием упаковки, такой как пакет или туба, при определенных условиях, необходимых для качественной запайки без повреждения содержимого упаковки. Такие условия могут быть определены квалифицированным в данной области сотрудником. Обычная температура запайки ламината составляет по меньшей мере 1500°C, предпочтительно по меньшей мере 2000°C. Предпочтительная температура запайки не превышает 3500°C.

В другом аспекте, настоящее изобретение предоставляет способ стерилизации фармацевтической композиции, включая любое из вышеописанных вариантов осуществления фармацевтической композиции, или композиции в упакованном виде, включая любое из вышеописанных вариантов осуществления фармацевтической композиции в упакованном виде, включая стадию облучения композиции или композиции в упакованном виде пучком электронов в стерилизующей дозе, достаточной для достижения уровня гарантированной стерильности по меньшей мере 10^{-3} . Для некоторых из таких вариантов осуществления, уровень

гарантированной стерильности составляет по меньшей мере 10^{-6} . Стерилизующая доза означает количество энергии, сообщенное композиции или композиции в упакованном виде. Обычно она называется абсорбированной дозой и выражается в греях (Гр), где 1 грей эквивалентен абсорбции 1 Дж/кг, и 1 килотрей (кГр) эквивалентен абсорбции 103 Дж/кг. Для некоторых вариантов осуществления, стерилизующая доза составляет по меньшей мере 10 килотрей. Для некоторых вариантов осуществления, стерилизующая доза составляет по меньшей мере 25 килотрей.

Композицию или композицию в упакованном виде можно облучать с использованием излучателя пучка электронов. Может использоваться горизонтальная развертка или вертикальная развертка или другая доступная конфигурация развертки. Помещенная в подходящий контейнер композиция или композиция в упакованном виде может быть проведена через пучок электронов, при этом пучок направлен вверх или вниз на композицию или на композицию в упакованном виде (горизонтальная развертка). В другом примере, помещенная в подходящий контейнер композиция или композиция в упакованном виде может быть проведена в держателе через пучок электронов, при этом пучок направлен горизонтально на композицию или на композицию в упакованном виде (вертикальная развертка). При любой из выбранных конфигураций, электронный пучок и композиция или композиция в упакованном виде ориентированы друг относительно друга таким образом, чтобы вся композиция была облучена. При желании, может осуществляться одно или более прохождений через пучок электронов.

Энергия в пучке электронов может составлять, например, по меньшей мере $1,602 \cdot 10^{-13}$ Дж по меньшей мере $8,011 \cdot 10^{-13}$ Дж или по меньшей мере $1,602 \cdot 10^{-12}$ Дж. Для некоторых вариантов осуществления используется электронный пучок в $1,602 \cdot 10^{-12}$ Дж.

Примеры

Крем, содержащий 1-(2-метилпропил)-1Н-имидазо[4,5-с]хинолин-4-амин, производится фирмой 3М (St. Paul, Minnesota) под товарным знаком ALDARA (имиквимод 5% крем). Крем ALDARA производится типичным нестерильным способом для кремов типа "масло в воде". Две фазы готовят отдельно, и масляную фазу добавляют к водной фазе под вакуумом. Эмульсию гомогенизируют и перемешивают пока температура не достигнет 350°C , и затем эмульсию охлаждают до 300°C при постоянном перемешивании. Использованный в настоящем исследовании крем ALDARA был произведен порцией в 100 кг и хранился при температуре ниже 250°C до заполнения пакетов. Крем был затем расфасован в 250 миллиграммовые (250 мг) пакеты для коммерческого использования в 3М Health Care Ltd., Loughborough, England и был переправлен в 3М Northridge, California. Пакеты (12,096) были затем переправлены в 3М St. Paul, Minnesota для тестирования. Образцы хранились при комнатной температуре в течение шести месяцев перед стерилизацией.

Электронно-лучевая облучательная стерилизационная система, использующая $1,602 \cdot 10^{-12}$ горизонтальный луч с системой роликового конвейера производства Titan Scan Technology (Denver, Colorado), применялась для облучения 4020 пакетов крема ALDARA. Пакеты облучали при прохождении через пучок электронов дважды, с актуальной дозой 25,7-27,8 килוגрей (кГр). Контрольные образцы и облученные пучком электронов образцы хранили при 250°C и 60% относительной влажности и проверяли на устойчивость через 3 месяца, 6 месяцев, 12 месяцев, 18 месяцев и 24 месяца. Устойчивость определяли по внешнему виду, pH, вязкости, содержанию примесей, содержанию 1-(2-метилпропил)-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-4-амин (имиквимода) и содержанию консервантов (то есть метилпарабена, пропилпарабена) в соответствии с описанными ниже способами тестирования. Результаты представлены в Таблицах от 1 до 5 ниже.

Способы Тестирования

Внешний вид

Внешний вид крема из трех пакетов инспектировали визуально на цвет с помощью цветовой диаграммы (#0 = белый, #1 = не полностью белый, #2 = слегка цвета буйволового кожи, #3 = цвета буйволового кожи, #4 = слегка желтый цвет). Крем инспектировали визуально на однородность.

pH

pH измеряли электродом Orion 616500, откалиброванным по буферам pH 4 и 7. Электрод вставляли непосредственно в образец крема и дожидались стабилизации. pH двух образцов регистрировали в каждый момент времени, и ниже приводятся средние результаты.

Вязкость

Вязкость крема, измеренную при $200^{\circ}\text{C} \pm 0,50^{\circ}\text{C}$, определяли с использованием Нааке RS100, RS150 или RS600 реометра проведением наклонного стрессового теста (интервал касательного напряжения от 0,1 до 125 Па, в течение 150 секунд) и вычисляли вязкость при определенном коэффициенте сдвига, равном $4,4 \text{ сек}^{-1}$. Три образца тестировали в каждый момент времени, и ниже приводятся средние результаты.

Содержание 1-(2-метилпропил)-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-4-амин, метилпарабена и пропилпарабена

Для определения содержания 1-(2-метилпропил)-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-4-амин и уровня консервантов (например, метилпарабена, пропилпарабена) в контрольном и облученном кремовых составах использовали обращенно-фазную ион-парную изократическую высокоэффективную жидкостную хроматографию (ВЭЖХ) с внешним стандартом.

Жидкостной хроматограф оборудован 258 нм детектором и октилсилановой (C8), 4,6 мм × 15 см колонкой, содержащей 5 мкм набивку. Хроматографическая колонка находится при комнатной температуре. Подвижная фаза представляет собой профильтрованную и дегазированную смесь 28% ацетонитрила и 72% водного раствора, содержащего 0,2% натрия октилсульфата и 1% триэтиламина, доведенную до pH 2,0 с помощью 85% фосфорной кислоты (H_3PO_4). Скорость потока составляет 2,0 мл в минуту.

Образец готовили, аккуратно взвешивая примерно 300 мг крема ALDARA в 100 мл мерной колбе и заполняя колбу до нужного объема смесью ацетонитрил:вода:соляная кислота (25:74:1). Колбу встряхивали под воздействием ультразвука в течение пяти минут для экстракции и растворения интересующего компонента.

Стандартный раствор готовили аккуратным взвешиванием эталонного образца 1-(2-метилпропил)-1Н-имидазо[4,5-с]хинолин-4-амин и консервантов в мерной колбе и разбавлением до нужного объема смесью ацетонитрил:вода:соляная кислота (25:74:1). Проводили серийные разбавления для достижения желаемой концентрации.

Проводили отдельные 20-микролитровые инъекции отфильтрованного образца и стандартного раствора. Концентрации анализируемых растворов вычисляли по относительным площадям пиков и выражали в мас.% (% масса/масса) по отношению к весу изначального образца.

Содержание примесей

Для определения содержания известных и неизвестных примесей в контрольном и облученном кремах использовали обращенно-фазную градиентную высокоэффективную жидкостную хроматографию (ВЭЖХ) с внешним стандартом. Жидкостной хроматограф оборудован 308 нм детектором и октилсилановой (C8), 4,6 мм × 15 см колонкой, содержащей 5 мкм набивку. Хроматографическая колонка находилась при комнатной температуре. Подвижная фаза представляет собой профильтрованную и дегазированную смесь ацетонитрила и водного аммоний-фосфатного буферного раствора, содержащего 0,51% фосфорной кислоты и доведенного до pH 2,5 с помощью концентрированного гидроксида аммония. Градиент подвижной фазы начинался с 10% ацетонитрила, с нулевым начальным временем удерживания, и затем линейно возрастал до 70% ацетонитрила после 15 минут, с нулевым конечным временем удерживания. Затем колонку снова возвращали к 10% ацетонитрила. Скорость потока составляла 2,0 мл в минуту.

Образец готовили, аккуратно взвешивая примерно 300 мг крема ALDARA в 100 мл мерной колбе и заполнения колбу до нужного объема смесью ацетонитрил:вода:соляная кислота (25:74:1). Колбу встряхивали под воздействием ультразвука для экстракции и растворения интересующего компонента.

Стандартный раствор готовили аккуратным взвешиванием эталонного образца каждой известной примеси в мерной колбе и разбавлением до нужного объема смесью ацетонитрил:вода:соляная кислота (25:74:1). Проводили серийные разбавления для достижения концентрации, эквивалентной концентрации 0,1% имиквимода в растворе образца. Проводили отдельные 200-микролитровые инъекции отфильтрованного образца и стандартного раствора. Концентрации примесей вычисляли по относительным площадям пиков и выражали в мас.% (% масса/масса) по отношению к весу 1-(2-метилпропил)-1Н-имидазо[4,5-с]хинолин-4-амин.

Таблица 1.

Внешний вид							
		Время (Месяцы)					
Обработка		Начальный	3	6	12	18	24
Контроль	Цветовая шкала	1	1	0	1	2	3
	Крем однородный	ДА	ДА	ДА	ДА	ДА	ДА
Электронный Пучок	Цветовая шкала	1	3	3	3	3	4
	Крем однородный	ДА	ДА	ДА	ДА	ДА	ДА

Таблица 2.

pH						
Обработка	Начальный	3М	6М	12М	18М	24М
Контроль	5,3	5,0	4,9	5,0	4,8	4,8
Электронный пучок	5,2	4,8	4,8	4,7	4,7	4,6

Таблица 3.

		Вязкость [мПа·с]				
Обработка	Начальный	3М	6М	12М	18М	24М
Контроль	11017	9474	8369	6765	5313	3889
Электронный пучок	10827	8589	9210	5335	3861	2571

Таблица 4.

		Суммарное содержание примесей выше или равное 0,01 мас. %				
Обработка	Начальный	3М	6М	12М	18М	24М
Контроль	0,02	0,19	0,02	0,01	0,01	0,01
Электронный пучок	0,06	0,21	0,09	0,09	0,10	0,16

Не наблюдалось значительных отличий между контрольными и облученными образцами в тестах на однородность, внешний вид и pH. Цвет облученного крема изменился через 3 месяца хранения и оставался постоянным на протяжении 18 месяцев хранения, прежде чем перейти в слегка желтый после 24 месяцев. Цвет контрольного крема изменился после 18 месяцев хранения.

Облучение не повлияло на начальную вязкость активного крема. Контрольный и облученный активные кремы имели сходную вязкость вплоть до шести месяцев. В моменты времени 12, 18 и 24 месяца вязкость облученного крема упала больше, чем у контроля, но все еще оставалась намного выше наименьшей спецификации для крема ALDARA, 2000 мПа·с.

Содержание имиквимода, метилпарабена и пропилпарабена в контрольном и облученном кремах измеряли по истечении 3, 6, 9, 12, 18 и 24 месяцев. Не наблюдалось заметных изменений уровней какого-либо из этих трех соединений с течением времени ни в контрольном, ни в облученном образце. Содержание имиквимода, метилпарабена и пропилпарабена в контрольном и облученном кремах после 24 месяцев хранения при 250°C и 60% относительной влажности показано в Таблице 5.

Таблица 5.

Содержание имиквимода, метилпарабена и пропилпарабена (% масса/масса) по истечении 24 месяцев			
Тест	Контроль	Облученный	Характеристика
Содержание имиквимода	5,09	5,01	4,50-5,50
Содержание метилпарабена	0,20	0,19	0,18-0,22
Содержание пропилпарабена	0,020	0,019	0,018-0,022

Полное раскрытие патентов, патентных документов и процитированных здесь публикаций включено в качестве ссылок в их полноте, как если бы каждый из них был включен индивидуально. В случае противоречия, настоящее описание, включая определения, является основополагающим. Различные модификации и изменения настоящего изобретения очевидны для квалифицированного сотрудника без нарушения границ и сущности настоящего изобретения. Иллюстративные варианты осуществления и примеры приведены только в качестве примеров и не предназначены для ограничения пределов настоящего изобретения. Границы настоящего изобретения ограничены только формулой изобретения, сформулированной далее.

Формула изобретения

1. Фармацевтическая композиция для местного применения, включающая лекарственное соединение модификатора иммунного ответа, которое устойчиво к стерилизации и пригодно для локального нанесения непосредственно на участки

тканей с нарушением кожного покрова, причем указанная композиция подвергнута стерилизации посредством облучения электронным пучком, а лекарственное соединение представляет собой 1-(2-метилпропил)-1Н-имидазо[4,5-с]хинолин-4-амин (имиквимод).

2. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что она содержит лекарственные примеси, каждая из которых в отдельности присутствует в количестве не более 0,3 мас.% от веса имиквимода, при этом общий вес лекарственных примесей составляет не более 1,0 мас.% от веса имиквимода.

3. Композиция по п.2, отличающаяся тем, что общий вес лекарственных примесей составляет не более 0,5 мас.% от веса имиквимода.

4. Композиция по п.3, отличающаяся тем, что общий вес лекарственных примесей составляет не более 0,3 мас.% от веса имиквимода.

5. Композиция по п.2, отличающаяся тем, что каждая в отдельности лекарственная примесь присутствует в количестве не более 0,1 мас.% от веса имиквимода.

6. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что общее количество имиквимода составляет от 0,1 до 9,0 мас.% по отношению к общему весу композиции.

7. Композиция по п.6, отличающаяся тем, что общее количество имиквимода составляет от 0,5 до 9,0 мас.% по отношению к общему весу композиции.

8. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что она дополнительно включает консервант.

9. Композиция по п.8, отличающаяся тем, что консервант выбран из группы, состоящей из метилпарабена, пропилпарабена, бензилового спирта и их смесей.

10. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что она представляет собой крем, включающий масляную фазу и водную фазу в смеси, при этом композиция содержит от примерно 4,5 до примерно 5,5 мас.% имиквимода, от примерно 20 до примерно 30 мас.% изостеариновой кислоты, от примерно 1,0 до примерно 2,1 мас.% бензилового спирта, от примерно 0,5 до примерно 2,5 мас.% цетилового спирта, от примерно 1,0 до примерно 3,5 мас.% стеарилового спирта, от примерно 2,0 до примерно 4,0 мас.% вазелина, от примерно 3,0 до примерно 4,0 мас.% полисорбата 60 и от примерно 0,4 до примерно 0,8 мас.% моностеарата сорбитана, а водная фаза содержит от примерно 1,0 до примерно 3,0 мас.% глицерина, от примерно 0,18 до примерно 0,22 мас.% метилпарабена, от примерно 0,018 до примерно 0,022 мас.% пропилпарабена, от примерно 0,0 до примерно 1,0 мас.% ксантановой смолы и от примерно 50 до примерно 55 мас.% очищенной воды.

11. Композиция по пп.1-10, отличающаяся тем, что она имеет вязкость от 2000 мПа·с до 35000 мПа·с.

12. Композиция по пп.1-10, отличающаяся тем, что она имеет стабильное значение pH.

13. Композиция по пп.1-10, отличающаяся тем, что она имеет значение pH от 4 до 5,5.

14. Композиция для местного применения в упакованном виде, включающая упаковочный материал и фармацевтическую композицию по любому из пп.1-13, заключенную в упаковочный материал, причем указанная композиция окончательно стерилизована в упакованном виде.

15. Композиция по п.14, отличающаяся тем, что упаковочный материал представляет собой многослойный ламинат.

16. Композиция по п.15, отличающаяся тем, что многослойный ламинат включает контактный слой, наружный слой и водонепроницаемый слой, расположенный между

контактным слоем и наружным слоем.

17. Композиция по п.16, отличающаяся тем, что водонепроницаемый слой включает металлическую фольгу.

5 18. Композиция по п.16 или 17, отличающаяся тем, что контактный слой включает акрилонитрил-метилакрилатный сополимер.

19. Композиция по п.14, отличающаяся тем, что упаковочный материал представлен в форме одноразового пакета.

10 20. Композиция по п.14, отличающаяся тем, что она представляет собой крем имиквимода в одноразовом пакете.

21. Композиция по п.14, отличающаяся тем, что упаковочный материал представляет собой трубу.

22. Композиция по п.21, отличающаяся тем, что указанная труба представляет собой одноразовую трубу.

15 23. Композиция по п.21, отличающаяся тем, что указанная труба представляет собой многоразовую трубу.

24. Композиция по любому из пп.21-23, отличающаяся тем, что указанная труба представляет собой алюминиевую трубу.

20 25. Композиция по п.24, отличающаяся тем, что алюминиевая труба имеет лакированный эпокси-фенольный вкладыш.

26. Композиция по любому из пп.21-23, отличающаяся тем, что указанная труба состоит из многослойного ламината, причем многослойный ламинат включает контактный слой, наружный слой и водонепроницаемый слой, расположенный между
25 контактным слоем и наружным слоем.

30

35

40

45

50