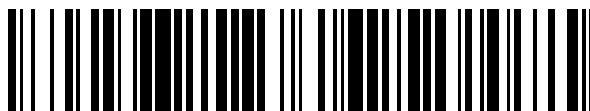


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 375 744**

51 Int. Cl.:
A61K 31/4375 (2006.01)
A61K 31/4745 (2006.01)
A61L 2/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07014182 .5**
96 Fecha de presentación: **19.07.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **1891953**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **27.02.2008**

54 Título: **FORMULACIONES ESTÉRILES QUE MODIFICAN LA RESPUESTA INMUNE Y MÉTODOS.**

30 Prioridad:
31.07.2006 US 820876 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
05.03.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
05.03.2012

73 Titular/es:
MEDA AB
PIPERS VÄG 2 A/BOX 906
17009 SOLNA, SE

72 Inventor/es:
Stoesz, James D.;
Statham, Alexis S. y
Truong, Myhanh T.

74 Agente: **de Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 375 744 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Formulaciones estériles que modifican la respuesta inmune y métodos.

Ámbito de la invención

5 La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas para administración tópica de medicamentos que modifican la respuesta inmune.

Antecedentes

10 En años recientes ha habido un esfuerzo importante para descubrir nuevos compuestos medicamentos que actúen estimulando ciertos aspectos clave del sistema inmune, así como suprimiendo ciertos otros aspectos (véanse, e. g., las patentes de Estados Unidos números 6.039.969 y 6.200.592). Estos compuestos, referidos a veces como modificadores de la respuesta inmune (MRI), parecen actuar a través de mecanismos del sistema inmune básico conocidos como receptores de tipo Toll para inducir la biosíntesis de citocina seleccionada y se pueden usar para tratar una amplia variedad de enfermedades y estados de salud. Por ejemplo, ciertos MRI pueden ser útiles para tratar enfermedades virales (e. g., virus del papiloma humano, hepatitis, herpes), neoplasias (e. g., carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, queratosis actínica) y enfermedades mediadas por TH₂ (e. g., asma, rinitis alérgica, dermatitis atópica), y también son útiles como coadyuvantes de vacunas. A diferencia de muchos compuestos antivirales o antitumorales convencionales, el principal mecanismo de acción de los MRI es indirecto, estimulando el sistema inmune para reconocer y tomar la acción apropiada frente a un patógeno.

15 Muchos de los compuestos MRI son derivados de amina de imidazoquinolina (véase, e. g., la patente de Estados Unidos nº 4.689.338), pero también se conoce ahora un número de otras clases de compuestos (véanse, e. g., las patentes de Estados Unidos números 5.446.153; 6.194.425 y 6.110.929).

20 Composiciones farmacéuticas que contienen compuestos MRI están descritas en las patentes de Estados Unidos números 5.238.944; 5.939.090 y 6.425.776; la patente europea 0 394 026; y la publicación de patente de Estados Unidos 2003/0199538. El compuesto MRI 1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina, también conocido como imiquimod, ha sido comercializado en una formulación tópica, ALDARA, para el tratamiento de queratosis actínica, carcinoma de células basales o verrugas anogenitales asociadas con el virus del papiloma humano.

25 El compuesto MRI 2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo(4,5-*c*)[1,5]naftiridin-4-amina, también conocido como sotirimod, ha sido descrito en el documento EP 1 512 685 para el tratamiento de infecciones virales y la inducción de la biosíntesis de citocina.

30 El resiquimod (4-amino- α,α -dimetil-2-etoximetil-1*H*-imidazo[4,3-*c*]quinolina-1-etanol), como se describe en el documento EP 582 581, es otro miembro de la familia de la imidazoquinolina de modificadores de la respuesta inmune.

35 No obstante, la aportación de beneficio terapéutico por la aplicación tópica de un compuesto MRI para el tratamiento de un estado de salud particular en un lugar particular o de un tejido particular puede estar impedida por varios factores tales como, por ejemplo, degradación química del compuesto MRI y/u otros ingredientes y la inestabilidad física de la composición (e. g., separación de componentes, espesamiento, precipitación o aglomeración del ingrediente activo, y los similares).

Por lo tanto, hay una necesidad continua de nuevas y/o mejoradas formulaciones de MRI.

Sumario

40 Se cree que los compuestos MRI administrados tópicamente tienen varios usos beneficiosos (tales como, e. g., curar úlceras del pie diabético y reducir cicatrices de traumas o cirugía) donde la composición se aplica a piel expuesta o recientemente rota. No obstante, una dificultad para hacer esto es que para tales usos puede ser necesario que la composición sea estéril, y los procedimientos de esterilización pueden degradar muchos compuestos MRI y/o las composiciones que los contengan.

45 Se ha encontrado ahora que se puede hacer una composición farmacéutica tópica que comprende un compuesto medicamento modificador de la respuesta inmune que sea estable a la esterilización y apropiada para aplicación tópica.

50 En un aspecto, la presente invención crea una composición farmacéutica tópica que comprende un compuesto medicamento modificador de la respuesta inmune que sea estable a la esterilización y apropiada para aplicación tópica directamente a los sitios del tejido donde la dermis ha sido rota; en la que el compuesto medicamento es imiquimod (1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina) y en la que la composición ha sido esterilizada usando radiación de haz de electrones.

En otro aspecto, la presente invención crea una composición envasada que incluye un material de envase y la anterior composición farmacéutica encerrada dentro del material de envase en la que la composición envasada ha sido finalmente esterilizada.

- 5 En otro aspecto, la presente invención crea un método de esterilizar la anterior composición farmacéutica o la anterior composición envasada, que comprende la etapa de irradiar la composición con radiación de haz de electrones a una dosis esterilizadora suficiente para conseguir un nivel de aseguramiento de la esterilidad de al menos 10^{-3} .

El término “comprende” y sus variaciones no tienen un significado limitante donde estos términos aparezcan en la descripción y las reivindicaciones.

- 10 Como se usan en esta invención, “un, uno, una”, “el, la”, “al menos un, uno, una” y “uno, una o más” se usan de forma intercambiable. Así, por ejemplo, un complejo que comprenda “un” conservante se puede interpretar que significa que el complejo incluye “uno o más” conservantes. Similarmente, una composición que comprenda “un” complejo se puede interpretar que significa que la composición incluye “uno o más” complejos.

- 15 También en esta invención, las enumeraciones de intervalos numéricos por los extremos incluyen todos los números subsumidos dentro de ese intervalo (e. g., 1 a 5 incluye 1, 1,5, 2, 2,75, 3, 3,80, 4, 5, etc.).

- 20 El anterior sumario de la presente invención no está destinado a describir cada realización descrita o cada implementación de la presente invención. La descripción que sigue ejemplifica más particularmente realizaciones ilustrativas. En diversos lugares por toda la solicitud, se proporciona orientación a través de listas de ejemplos, los cuales ejemplos se pueden usar individualmente y en diversas combinaciones. En cada caso, la lista enumerada sirve sólo como un grupo representativo y no debería ser interpretada como una lista exclusiva.

Descripción detallada de las realizaciones ilustrativas de la invención

Composiciones tópicas esterilizadas que contienen MRI no han sido presentadas previamente. La crema que contiene el MRI imiquimod, no obstante, se ha encontrado sorprendentemente que es esterilizable y mucho más estable a la esterilización que muchos otros compuestos MRI.

- 25 El método de esterilizar composiciones de imiquimod es usando una radiación de haz de electrones o haz-e. Esto es sorprendente en parte porque la esterilización por irradiación de productos medicamentos es muy conocido que produce degradación y ha impulsado a la FDA a promulgar una decisión de que todos los productos medicamentos irradiados serán tratados como nuevos productos medicamentos, requiriendo el sometimiento y aprobación de un NDA (21 C.F.R. § 310.502). No obstante, se ha encontrado que la esterilización por radiación usando un haz de electrones es un método preferido en el caso de formulaciones de imiquimod.
- 30

En un aspecto, la presente invención se dirige a una composición farmacéutica tópica que comprende un compuesto medicamento modificador de la respuesta inmune que es estable a la esterilización y apropiado para aplicación tópica directamente a sitios del tejido donde la dermis ha sido rota; en la que el compuesto medicamento es imiquimod y en la que la composición ha sido esterilizada por exposición a radiación de haz de electrones.

- 35 Como se usa en esta invención, una composición farmacéutica que ha sido esterilizada tiene un Nivel de Aseguramiento de la Esterilidad (SAL, por sus siglas en inglés) de al menos 10^{-3} . Para ciertas realizaciones, el SAL es 10^{-3} . Para ciertas realizaciones, el SAL es al menos 10^{-6} . Para ciertas realizaciones, el SAL es 10^{-6} . El SAL es la probabilidad de que cualquier unidad de producto dado sea no estéril después de la exposición al procedimiento de esterilización validado. Para un SAL de al menos 10^{-3} , la probabilidad de que cualquier unidad de producto dado sea no estéril es una en al menos mil, por ejemplo, una en mil, una en diez mil, una en cien mil, una en un millón, y así sucesivamente. Para un SAL de al menos 10^{-6} , la probabilidad de que cualquier unidad de producto dado sea no estéril es una en al menos un millón, por ejemplo, una en un millón, una en diez millones, y así sucesivamente. De conformidad con la norma europea EN556, que define el SAL como 10^{-6} , puede ser ventajosa. A este SAL, hay un microorganismo superviviente por un millón de unidades de producto, y el producto se puede etiquetar como estéril.
- 45 Se conocen métodos de verificar el SAL. (Véase la norma ISO11137 (Sterilization of Healthcare Products – Requirements for Validation and Routine Control – Radiation Sterilization 1995 [Anexo B])).

- La composición farmacéutica ha sido esterilizada por exposición a radiación de haz de electrones. La esterilización de ciertos materiales, incluyendo ciertos productos de atención sanitaria, por exposición a radiación de haz de electrones, es un procedimiento conocido. (Para una discusión de esterilización por radiación, incluyendo la esterilización por exposición a radiación de haz de electrones, véase el capítulo 37 “Sterilization and Preservation by Radiation Sterilization” en Disinfection, Sterilization and Preservation, 5ª edición, Seymour S. Block, páginas 729-746, Lippincott, Williams and Wilkins, Filadelfia, PA (2001)).
- 50

- La composición farmacéutica estéril es particularmente apropiada para aplicación tópica directamente a sitios del tejido donde la dermis haya sido rota. Tales aplicaciones son útiles, por ejemplo, para invertir, prevenir o reducir la cicatrización que puede resultar de ciertos estados de la piel (e. g., acné), infecciones (e. g., leishmaniasis) y
- 55

lesiones (abrasiones, pinchazos, laceraciones o heridas quirúrgicas). La idoneidad para la aplicación a tales sitios del tejido incluye, por ejemplo, una viscosidad que permita la facilidad de aplicación, un pH en un intervalo que sea suficientemente no irritante, y la ausencia de microorganismos que puedan producir infecciones.

5 Como se usa en esta invención, una composición farmacéutica que es esterilizable es "estable" a la esterilización porque puede ser almacenada durante un extenso periodo de tiempo y no cambia significativamente en el contenido químico o las propiedades físicas como resultado de las condiciones de esterilización y el periodo de almacenamiento. Esto se puede medir evaluando los cambios en el contenido de diversos componentes de la composición antes y después de la esterilización y con el tiempo. Por ejemplo, para composiciones que contengan metilparabeno y/o propilparabeno, el contenido de cada uno de estos componentes no cambia en más del 10 por 10 ciento para que una composición sea estable. Más específicamente, por ejemplo, como se describe en los Métodos de ensayo en esta invención, preferiblemente, una crema que contenga metilparabeno y propilparabeno en una bolsita estratificada pasa el ensayo si el contenido de metilparabeno y propilparabeno está dentro de los intervalos, inclusive, de 0,18 por ciento hasta 0,22 por ciento y 0,018 por ciento y 0,022 por ciento en peso, respectivamente, después del ensayo de estabilidad. Por otra parte, la estabilidad se puede medir evaluando la formación de 15 impurezas, particularmente impurezas relacionadas con el medicamento, con el tiempo. En este contexto, para ciertas realizaciones, incluyendo una cualquiera de las realizaciones anteriores, una composición estable contiene un peso total de las impurezas del medicamento que no es mayor que 1 por ciento del peso de imiquimod. Para ciertas de estas realizaciones, cualquier impureza del medicamento única está presente en una cantidad no mayor que 0,3 por ciento del peso de imiquimod. Para ciertas de estas realizaciones, el peso total de las impurezas del medicamento es no mayor que 0,5 por ciento del peso de imiquimod. Para ciertas de estas realizaciones, el peso total de las impurezas del medicamento es no mayor que 0,3 por ciento del peso de imiquimod. Para ciertas de estas realizaciones, cualquier impureza del medicamento única está presente en una cantidad no mayor que 0,1 por ciento del peso de imiquimod.

25 Preferiblemente, la composición farmacéutica que ha sido esterilizada es una emulsión (más preferiblemente, una emulsión de aceite-en-agua) que está típicamente en forma de una crema, aunque otras formas, tales como pomadas, lociones o geles, se pueden esterilizar ventajosamente y usar para aplicaciones tópicas. Como se declara anteriormente, la composición farmacéutica esterilizada contiene imiquimod. Para ciertas realizaciones, incluyendo una cualquiera de las realizaciones anteriores, la composición incluye uno o más ácidos grasos, tales como ácido isoesteárico.

30 Para ciertas realizaciones, incluyendo una cualquiera de las realizaciones anteriores de la composición farmacéutica que ha sido esterilizada, la composición comprende además un conservante. Para ciertas de estas realizaciones, el conservante se selecciona del grupo que consiste en metilparabeno, propilparabeno, alcohol bencílico, y sus mezclas. Tales componentes se encuentra que son estables después de que la composición farmacéutica sea esterilizada y durante un periodo de almacenamiento. También se pueden incluir otros aditivos opcionales.

35 Imiquimod, sotirimod y resiquimod están en una clase de compuestos conocidos como modificadores de la respuesta inmune (MRI), que son agentes antivirales conocidos que pueden inducir la biosíntesis del interferón. Tales compuestos se pueden usar para tratar infecciones virales, tales como infecciones por herpes simple de tipo I o de tipo II y verrugas genitales, así como otras numerosas enfermedades, tales como artritis reumatoide, verrugas, eccema, hepatitis B, soriasis, esclerosis múltiple, trombocitemia esencial y cáncer, tal como carcinoma de células basales y otras enfermedades neoplásicas. Tales compuestos también se pueden usar para mejorar la calidad de la piel, incluyendo tratar o prevenir la cicatrización resultante de una herida quirúrgica, por ejemplo, como se describe en las publicaciones de Estados Unidos números 200410180919 A1 y 2005/0165043 A1. La cantidad de imiquimod presente en una composición de la invención será una cantidad eficaz para tratar, prevenir la recurrencia de, o 40 fomentar la inmunidad al estado de la enfermedad objetivo, o para mejorar la calidad de la piel.

45 Para ciertas realizaciones, incluyendo una cualquiera de las realizaciones anteriores, la cantidad total de imiquimod es al menos 0,1 por ciento en peso, basado en el peso total de la composición. Para ciertas de estas realizaciones, la cantidad total de imiquimod es al menos 0,5 por ciento en peso, basado en el peso total de la composición. Para ciertas de estas realizaciones, la cantidad total de imiquimod es al menos 1 por ciento en peso, basado en el peso total de la composición. Para ciertas de estas realizaciones, la cantidad total de imiquimod es al menos 4,5 por 50 ciento en peso, basado en el peso total de la composición.

Para ciertas realizaciones, la cantidad total de imiquimod es no mayor que 9 por ciento en peso, basado en el peso total de la composición. Para ciertas de estas realizaciones, la cantidad total de imiquimod es no mayor que 5,5 por ciento en peso, basado en el peso total de la composición.

55 Una crema incluye preferiblemente imiquimod en una cantidad de al menos 0,1 por ciento, preferiblemente al menos 0,5 por ciento y más preferiblemente al menos 4,5 por ciento, basado en el peso total de la crema. Una crema incluye preferiblemente imiquimod en una cantidad no mayor que 9 por ciento, y más preferiblemente no mayor que 5,5 por ciento, basado en el peso total de la crema.

Una pomada incluye preferiblemente imiquimod en una cantidad de al menos 0,1 por ciento, preferiblemente al menos 0,5 por ciento y más preferiblemente al menos 4,5 por ciento, basado en el peso total de la pomada. La

cantidad total de imiquimod en una pomada es preferiblemente no mayor que 9 por ciento, y más preferiblemente no mayor que 5,5 por ciento, basado en el peso total de la pomada.

5 La cantidad total de uno o más ácidos grasos presentes en una composición estará generalmente en una cantidad suficiente para solubilizar el imiquimod. La cantidad total de uno o más ácidos grasos presentes en una composición puede ser, por ejemplo, al menos 5 por ciento en peso, al menos 15 por ciento en peso o al menos 20 por ciento en peso, basado en el peso total de la composición. Para composiciones que tengan 5% de imiquimod, la cantidad total de ácido graso, preferiblemente ácido isoesteárico, en la composición será generalmente al menos 15% en peso, y más preferiblemente al menos 20% en peso, por ejemplo, alrededor de 25% en peso, basado en el peso total de la composición. La cantidad total de uno o más ácidos grasos presentes en una composición es no mayor que 45 por ciento en peso o no mayor que 30 por ciento en peso, basado en el peso total de la composición. Preferiblemente, la cantidad total de uno o más ácidos grasos presentes en una composición es alrededor de 25 por ciento en peso, basado en el peso total de la composición.

15 Los ácidos grasos típicos para uso en una composición descrita en esta invención incluyen ácido isoesteárico, ácido oleico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido palmitoleico, ácido margárico, ácido esteárico, ácido linoléico, ácido linolénico, o sus mezclas. Los ácidos grasos preferidos incluyen ácido isoesteárico, ácido oleico, o sus mezclas. Un ácido graso preferido es el ácido isoesteárico.

20 Opcionalmente, una crema puede contener emolientes, emulsionantes y/o espesantes. Emolientes, tales como alcoholes de cadena larga, e. g., alcohol cetílico, alcohol estearílico y alcohol cetearílico; hidrocarburos tales como vaselina y aceite mineral ligero; o lanolina acetilada se pueden incluir en cremas descritas en esta invención. Una crema puede contener uno o más de estos emolientes.

Una crema incluye preferiblemente una cantidad total de emoliente de al menos 5 por ciento, basado en el peso total de la crema. Una crema incluye preferiblemente una cantidad total de emoliente no mayor que 30 por ciento, y más preferiblemente no mayor que 10 por ciento, basado en el peso total de la crema.

25 Emulsionantes tales como agentes tensioactivos no iónicos, e. g., polisorbato 60 (disponible de ICI Americas), monoestearato de sorbitán, oleato de poliglicerilo-4 y polioxietilén(4)-lauril-éter se pueden incluir en las cremas descritas en esta invención. Una crema puede contener uno o más emulsionantes. Una crema incluye preferiblemente una cantidad total de emulsionante de al menos 2 por ciento, basado en el peso total de la crema. Una crema incluye preferiblemente una cantidad total de emulsionante no mayor que 14 por ciento, y más preferiblemente no mayor que 6 por ciento, basado en el peso total de la crema.

30 Se pueden usar espesantes farmacéuticamente aceptables, tales como goma xantana, VEEGUM K (disponible de R. T. Vanderbilt Company, Inc.) y alcoholes de cadena larga (e. g., alcohol cetílico, alcohol estearílico o alcohol cetearílico). Una crema puede contener uno o más espesantes. Una crema incluye preferiblemente una cantidad total de espesante de al menos 3 por ciento, basado en el peso total de la crema. Una crema incluye preferiblemente una cantidad total de espesante no mayor que 12 por ciento, basado en el peso total de la crema.

35 Opcionalmente, uno o más agentes de solubilización adicionales, tales como alcohol bencílico, ácido láctico, ácido acético, ácido esteárico o ácido clorhídrico se pueden incluir en las cremas descritas en esta invención. Si se usan uno o más agentes de solubilización adicionales, la cantidad total presente es preferiblemente al menos 1 por ciento, basado en el peso total de la crema. Si se usan uno o más agentes de solubilización adicionales, la cantidad total presente es preferiblemente no mayor que 12 por ciento, basado en el peso total de la crema.

40 Opcionalmente, las cremas descritas en esta invención pueden contener un humectante, tal como glicerina, y agentes de solubilización adicionales.

Es sabido para los expertos en la técnica que un único ingrediente puede representar más de una función en una crema, i. e., el alcohol cetílico puede servir tanto como emoliente y como espesante.

45 Generalmente, una crema consiste en una fase oleosa y una fase acuosa mezcladas juntas para formar una emulsión. Preferiblemente, la cantidad de agua presente en una crema de la invención es al menos 45 por ciento, basado en el peso total de la crema. Preferiblemente, la cantidad de agua presente en una crema de la invención es no mayor que 85 por ciento, basado en el peso total de la crema.

50 La fase oleosa de una crema de la invención se puede preparar, por ejemplo, combinando primero imiquimod y uno o más ácidos grasos (si la crema contiene alcohol bencílico, también se puede añadir en este momento) y calentando con agitación ocasional hasta una temperatura de 50°C hasta 85°C. Cuando el imiquimod parezca estar completamente disuelto, se añaden los ingredientes de la fase oleosa restantes y se continúa el calentamiento hasta que la disolución parezca ser completa. La fase acuosa se puede preparar combinando todos los demás ingredientes y calentando con agitación hasta que la disolución parezca ser completa. Las cremas de la invención se preparan generalmente añadiendo la fase acuosa a la fase oleosa con ambas fases a una temperatura de 65°C hasta 75°C. La emulsión resultante se mezcla con un aparato mezclador apropiado para dar la crema deseada.

55

5 Para ciertas realizaciones, incluyendo una cualquiera de las realizaciones anteriores, la composición farmacéutica es una crema que comprende una fase oleosa y una fase acuosa mezcladas, comprendiendo la composición alrededor de 4,5 hasta alrededor de 5,5 por ciento de imiquimod, alrededor de 20 hasta alrededor de 30 por ciento de ácido isoesteárico, alrededor de 1,0 por ciento hasta alrededor de 2,1 por ciento de alcohol bencílico, alrededor de 0,5 por ciento hasta alrededor de 2,5 por ciento de alcohol cetílico, alrededor de 1 por ciento hasta alrededor de 3,5 por ciento de alcohol estearílico, alrededor de 2 por ciento hasta alrededor de 4 por ciento de vaselina, alrededor de 3 por ciento hasta alrededor de 4 por ciento de polisorbato 60, alrededor de 0,4 por ciento hasta alrededor de 0,8 por ciento de monoestearato de sorbitán, alrededor de 1 por ciento hasta alrededor de 3 por ciento de glicerina, alrededor de 0,18 hasta alrededor de 0,22 por ciento de metilparabeno, alrededor de 0,018 por ciento hasta
10 alrededor de 0,022 por ciento de propilparabeno, alrededor de 0,0 hasta alrededor de 1,0 por ciento de goma xantana y alrededor de 50 hasta alrededor de 55 por ciento de agua purificada, estando basados todos los porcentajes en el peso total de la composición.

15 Para ciertas realizaciones, incluyendo una cualquiera de las realizaciones anteriores, la composición farmacéutica es una crema que comprende una fase oleosa y una fase acuosa mezcladas, comprendiendo la fase oleosa alrededor de 4,5 hasta alrededor de 5,5 por ciento de imiquimod, alrededor de 20 hasta alrededor de 30 por ciento de ácido isoesteárico, alrededor de 1,0 por ciento hasta alrededor de 2,1 por ciento de alcohol bencílico, alrededor de 0,5 por ciento hasta alrededor de 2,5 por ciento de alcohol cetílico, alrededor de 1 por ciento hasta alrededor de 3,5 por ciento de alcohol estearílico, alrededor de 2 por ciento hasta alrededor de 4 por ciento de vaselina, alrededor de 3 por ciento hasta alrededor de 4 por ciento de polisorbato 60, alrededor de 0,4 por ciento hasta alrededor de 0,8 por ciento de monoestearato de sorbitán, y comprendiendo la fase acuosa alrededor de 1 por ciento hasta alrededor de
20 3 por ciento de glicerina, alrededor de 0,18 hasta alrededor de 0,22 por ciento de metilparabeno, alrededor de 0,018 por ciento hasta alrededor de 0,022 por ciento de propilparabeno, alrededor de 0,0 hasta alrededor de 1,0 por ciento de goma xantana y alrededor de 50 hasta alrededor de 55 por ciento de agua purificada, estando basados todos los porcentajes en el peso total de la composición.

25 Como se indica anteriormente, la composición farmacéutica que ha sido esterilizada debería tener una viscosidad que permita facilidad de aplicación, la cual incluye la capacidad para aplicar fácilmente la cantidad deseada al sitio del tejido sin producir trauma adicional. De acuerdo con esto, para ciertas realizaciones, incluyendo una cualquiera de las realizaciones anteriores de la composición farmacéutica que ha sido esterilizada, la viscosidad es al menos 2.000 mPa.s y no mayor que 35.000 mPa.s.

30 La composición también debería mantener un pH en un intervalo que sea suficientemente no irritante, puesto que un pH que sea demasiado bajo o demasiado alto podría producir daño al tejido. De acuerdo con esto, para ciertas realizaciones, incluyendo una cualquiera de las realizaciones anteriores de la composición farmacéutica que ha sido esterilizada, el pH es estable. Es decir, el pH se mantiene dentro de un intervalo establecido después de que la composición haya sido esterilizada y durante un periodo de almacenamiento. Para ciertas realizaciones, incluyendo
35 una cualquiera de las realizaciones anteriores, el pH es no menor que 4 y no mayor que 5,5.

Una pomada contiene preferiblemente una base para pomada además de imiquimod y uno o más ácidos grasos. Se puede usar una base para pomada farmacéuticamente aceptable, tal como vaselina o polietilenglicol 400 (disponible de Union Carbide) en combinación con polietilenglicol 3350 (disponible de Union Carbide). La cantidad de base para pomada presente en una pomada de la invención es preferiblemente al menos 60 por ciento, basado en el peso total de la pomada. La cantidad de base para pomada presente en una pomada de la invención es preferiblemente no mayor que 95 por ciento, basado en el peso total de la pomada.

En una realización, la base para pomada está compuesta de vaselina blanca. Para ciertas de estas realizaciones, la base para pomada está compuesta además de aceite mineral y/o cera blanca. Para ciertas de estas realizaciones, la base para pomada comprende además alcohol estearílico y/o alcohol cetílico.

45 En otra realización, la base para pomada está compuesta de aceite mineral. Para ciertas de estas realizaciones, la base para pomada comprende además cera blanca y/o cera de ésteres cetílicos. Para ciertas de estas realizaciones, la base para pomada comprende además agua.

En otra realización, la base para pomada está compuesta de vaselina blanca y alcohol estearílico y/o alcohol cetílico. Para ciertas de estas realizaciones, la base para pomada comprende además agua. Para ciertas de estas realizaciones, la base para pomada comprende además propilenglicol.

En otras realizaciones, la base para pomada está compuesta de uno o más polímeros de polietilenglicol. Para ciertas de estas realizaciones, los polímeros de polietilenglicol son polietilenglicol (M_n prom. = 400) y polietilenglicol (M_n prom. = 3350). La expresión " M_n prom." se refiere al peso molecular promedio numérico.

55 Opcionalmente, una pomada también puede contener emolientes, emulsionantes y/o espesantes. Los emolientes, emulsionantes y/o espesantes y las cantidades preferidas de los mismos descritas anteriormente en relación con las cremas también son generalmente apropiados para uso en una pomada de la invención.

Una pomada se puede preparar, por ejemplo, combinando imiquimod con uno o más ácidos grasos y calentando con agitación ocasional hasta una temperatura de 65°C. Cuando el imiquimod parezca estar completamente disuelto, se añaden los ingredientes restantes y se calienta hasta 65°C. La mezcla resultante se mezcla con un mezclador apropiado mientras que se deja enfriar hasta temperatura ambiente.

5 Para ciertas realizaciones, la composición farmacéutica es una pomada que comprende alrededor de 1 hasta alrededor de 5,5 por ciento de imiquimod, alrededor de 5 hasta alrededor de 30 por ciento de ácido isoesteárico, alrededor de 8 por ciento hasta alrededor de 13 por ciento de aceite mineral, alrededor de 44 por ciento hasta alrededor de 66 por ciento de vaselina blanca, alrededor de 2 por ciento hasta alrededor de 4 por ciento de alcohol cetílico, alrededor de 0,5 por ciento hasta alrededor de 1 por ciento de lanolina, tal como, por ejemplo, lanolina acetilada, alrededor de 2 por ciento hasta alrededor de 3 por ciento de oleato de poliglicerol (disponible comercialmente de Akzo Nobel Surfactants bajo la denominación comercial WITCONOL 14), y alrededor de 5 hasta
10 alrededor de 8 por ciento de estearato de aluminio; estando basados todos los porcentajes en el peso total de la composición.

15 Para ciertas realizaciones, la composición farmacéutica es una pomada que comprende alrededor de 1 hasta alrededor de 5,5 por ciento de imiquimod, alrededor de 6 hasta alrededor de 30 por ciento de ácido isoesteárico, alrededor de 38 por ciento hasta alrededor de 56 por ciento de polietilenglicol (M_n prom. = 400), alrededor de 22 por ciento hasta alrededor de 33 por ciento de polietilenglicol (M_n prom. = 3350) y alrededor de 3 por ciento hasta alrededor de 5 por ciento de alcohol estearílico, estando basados todos los porcentajes en el peso total de la composición.

20 En otro aspecto, la presente invención crea una composición envasada que incluye un material de envase y una cualquiera de las anteriores realizaciones de composición farmacéutica encerradas dentro del material de envase en el que la composición envasada ha sido finalmente esterilizada. Como se usa en esta invención "finalmente esterilizada" significa que la composición envasada ha sido esterilizada después de que la composición farmacéutica esté encerrada o sellada dentro del material de envase.

25 Para ciertas realizaciones, incluyendo una cualquiera de las anteriores realizaciones de la composición envasada, el material de envase es un estratificado multicapas. Tales estratificados multicapas comprenden dos o más capas, siendo una o más de las capas una barrera para la humedad. Para ciertas de estas realizaciones, el estratificado multicapas comprende una capa de contacto, una capa exterior y una capa de barrera para la humedad dispuesta entre la capa de contacto y la capa exterior. En la composición envasada, la capa de contacto entra en contacto con la composición farmacéutica. Entre las capas se pueden disponer una o más capas de unión para unir las capas.
30 Las capas de unión pueden ser adhesivos o materiales poliméricos extrudidos. Por ejemplo, la capa exterior y la capa de barrera para la humedad se pueden unir con un polímero extrudido (e. g., polietileno).

Ejemplos de materiales que se pueden incorporar en los adhesivos apropiados para uso en el estratificado multicapas, particularmente para unir la capa de contacto a la capa de barrera para la humedad y/o la capa exterior a la capa de barrera para la humedad, incluyen (etileno-ácido acrílico) etileno-acrilato de etilo (EEA), etileno-acrilato de metilo (EMA), etileno-acetato de vinilo (EVA), etileno-ácido metacrílico (EMAA) y un uretano.
35

Un ejemplo de un material para una capa de unión que sea apropiado, particularmente para unir la capa exterior a la capa de barrera para la humedad, es un polietileno de baja densidad extrudido.

40 El grosor de cada capa y el de la construcción estratificada global es suficiente para proporcionar las propiedades de barrera para la humedad y resistencia mecánica deseadas. Cada capa y el estratificado global son también suficientemente delgados para ser fácilmente desgarrados a mano.

La capa exterior es suficientemente gruesa para proporcionar resistencia mecánica. La capa exterior es preferiblemente al menos 5 micrómetros (μm) de grueso. La capa exterior es preferiblemente no mayor que 50 micrómetros de grueso o, en algunas realizaciones, no mayor que 20 micrómetros de grueso.

45 La capa exterior puede incluir un polímero orgánico, tal como poli(tereftalato de etileno) (PET), papel, celofán, u otra capa de envasado protectora transparente, por ejemplo, para ciertas realizaciones, la capa exterior incluye PET, que es alrededor de 12 micrómetros de gruesa.

50 Para ciertas realizaciones, incluyendo una cualquiera de las anteriores realizaciones de la composición envasada, la capa de barrera para la humedad comprende una hoja de metal. Es apropiada una hoja de metal tal como aluminio o cobre. Para ciertas realizaciones, la hoja de metal es al menos 5 micrómetros de gruesa. Para ciertas realizaciones, el grosor de la hoja de metal es no mayor que 50 micrómetros. Para ciertas realizaciones, el grosor de la hoja de metal es alrededor de 9 micrómetros. Para ciertas realizaciones, la capa de barrera para la humedad de hoja de metal es una capa que incluye una hoja de aluminio, que es preferiblemente alrededor de 9 micrómetros de gruesa.

55 La capa de contacto es preferiblemente al menos alrededor de 25 micrómetros de gruesa. La capa de contacto es preferiblemente no mayor que alrededor de 80 micrómetros de gruesa.

Ejemplos de materiales para la capa de contacto incluyen copolímero de acrilonitrilo-acrilato de metilo (AMA), polietileno (PE), PET, o sus combinaciones. En una realización, la capa de contacto es copolímero de acrilonitrilo-acrilato de metilo. En una realización, la capa de contacto polimérica es alrededor de 51 micrómetros de gruesa.

5 Un ejemplo de un estratificado apropiado es el producto nº 60012-36 disponible de Ludlow Coated Products (Constantine, MI), que incluye una capa exterior de PET de 12 micrómetros de gruesa, una capa de unión de capa de polietileno de baja densidad blanco (número 10), una capa de aluminio de 9 micrómetros de gruesa, un adhesivo, y una capa de copolímero de acrilonitrilo-acrilato de metilo BAREX.

10 Para ciertas realizaciones, incluyendo una cualquiera de las anteriores realizaciones de la composición envasada, el material de envase está en forma de una bolsita de un solo uso. Una bolsita de un solo uso es un pequeño sobre capaz de contener suficiente composición farmacéutica para una aplicación tópica, por ejemplo, alrededor de 250 mg.

15 En una realización, la composición envasada es crema de imiquimod en una bolsita de un solo uso. La crema de imiquimod en una bolsita de un solo uso está disponible de 3M (St. Paul, Minnesota). La crema de imiquimod es una composición farmacéutica tópica que contiene 1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina y ácido isoesteárico en una emulsión de aceite-en-agua.

20 Para ciertas realizaciones alternativas de la composición envasada que incluye un material de envase y una cualquiera de las anteriores realizaciones de composición farmacéutica, el material de envase es un tubo. Para ciertas de estas realizaciones, el tubo es de un solo uso. Por otra parte, para ciertas de las realizaciones, el tubo es multiusos. Un tubo que sea de un solo uso se dimensiona para que contenga suficiente composición farmacéutica para una aplicación tópica, por ejemplo, alrededor de 250 mg. Un tubo que sea multiusos se dimensiona para que contenga suficiente composición farmacéutica para dos o más aplicaciones tópicas.

Para ciertas de las aplicaciones anteriores donde el material de envase es un tubo, el tubo es un tubo de aluminio. Para ciertas de estas aplicaciones, el tubo de aluminio tiene un revestimiento de laca fenólica epoxídica. El revestimiento de laca fenólica epoxídica está en el interior del tubo y contacta con la composición farmacéutica.

25 Por otra parte, para ciertas de las realizaciones anteriores donde el material de envase es un tubo, el tubo está compuesto de un estratificado multicapas, comprendiendo el estratificado multicapas una capa de contacto, una capa exterior y una capa de barrera para la humedad dispuesta entre la capa de contacto y la capa exterior.

30 El estratificado multicapas de puede sellar para formar un envase, tal como una bolsita o tubo, bajo las condiciones de sellado apropiadas suficientes para proporcionar un buen sello y no dañar el contenido del envase. Tales condiciones pueden ser fácilmente determinadas por alguien con experiencia en la técnica. Una temperatura de sellado típica para estratificados es al menos 150°C, y preferiblemente al menos 200°C. Preferiblemente la temperatura de sellado es no mayor que 350°C.

35 En otro aspecto, la presente invención crea un método de esterilizar la composición farmacéutica, incluyendo una cualquiera de las anteriores realizaciones de composición farmacéutica, o la composición envasada, incluyendo una cualquiera de las anteriores realizaciones de composición envasada, que comprende la etapa de irradiar la composición o la composición envasada con radiación de haz de electrones a una dosis esterilizadora suficiente para conseguir un nivel de aseguramiento de la esterilidad de al menos 10^{-3} . Para ciertas de estas realizaciones, el nivel de aseguramiento de la esterilidad es al menos 10^{-6} . Para ciertas de estas realizaciones, el nivel de aseguramiento de la esterilidad es 10^{-6} . La dosis esterilizadora se refiere a la cantidad de energía depositada en la composición o la composición envasada. Ésta se refiere comúnmente como la dosis absorbida en unidades gray (Gy), donde 1 Gy es equivalente a la absorción de 1 julio/kg, y 1 kilogray (kGy) es equivalente a la absorción de 10^3 julios/kg. Para ciertas realizaciones, la dosis esterilizadora es al menos 10 kGy. Para ciertas realizaciones, la dosis esterilizadora es al menos 25 kGy.

45 La composición o la composición envasada se pueden irradiar usando un irradiador de haz de electrones. Se puede usar una configuración de barrido horizontal, barrido vertical u otro barrido disponible. La composición contenida en un recipiente apropiado o la composición envasada se puede transportar a través del haz de electrones con el haz dirigido hacia abajo o hacia arriba en la composición o la composición envasada (barrido horizontal). En otro ejemplo, la composición contenida en un recipiente apropiado o la composición envasada se puede transportar en un soporte a través del haz de electrones con el haz dirigido horizontalmente en la composición o la composición envasada (barrido vertical). Con cualquier configuración elegida, el haz de electrones y la composición o la composición envasada se orientan uno con respecto a otra de tal forma que se irradie toda la composición. Si se desea, se puede hacer más de un paso a través del haz de electrones.

50 La energía de los electrones en el haz de electrones puede ser, por ejemplo, al menos 1 millón de electrón-volt (MeV), al menos 5 MeV, o al menos 10 MeV. Para ciertas realizaciones, se usa un haz de electrones de 10 MeV.

55

Ejemplos

La crema que contiene 1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina está disponible de 3M (St. Paul, Minnesota) bajo la denominación comercial ALDARA (crema al 5% de imiquimod). La crema ALDARA se fabrica mediante un procedimiento no estéril de crema de aceite-en-agua típico. Las dos fases se preparan por separado y la fase oleosa se añade a la fase acuosa bajo vacío. La emulsión se homogeneiza y mezcla hasta que la temperatura haya alcanzado 35°C y después la emulsión se enfría hasta 30°C con mezcla continua. La crema ALDARA usada en la presente investigación se fabricó como una carga de 100 kilogramos y se almacenó por debajo de 25°C hasta el llenado de las bolsitas. La crema se envasó después en bolsitas de 250 miligramos (mg) para uso comercial en 3M Health Care Ltd., Loughborough, Inglaterra, y se envió a 3M Northridge, California. Las bolsitas (12.096) se enviaron después a 3M St. Paul, Minnesota para ensayo. Las muestras se almacenaron a temperatura ambiente durante seis meses antes de la esterilización.

Un sistema de esterilización por radiación de haz de electrones que usaba un haz horizontal de 10 MeV con un sistema de cinta transportadora de rodillos de Titan Scan Technology (Denver, Colorado) se usó para irradiar 4.020 bolsitas de la crema ALDARA. Las bolsitas se irradiaron pasando las bolsitas a través de la unidad de haz de electrones dos veces con una dosis real de 25,7 – 27,8 kiloGray (kGy). Muestras testigo y muestras irradiadas con haz-e se almacenaron a 25°C y 60% de humedad relativa y se evaluaron para determinar la estabilidad a 3 meses, 6 meses, 12 meses, 18 meses y 24 meses. La estabilidad se evaluó ensayando el aspecto, pH, viscosidad, nivel de impurezas, nivel de 1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina (imiquimod) y nivel de conservantes (i. e., metilparabeno, propilparabeno) según los métodos de ensayo descritos a continuación. Los resultados se presentan en las tablas 1 a 5 más adelante.

Métodos de ensayo:

Aspecto

Se inspeccionó visualmente el aspecto de la crema de tres bolsitas para determinar el color con la ayuda de una carta de colores (nº 0 = blanco, nº 1 = blanco sucio, nº 2 = de color ligeramente ante, nº 3 = de color ante, nº 4 = de color ligeramente amarillo). La crema se inspeccionó visualmente para determinar el aspecto uniforme.

pH

El pH se midió con un electrodo Orion 616500 calibrado con tampones de pH 4 y 7. El electrodo se insertó directamente en la muestra de la crema y se dejó estabilizar. Los pHs para dos muestras se registraron para cada momento y el promedio se presenta más adelante.

Viscosidad

La viscosidad de la crema, medida a 20°C ± 0,5°C, se determinó usando un reómetro Haake RS100, RS150 o RS600 desarrollando un ensayo con rampa de esfuerzo (intervalo de esfuerzo de cizalla desde 0,1 hasta 125 Pa, en 150 segundos) y calculando la viscosidad a una velocidad de cizalla definida de 4,4 s⁻¹. Se ensayaron tres muestras en cada momento y el promedio se presenta más adelante.

Contenido de 1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina, contenido de metilparabeno y contenido de propilparabeno

Se usó un método de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) isocrática, de pares iónicos de fase inversa, con patrón externo para determinar el contenido de 1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina y los niveles de conservantes (e. g., metilparabeno, propilparabeno) en las formulaciones de crema testigo e irradiadas.

El cromatógrafo líquido está equipado con un detector de 258 nm y una columna de octilsilano (C8) de 4,6 mm x 15 cm que contiene relleno de 5 µm. La columna cromatográfica se hace trabajar a temperatura ambiente. La fase móvil es una mezcla filtrada y desgasificada de 28% de acetonitrilo y 72% de solución acuosa que contiene 0,2% de octilsulfato sódico y 1% de trietilamina ajustada a pH de 2,0 con ácido fosfórico al 85% (H₃PO₄). La velocidad de flujo es de 2,0 ml por minuto.

La muestra se prepara pesando con exactitud aproximadamente 300 mg de crema ALDARA en un matraz volumétrico de 100 ml y llevando el matraz hasta volumen con una mezcla 25:74:1 de acetonitrilo:agua:ácido clorhídrico. El matraz se sacude y se somete a ultrasonidos durante cinco minutos para extraer y disolver los componentes de interés.

Se prepara una solución patrón pesando con exactitud patrones de referencia de 1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina, y los conservantes en un matraz volumétrico y diluyendo hasta volumen con una mezcla 25:74:1 de acetonitrilo:agua:ácido clorhídrico. Se hacen diluciones en serie de la solución patrón hasta alcanzar la concentración deseada. Se hacen inyecciones separadas de 20 microlitros de muestra filtrada y soluciones patrón. Las concentraciones de analito se calculan a partir de las respectivas áreas de picos y se presentan como porcentajes en peso (% p/p) basados en el peso de la muestra inicial.

Contenido de impurezas

Se usó un método de HPLC de gradiente, de fase inversa, con patrón externo para determinar los niveles de impurezas identificadas y no identificadas en las cremas testigo e irradiadas. El cromatógrafo líquido está equipado con un detector de 308 nm y una columna de octilsilano (C8) de 4,6 mm x 15 cm que contiene relleno de 5 µm. La columna cromatográfica se hace trabajar a temperatura ambiente. La fase móvil es una mezcla filtrada y desgasificada de acetonitrilo y solución acuosa tampón de fosfato amónico que contiene 0,51% de ácido fosfórico, y ajustada a pH 2,5 con hidróxido amónico concentrado. El gradiente de fase móvil comienza a 10% de acetonitrilo, con tiempo de permanencia inicial cero, y después se aumenta linealmente hasta 70% de acetonitrilo después de 15 minutos, con tiempo de permanencia final cero. La columna se reequilibra después con 10% de acetonitrilo. La velocidad de flujo es de 2,0 ml por minuto.

La muestra se prepara pesando con exactitud aproximadamente 300 mg de crema ALDARA en un matraz volumétrico de 100 ml y llevando el matraz hasta volumen con una mezcla 25:74:1 de acetonitrilo:agua:ácido clorhídrico. El matraz se somete a ultrasonidos para extraer y disolver el componente de interés.

Se prepara una solución patrón pesando con exactitud patrones de referencia de cada impureza identificada en un matraz volumétrico y diluyendo hasta volumen con una mezcla 25:74:1 de acetonitrilo:agua:ácido clorhídrico. Se hacen diluciones en serie de la solución patrón hasta alcanzar una concentración equivalente a 0,1% de la concentración de imiquimod en la solución de muestra. Se hacen inyecciones separadas de 200 microlitros de muestra filtrada y soluciones patrón. Las concentraciones de impurezas se calculan a partir de las respectivas áreas de picos y se presentan como porcentajes en peso (% p/p) basados en el peso de 1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina.

Tabla 1: Aspecto

Tratamiento		Momento (meses)					
		Inicial	3	6	12	18	24
Testigo	Escala de color	1	1	0	1	2	3
	La crema parece uniforme	SI	SI	SI	SI	SI	SI
Haz-e	Escala de color	1	3	3	3	3	4
	La crema parece uniforme	SI	SI	SI	SI	SI	SI

Tabla 2: pH

Tratamiento	Inicial	3M	6M	12M	18M	24M
Testigo	5,3	5,0	4,9	5,0	4,8	4,8
Haz-e	5,2	4,8	4,8	4,7	4,7	4,6

25

Tabla 3: Viscosidad (mPa.s)

Tratamiento	Inicial	3M	6M	12M	18M	24M
Testigo	11017	9474	8369	6765	5313	3889
Haz-e	10827	8589	9210	5335	3861	2571

Tabla 4: Suma de contenidos de impurezas por encima de o a 0,01% (%p/p)

Tratamiento	Inicial	3M	6M	12M	18M	24M
Testigo	0,02	0,19	0,02	0,01	0,01	0,01
Haz-e	0,06	0,21	0,09	0,09	0,10	0,16

No hubo diferencia significativa entre las muestras testigo y las irradiadas cuando se ensayaron para determinar el aspecto uniforme y el pH. El color de la crema irradiada cambió después de tres meses de almacenamiento y permaneció del mismo color durante 18 meses de almacenamiento antes de volverse ligeramente amarillo a los 24 meses. El color de la muestra testigo cambió después de 18 meses de almacenamiento.

5 La irradiación no tuvo efecto en la viscosidad inicial de la crema activa. Las cremas activas testigo e irradiadas tuvieron viscosidad similar hasta seis meses. En los momentos de 12, 18 y 24 meses la viscosidad de la crema irradiada cayó más que la testigo, pero aún estaba muy por encima de la menor especificación para la crema ALDARA, 2000 mPa.s.

10 El contenido de imiquimod, metilparabeno y propilparabeno se midió en las cremas testigo e irradiadas a 3, 6, 9, 12, 18 y 24 meses. No hubo cambio significativo con el tiempo en los niveles para cualquiera de estos componentes tanto para la crema testigo como para las irradiadas. El contenido de imiquimod, metilparabeno y propilparabeno en las cremas testigo e irradiadas después de 24 meses de almacenamiento a 25°C y 60% de humedad relativa se muestra en la tabla 5.

Tabla 5: Contenido de imiquimod, metilparabeno y propilparabeno (% p/p) a 24 meses

Ensayo	Testigo	Irradiada	Especificación
Contenido de imiquimod	5,09	5,01	4,50-5,50
Contenido de metilparabeno	0,20	0,19	0,18-0,22
Contenido de propilparabeno	0,020	0,019	0,018-0,022

15

REIVINDICACIONES

- 5 1.- Una composición farmacéutica tópica que comprende un compuesto medicamento modificador de la respuesta inmune que es estable a la esterilización y apropiado para aplicación tópica directamente a sitios del tejido donde la dermis ha sido rota; caracterizada porque el compuesto medicamento es 1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina (imiquimod) esterilizado por exposición a radiación de haz de electrones.
- 2.- La composición farmacéutica de la reivindicación 1, caracterizada porque cualquier impureza única del medicamento está presente en una cantidad no mayor que 0,3 por ciento en peso del compuesto imiquimod, y el peso total de las impurezas del medicamento es no mayor que 1 por ciento del peso del compuesto imiquimod.
- 10 3.- La composición farmacéutica de la reivindicación 2, caracterizada porque el peso total de las impurezas del medicamento es no mayor que 0,5 por ciento del peso del compuesto imiquimod.
- 4.- La composición farmacéutica de la reivindicación 3, caracterizada porque el peso total de las impurezas del medicamento es no mayor que 0,3 por ciento del peso del compuesto imiquimod.
- 15 5.- La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, caracterizada porque cualquier impureza única del medicamento está presente en una cantidad no mayor que 0,1 por ciento en peso del compuesto imiquimod.
- 6.- La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada porque la cantidad total de imiquimod está entre 0,1 y 9 por ciento en peso, basado en el peso total de la composición.
- 7.- La composición farmacéutica de la reivindicación 6, caracterizada porque la cantidad total de imiquimod está entre 0,5 y 9 por ciento en peso, basado en el peso total de la composición.
- 20 8.- La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizada porque la composición comprende además un conservante.
- 9.- La composición farmacéutica de la reivindicación 8, caracterizada porque el conservante se selecciona del grupo que consiste en metilparabeno, propilparabeno, alcohol bencílico, y sus mezclas.
- 25 10.- La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizada porque la composición es una crema que comprende una fase oleosa y una fase acuosa mezcladas, comprendiendo la composición alrededor de 4,5 hasta alrededor de 5,5 por ciento del compuesto imiquimod, alrededor de 20 hasta alrededor de 30 por ciento de ácido isoesteárico, alrededor de 1,0 por ciento hasta alrededor de 2,1 por ciento de alcohol bencílico, alrededor de 0,5 por ciento hasta alrededor de 2,5 por ciento de alcohol cetílico, alrededor de 1 por ciento hasta alrededor de 3,5 por ciento de alcohol estearílico, alrededor de 2 por ciento hasta alrededor de 4 por ciento de vaselina, alrededor de 3 por ciento hasta alrededor de 4 por ciento de polisorbato 60, alrededor de 0,4 por ciento hasta alrededor de 0,8 por ciento de monoestearato de sorbitán, alrededor de 1 por ciento hasta alrededor de 3 por ciento de glicerina, alrededor de 0,18 por ciento hasta alrededor de 0,22 por ciento de metilparabeno, alrededor de 0,018 por ciento hasta alrededor de 0,022 por ciento de propilparabeno, alrededor de 0,0 hasta alrededor de 1,0 por ciento de goma xantana y alrededor de 50 hasta alrededor de 55 por ciento de agua purificada, estando basados todos los porcentajes en el peso total de la composición.
- 30 11.- La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizada porque la viscosidad es al menos 2.000 mPa.s y no mayor que 35.000 mPa.s.
- 35 12.- La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizada porque el pH es estable.
- 40 13.- La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizada porque el pH es no menor que 4 y no mayor que 5,5.
- 14.- Una composición envasada que incluye un material de envase y la composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 encerrada dentro del material de envase, caracterizada porque la composición envasada ha sido finalmente esterilizada.
- 45 15.- La composición envasada de la reivindicación 14, caracterizada porque el material de envase es un estratificado multicapas.
- 16.- La composición envasada de la reivindicación 15, caracterizada porque el estratificado multicapas comprende una capa de contacto, una capa exterior y una capa de barrera para la humedad dispuesta entre la capa de contacto y la capa exterior.
- 50 17.- La composición envasada de la reivindicación 16, caracterizada porque la capa de barrera para la humedad comprende una hoja de metal.

- 18.- La composición envasada de la reivindicación 16 o la reivindicación 17, caracterizada porque la capa de contacto comprende un copolímero de acrilonitrilo-acrilato de metilo.
- 19.- La composición envasada de una cualquiera de las reivindicaciones 14 a 18, caracterizada porque el material de envase está en forma de una bolsita de un solo uso.
- 5 20.- La composición envasada de una cualquiera de las reivindicaciones 14 a 17, caracterizada porque la composición envasada es crema de imiquimod en una bolsita de un solo uso.
- 21.- La composición envasada de la reivindicación 20, caracterizada porque el material de envase es un tubo.
- 22.- La composición envasada de la reivindicación 21, caracterizada porque el tubo es de un solo uso.
- 23.- La composición envasada de la reivindicación 21, caracterizada porque el tubo es multiusos.
- 10 24.- La composición envasada de una cualquiera de las reivindicaciones 21 a 23, caracterizada porque el tubo es un tubo de aluminio.
- 25.- La composición envasada de la reivindicación 24, caracterizada porque el tubo de aluminio tiene un revestimiento de laca fenólica epoxídica.
- 15 26.- La composición envasada de una cualquiera de las reivindicaciones 21 a 23, caracterizada porque el tubo está compuesto de un estratificado multicapas, comprendiendo el estratificado multicapas una capa de contacto, una capa exterior y una capa de barrera para la humedad dispuesta entre la capa de contacto y la capa exterior.
- 20 27.- Un método de esterilizar la composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 o la composición envasada de una cualquiera de las reivindicaciones 14 a 26, que comprende la etapa de irradiar la composición con radiación de haz de electrones a una dosis esterilizadora suficiente para conseguir un nivel de aseguramiento de la esterilidad de al menos 10^{-3} .
- 28.- El método de la reivindicación 27, caracterizado porque el nivel de aseguramiento de la esterilidad es 10^{-6} .
- 29.- El método de la reivindicación 27 o la reivindicación 28, caracterizado porque la dosis esterilizadora es al menos 10 kGy.
- 25 30.- El método de la reivindicación 27 o la reivindicación 28, caracterizado porque la dosis esterilizadora es al menos 25 kGy.