



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **93496** (13) **C2**
(51) **МПК** (2011.01)
A61K 31/4745 (2006.01)
A61L 2/08
A61P 37/02 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СТЕРИЛЬНИЙ СКЛАД МОДИФІКАТОРА ІМУННОЇ ВІДПОВІДІ ТА СПОСОБИ ОДЕРЖАННЯ ЗАЗНАЧЕНОГО СКЛАДУ

1

(21) а200708769
(22) 30.07.2007
(24) 25.02.2011
(31) 60/820,876
(32) 31.07.2006
(33) US
(46) 25.02.2011, Бюл.№ 4, 2011 р.
(72) ДЖЕЙМС Д. СТОСЗ, US/US, АЛЕКСІС С. СТЕЙТЕМ, US/US, МАЙХЕН Т. ТРУНГ, US/US
(73) МЕДА АБ, SE
(56) US 5238944 А, 24.08.1993
BERMAN B ET AL: "Novel dermatologic uses of the immune response modifier imiquimod 5% cream." SKIN THERAPY LETTER NOV 2002, vol. 7, no. 9, November 2002 (2002-11), pages 1-6, XP009091686 WO 2006/029223 A2, 16.03.2006
(57) 1. Фармацевтична композиція для місцевого застосування, що включає модифікуючу імунну відповідь лікарську сполуку, що стійка до стерилізації та придатна для локального нанесення безпосередньо на ділянки тканин, де шкірний покрив був порушений, яка відрізняється тим, що лікарська сполука являє собою 1-(2-метилпропіл)-1Н-імідазо[4,5-с]хіноліни-4-амін (іміквімод), та композиція стерилізована опроміненням електронним пучком.
2. Фармацевтична композиція за п. 1, у якій будь-яка індивідуальна лікарська домішка присутня в кількості не вище 0,3 відсотка від маси сполуки іміквімоду, і загальна маса лікарських домішок не перевищує 1 відсотка від маси сполуки іміквімоду.
3. Фармацевтична композиція за п. 2, у якій загальна маса лікарських домішок не перевищує 0,5 відсотка від маси сполуки іміквімоду.
4. Фармацевтична композиція за п. 3, у якій загальна маса лікарських домішок не перевищує 0,3 відсотка від маси сполуки іміквімоду.
5. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 2-4, у якій будь-яка індивідуальна лікарська домішка присутня в кількості не вище 0,1 відсотка від маси сполуки іміквімоду.
6. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-5, у якій загальна кількість іміквімоду становить від 0,1 до 9 відсотків за масою, відносно загальної маси композиції.

2

7. Фармацевтична композиція за п. 6, у якій загальна кількість іміквімоду сіановить від 0,5 до 9 відсотків за масою, відносно загальної маси композиції.
8. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-7, яка додатково включає консервант.
9. Фармацевтична композиція за п. 8, у якій консервант вибраний з групи, що складається з метилпарабену, пропілпарабену, бензилового спирту та їх сумішей.
10. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-9, яка являє собою крем, що включає масляну фазу та водну фазу в суміші, при цьому композиція містить приблизно від 4,5 до 5,5 відсотків іміквімоду, приблизно від 20 до 30 відсотків ізостеаринової кислоти, приблизно від 1,0 до 2,1 відсотків бензилового спирту, приблизно від 0,5 до 2,5 відсотків цетилового спирту, приблизно від 1 до 3,5 відсотків стеарилового спирту, приблизно від 2 до 4 відсотків вазеліну, приблизно від 3 до 4 відсотків полісорбату 60 і приблизно від 0,4 до 0,8 відсотка сорбітанмоностеарату, а водна фаза містить приблизно від 1 до 3 відсотків гліцерину, приблизно від 0,18 до 0,22 відсотка метилпарабену, приблизно від 0,018 до 0,022 відсотка пропілпарабену, приблизно від 0,0 до 1,0 відсотка ксантанової смоли та приблизно від 50 до 55 відсотків очищеної води; всі процентні вмісти виражені відносно загальної маси композиції.
11. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-10, у якій в'язкість становить щонайменше 2000 сантипаузів і не більше 35000 сантипаузів.
12. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-11, у якій рН є стабільним.
13. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-12, у якій рН становить не менш 4 і не більше 5,5.
14. Упакована композиція, що включає пакувальний матеріал і фармацевтичну композицію за будь-яким з пп. 1-13, поміщену в пакувальний матеріал, яка відрізняється тим, що упакована композиція була остаточно стерилізована.
15. Упакована композиція за п. 14, у якій пакувальний матеріал являє собою багат шаровий ламінат.

(13) **C2**
(11) **93496**
(19) **UA**

16. Упакована композиція за п. 15, у якій багатошаровий ламінат включає контактний шар, зовнішній шар і водонепроникний шар, розташований між контактним шаром і зовнішнім шаром.
17. Упакована композиція за п. 16, у якій водонепроникний шар включає металеву фольгу.
18. Упакована композиція за п. 16 або п. 17, у якій контактний шар включає акрилонітрил-метилакрилатний співполімер.
19. Упакована композиція за будь-яким з пп. 14-18, у якій пакувальний матеріал представлений у формі одноразового пакета.
20. Упакована композиція за будь-яким з пп. 14-17, яка являє собою крем іміквімоду в одноразовому пакеті.
21. Упакована композиція за п. 20, у якій пакувальний матеріал являє собою капсулу.
22. Упакована композиція за п. 21, у якій капсула одноразова.
23. Упакована композиція за п. 21, у якій капсула багаторазова.
24. Упакована композиція за будь-яким з пп. 21-23, у якій капсула являє собою алюмінієву капсулу.

25. Упакована композиція за п. 24, у якій алюмінієва капсула має лакований епоксифенольний вкладиш.

26. Упакована композиція за будь-яким з пп. 21-23, у якій капсула складається з багатошарового ламінату, причому багатошаровий ламінат включає контактний шар, зовнішній шар і водонепроникний шар, розташований між контактним шаром і зовнішнім шаром.

27. Спосіб стерилізації фармацевтичної композиції за будь-яким з пп. 1-13 або упакованої композиції за будь-яким з пп. 14-26, що включає стадію опромінення композиції пучком електронів стерилізуючої дози, достатньої для досягнення рівня гарантованої стерильності щонайменше 10^{-3} .

28. Спосіб за п. 27, у якому рівень гарантованої стерильності становить 10^{-6} .

29. Спосіб за п. 27 або п. 28, у якому стерилізуюча доза становить щонайменше 10 кГр.

30. Спосіб за п. 27 або п. 28, у якому стерилізуюча доза становить щонайменше 25 кГр.

Даний винахід відноситься до фармацевтичних композицій для місцевої доставки лікарських засобів, що модифікують імунну відповідь.

В останні роки докладали значних зусиль для відкриття нових ліків, які діють шляхом стимуляції деяких ключових властивостей імунної системи, а також шляхом пригнічення деяких інших властивостей (див., наприклад, U.S. Patent №6,039,969 і 6,200,592). Ці сполуки, які іноді називають модифікаторами імунної відповіді (IRM), які скоріше за все діють через основні механізми імунної системи, відомі як toll-подібні рецептори, індукуючи біосинтез деяких цитокінів, і можуть використовуватися для лікування широкого спектру захворювань і станів. Наприклад, деякі модулятори імунної відповіді можуть застосовуватися для лікування вірусних захворювань (наприклад, вірусу папіломи людини, гепатиту, герпесу), неоплазій (наприклад, базаліоми, плоско-клітинного раку, старечого кератозу) і TH2-опосередкованих захворювань (наприклад, астми, алергійних ринітів, атонічного дерматиту), а також можуть використовуватися як допоміжні лікарські компоненти у вакцинах. На відміну від багатьох загальноприйнятих антивірусних і протипухлинних сполук, первинний механізм дії модуляторів імунної відповіді не є прямим, а полягає в стимуляції імунної системи для розпізнавання та вживання відповідних заходів проти патогену.

Багато з IRM-сполук являють собою похідні імідазохінолінаміну (див., наприклад, U.S. Pat. №4,689,338), але відомо також кілька інших класів сполук (див., наприклад, U.S. Pat. №5,446,153; 6,194,425; і 6,110,929).

Фармацевтичні композиції, що містять IRM-сполуки, описані в U.S. Patent №5,238,944;

5,939,090 і 6,425,776; European Patent 0 394 026; і U.S. Patent Publication 2003/0199538.

IRM-сполука 1-(2-метилпропіл)-1H-імідазо[4,5-c]хінолін-4-амін, також відома як іміквімод, була запроваджена у виробництво в складі для місцевого застосування, ALDARA, для лікування старечого кератозу, базаліоми або аногенітальних бородавок, пов'язаних з вірусом папіломи людини.

IRM-сполука 2-метил-1-(2-метилпропіл)-1H-імідазо[4,5-c][1,5]нафтирідин-4-амін, також відома як сотиримод, була описана в EP 1 512 685 для лікування вірусних інфекцій і індукції біосинтезу цитокінів.

Резиквімод (4-аміно-s,s-диметил-2-етоксиметил-1H-імідазо[4,5-c]хінолін-1-етанол), як описано в EP 582 581, є ще одним членом імідазохінолінового сімейства модифікаторів імунної відповіді.

Однак, терапевтичним впливом при місцевому застосуванні IRM-сполук для лікування деяких станів у певних місцях або деяких тканин можуть перешкодити різні фактори, такі як, наприклад, хімічна деградація IRM-сполуки та/або інших інгредієнтів і фізична нестабільність композиції (наприклад, розшаровування компонентів, згущування, випадання в осад або агрегація активних часток, тощо).

Тому існує необхідність постійної розробки нових і/або поліпшених складів IRM.

Розкриття винаходу

Вважається, що IRM-сполуки, які використовуються місцево, мають цілий ряд галузей застосування (наприклад, заліковування діабетичних виразок на ногах і зменшення шрамів від травм або хірургічних втручань), коли композиція наноситься на відкриту або недавно ушкоджену шкіру. Однак, труднощі такого застосування полягають у

тому, що може знадобитися стерильна композиція, а процеси стерилізації можуть зруйнувати IRM-сполуки та/або композиції, що вміщують їх.

Зараз установлено, що фармацевтичні композиції для місцевого застосування, що включають лікарські сполуки, які модифікують імунну відповідь, можуть бути приготовлені таким чином, що стають стійкими до стерилізації та придатними для місцевого застосування.

В одному аспекті, даний винахід описує фармацевтичну композицію для місцевого застосування, що включає лікарську сполуку, що модифікує імунну відповідь, яка стійка до стерилізації та придатна для локального нанесення безпосередньо на ділянки тканин, де шкірний покрив був порушений; де лікарська сполука вибирається із групи, що складається з іміквімоду (1-(2-метилпропіл)-1H-імідазо[4,5-с]хінолін-4-амін), сотиримоду (2-метил-1-(2-метилпропіл)-1H-імідазо[4,5-с][1,5]нафтирідин-4-амін) і резиквімоду (4-аміно-5,8-диметил-2-етоксиметил-1H-імідазо[4,5-с]хінолін-1-етанол); і де композиція піддається стерилізації. Для деяких варіантів здійснення, стерилізація може здійснюватись за допомогою опромінення пучком електронів.

В іншому аспекті, даний винахід розкриває пристрій, що включає пакувальний матеріал і описану вище фармацевтичну композицію, укладену в пакувальний матеріал, де композиція в упакованому вигляді остаточно стерилізована.

В іншому аспекті, даний винахід описує спосіб стерилізації описаної вище фармацевтичної композиції або описаної вище композиції в упакованому виді, що включає стадію опромінення композиції пучком електронів у дозі, що стерилізує, достатній для досягнення рівня гарантованої стерильності щонайменше 10^{-3} .

Термін "вміщуючий" і його варіації не мають лімітуючого значення, якщо ці терміни згадуються в описі та формулі винаходу.

У даному контексті терміни "який-небудь", "певний", "щонайменше один" і "один або більше" використовуються взаємозамінно. Так, наприклад, комплекс, що включає "який-небудь" консервант може бути інтерпретований як комплекс, що включає "щонайменше один" консервант. Подібним чином, композиція, що включає "який-небудь" комплекс, може бути інтерпретована як композиція, що включає "щонайменше один" комплекс.

Також у даному тексті, перерахування числових інтервалів за крайніми точками включає всі числа обмежені цим інтервалом (наприклад "від 1 до 5" включає 1; 1,5; 2; 2,75; 3; 3,80; 4; 5; і так далі).

Суть даного винаходу, зазначена вище, не призначена для опису кожного його аспекту або розкриття всіх варіантів виконання його здійснення. Наступний нижче опис більш детально розкриває приклади здійснення даного винаходу. У деяких місцях за текстом опису пояснення викладаються за допомогою списків прикладів, причому приклади можуть використовуватися індивідуально або в різних комбінаціях. У кожному випадку наведений список є лише репрезентатив-

ною групою та не повинен інтерпретуватися як вичерпний список.

Здійснення винаходу

Стерилізовані композиції для місцевого застосування, що містять IRM, раніше не були описані. Однак, не очікувано виявлено, що крем, який містить IRM: іміквімод, сотиримод або резиквімод, може піддаватися стерилізації та при цьому він набагато більше стійкий до стерилізації, ніж багато з інших IRM-сполук.

Кращим способом стерилізації іміквімоду, сотиримоду або резиквімоду є стерилізація опроміненням, таким як пучок електронів, або e-beam опромінення. Це трохи дивно, оскільки добре відомо, що стерилізація лікарських продуктів опроміненням викликає розклад, і внаслідок цього факту FDA (Food and Drug Administration - Правління санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів) випустило вказівку, відповідно до якої всі опромінені лікарські продукти будуть трактуватися як нові лікарські продукти, що вимагають подачі заявок і схвалення NDA (21C.F.R. параграф 310.502). Однак, виявлено, що стерилізація за допомогою опромінення пучком електронів є кращим способом у випадку іміквімоду, сотиримоду або резиквімоду. Інші способи стерилізації, такі як опромінення гамма-променями, теж можуть використовуватися. Високотемпературна стерилізація менш бажана, внаслідок можливих труднощів через нестабільність складу.

В одному аспекті, даний винахід відноситься до фармацевтичної композиції для місцевого застосування, що включає лікарську сполуку, що модифікує імунну відповідь, яка стійка до стерилізації та придатна для локального нанесення безпосередньо на ділянки тканин, де шкірний покрив був порушений; де лікарська сполука вибирається із групи, що складається з іміквімоду (1-(2-метилпропіл)-1H-імідазо[4,5-с]хінолін-4-амін), сотиримоду (2-метил-1-(2-метилпропіл)-1H-імідазо[4,5-с][1,5]нафтирідин-4-амін) і резиквімоду (4-аміно-альфа,альфа-диметил-2-етоксиметил-1H-імідазо[4,5-с]хінолін-1-етанол); і де композиція стерилізована.

У даному контексті, стерилізована фармацевтична композиція має Рівень Гарантованої Стерильності (SAL) щонайменше 10^{-3} . Для деяких варіантів здійснення, SAL становить 10^{-3} . Для деяких варіантів здійснення, SAL становить 10^{-6} . Під терміном SAL розуміють імовірність нестерильності для довільно вибраної частки продукту після проведення затвердженого процесу стерилізації. Для SAL щонайменше 10^{-3} , імовірність нестерильності для довільно вибраної частки продукту становить щонайменше одна на тисячу, наприклад одна на тисячу, одна на десять тисяч, одна на сто тисяч, одна на мільйон, і так далі. Для SAL щонайменше 10^{-6} , імовірність нестерильності для довільно вибраної частки продукту становить щонайменше одна на мільйон, наприклад одна на мільйон, одна на десять мільйонів, і так далі. Відповідність Європейському Стандарту EN556, що встановлює значення SAL 10^{-6} , може бути додатковою перевагою. При цьому значенні SAL є всього один мікроорганізм, що вижив, на один мільйон одиниць продук-

ту, і продукт може маркуватися як стерильний. Методи перевірки SAL відомі. (Див. ISO11137 (Стерилізація Продуктів Охорони здоров'я - Вимоги Затвердження та Поточного Контролю - Стерилізація Опроміненням 1995 [Додаток B])).

Для деяких варіантів здійснення, фармацевтичні композиції стерилізують опроміненням пучком електронів. Стерилізація деяких матеріалів, включаючи певні продукти охорони здоров'я, опроміненням пучком електронів є відомим способом. (Обговорення стерилізації опроміненням, включаючи стерилізацію опроміненням пучком електронів дивися 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)).

Стерильна фармацевтична композиція особливо ефективна для локального нанесення безпосередньо на ділянки тканин, де шкірний покрив був порушений. Такі способи застосування ефективні, наприклад, для відновлення від, запобігання або зменшення шрамів, що утворюються внаслідок деяких станів шкіри (наприклад, прищі), інфекцій (наприклад, лейшманіозу) і травм (садна, проколи, порізи або хірургічні розрізи). Властивості, що забезпечують придатність для нанесення на такі ділянки тканин включають, наприклад, в'язкість, що спричиняє легкість нанесення, рН в інтервалі, що не викликає істотного подразнення, і відсутність мікроорганізмів, які можуть викликати інфекції.

У даному контексті, фармацевтичні композиції, що здатні піддаватися стерилізації, є "стійкими" до стерилізації в тому розумінні, що вони можуть зберігатися протягом тривалого періоду часу та не змінюють істотно свого хімічного складу або фізичних властивостей у результаті умов стерилізації та періоду зберігання. Це можна визначити визначенням змін у вмісті різних компонентів композиції до та після стерилізації та з часом. Наприклад, для композиції, що включає метилпарабен і/або пропілпарабен, вміст кожного із цих компонентів не повинен змінюватися більше ніж на 10 відсотків, щоб композиція була стабільною. Більш детально, наприклад, як описано в методах тестування в даному тексті, переважно, крем, що містить метилпарабен і пропілпарабен у пакеті з ламінату успішно проходить випробування, якщо вміст метилпарабену та пропілпарабену, відповідно, знаходиться в межах від 0,18мас.% до 0,22мас.% і від 0,018мас.% до 0,022мас.% включно, після тесту на стабільність. Альтернативно, стабільність можна вимірювати за утворенням домішок, особливо домішок-похідних лікарського засобу, із часом. У цьому контексті, для деяких варіантів здійснення, що включають кожний з вищевказаних варіантів здійснення, стійка композиція містить загальну кількість лікарських домішок, що не перевищує 1мас.% від маси іміквімоду, сотиримоду або резиквімоду. Для деяких варіантів здійснення із цього числа, загальна кількість лікарських домішок не перевищує 0,5мас.% від маси іміквімоду, сотиримоду або резиквімоду. Для деяких варіантів здійснення із цього числа, загальна кількість лікарських

домішок не перевищує 0,3мас.% від маси іміквімоду, сотиримоду або резиквімоду. Для деяких варіантів здійснення із цього числа, будь-яка індивідуальна лікарська домішка присутня в кількості, що не перевищує 0,1мас.% від маси іміквімоду, сотиримоду або резиквімоду.

Переважно, стерилізована фармацевтична композиція являє собою емульсію (особливо краща емульсія типу "масло у воді"), звичайно у формі крему, хоча інші форми, такі як мазі, лосьйони або гелі, можуть мати додаткові переваги при стерилізації та використовуватися для місцевого застосування. Як зазначено вище, стерилізовані фармацевтичні композиції містять іміквімод, сотиримод або резиквімод. Для деяких варіантів здійснення, що включають кожен з вищевказаних варіантів здійснення, композиції включають щонайменше одну жирну кислоту, таку як ізостеаринова кислота.

Для деяких варіантів здійснення, що включають кожен з вищевказаних варіантів здійснення стерилізованих фармацевтичних композицій, композиція додатково включає консервант. Для деяких варіантів здійснення із числа зазначених, консервант вибирається із групи, що складається з метилпарабену, пропілпарабену, бензилового спирту і їхніх сумішей. Такі компоненти продемонстрували стійкість після стерилізації фармацевтичної композиції та протягом періоду зберігання. Можуть також включатися інші необов'язкові добавки.

Іміквімод, сотиримод і резиквімод належать до класу сполук, відомому як модифікатори імунної відповіді (IRM), які є відомими антивірусними агентами, що індукують біосинтез інтерферону. Такі сполуки можуть використовуватися для лікування вірусних інфекцій, таких як інфекції простого герпесу типу I або типу II і генітальних бородавок, а також інших численних захворювань, таких як ревматоїдний артрит, бородавки, екзема, гепатит В, псоріаз, розсіяний склероз, первинна тромбоцитемія та рак, такий як базаліома та інші пухлинні захворювання. Такі сполуки також можуть застосовуватися для поліпшення характеристик шкіри, включаючи лікування або запобігання появи шрамів, що утворюються в результаті хірургічних розрізів, наприклад, як описано в U.S. Publication №2004/0130919 A1 і 2005/0165043 A1. Кількість присутнього в композиції за даним винаходом іміквімоду, сотиримоду або резиквімоду є ефективною для лікування, попередження повторення або підвищення імунітету до цільових хворобливих станів або для поліпшення характеристик шкіри.

Для деяких варіантів здійснення, що включають кожен з вищевказаних варіантів здійснення, загальна кількість іміквімоду становить щонайменше 0,1мас.%, в розрахунку на загальну масу композиції. Для деяких варіантів здійснення із цього числа, загальна кількість іміквімоду становить щонайменше 0,5мас.%, в розрахунку на загальну масу композиції. Для деяких варіантів здійснення із цього числа, загальна кількість іміквімоду становить щонайменше 1мас.%, в розрахунку на загальну масу композиції. Для деяких варіантів здійснення із цього числа, загальна кількість іміквімоду

становить щонайменше 4,5мас.%, в розрахунку на загальну масу композиції.

Для деяких варіантів здійснення, що включають кожен з вищевказаних варіантів здійснення, загальна кількість сотириходу або резиквіходу становить щонайменше 0,001мас.%, в розрахунку на загальну масу композиції. Для деяких варіантів здійснення із цього числа, загальна кількість сотириходу або резиквіходу становить щонайменше 0,1мас.%, в розрахунку на загальну масу композиції. Для деяких варіантів здійснення із цього числа, загальна кількість сотириходу або резиквіходу становить щонайменше 1мас.%, в розрахунку на загальну масу композиції. Для деяких варіантів здійснення із цього числа, загальна кількість сотириходу або резиквіходу становить щонайменше 4,5мас.%, в розрахунку на загальну масу композиції.

Для деяких варіантів здійснення, загальна кількість іміквіходу, сотириходу або резиквіходу становить не більше 9мас.%, в розрахунку на загальну масу композиції. Для деяких варіантів здійснення із цього числа, загальна кількість іміквіходу, сотириходу або резиквіходу становить не більше 5,5мас.%, в розрахунку на загальну масу композиції.

Крем переважно включає іміквіод у кількості щонайменше 0,1мас.%, переважно щонайменше 0,5мас.%, і більш переважно і щонайменше 4,5мас.%, в розрахунку на загальну масу крему. Крем переважно включає сотириход або резиквіод у кількості щонайменше 0,001мас.%, переважно щонайменше 0,1мас.%, і більш переважно щонайменше 4,5мас.%, в розрахунку на загальну масу крему. Крем переважно включає іміквіод, сотириход або резиквіод у кількості не більше 9мас.%, і більш переважно не більше 5,5мас.%, в розрахунку на загальну масу крему.

Мазь переважно включає іміквіод у кількості щонайменше 0,1мас.%, переважно щонайменше 0,5мас.%, і більш переважно щонайменше 4,5мас.%, в розрахунку на загальну масу мазі. Мазь переважно включає сотириход або резиквіод у кількості щонайменше 0,001мас.%, переважно щонайменше 0,1мас.%, і більш переважно щонайменше 4,5мас.%, в розрахунку на загальну масу мазі. Загальна маса іміквіоду, сотириходу або резиквіоду в мазі переважно становить не більше 9мас.%, і більш переважно не більше 5,5мас.%, в розрахунку на загальну масу крему.

Загальна кількість однієї або більше жирних кислот, що є присутніми у композиції, у загальному випадку повинна бути достатньою для розчинення іміквіоду, сотириходу або резиквіоду. Загальна кількість щонайменше однієї жирної кислоти в композиції може, наприклад, становити щонайменше 5мас.%, щонайменше 15мас.% або щонайменше 20мас.%, в розрахунку на загальну масу композиції. Для композицій, що мають 5мас.% іміквіоду, сотириходу або резиквіоду, загальна кількість жирної кислоти, переважно ізостеаринової кислоти, у композиції звичайно становить щонайменше 15мас.%, і більш переважно щонайменше 20мас.%, наприклад щонайменше 25мас.%, в розрахунку на загальну масу композиції. Загальна

кількість щонайменше однієї жирної кислоти в композиції становить не більше 45мас.% або не більше 30мас.%, в розрахунку на загальну масу композиції. Переважно, загальна кількість щонайменше однієї жирної кислоти в композиції становить близько 25мас.%, в розрахунку на загальну масу композиції.

Звичайно жирні кислоти, що використовуються в композиціях, описаних у даному винаході, включають ізостеаринову кислоту, олеїнову кислоту, міристинову кислоту, пальмітинову кислоту, пальмітолеїнову кислоту, гептадеканову кислоту, стеаринову кислоту, лінолеву кислоту, ліноленову кислоту або їх суміші. Кращі жирні кислоти включають ізостеаринову кислоту, олеїнову кислоту або їх суміші. Кращою жирною кислотою є ізостеаринова кислота.

Необов'язково, крем може містити пом'якшувачі, емульгатори та/або загущувачі. В описані в даному винаході креми можуть бути включені такі пом'якшувачі як довголанцюгові спирти, наприклад цетиловий спирт, стеариловий спирт, цетеариловий спирт; вуглеводні, такі як вазелін і легкі мінеральні масла; або ацетилований ланолін. Крем може містити щонайменше один із цих пом'якшувачів. Крем переважно включає загальну кількість разпом'ягшувача щонайменше 5мас.%, відносно загальної маси крему. Крем переважно включає загальну кількість пом'ягшувача не більше 30мас.%, і більш переважно не більше 10мас.%, відносно загальної маси крему.

Описані в даному винаході креми можуть включати емульгатори, такі як неіонні поверхнево-активні речовини, наприклад полісорбат 60 (доступний від ICI Americas), сорбітанмоностеарат, поліглицерил-4-олеат і поліоксетилен(4)лауриловий ефір. Крем може містити щонайменше один з емульгаторів. Крем переважно включає загальну кількість емульгатора щонайменше 2мас.%, відносно загальної маси крему. Крем переважно включає загальну кількість пом'ягшувача не більше 14мас.%, і більш переважно не більше 6мас.%, відносно загальної маси крему.

Можуть використовуватися фармацевтично прийнятні загущувачі, такі як ксантанова смола, VEEGUM K (виробництво R.T. Vanderbilt Company, Inc.) і довголанцюгові спирти (наприклад, цетиловий спирт, стеариловий спирт або цетеариловий спирт). Крем може містити щонайменше один із загущувачів. Крем переважно включає загальну кількість загущувача щонайменше 3мас.%, відносно загальної маси крему. Крем переважно включає загальну кількість пом'ягшувача не більше 12мас.%, відносно загальної маси крему.

Описані в даному винаході креми можуть додатково включати розчинники, такі як бензиловий спирт, молочна кислота, оцтова кислота, стеаринова кислота або соляна кислота. Якщо використовується щонайменше один з розчинників, їх загальна кількість переважно становить щонайменше 1мас.%, відносно загальної маси крему. Якщо використовується щонайменше один з розчинників, їх загальна кількість переважно становить не більше 12мас.%, відносно загальної маси крему.

Необов'язково, описані в даному винаході креми можуть містити зволожувач, такий як гліцерин, і додаткові розчинники.

Кваліфікованому фахівцю в даній галузі відомо, що один інгредієнт може забезпечувати в складі крему більше однієї функції, тобто цетиловий спирт може одночасно виступати як пом'ягшувач і як загущувач.

У цілому, крем складається з масляної фази та водної фази, змішаних разом з утворенням емульсії. Переважно, кількість присутньої в кремі за даним винаходом води становить щонайменше 45мас.%, відносно загальної маси крему. Переважно, кількість присутньої в кремі за даним винаходом води становить не більше 85мас.%, відносно загальної маси крему.

Масляна фаза крему за даним винаходом може бути приготовлена, наприклад, початковим змішуванням іміквімоду, сотириімоду або резиквімоду та щонайменше однією жирною кислотою (якщо крем містить бензиловий спирт, він теж може бути доданий у цей момент) і нагріванням при періодичному перемішуванні при температурі від 50±С до 85±С. Коли іміквімод, сотириімод або резиквімод повністю розчиняються, додають інгредієнти масляної фази, що залишилися, та продовжують нагрівання до повного розчинення. Водну фазу можна приготувати змішуванням всіх інших компонентів і нагріванням при перемішуванні до повного розчинення. Креми за даним винаходом в загальному випадку готують додаванням водної фази до масляної фази при температурі обох фаз від 65±С до 75±С. Отримана емульсія змішується в придатному міксері з одержанням бажаного крему.

Для деяких варіантів здійснення, що включають кожен з вищевказаних варіантів здійснення, фармацевтична композиція являє собою крем, що включає масляну фазу та водну фазу в суміші, при цьому композиція містить приблизно від 4,5 до 5,5мас.% іміквімоду, сотириімоду або резиквімоду, приблизно від 20 до 30мас.% ізостеаринової кислоти, приблизно від 1,0 до 2,1мас.% бензинового спирту, приблизно від 0,5 до 2,5мас.% цетилового спирту, приблизно від 1 до 3,5мас.% стеарилового спирту, приблизно від 2 до 4мас.% полісорбату 60, приблизно від 0,4 до 0,8мас.% сорбітанманостеарату, приблизно від 1 до 3мас.% гліцерину, приблизно від 0,18 до 0,22мас.% метилпарабену, приблизно від 0,018 до 0,022мас.% пропілпарабену, приблизно від 0,0 до 1,0мас.% ксантанової смоли та приблизно від 50 до 55мас.% очищеної води; всі вмісти в відсотках виражені відносно загальної маси композиції.

Для деяких варіантів здійснення, що включають кожен з вищевказаних варіантів здійснення, фармацевтична композиція являє собою крем, що включає масляну фазу та водну фазу в суміші, при цьому масляна фаза містить приблизно від 4,5 до 5,5мас.% іміквімоду, сотириімоду або резиквімоду, приблизно від 20 до 30мас.% ізостеаринової кислоти, приблизно від 1,0 до 2,1мас.% бензинового спирту, приблизно від 0,5 до 2,5мас.% цетилового спирту, приблизно від 1 до 3,5мас.% стеарилового спирту, приблизно від 2 до 4мас.% вазеліну, при-

лизно від 3 до 4мас.% полісорбату 60 і приблизно від 0,4 до 0,8мас.% сорбітанманостеарату, а водна фаза містить приблизно від 1 до 3мас.% гліцерину, приблизно від 0,18 до 0,22мас.% метилпарабену, приблизно від 0,018 до 0,022мас.% пропілпарабену, приблизно від 0,0 до 1,0мас.% ксантанової смоли та приблизно від 50 до 55мас.% очищеної води; всі вмісти у відсотках виражені відносно загальної маси композиції.

Як зазначено вище, фармацевтична композиція, що пройшла стерилізацію, повинна мати в'язкість для полегшення застосування, що має здатність легко наносити бажані кількості на ділянку тканини, не викликаючи подальших травм. Відповідно, для деяких варіантів здійснення, що включають кожен з вищевказаних варіантів здійснення фармацевтичних композицій, що зазнавали стерилізації, в'язкість становить щонайменше 2000мПа·с і не більше 35000мПа·с.

Композиції також повинні підтримувати рН у межах, що не викликають істотного подразнення, тому що занадто низький або занадто високий рН може викликати ушкодження тканин. Відповідно, для деяких варіантів здійснення, що включають кожен з вищевказаних варіантів здійснення фармацевтичних композицій, що зазнавали стерилізації, рН є стабільним. Так, рН утримується в певному інтервалі після стерилізації композиції та під час періоду зберігання. Для деяких варіантів здійснення, що включають кожен з вищевказаних варіантів здійснення, рН становить не менш 4 і не більше 5,5.

Мазь переважно містить мазеву основу на додаток до іміквімоду, сотириімоду або резиквімоду та щонайменше одну жирну кислоту. Може використовуватися фармацевтично прийнятна мазева основа, така як вазелін або поліетиленгліколь 400 (виробництво Union Carbide) у комбінації з поліетиленгліколем 3350 (виробництво Union Carbide). Кількість мазевої основи в мазі за даним винаходом переважно становить щонайменше 60мас.%, відносно загальної маси мазі. Кількість мазевої основи в мазі за даним винаходом переважно становить не більше 95мас.%, відносно загальної маси мазі.

В одному варіанті здійснення, мазева основа містить білий вазелін. Для деяких з варіантів здійснення, мазева основа також включає мінеральне масло і/або білий віск. Для деяких варіантів здійснення із цього числа, мазева основа також включає стеариловий спирт і/або цетиловий спирт.

В іншому варіанті здійснення, мазева основа містить мінеральне масло. Для деяких варіантів здійснення із цього числа, мазева основа також включає білий віск і/або віск цетилових ефірів. Для деяких варіантів здійснення із цього числа, мазева основа також включає воду.

В іншому варіанті здійснення, мазева основа містить білий вазелін і стеариловий спирт і/або цетиловий спирт. Для деяких варіантів здійснення із цього числа, мазева основа також включає воду. Для деяких варіантів здійснення із цього числа, мазева основа також включає пропіленгліколь.

В іншому варіанті здійснення, мазева основа містить щонайменше один полімер поліетиленглі-

колю. Для деяких варіантів здійснення із цього числа, полімери поліетиленгліколю являють собою поліетиленгліколь (середня $M_n=400$) і поліетиленгліколь (середня $M_n=3350$). Термін "середня M_n " відноситься до середньої молекулярної маси.

Необов'язково, мазь може також містити пом'якшувачі, емульгатори та/або загущувачі. Пом'якшувачі, емульгатори та/або загущувачі і їх кращі кількості описані вище для кремів і також у цілому застосовні для мазей за даним винаходом.

Мазь можна приготувати, наприклад, змішуванням іміквімоду, сотириімоду або резиквімоду із щонайменше однієї з жирних кислот та нагріванням при періодичному перемішуванні при температурі 65°C . Коли іміквімод, сотириімод або резиквімод повністю розчиняються, додають інгредієнти, що залишилися, і продовжують нагрівання при 65°C . Отримана суміш змішується в приватному міксері та одночасно остигає до кімнатної температури.

Для деяких варіантів здійснення, фармацевтична композиція являє собою мазь, що включає приблизно від 1 до 5,5мас.% іміквімоду, сотириімоду або резиквімоду, приблизно від 5 до 30мас.% ізостеаринової кислоти, приблизно від 8 до 13мас.% мінерального масла, приблизно від 44 до 66мас.% білого воску, приблизно від 2 до 4мас.% цетилового спирту, приблизно від 0,5 до 1мас.% ланоліну, такого як наприклад ацетильований ланолін, приблизно від 2 до 3мас.% полігліцерололеату (комерційно доступний від Akzo Nobel Surfactants під товарним знаком WITCONOL 14) і приблизно від 5 до 8мас.% стеарату алюмінію; всі вмісти у відсотках виражені відносно загальної маси композиції.

Для деяких варіантів здійснення, фармацевтична композиція являє собою мазь, що включає приблизно від 1 до 5,5мас.% іміквімоду, сотириімоду або резиквімоду, приблизно від 6 до 30мас.% ізостеаринової кислоти, приблизно від 38 до 56мас.% поліетиленгліколю (середня $M_n=400$), приблизно від 22 до 33мас.% поліетиленгліколю (середня $M_n=3350$) і приблизно від 3 до 5мас.% стеарилового спирту; всі вмісти у відсотках виражені відносно загальної маси композиції.

В іншому аспекті, даний винахід описує композицію в упакованому виді, що включає пакувальний матеріал і кожен з вищеописаних варіантів здійснення фармацевтичної композиції, укладеної в пакувальний матеріал, де композиція в упакованому виді остаточно стерилізована. У даному контексті, "остаточно стерилізована" означає, що композиція в упакованому виді була стерилізована після поміщення або запакування в пакувальний матеріал.

Для деяких варіантів здійснення, що включають кожен з вищевказаних варіантів здійснення композицій в упакованому виді, пакувальний матеріал являє собою багатошаровий ламінат. Такий багатошаровий ламінат містить два або більше шари, причому щонайменше один із шарів являє собою водонепроникний шар. Для деяких варіантів здійснення із цього числа, багатошаровий ламінат включає контактний шар, зовнішній шар і водонепроникний шар, що розташований між контактним

шаром і зовнішнім шаром. У композиції в упакованому виді, контактний шар знаходиться в контакті з фармацевтичною композицією. Щонайменше один із шарів може бути розташований між шарами для скріплення шарів між собою. Сполучні шари можуть являти собою адгезиви або пресовані полімерні матеріали. Наприклад, зовнішній шар і водонепроникний шар можуть бути скріплені між собою пресованим полімером (наприклад, поліетиленом).

Приклади матеріалів, які можуть бути включені в адгезиви придатні для використання в багатошаровому ламінаті, особливо для зв'язування контактного шару з водонепроникним шаром і/або зовнішнього шару з водонепроникним шаром включають (етиленакрілові кислоти) етиленетилакрилат (EEA), етиленметакрилат (ЕМА), етиленвінілацетат (EVA), етиленметилакрилову кислоту (ЕМАА) і уретан.

Прикладом матеріалу для придатного сполучного шару, особливо для скріплення зовнішнього шару з водонепроникним шаром, є пресований поліетилен низької щільності.

Товщина кожного шару та товщина всієї ламінатної конструкції в цілому важлива для одержання бажаних водонепроникних властивостей і механічної міцності. Кожний шар і весь ламінат у цілому повинні бути також досить тонкими, щоб їх можна було легко відірвати руками.

Зовнішній шар є досить товстим для забезпечення механічної міцності. Зовнішній шар переважно має товщину 5мкм. Зовнішній шар переважно має товщину не більше 50мкм або, у деяких варіантах здійснення, не більше 20мкм.

Зовнішній шар може включати органічний полімер, наприклад поліетилентерефталат (PTE), папір, целофан або інший прозорий захисний шар. У деяких варіантах, зовнішній шар включає PET товщиною приблизно 12мкм.

Для деяких варіантів здійснення, що включають кожне з вищевказаних варіантів здійснення композицій в упакованому виді, водонепроникний шар включає металеву фольгу. Підходящою є така фольга як алюмінієва або мідна. Для деяких варіантів здійснення, металева фольга має товщину як мінімум 5мкм. Для деяких варіантів здійснення, металева фольга має товщину не більше 50мкм. Для деяких варіантів здійснення, металева фольга має товщину приблизно 9мкм. Для деяких варіантів здійснення, водонепроникний шар металевої фольги являє собою шар, що включає алюмінієву фольгу, що має бажану товщину близько 9мкм.

Контактний шар переважно має товщину щонайменше 25мкм. Контактний шар переважно має товщину не більше 80мкм.

Приклади матеріалів для контактного шару включають акрилонітрил-метилакрилатний (АМА) співполімер, поліетилен (PE), PET або їх комбінації. В одному варіанті здійснення, контактний шар являє собою акрилонітрил-метилакрилатний співполімер. В одному варіанті здійснення, полімерний контактний шар має товщину приблизно 51мкм.

Прикладом підходящого ламінату є Product No. 60012-36 виробництва Ludow Coated Products (Constantine, MI), що включає PET зовнішній шар

12мм товщиною, зв'язуючий шар з прозорого поліетилену з низкою щільністю (номер 10), алюмінієвий шар товщиною 9мм, адгезив і шар BAREX акрилонітрил-метилакрилатного співполімеру.

Для деяких варіантів здійснення, що включають кожен з вищевказаних варіантів здійснення композицій в упакованому виді, пакувальний матеріал присутній у формі одноразового пакета. Одноразовий пакет являє собою маленький пакет, що вміщує достатню кількість фармацевтичної композиції для місцевого застосування, наприклад близько 250мг.

В одному варіанті здійснення, композиція в упакованому виді являє собою крем іміквімоду, сотириімоду або резиквімоду в одноразовому пакеті. Крем іміквімоду в одноразовому пакеті виробляється компанією 3M (St. Paul, Minnesota). Крем іміквімоду являє собою фармацевтичну композицію для місцевого застосування, що містить 1-(2-метилпропіл)-1Н-імідазо[4,5-с]хінолін-4-амін і ізостеаринову кислоту у вигляді емульсії "масло у воді".

Для деяких альтернативних варіантів здійснення композиції в упакованому виді, що включає пакувальний матеріал і будь-який з варіантів здійснення вищеописаних фармацевтичних композицій, пакувальним матеріалом є ампула. Для деяких з таких варіантів здійснення, ампула є одноразовою. Альтернативно, для деяких з таких варіантів здійснення, ампула є багаторазовою. Одноразова ампула має такий розмір, щоб умістити достатню кількість фармацевтичної композиції для однократного місцевого застосування, наприклад близько 250мг. Багаторазова ампула має такий розмір, щоб умістити достатню кількість фармацевтичної композиції для дворазового або багаторазового місцевого застосування.

Для деяких з вищеописаних варіантів здійснення, коли пакувальний матеріал являє собою ампулу, ампула являє собою алюмінієву ампулу. Для деяких з таких варіантів здійснення, алюмінієва ампула має лакований епоксифенольний вкладиш. Лакований епоксифенольний вкладиш розташовується усередині ампули та контактує з фармацевтичною композицією.

Альтернативно, для деяких з вищеописаних варіантів здійснення, коли пакувальний матеріал являє собою ампулу, ампула складається з багатошарового ламінату, при цьому багатошаровий ламінат включає контактний шар, зовнішній шар і водонепроникний шар, розташований між контактним шаром і зовнішнім шаром.

Багатошаровий ламінат може бути запаяний з утворенням пакування, такого як пакет або ампула, за певних умов, необхідних для якісного запаявання без пошкодження вмісту пакування. Такі умови можуть бути визначені кваліфікованим фахівцем в даній галузі техніки. Звичайна температура запаявання ламінату становить щонайменше 150°C, переважно щонайменше 200°C. Крайня температура запаявання не перевищує 350°C.

В іншому аспекті, даний винахід забезпечує спосіб стерилізації фармацевтичної композиції, включаючи кожен з вищеописаних варіантів здійснення фармацевтичної композиції, або композиції

в упакованому виді, включаючи кожен з вищеописаних варіантів здійснення фармацевтичної композиції в упакованому виді, включаючи стадію опромінення композиції або композиції в упакованому виді пучком електронів у стерелізуючій дозі, достатній для досягнення рівня гарантованої стерильності щонайменше 10^{-3} . Для деяких з таких варіантів здійснення, рівень гарантованої стерильності становить щонайменше 10^{-6} . Для деяких з таких варіантів здійснення, рівень гарантованої стерильності становить 10^{-6} . Стерилізуюча доза означає кількість енергії, наданої композиції або композиції в упакованому виді. Звичайно вона називається абсорбованою дозою та виражається в греях (Гр), де 1 грей еквівалентний абсорбції 1Дж/кг, і 1 кілогрей (кГр) еквівалентний абсорбції 10^3 Дж/кг. Для деяких варіантів здійснення, стерилізуюча доза становить щонайменше 10 кілогрей. Для деяких варіантів здійснення, стерилізуюча доза становить щонайменше 25 кілогрей.

Композицію або композицію в упакованому виді можна опромінювати з використанням випромінювача пучка електронів. Може використовуватися горизонтальне розгорнення або вертикальне розгорнення або інша доступна конфігурація розгорнення. Поміщена в підходящий контейнер композиція або композиція в упакованому виді може бути проведена через пучок електронів, при цьому пучок спрямований вгору або вниз на композицію або на композицію в упакованому виді (горизонтальне розгорнення). В іншому прикладі, поміщена в підходящий контейнер композиція або композиція в упакованому виді може бути проведена в утримувачі через пучок електронів, при цьому пучок спрямований горизонтально на композицію або на композицію в упакованому виді (вертикальне розгорнення). При будь-якій з вибраних конфігурацій, електронний пучок і композиція або композиція в упакованому виді орієнтовані одна щодо одної таким чином, щоб вся композиція була опромінена. За бажання, може здійснюватися одне або більше проходжень через пучок електронів.

Енергія в пучку електронів може становити, наприклад, щонайменше $1,602 \cdot 10^{-13}$ Дж щонайменше $8,011 \cdot 10^{-13}$ Дж або щонайменше $1,602 \cdot 10^{-12}$ Дж. Для деяких варіантів здійснення використовується електронний пучок в $1,602 \cdot 10^{-12}$ Дж.

Приклади

Крем, що містить 1-(2-метилпропіл)-1Н-імідазо[4,5-с]хінолін-4-амін, виробляється фірмою 3M (St. Paul, Minnesota) під товарним знаком ALDARA (іміквімод 5% крем). Крем ALDARA виробляється типовим нестерильним способом для кремів типу "масло у воді". Дві фази готують окремо, і масляну фазу додають до водної фази під вакуумом. Емульсію гомогенізують і перемішують поки температура не досягне 35°C, потім емульсію охолоджують до 30°C при постійному перемішуванні. Використаний у даному дослідженні крем ALDARA був зроблений порцією в 100кг і зберігався при температурі нижче 25°C до заповнення пакетів. Крем був потім розфасований в 250 міліграмові (250мг) пакети для комерційного використання в 3M Health Care Ltd., Loughborough, England і був переправлений в 3M Northridge,

California. Пакети (12,096) були потім переправлені в 3M St. Paul, Minnesota для тестування. Зразки зберігалися при кімнатній температурі протягом шести місяців перед стерилізацією.

Електронно-променева опромінювальна стерилізаційна система, що використовує $1,602 \cdot 10^{12}$ Дж горизонтальний промінь із системою роликового конвеєра виробництва Titan Scan Technology (Denver, Colorado), застосовувалася для опромінення 4020 пакетів крему ALDARA. Пакети опромінювали при проходженні через пучок електронів двічі, з актуальною дозою 25,7-27,8 кілогрей (кГр). Контрольні зразки та опромінені пучком електронів зразки зберігали при 25°C і 60% відносної вологості та перевіряли на стійкість через 3 місяці, 6 місяців, 12 місяців, 18 місяців і 24 місяці. Стійкість визначали за зовнішнім виглядом, рН, в'язкістю, вмістом домішок, вмістом 1-(2-метилпропіл)-1H-імідазо[4,5-с]хіноліни-4-аміну (іміквімоду) і вмістом консервантів (тобто метилпарабену, пропілпарабену) відповідно до описаних нижче способів тестування. Результати представлені в Таблицях від 1 до 5 нижче.

Способи Тестування:

Зовнішній вигляд

Зовнішній вигляд крему із трьох пакетів інспектували візуально на колір за і допомогою колірної діаграми (#0 = білий, #1 = не повністю білий, #2 = злегка кольору буйволової шкіри, #3 = кольору буйволової шкіри, #4 = злегка жовтий колір). Крем і інспектували візуально на однорідність.

рН

рН вимірювали електродом Orion 616500, відкаліброваним за буферами рН 4 і 7. Електрод вводили безпосередньо в зразок крему та чекали стабілізації. рН двох зразків реєстрували в кожний момент часу, нижче приводяться середні результати.

В'язкість

В'язкість крему, виміряну при $20^{\circ}\text{C} \pm 0,50^{\circ}\text{C}$, визначали з використанням Haake RS100, RS150 або RS600 реометра проведенням похилого стресового тесту (інтервал дотичного напруження від 0,1 до 125Па, протягом 150 секунд) і обчислювали в'язкість при певному коефіцієнті зсуву, рівному $4,4\text{сек}^{-1}$. Три зразки тестували в кожний момент часу, і нижче наводяться середні результати.

Вміст 1-(2-метилпропіл)-1H-імідазо[4,5-с]хіноліни-4-аміну, метилпарабену та пропілпарабену

Для визначення вмісту 1-(2-метилпропіл)-1H-імідазо[4,5-с]хіноліни-4-аміну та рівня консервантів (наприклад, метилпарабену, пропілпарабену) у контрольних і опромінених кремівих складах використовували зворотньо-фазову іон-парну ізократичну високоефективну рідинну хроматографію (ВЕРХ) із зовнішнім стандартом.

Рідинний хроматограф обладнаний 258нм детектором і октилсилановою (С8), 4,6мм×15см колонкою, що містить 5мкм набивання. Хроматографічна колонка перебуває при кімнатній температурі. Рухома фаза являє собою профільтовану та дегазовану суміш 28% ацетонітрилу та 72% водяного розчину, що містить 0,2% натрію

октилсульфату та 1% триетиламіну, доведена до рН 2,0 за допомогою 85% фосфорної кислоти (H_3PO_4).

Швидкість потоку становить 2,0мл на хвилину.

Зразок готували акуратно зважуючи приблизно 300мг крему ALDARA в 100мл мірній колбі та заповнюючи колбу до потрібного об'єму сумішшю ацетонітрил:вода:соляна кислота (25:74:1). Колбу струшували під впливом ультразвуку протягом п'яти хвилин для екстракції та розчинення необхідного компоненту.

Стандартний розчин готували акуратним зважуванням еталонного зразка 1-(2-метилпропіл)-1H-імідазо[4,5-с]хіноліни-4-аміну та консервантів у мірній колбі та розведенням до потрібного об'єму сумішшю ацетонітрил:вода:соляна кислота (25:74:1). Проводили серійні розведення для досягнення бажаної концентрації. Проводили окремі 20 мікролітрові ін'єкції відфільтрованого зразка та стандартного розчину. Концентрації аналізованих розчинів обчислювали за відносними площами піків і виражали в мас.% (% маса/маса) відносно маси початкового зразка.

Вміст домішок

Для визначення вмісту відомих і невідомих домішок у контрольному та опроміненому кремах використовували зворотньо-фазову градієнтну високоефективну рідинну хроматографію (ВЕРХ) із зовнішнім стандартом. Рідинний хроматограф обладнаний 308нм детектором і октилсилановою (С8), 4,6мм×15см колонкою, що містить 5мкм набивання. Хроматографічна колонка перебувала при кімнатній температурі. Рухома фаза являє собою профільтовану та дегазовану суміш ацетонітрилу та водного амоній-фосфатного буферного розчину, що містить 0,51% фосфорної кислоти та доведеного до рН 2,5 за допомогою концентрованого гідроксиду амонію. Градієнт рухомої фази починався з 10% ацетонітрилу, з нульовим початковим часом утримання, і потім лінійно зростав до 70% ацетонітрилу після 15 хвилин, з нульовим кінцевим часом утримання. Потім колонку знову повертали до 10% ацетонітрилу. Швидкість потоку становила 2,0мл на хвилину.

Зразок готували акуратно зважуючи приблизно 300мг крему ALDARA в 100мл мірній колбі та заповнюючи колбу до потрібного об'єму сумішшю ацетонітрил:вода:соляна кислота (25:74:1). Колбу струшували під впливом ультразвуку для екстракції та розчинення необхідного компоненту.

Стандартний розчин готували акуратним зважуванням еталонного зразка кожної відомої домішки в мірній колбі та розведенням до потрібного об'єму сумішшю ацетонітрил:вода:соляна кислота (25:74:1). Проводили серійні розведення для досягнення концентрації, еквівалентної концентрації 0,1% іміквімоду в розчині зразку. Проводили окремі 200 мікролітрові ін'єкції відфільтрованого зразка та стандартного розчину. Концентрації домішок обчислювали за відносними площами піків і виражали в мас.% (% маса/маса) відносно маси 1-(2-метилпропіл)-1H-імідазо [4,і5-с]хіноліни-4-аміну.

Таблиця 1

Зовнішній вигляд

Обробка		Час (Місяці)					
		Початковий					
Контроль	Колірна шкала	1	1	0	1	2	3
	Крем однорідний	Так	так	Так	так	Так	Так
Електронний пучок	Колірна шкала	1	3	3	3	3	4
	Крем однорідний	Так	так	Так	так	так	Так

Таблиця 2

pH

Обробка	Початковий	3М	6М	12М	18М	24М
Контроль	5.3	5.0	4.9	5.0	4.8	4.8
Електронний пучок	5.2	4.8	4.8	4.7	4.7	4.6

Таблиця 3

В'язкість [мПа·с]

Обробка	Початковий	3М	6М	12М	18М	24М
Контроль	11017	9474	8369	6765	5313	3889
Електронний пучок	10827	8589	9210	5335	3861	2571

Таблиця 4

Сумарний вміст домішок вище або рівний 0,01мас. %

Обробка	Початковий	3М	6М	12М	18М	24М
Контроль	0.02	0.19	0.02	0.01	0.01	0.01
Електронний пучок	0.06	0.21	0.09	0.09	0.10	0.16

Не спостерігалось значних відмінностей між контрольними та опроміненими зразками в тестах на однорідність, зовнішній вигляд і pH. Колір опроміненого крему змінився через 3 місяці зберігання та залишався постійним протягом 18 місяців зберігання, перш ніж перейти в злегка жовтий після 24 місяців. Колір контрольного крему змінився після 18 місяців зберігання.

Опромінення не вплинуло на початкову в'язкість активного крему. Контрольні та опромінені активні креми мали подібну в'язкість аж до шести місяців. У моменти часу 12, 18 і 24 місяця в'язкість опроміненого крему впала більше, ніж у контролю,

але усе ще залишалася набагато вище найменшої специфікації для крему ALDARA, 2000мПас.

Вміст іміквімоду, метилпарабену та пропілпарабену в контрольному та опроміненому кремах вимірювали після закінчення 3, 6, 9, 12, 18 і 24 місяців. Не спостерігалось помітних змін рівнів якої-небудь із цих трьох сполук з часом ні в контрольному, ні в опроміненому зразку. Вміст іміквімоду, метилпарабену та пропілпарабену в контрольному та опроміненому кремах після 24 місяців зберігання при 25°C та 60% відносній вологості показано в Таблиці 5.

Таблиця 5

Вміст іміквімоду, метилпарабену та пропілпарабену (% маса/маса) після спливу 24 місяців

Тест	Контроль	Опромінений	Характеристика
Вміст іміквімоду	5.09	5.01	4.50-5.50
Вміст метилпарабену	0.20	0.19	0.18-0.22
Вміст пропілпарабену	0.020	0.019	0.018-0.022

Повний опис патентів, патентних документів і процитованих тут публікацій включено як посилання в їх повноті, як якщо кожний з них був вклю-

чений індивідуально. У випадку протиріччя, даний опис, включаючи визначення, є основним.

Різні модифікації та зміни даного винаходу очевидні для кваліфікованого фахівця без пору-

шення обсягу і суті даного винаходу. Ілюстративні варіанти здійснення та приклади наведені тільки як приклади та не призначені для обмеження об-

сягу даного винаходу. Границі даного винаходу обмежені тільки формулою винаходу, сформульованою далі.