

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **047902**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.09.26

(51) Int. Cl. *A01N 43/42* (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)

(21) Номер заявки
201100984

(22) Дата подачи заявки
2009.12.11

(54) **КОМПОЗИЦИИ С БОЛЕЕ НИЗКИМ СОДЕРЖАНИЕМ ИМИКВИМОДА И КОРОТКИЕ РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АКТИНИЧЕСКОГО КЕРАТОЗА**

(31) **61/139,536; 61/144,731; 61/205,145**

(32) **2008.12.19; 2009.01.14; 2009.01.15**

(33) **US**

(43) **2012.01.30**

(86) **PCT/US2009/067759**

(87) **WO 2010/080345 2010.07.15**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ГРЭЙСУЭЙ ФАРМАСЬЮТИКАЛС,
ЛЛС (US)**

(72) Изобретатель:
**Нордсик Майкл Т., Леви Шэрон Ф.,
Ли Джеймс Х., Калп Джеймс Х.,
Баладжи Кодумуди С., Менг Тзе-
Чианг, Ву Джейсон Дж., Бам Вэлин С.,
Бабилов Роберт (US)**

(74) Представитель:
**Квашнин В.П., Сапельников Д.А.
(RU)**

(56) JORIZZO, et al. Vehicle-Controlled, Double-Blind, Randomized Study of Imiquimod 5% Cream Applied 3 Days Per Week in One or Two Courses of Treatment for Actinic Keratoses on the Head. *Journal of the American Academy of Dermatology*, August 2007, Vol. 57, No. 2, pp 265-268; pg 265, col 1, para [0001]; pg 266, col 1, para [0001]; pg 266, col 2, para [0001]-[0002]; Fig. 2.

US-A1-20080280943

CHEN, et al. Short-Course Therapy with Imiquimod 5% Cream for Solar Keratoses: A Randomized Controlled Trial. *Australasian Journal of Dermatology*, 2003, Vol. 44, pp 250-255; pg 250, col 2, para [0001]-[0003]; pg 251, col 1, para [0001]; pg 253, col 2, para [0002], [0005]; pg 254, col 1, para [0002]; Figs. 1,4

KORMAN, et al. Dosing With 5% Imiquimod Cream 3 Times per Week for the Treatment of Actinic Keratosis. *Arch Dermatol*. 2005, Vol. 141, pp 467-473; pg 468, col 1, para [0004]; pg 468, col 2, para [0005]; pg 469, col 1, para [0001]; pg 470, col 2, para [0004]; pg 471, col 1, para [0001], [0004]; Fig. 2; Table 3

(57) Раскрываются и заявляются фармацевтические композиции и способы для местной или трансдермальной доставки 1-изобутил-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-4-амина или 1-(2-метилпропил)-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-4-амина, то есть имиквимода, для лечения актинического кератоза в ходе непродолжительной терапии, которые отличаются от ранее описанных для коммерчески доступного крема Aldara® (имиквимод 5%), который применяется в настоящее время и одобрен агентством по контролю за лекарствами и пищевыми продуктами США ("FDA"). Более конкретно раскрываются и заявляются композиции с более низким содержанием имиквимода для доставки эффективного количества имиквимода в целях лечения актинического кератоза, с приемлемым безопасным профилем и режимами дозирования, которые являются короткими и более удобными для применения пациентом, чем режимы дозирования, применяемые в настоящее время и одобренные агентством по контролю за лекарствами и пищевыми продуктами США ("FDA") для крема Aldara® (имиквимод 5%), в целях лечения актинического кератоза.

B1**047902****047902 B1**

Область изобретения

Настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям и способам местной или трансдермальной доставки 1-изобутил-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-4-амин, также известного под названием 1-(2-метилпропил)-1Н-имидазо[4,5-с]хинолин-4-амин, также известного под названием имиквимод, для лечения актинического кератоза в ходе менее продолжительной терапии, чем ныне предписываемая для коммерчески доступного крема Aldara® (имиквимод 5%), который в настоящее время одобрен агентством по контролю за лекарствами и пищевыми продуктами США ("FDA"). Более конкретно, настоящее изобретение относится к композициям с более низким содержанием имиквимода для доставки эффективного количества имиквимода в целях лечения актинического кератоза, с приемлемым безопасным профилем и режимами дозирования, которые являются более короткими и удобными для применения пациентом, чем режимы дозирования, применяемые в настоящее время и одобренные агентством по контролю за лекарствами и пищевыми продуктами США ("FDA") для крема Aldara® (имиквимод 5%).

Уровень техники

Актинический кератоз (АК) является предраковым (предзлокачественным) повреждением кожи, вызываемым или связанным с хроническим воздействием лучистой энергии, такой как солнечный свет. Повреждения при актиническом кератозе имеют форму маленьких, красных, шероховатых пятен или поражений, наблюдаемых на участках кожи, которые подвергались воздействию солнечных лучей. Многие клеточные изменения в повреждениях при актиническом кератозе сходны с клеточными изменениями при раке кожи - плоскоклеточном раке (SCC). Исследования показывают, что мутировавший вариант гена p53 обнаруживается в поврежденных солнцем клетках в организме и у более чем 90% людей, страдающих АК и плоскоклеточным раком. Хотя большинство актинических кератозных повреждений не превращаются в рак, некоторые такие повреждения могут стать злокачественными.

Считается, что актинический кератоз развивается в клетках кожи, называемых кератиноцитами, которые составляют около 90% эпидермиса - верхнего слоя кожи. Постоянное воздействие солнечных лучей со временем порождает мутации в этих клетках, в результате чего клетки меняют свой размер, форму, порядок расположения и поведение. Кроме того, повреждения клеток могут распространяться даже на дерму, т.е. слой кожи под эпидермисом.

Диаметр повреждений при актиническом кератозе составляет от приблизительно 2 до приблизительно 6 мм. Очаги АК могут менять цвет от цвета кожи до красноватого и часто покрыты сверху белыми чешуйками. В отдельных случаях повреждения при АК принимают форму рогов животных. Тогда АК еще называют "кожными рогами".

Более высокому риску развития актинического кератоза подвержены, как правило, люди со светлой кожей, которые проводят значительное время на открытом воздухе, например, по работе или на отдыхе, на протяжении многих лет. АК поражения обычно появляются на тех участках тела, которые постоянно находились на солнце в течение многих лет. Кроме того, постоянное воздействие солнечных лучей вызывает появление морщин, пятен на коже, а также обесцвечивание ее участков. Обычно актинический кератоз возникает на лице, ушах, губах, облысевших участках на голове, задней части шеи, на наружных частях предплечий и кистей. Состояние, при котором очаги АК появляются на губах, известно как актинический хейлит. Актинический хейлит может проявляться в виде диффузного отслаивания на нижней губе, которая трескается и высыхает. В некоторых случаях на утолщенной части губ наблюдаются беловатые пятна.

Актинический кератоз обычно встречается у людей старше 40 лет, поскольку для его развития нужны годы. Однако, актинический кератоз может развиваться даже у молодых взрослых людей, живущих в географических районах, подверженных воздействию солнечного света высокой интенсивности круглый год, например, во Флориде и Южной Калифорнии.

Актинический кератоз стал серьезной проблемой здравоохранения в Соединенных Штатах Америки. Согласно оценкам, более 20 миллионов американцев страдают от этого заболевания, и их число продолжает расти. Действительно, актинический кератоз стал настолько распространенным, что в настоящее время его лечение является одной из наиболее частых причин обращения к дерматологу.

Соединение, охарактеризовано как 1-изобутил-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-4-амин или 1-(2-метилпропил)-1Н-имидазо[4,5-с]хинолин-4-амин, также известное под названием имиквимод, раскрыто в патенте США № 4,689,338 и описано в нем как противовирусное средство и индуктор интерферона. Указанный патент включен сюда во всей его полноте путем ссылки. Там же описаны различные композиции имиквимода для местного применения. Указанный патент США № 4,689,338 включен сюда во всей своей полноте путем ссылки.

В патенте США № 4,751,087 раскрыто использование сочетания этилолеата и глицерилмонолаурата в качестве средства, улучшающего проникновение нитроглицерина, причем все три указанных компонента содержатся в клейком слое трансдермального пластыря. Указанный патент США включен сюда во всей его полноте путем ссылки.

В патенте США № 4,411,893 раскрыто использование N,N-диметилдодециламин-N-оксида в качестве средства, улучшающего проникновение в водных системах. Указанный патент США включен сюда

во всей его полноте путем ссылки.

В патенте США № 4,722,941 раскрыты легко абсорбируемые фармацевтические композиции, которые содержат фармакологически активное вещество, распределенное в носителе, содержащем улучшающее абсорбцию количества, по меньшей мере, одной жирной кислоты, содержащей от 6 до 12 атомов углерода и, необязательно, моноглицерида жирной кислоты. Такие композиции считаются особенно полезными для улучшения абсорбции фармакологически активных оснований. Указанный патент США включен сюда во всей его полноте путем ссылки.

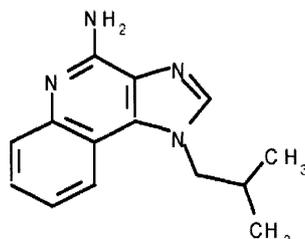
В патенте США № 4,746,515 раскрыт способ использования глицерин монолаурата для улучшения прохождения через кожу лекарственного средства, доставляемого через неповрежденную кожу. Указанный патент США включен сюда во всей его полноте путем ссылки.

В патенте США № 5,238,944, патенте США № 7,038,051, патенте США № 6,693,113, патенте США № 6,894,060, публикации патента США № 2007/0123558, публикации патента США № 2004/087614, публикации патента США № 2002/147210 и WO2008US53522 раскрыты композиции для местного применения и/или системы местной и трансдермальной доставки, содержащие 1-изобутил-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-4-амин или 1-(2-метилпропил)-1Н-имидазо[4,5-с]хинолин-4-амин. Каждый(ая) из указанных патентов и публикаций включены сюда во всей их полноте путем ссылки.

В настоящее время FDA одобрило крем 5% имиквимода, который продают под торговой маркой Aldara® (Алдара), для лечения некоторых состояний кожи и слизистых оболочек, а именно: (1) местного лечения клинически типичного, негиперкератозного актинического кератоза (АК) на лице или коже головы у иммунокомпетентных взрослых, (2) местного лечения подтвержденной биопсией, первичной поверхностной базально-клеточной карциномы (sBCC) у иммунокомпетентных взрослых и (3) местное лечение бородавок/кондиломы на наружных половых органах и перианальной области при обострении у пациентов в возрасте 12 лет и старше.

Aldara® (Алдара) - торговая марка одобренного FDA крема 5% имиквимода, являющегося модификатором иммунного отклика. Каждый грамм крема Aldara® (имиквимод 5%) содержит 50 мг имиквимода в беловатой быстро впитывающейся основе типа "масло в воде", в состав которой входят: изостеариновая кислота, цетиловый спирт, стеариловый спирт, белый вазелин, полисорбат 60, сорбитмоностеарат, глицерин, ксантеновая камедь, вода очищенная, бензиловый спирт, метилпарабен и пропилпарабен. Крем Aldara® (имиквимод 5%) упакован в одноразовые пакеты или саше, каждый из которых содержит 250 мг крема, что эквивалентно 12,5 мг имиквимода.

Как указано выше, химическое строение имиквимода известно. Это 1-(2-метилпропил)-1Н-имидазо[4,5-с]хинолин-4-амин или 1-изобутил-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-4-амин. Имиквимод имеет молекулярную формулу $C_{14}H_{16}N_4$ и молекулярную массу 240,3. Химическая структурная формула имиквимода



Несмотря на одобрение FDA лечение кремом Aldara® (имиквимод 5%) не лишено ограничений, в т.ч. непростое нанесение и длительный срок лечения. В целом, схема лечения актинического кератоза с использованием утвержденного FDA крема Aldara® (имиквимод 5%) включает нанесение крема Aldara® (имиквимод 5%) два раза в неделю в течение полных 16 недель на определенную/ограниченную область лечения на лице или коже головы (но не одновременно). Площадь поверхности лечения кремом Aldara® (имиквимод 5%) ограничена приблизительно 25 см² (например, область 5 см×5 см, которая может быть любой формы; обрабатываемая область не обязательно должна быть квадратной) и определяется как один непрерывный участок. Количество очагов повреждений АК, которые обрабатывают кремом Aldara® (имиквимод 5%) в области лечения, как правило, составляет от приблизительно 4 до приблизительно 8. Ввиду небольших размеров области нанесения при одном нанесении обычно используют менее одного одноразового пакета или саше Aldara® (250 мг крема, содержащего 12,5 мг имиквимода). Несответствия в соблюдении режима и терапевтических результатах часто возникают при лечении актинического кератоза с использованием одобренного FDA крема Aldara® (имиквимод 5%) из-за длительного периода лечения - 16 недель, сложного режима дозирования - два раза в неделю и высокой частоты появления реакций на месте нанесения.

После одобрения FDA крема Aldara® (имиквимод 5%) для лечения актинического кератоза было проведено начальное открытое исследование с участием 25 пациентов, у которых наблюдалось от 5 до 20 дискретных очагов АК на открытой части лба, волосистой части головы или щеке. В ходе этого начального исследования лечение состояло в нанесении на всю косметическую область один раз в день крема

5% имиквимода, три раза в неделю в течение четырех недель, с последующим периодом отдыха в течение четырех недель. Цикл повторяли, если после завершения восьминедельного цикла оставались еще очаги АК. Допускалось проведение максимум трех циклов (24 недели). Изучали тридцать три участка (т.е. косметических области) у 25 пациентов. По мнению авторов, соблюдение режима было отличным при достаточно приемлемом профиле безопасности. Полное устранение всех очагов АК наблюдалось на 82% (27/33) участках тела 25 участников исследования. Почти половина участков (15/33) была свободна от поражений в конце первого цикла. В течение периода отдыха наблюдался "терапевтический интервал", когда клиническое воспаление снижалось, а очаги АК продолжали исчезать. По мнению авторов дополнительный эффект состоял в выявлении, клиническим проявлением и последующей ликвидации начальных (субклинических) очагов АК в области лечения. В результате авторы пришли к выводу, что исследуемый циклический режим лечения отлично соблюдается, а определение терапевтического интервала может оказаться полезным для разработки индивидуальных схем дозирования. Тем не менее, авторы предупреждают, что результаты данного исследования должны оцениваться с осторожностью. Авторы также предостерегают, что, поскольку это исследование является открытым, с малым количеством участников, безопасность, эффективность и продолжительность действия необходимо подтвердить в ходе контролируемых, рандомизированных испытаний с большим числом участников. См. Salasche S.J., Levine N., and Morrison L: Cycle therapy of actinic keratoses of the face and scalp with 5% topical imiquimod cream: An open-label trial. *J Am Acad Dermatol.* 47(4):571-7 (Oct. 2002).

Также после одобрения FDA крема Aldara® (имиквимод 5%) для лечения актинического кератоза было проведено двухцентровое, рандомизированное, двойное слепое, контролируемое исследование для оценки безопасности и эффективности коротких курсов лечения кремом Aldara® (имиквимод 5%) при устранении $\geq 75\%$ исходных очагов солнечного кератоза (СК) в области лечения. Участники с 5-15 исходными очагами СК в пределах одной области лечения (волосистая часть головы, лоб и виски или обе щеки) были случайным образом распределены в группы участников, которые наносили имиквимод или носитель на всю область лечения три раза в неделю в течение 3 недель. Состояние пациентов оценивали через 4 недели после окончания первого курса по удалению поражений. Участники с $< 75\%$ удаленных очагов начинали второй 3-недельный курс нанесения исследуемого крема. Участники с показателем удаления очагов $\geq 75\%$ проходили наблюдение до завершения исследования без лечения. Все участники проходили обследование по окончании исследования, т.е. через 14 недель после начала лечения, для определения первичных результатов (удаление $\geq 75\%$ исходных очагов солнечного кератоза). По данным авторов у двадцать одного из 29 (72%) участников, проходивших лечение имиквимодом, исчезло $\geq 75\%$ исходных повреждений по сравнению с 3/10 (30%) пациентов, которые наносили крем с носителем (точный критерий Фишера, $P=0,027$), и имиквимод хорошо переносился. Кроме того, по мнению авторов, результаты данного исследования свидетельствуют о том, что нанесение 5% имиквимода три раза в неделю может представлять собой альтернативу для пациентов с СК на лице и волосистой части головы, и что один или два коротких курса могут быть альтернативой непрерывному и более длительному нанесению крема Aldara® (имиквимод 5%), одобренного FDA. Однако, авторы предостерегают, что, поскольку исследование имеет относительно короткий период последующего наблюдения, необходимы последующие исследования для оценки стабильного терапевтического результата. См. Chen K. et al.: Links Short-course therapy with imiquimod 5% cream for solar keratoses: a randomized controlled trial. *Australasian J Dermatol.* 44(4):250-5 (Nov 2005).

Кроме того, в 2007 году было проведено многоцентровое, контролируемое носителем, двойное слепое исследование для оценки безопасности и эффективности крема 5% имиквимода при нанесении один раз в день 3 раза в неделю в виде одного или двух курсов лечения актинического кератоза на голове. В том же году были опубликованы его результаты. По мнению авторов, в общей сложности 259 пациентов с диагнозом АК приняли участие в исследованиях в двадцати центрах в Европе и наносили имиквимод в течение 4 недель, прекращали лечение на 4-недельный период отдыха, и если повреждения не проходили - начинали второй курс лечения. Область лечения была ограничена приблизительно 25 см². Авторы сообщили, что у пациентов в группе лечения имиквимодом наблюдалось полное устранение очагов в 55,0% (71/129) случаях по сравнению с группой, наносившей носитель, в которой этот показатель составлял 2,3% (3/130). Наблюдалось хорошее соответствие между клиническими и гистологическими результатами исследования устранения очагов АК. Авторы также сообщили, что при обоих посещениях спустя 8 недель после лечения отрицательное прогностическое значение оценок исследователя равнялось 92,2% для клинических оценок по сравнению с гистологическими результатами. Авторы пришли к выводу, что 4-недельный курс лечения при нанесении крема 5% имиквимода три раза в неделю с повторным курсом лечения для тех пациентов, которые не излечились в результате первого курса лечения, является безопасным и эффективным средством для лечения АК, а общий показатель полного излечения (после первого или второго курса) сопоставим с 16-недельным курсом нанесения крема Aldara® (имиквимод 5%) при одновременном уменьшении воздействия лекарства на пациента и уменьшения общего времени лечения. См. Alomar, A., J. Bichel, et al.: Vehicle-controlled, randomized, double-blind study to assess safety and efficacy of imiquimod 5% cream applied once daily 3 days per week in one or two courses of treatment of actinic

keratoses on the head. *British Journal of Dermatology*. 157(1): 133-41 (2007).

В 2007 году было проведено и сообщено о результатах другого контролируемого носителем, двойного слепого, рандомизированного исследования, в котором крем 5% имиквимода наносили 3 раза в неделю в виде одного или двух курсов лечения актинического кератоза на голове. По данным авторов пациенты с актиническим кератозом на голове наносили крем имиквимода или носителя 3 раза в неделю в течение 4 недель (курс 1), пациенты с неизлеченными повреждениями проходили еще один курс лечения, и показатели полного и частичного излечения оценивали по окончании курса 1, курса 2 (полная продолжительность) и спустя 1 год. Авторы пришли к выводу, что нанесение имиквимода 3 раза в неделю в ходе одного или двух курсов лечения является эффективным для лечения актинического кератоза на голове, обеспечивая долгосрочные клинические преимущества. При этом, в некоторых случаях наблюдаются рецидивы, поэтому рекомендуется долгосрочное последующее наблюдение. См. Jorizzo, J., S. Dinehart, et al.: Vehicle-controlled, double-blind, randomized study of imiquimod 5% cream applied 3 days per week in one or two courses of treatment for actinic keratoses on the head. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 57(2): 265-8 (2007).

В 2007 году было проведено (и сообщено о его результатах) другое многоцентровое, открытое исследование, в котором крем 5% имиквимода наносили в ходе одного или двух 4-недельных курсов лечения нескольких очагов актинического кератоза на голове. По данным авторов это было открытое, исследование, фаза IIIb с участием 180 дерматологических клиник и практик в Германии. К участию в нем допускались пациенты с клинически типичной картиной заболевания, видимыми очагами АК, расположенными в любом месте на голове, за исключением верхних и нижних век, ноздрей, красной части губ и внутренней части ушей. Авторы сообщили, что пациенты наносили исследуемый крем имиквимода на область лечения один раз в день 3 раза в неделю в течение 4 недель (курс 1), затем следовал 4-недельный период после лечения, и пациенты, у которых все еще оставались очаги АК в области лечения, проходили второй 4-недельный курс. Судя по всему, область лечения не была ограничена, и пациенты могли использовать один или два пакетика при каждом нанесении. Данные о размере области лечения и количестве используемых пакетиков не приведены. Среднее количество очагов АК в начале исследования составило 7. Авторы также сообщили, что в общей сложности в исследовании приняли участие 829 пациентов. Показатель полного излечения составил 68,9% (571/829), частичного (процент пациентов с $\geq 75\%$ -ным снижением числа очагов АК по сравнению с исходным количеством) - 80,2%. Авторы признают, что местные кожные реакции (LSR) и реакции в месте нанесения (ASR) были наиболее частыми побочными эффектами, о которых сообщалось, а четыре пациента прекратили свое участие в исследовании из-за LSR или ASR. Авторы пришли к выводу, что более короткий курс лечения кремом 5% имиквимода, т.е. один раз в день 3 раза в неделю в течение 4 недель в ходе 1 или двух курсов, может обеспечить показатели полного излечения, аналогичные показателям 16-недельного лечения кремом Aldara® (имиквимод 5%) и преимущество, состоящее в меньшем воздействии лекарства, благодаря которому достигается лучшее соотношение пользы и риска для пациента. См. Stockfleth, E., W. Sterry, et al.: Multicentre, open-label study using imiquimod 5% cream in one or two 4-week courses of treatment for multiple actinic keratoses on the head. *British Journal of Dermatology*. 157 Suppl 2:41-6(2007).

Было проведено еще одно исследование, включающее местное применение 5% имиквимода по сравнению с местным применением 5-фторурацила и по сравнению с криохирургией у иммунокомпетентных пациентов с актиническим кератозом, а также сравнение клинических и гистологических результатов, в т.ч. и на протяжении 1 года последующего наблюдения. По данным авторов в этом исследовании сравнивалось первоначальное излечение и излечение спустя 12 месяцев в соответствии с клиническими данными, гистологическими и косметическими результатами местного применения крема 5% имиквимода (IMIQ), мази 5% 5-фторурацила (5-FU) и криохирургии при лечении АК у пациентов, которые были случайным образом распределены в одну из следующих трех групп лечения: один или два курса криохирургии (20-40 с на каждый поврежденный участок), местное применение 5-FU (два раза в день в течение 4 недель) или один или два курса местного применения имиквимода (три раза в неделю в течение 4 недель каждый). В этом исследовании область лечения была ограничена одним анатомическим участком площадью 50 см² или меньше. Авторы сообщают следующее: (1) шестьдесят восемь процентов (17/25) пациентов, которые проходили лечение криохирургией, 96% (23/24) пациентов, применявших 5-FU, и 85% (22/26) пациентов, применявших IMIQ, достигли первоначального клинического излечения, $P=0,03$; (2) гистологический показатель излечения для криохирургии составил 32% (8/25), 67% (16/24) - для 5-FU и 73% (19/26) - для группы имиквимода, $P=0,03$; (3) последующее наблюдение в течение 12 месяцев показало высокую частоту рецидивов и новых очагов в группах 5-FU и криохирургии; (4) устойчивость показателя первоначального излечения составила 28% (7/25) для криохирургии, 54% (13/24) - для 5-FU и 73% (19/26) - для имиквимода ($p<0,01$); (5) устойчивость области полного излечения составила 4% (1/25), 33% (8/24) и 73% (19/26) пациентов после криохирургии, применения 5-FU и имиквимода, соответственно ($P<0,01$); и (6) согласно оценкам, пациенты в группе имиквимода продемонстрировали лучшие косметические результаты ($P=0,0001$). Авторы пришли к выводу, что лечение АК имиквимодом обеспечило отличное устойчивое удаление и косметические результаты по сравнению с криохирургией и

5-FU, и имиквимод следует рассматривать в качестве первого выбора для лечения АК и достижения длительных результатов. См. Krawtchenko, N., J. Roewert-Huber, et al.: A randomized study of topical 5% imiquimod vs. topical 5-fluorouracil vs. cryosurgery in immunocompetent patients with actinic keratoses: a comparison of clinical and histological outcomes including 1-year follow-up. *British Journal of Dermatology*. 157 Suppl 2: 34-40 (2007).

Также после одобрения FDA крема Aldara® (имиквимод 5%) для лечения актинического кератоза было проведено открытое исследование для оценки безопасности и эффективности применения крема 5% имиквимода один раз в день три раза в неделю, циклами для лечения актинического кератоза на голове. Во время этого открытого исследования крем 5% имиквимода наносили три раза в неделю в течение четырех недель на очаги АК на голове, затем следовали четыре недели отдыха (цикл 1). Если очаги АК оставались видимыми в конце цикла 1, проводили второй цикл лечения. По данным авторов исследования у 50% (30 из 60) пациентов полностью исчезли очаги АК и у 75% (30 из 40) пациентов они исчезли частично после лечения имиквимодом в конце цикла 2. Авторы также сообщили, что 77% участников, у которых наблюдалось полное исцеление, не имели видимых очагов АК спустя 12 недель после лечения, и имиквимод хорошо переносился. Авторы пришли к выводу, что циклическое лечение 5% имиквимодом, наносимым три раза в неделю в течение четырех недель, после которых следуют четыре недели отдыха (цикл 1), в сочетании со вторым (повторным) циклом лечения может быть безопасной и эффективной альтернативой непрерывному применению имиквимода для лечения повреждений при АК. Однако, авторы предостерегают, что хотя циклическое лечение не влияет на частоту рецидивов АК в краткосрочной перспективе, необходимо долгосрочное последующее наблюдение. Авторы также указывают на необходимость дополнительных рандомизированных, контролируемых носителями испытаний. См. Rivers J.K. et al.: Open-label study to assess the safety and efficacy of imiquimod 5% cream applied once daily three times per week in cycles for treatment of actinic keratoses on the head. *J Cutan Med Surg*. 12(3):97-101 (May-Jun 2008).

С учетом изложенного выше существует необходимость совершенствования местного лечения актинического кератоза, чтобы преодолеть существующие ограничения, связанные с одобренной FDA схемой местного лечения актинического кератоза, а именно: 16 недель, два раза в неделю, с нанесением одобренного FDA крема Aldara® (имиквимод 5%).

Краткое описание изобретения

Настоящее изобретение преодолевает вышеупомянутые ограничения, связанные с лечением актинического кератоза одобренным FDA кремом Aldara® (имиквимод 5%), благодаря открытию новых и улучшенных схем лечения имиквимодом, которые имеют меньшую продолжительность, предполагают использование фармацевтических препаратов с более низким содержанием имиквимода и предлагают упрощенные режимы дозирования для лечения актинического кератоза.

В целом, настоящее изобретение обеспечивает новые и значительно улучшенные, оказывающие меньшее раздражающее действие фармацевтические препараты с более низким содержанием имиквимода, которые подходят для ежедневного применения в рамках существенно укороченных схем лечения и для нанесения на значительно большие области, для местной и/или трансдермальной доставки эффективного количества имиквимода для лечения пациентов, которым поставлен клинически типичного, негиперкератозного актинического кератоза (АК), предпочтительно, на лице и лысеющей части головы у иммунокомпетентных пациентов. Кроме того, настоящее изобретение обеспечивает новые и улучшенные способы лечения актинического кератоза, в которых: (1) периоды лечения по настоящему изобретению имеют значительно меньшую длительность, т.е. до шести недель и, предпочтительно, до четырех недель, чем одобренный в настоящее время FDA 16-недельный курс лечения актинического кератоза; (2) режимы дозирования согласно настоящему изобретению значительно проще, т.е. одно применение в день, ежедневно в течение до шести недель и, предпочтительно, до четырех недель, чем нынешний режим дозирования, предполагающий применение раз в день, но только два раза в неделю в течение 16 недель одобренного в настоящее время FDA крема Aldara® (имиквимод 5%) для лечения актинического кератоза; (3) области лечения согласно настоящему изобретению существенно больше, т.е. приблизительно до 250 см², чем одобренные в настоящее время FDA области лечения, т.е. приблизительно до 25 см² для нанесения крема Aldara® (имиквимод 5%) для лечения актинического кератоза; (4) количество обрабатываемых очагов АК в соответствии с настоящим изобретением значительно больше, т.е. от приблизительно 5 до приблизительно 20 или больше очагов АК в каждой области лечения, чем количество очагов АК, т.е., как правило, от приблизительно 4 до приблизительно 8 очагов АК в области лечения при лечении одобренным в настоящее время FDA кремом Aldara® (имиквимод 5%) актинического кератоза; (5) обладающие меньшим раздражающим действием фармацевтические композиции имиквимода по данному изобретению имеют меньшую дозировку, т.е. от приблизительно 1% до приблизительно 4,25% имиквимода, чем одобренный в настоящее время FDA крем Aldara® (имиквимод 5%) для лечения актинического кератоза; и (6) частота возникновения реакций в месте применения меньше в соответствии с настоящим изобретением, чем в одобренной в настоящее время FDA схемой лечения кремом Aldara® (имиквимод 5%) актинического кератоза.

Другими словами, настоящее изобретение обеспечивает новые и улучшенные способы лечения актинического кератоза, которые охватывают большие области обработки, имеют меньшую длительность лечения, предусматривают применение меньших доз имиквимода, упрощают ежедневные режимы дозирования и имеют более низкую частоту реакций в месте нанесения по сравнению с лечением актинического кератоза с применением крема Aldara® (имиквимод 5%), в настоящее время одобренного FDA.

Таким образом, настоящее изобретение предоставляет множество неожиданных преимуществ по сравнению с текущим способом лечения актинического кератоза с применением одобренного FDA крема Aldara® (имиквимод 5%). Например, настоящее изобретение обеспечивает: (1) расширенную область лечения имиквимодом, которая составляет приблизительно 200-250 см², например, вся поверхность лица или лысеющей части головы, (2) более короткие схемы лечения, т.е. приблизительно до 6 недель и предпочтительно до приблизительно 4 недель, (3) упрощенный режим дозирования, т.е. один раз в день каждый день периода лечения, (4) низкие системные уровни имиквимода в крови, несмотря на расширение области нанесения и увеличение частоты дозирования, (5) лечение большего числа клинических поражений в период лечения, например, от приблизительно 5 до приблизительно 20 очагов АК и более, и (6) меньшую частоту возникновения реакций в месте применения, несмотря на увеличенное количество проникающего через поверхность имиквимода ввиду увеличения площади области обработки и количества наносимого имиквимода в соответствии с настоящим изобретением, в рамках схемы местного лечения актинического кератоза по сравнению с показателями при использовании одобренного к настоящему времени FDA лечения кремом Aldara® (имиквимод 5%).

Таким образом, настоящее изобретение преодолевает некоторые ограничения, связанные с лечением актинического кератоза одобренным FDA кремом Aldara® (имиквимод 5%), и направлено на текущую медицинскую необходимость в (1) увеличении области обработки (все лицо или лысеющая часть головы: >25 см² по сравнению с до 25 см² для крема Aldara® (имиквимод 5%)), (2) более коротком периоде лечения, например, два 2-недельных или два 3-недельных цикла лечения с промежуточным 2-недельным или 3-недельным периодом без лечения между ними, соответственно, по сравнению с полным 16-недельным курсом лечения кремом Aldara® (имиквимод 5%), (3) более интуитивном режиме дозирования (суточная доза по сравнению с дозировкой два раза в неделю в случае крема Aldara® (имиквимод 5%)) и (4) меньшей частоте возникновения и интенсивности реакций в месте применения.

Обладающие меньшим раздражающим действием фармацевтические композиции с более низким содержанием имиквимода согласно данному изобретению могут включать:

а) меньшую дозу 1-изобутил-1H-имидазо[4,5-с]-хинолин-4-амин или 1-(2-метилпропил)-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-4-амин (имиквимода) для доставки эффективного количества имиквимода; и

б) фармацевтически приемлемый носитель для имиквимода, включающий жирную кислоту, такую как изостеариновая кислота, пальмитиновая кислота, стеариновая кислота, линолевая кислота, неочищенная олеиновая кислота, очищенная олеиновая кислота, такая как олеиновая кислота Super Refined® NF (например, олеиновая кислота высокой степени очистки, т.е. олеиновая кислота с низким содержанием полярных примесей, таких как перекиси, низким показателем пероксидов, которая продается CRODA; см., например, www.crodausa.com) и их сочетания, в количестве от приблизительно 3% до приблизительно 45% по массе от общей массы композиции.

Композиции с более низким содержанием имиквимода согласно данному изобретению, особенно те, в которых носитель включает изостеариновую кислоту в качестве жирной кислоты, имеют уникальный состав, обеспечивающий физическую и химическую стабильность, растворимость, успокаивающие свойства и пропорциональную дозе доставку на уровне или лучше, чем показатели крема Aldara® (имиквимод 5%). Конкретнее, считается, что композиции с более низким содержанием имиквимода согласно данному изобретению, особенно те, в которых носитель включает изостеариновую кислоту в качестве жирной кислоты, имеют аналогичные или лучшие успокаивающие кожу свойства в месте нанесения и пропорциональные дозе скорости высвобождения, как в отношении скорости высвобождения имиквимода, так и в отношении общего количества высвобожденного имиквимода, по сравнению с кремом Aldara® (имиквимод 5%). Другими словами, композиции с более низким содержанием имиквимода согласно данному изобретению зависят от концентрации и обладают скоростями высвобождения, аналогичными крему Aldara® (имиквимод 5%). Кроме того, чем больше количество имиквимода в композиции, тем быстрее и больше высвобождение общего количества имиквимода, что указывает на то, что высвобождаемое количество и скорость высвобождения из композиций зависят от концентрации имиквимода. Таким образом, в то время, как композиции с более низким содержанием имиквимода имиквимода согласно настоящему изобретению доставляют различные общие количества в stratum corneum (роговой слой) и эпидермис, т.е. обеспечивают местную доставку на кожу, по сравнению с кремом Aldara® (имиквимод 5%), считается, что указанные композиции с более низким содержанием имиквимода имиквимода, характеризуются пропорциональной и линейной зависимостью, аналогичной Aldara® (имиквимод 5%), как в отношении скорости высвобождения имиквимода, так и в отношении общего количества имиквимода, высвобожденного и доставленного местно на кожу за период времени, так что концентрации имиквимода в композициях согласно настоящему изобретению, скорости высвобождения имиквимода и количеств-

во неабсорбированного и доставленного в роговой слой и эпидермис имиквимода, который был высвобожден из композиций, как правило, пропорциональны и линейны по отношению к крему Aldara® (имиквимод 5%).

Кроме того, композиции с более низким содержанием имиквимода согласно данному изобретению, особенно те, в которых носитель включает изостеариновую кислоту в качестве жирной кислоты, имеют уникальный состав, обеспечивающий стабильность и соответствующий диапазону характеристик коммерчески доступного крема Aldara® (имиквимод 5%), таких как вязкость, pH и стабильность, в т.ч. микроскопическая и макроскопическая стабильность. В частности, имиквимод, присутствующий в композициях с более низким содержанием имиквимода согласно данному изобретению, особенно те, в которых носитель содержит изостеариновую кислоту в качестве жирной кислоты (монографический диапазон: 90-110%) и бензиловый спирт (монографический диапазон: 50-105%), остаются в пределах при приблизительно 25°C и приблизительно 40°C в течение приблизительно одного месяца и в пределах при приблизительно 25°C и приблизительно 40°C в течение приблизительно шести месяцев. Кроме того, композиции с более низким содержанием имиквимода согласно данному изобретению, особенно те, в которых носитель включает изостеариновую кислоту в качестве жирной кислоты, сохраняют стабильность на протяжении приблизительно шести месяцев при приблизительно 25°C и приблизительно 40°C, а также сохраняют стабильность по макроскопическому и микроскопическому виду, вязкости (монографический диапазон: 2000-35000 сПуаз) и pH (монографический диапазон: 4,0-5,5). Кроме того, композиции с более низким содержанием имиквимода согласно данному изобретению имеют уникальный состав, отвечающий требованиям Фармакопеи США ("USP") и Европейской Фармакопеи ("EP") в отношении эффективности при хранении и отсутствия продуктов распада при хранении при около 25°C/60%RH (относительной влажности), около 30°C/65%RH и около 40°C/75%RH в течение около одного, около двух, около трех и около шести месяцев, и при анализе при длине волны около 318 нм.

Настоящее изобретение также включает композиции с более низким содержанием имиквимода, которые обладают уникальными фармакокинетическими профилями при использовании, например, в связи с короткой по продолжительности терапии для лечения актинического кератоза в соответствии с настоящим изобретением. Так, например, композиция с более низким содержанием имиквимода - 3,75% согласно настоящему изобретению при нанесении приблизительно 500 мг такой композиции (около 18,75 мг имиквимода) или менее ежедневно в течение 21 дней на область обработки площадью около 200 см² на лице или лысеющей части головы обеспечивает достижение устойчивого состояния примерно к неделе 2, например, между приблизительно днем 8 и днем 14, а также обладает in-vivo профилем в сыворотке, выбранным из следующих (см. фиг. 54):

(a) день 21, T_{max} от около 4 ч до около 16 ч, и предпочтительно среднее значение T_{max} составляет около 7,4 ч, со стандартным отклонением ("SD") около 3,5, срединное значение T_{max} составляет около 9 ч, и среднее геометрическое значение T_{max} составляет около 6,6 ч, и коэффициент вариации ("CV") составляет около 48%;

(b) день 21, C_{max} от около 0,07 до около 0,6 нг/мл, и предпочтительно среднее значение C_{max} составляет около 0,3 нг/мл со стандартным отклонением около 0,16, срединное значение C_{max} составляет около 0,35, и среднее геометрическое значение C_{max} составляет около 0,27 нг/мл, и коэффициент вариации составляет около 49%;

(c) день 21, $T_{1/2}$ от около 9,7 до около 84 ч, и предпочтительно среднее значение $T_{1/2}$ составляет около 29,3 ч со стандартным отклонением около 17, срединное значение $T_{1/2}$ составляет около 25,6 ч, и среднее геометрическое значение $T_{1/2}$ составляет около 26 ч, и коэффициент вариации составляет около 58%;

(d) день 21, AUC_{0-24} от около 1,1 до около 12 нг·ч/мл, и предпочтительно среднее значение AUC_{0-24} составляет около 6 нг·ч/мл со стандартным отклонением около 3, срединное значение AUC_{0-24} составляет около 7 нг·ч/мл, и среднее геометрическое значение AUC_{0-24} около 5 нг·ч/мл, и коэффициент вариации составляет около 52%;

(e) день 21, λz составляет от около 0,008 ч⁻¹ до около 0,07 ч⁻¹ и предпочтительно среднее значение λz составляет около 0,03 ч⁻¹ со стандартным отклонением около 0,01, срединное значение λz составляет около 25,6 ч⁻¹, и

среднее геометрическое значение λz составляет около 0,03 ч⁻¹, и коэффициент вариации составляет около 49%;

(f) день 21, C_{min} от около 0,06 до около 0,4, и предпочтительно среднее значение C_{min} составляет около 0,20 с SD около 0,11, срединное значение C_{min} составляет около 0,19, и среднее геометрическое значение C_{min} составляет около 0,17, и коэффициент вариации составляет около 55%;

(g) день 14/7 (отношение остаточной концентрации на день 14 к остаточной концентрации на день 7), среднее геометрическое значение отношения остаточных концентраций составляет около 1,09, с 90% доверительным интервалом ("CI") в интервале от около 0,8 до около 1,5;

(h) день 21/14 (отношение остаточной концентрации на день 21 к остаточной концентрации на день 14), среднее геометрическое значение отношения остаточных концентраций составляет около 1,33, с 90%

доверительным интервалом ("CI") в интервале от около 0,9 до около 1,9;

(i) день 22/21 (отношение остаточной концентрации на день 22 к остаточной концентрации на день 21), среднее геометрическое значение отношения остаточных концентраций составляет около 0,93, с 90% доверительным интервалом ("CI") в интервале от около 0,6 до около 1,3;

(j) средняя максимальная концентрация имиквимода в сыворотке составляет около 0,323 нг/мл в день 21;

(k) день 21, RAUC от около 1 до около 7, и предпочтительно среднее значение RAUC составляет около 4 со стандартным отклонением около 2, срединное значение RAUC составляет около 3,5, и среднее геометрическое значение RAUC составляет около 3,3, и коэффициент вариации составляет около 56%;

(l) день 21, RC_{max} от около 0,5 до около 5, и предпочтительно среднее значение RC_{max} составляет около 3 со стандартным отклонением около 1,5, срединное значение RC_{max} составляет около 2,7, и среднее геометрическое значение RC_{max} составляет около 2,4, и коэффициент вариации составляет около 54%;

(m) день 21, $L\lambda_{z_{eff}}$ от около 0,006 ч⁻¹ до около 0,08 ч⁻¹, и предпочтительно среднее значение $L\lambda_{z_{eff}}$ составляет около 0,02 ч⁻¹ со стандартным отклонением около 0,02, срединное значение $L\lambda_{z_{eff}}$ составляет около 0,01 ч⁻¹, и среднее геометрическое значение $L\lambda_{z_{eff}}$ составляет около 0,16 ч⁻¹, и коэффициент вариации составляет около 97%; и

(n) день 21, $T^{1/2}_{eff}$ от около 8 ч до около 110 ч, и предпочтительно среднее значение $T^{1/2}_{eff}$ составляет около 55 ч со стандартным отклонением около 36, срединное значение $T^{1/2}_{eff}$ составляет около 50 ч, и среднее геометрическое значение $T^{1/2}_{eff}$ составляет около 42 ч⁻¹, и коэффициент вариации составляет около 66%.

В соответствии с настоящим изобретением средняя максимальная концентрация в сыворотке достигается при использовании композиции с более низким содержанием имиквимода - 3,75% в соответствии с Примерами 23-28. В частности, средняя максимальная концентрация в сыворотке около 0,323 нг/мл достигается при использовании композиции с более низким содержанием имиквимода - 3,75% в соответствии с Примерами 23-28 после нанесения приблизительно 18,75 мг имиквимода на область лечения площадью около 200 см² на лице или лысеющей части головы каждый день в течение 21 дня.

Кроме того, настоящее изобретение включает композиции с более низкой дозой, которые являются фармацевтически, терапевтически, биологически эквивалентными и/или равнозначными, независимо от метода, выбранного для демонстрации эквивалентов или биоэквивалентности, такого как дерматофармакокинетические и фармакокинетические методики, микродиализ, методы *in vitro* и *in vivo* и/или клинические конечные точки. Таким образом, настоящее изобретение включает композиции с более низким содержанием имиквимода, которые являются биологически, фармацевтически и/или терапевтически эквивалентными, особенно, 2,5% и 3,75% композиции с более низким содержанием имиквимода, которые являются биологически, фармацевтически и/или терапевтически эквивалентными при ежедневном использовании в ходе непродолжительной терапии согласно данному изобретению для лечения актинического кератоза, например, при нанесении на области лечения, а именно: все лицо или лысеющую часть головы, площадь которых составляет между более чем приблизительно 25 см² и около 250 см², ежедневно в течение приблизительно до шести недель, включая схему лечения с 2 циклами 3×3×3 недели и, предпочтительно, приблизительно до 4 недель, включая схему лечения с 2 циклами 2×2×2 недели.

Таким образом, настоящее изобретение охватывает: (a) фармацевтически эквивалентные композиции с более низким содержанием имиквимода, которые содержат такое же количество имиквимода в такой же лекарственной форме; (b) биоэквивалентные композиции с более низким содержанием имиквимода, которые являются химически эквивалентными и которые при введении тем же лицам при той же схеме лечения обеспечивают сопоставимые значения биодоступности; (c) терапевтически эквивалентные композиции с более низким содержанием имиквимода, которые при введении тем же лицам при той же схеме лечения обеспечивает по существу такую же эффективность и/или токсичность; и (d) равноценные композиции с более низким содержанием имиквимода согласно настоящему изобретению, которые являются фармацевтически эквивалентными, биоэквивалентными и терапевтически эквивалентными.

Используемый здесь термин "с более низким содержанием" относится к фармацевтической композиции, содержащей имиквимод в количестве от около 1,0% до около 4,25% по массе от общей массы композиции и, предпочтительно, фармацевтической композиции, содержащей имиквимод в количестве около 2,5% или около 3,75%.

Используемый здесь термин "непродолжительная" терапия относится к ежедневному местному применению эффективного количества имиквимода на определенной области лечения у лиц с диагнозом поражения при АК в течение общего периода лечения сроком до приблизительно 6 недель, в зависимости от которого выбирают композицию с более низким содержанием имиквимода согласно настоящему изобретению для ежедневного применения, и более предпочтительно общий период лечения составляет приблизительно до 4 недель, причем необязательный определенный промежуточный период отдыха (без лечения) до приблизительно 3 недель и, более предпочтительно, период отдыха (без лечения) до прибли-

зительно 2 недель может быть начат в какой-то момент периода лечения актинического кератоза. Таким образом, "непродолжительная терапия" может включать, например, общую продолжительность 9 недель (3 недели лечения, 3 недели отдыха, 3 недели лечения), и, более предпочтительно, 6 недель (2 недели лечения, 2 недели отдыха, 2 недели лечения) от начала до завершения применения лекарства, включая период отдыха. Тем не менее, специалисту в данной области техники должно быть понятно, что схема лечения с 2 циклами, между которыми расположен период отдыха, является предпочтительной. Кроме того, "непродолжительная" терапия может также включать 8-недельный период обследования (без дальнейшего лечения) после периода лечения.

Термин "непродолжительная" терапия согласно настоящему изобретению также относится к двухступенчатой схеме лечения, которая включает 4-недельный или 6-недельный курс лечения, в которой каждый цикл лечения состоит из двух или трех недель ежедневного однократного нанесения эффективного количества имиквимода, между которыми находится 2-недельный или 3-недельный период без лечения, соответственно, следующим образом:

(a) нанесение эффективного количества имиквимода в области лечения, пораженной актиническим кератозом, один раз в день в течение 14 (четырнадцати) дней подряд или 2 недель (цикл 1 - лечение), далее - отсутствие применения в течение 14 (четырнадцати) дней или 2 недель (без лечения), затем - вновь нанесение эффективного количества имиквимода на пораженный участок один раз в день в течение 14 (четырнадцати) дней или 2 недель (цикл 2 - лечение), т.е. всего 28 (двадцать восемь) доз или 4 недели терапии для эффективного лечения актинического кератоза; или

(b) нанесение эффективного количества имиквимода в области лечения, пораженной актиническим кератозом, один раз в день в течение 21 (двадцати одного) дня подряд или 3 недель (цикл 1 - лечение), далее - отсутствие применения в течение 21 (двадцати одного) дня или 3 недель (без лечения), затем - вновь нанесение эффективного количества имиквимода на пораженный участок один раз в день в течение 21 (двадцати одного) дня или 3 недель (цикл 2 - лечение), т.е. всего 42 (сорок две) дозы или 6 недель терапии для эффективного лечения актинического кератоза.

Как указывалось выше, при использовании непродолжительной терапии в сочетании с композициями с более низким содержанием имиквимода согласно настоящему изобретению неожиданно было обнаружено, что (1) может использоваться упрощенная ежедневная схема дозирования, (2) область лечения может быть увеличена, например, для лечения более чем приблизительно 25 см², например, таких крупных участков, как около 200-250 см² и более (т.е. все лицо или лысеющая часть головы), и (3) количество обрабатываемых очагов АК увеличено, т.е. до уровня между приблизительно 5 и приблизительно 20 очагами АК в области лечения. Также, весьма неожиданно, было обнаружено, что композиции с более низким содержанием имиквимода позволяют эффективно проводить лечение на увеличенной области обработки и большего количества очагов АК, не вызывая на обрабатываемой области существенных местных кожных реакций или раздражения или побочных явлений, ограничивающих лечение, которые могут приводить к преждевременному завершению лечения или значительным произвольным перерывам в лечении в течение нескольких дней, что, как правило, связано с более высокими концентрациями имиквимода. Также неожиданно было обнаружено, что приблизительно между 250 мг и 500 мг или более композиции с более низким содержанием имиквимода может использоваться при каждом применении в соответствии с настоящим изобретением, особенно при использовании непродолжительной терапии в сочетании с композициями с более низким содержанием имиквимода согласно настоящему изобретению.

Для сравнения: одобренный FDA для лечения актинического кератоза крем Aldara® (имиквимод 5%) предназначен для нанесения на одну непрерывную область обработки площадью около 25 см² на лице (например, на лбу или одной щеке) или коже головы для лечения не более чем приблизительно 4-8 очагов АК в одной области обработки, при схеме лечения: нанесение два раза в неделю в течение полных 16 недель на определенную область лечения на лице или коже головы (но не одновременно), а также применение не более 250 мг крема Aldara® (имиквимод 5%) в области лечения за одно нанесение.

Также, весьма неожиданно, суммарная оценка местных кожных реакций и средняя оценка местных кожных реакций, связанных с эритемой, проведенные при непродолжительной терапии с применением композиций с более низким содержанием имиквимода согласно данному изобретению, создают уникальные бимодальные или двухпиковые модели, которые соответствуют 2-цикловым способам лечения имиквимодом по настоящему изобретению, причем (1) самая высокая суммарная оценка местных кожных реакций и средняя оценка местных кожных реакций, связанных с эритемой, обычно и характерно наблюдаются или достигают пиковых значений во время или в конце первого цикла лечения, (2) суммарная оценка местных кожных реакций и средняя оценка местных кожных реакций, связанных с эритемой, возвращаются к нормальному или базовому либо приблизительно нормальному или базовому уровню в конце периода отсутствия лечения между циклами, (3) суммарная оценка местных кожных реакций и средняя оценка местных кожных реакций, связанных с эритемой, вновь наблюдаются у пациента во время или в конце второго цикла лечения, как правило, но не обязательно, с пониженным уровнем по сравнению с суммарной оценкой местных кожных реакций и средней оценкой местных кожных реакций, связанных с эритемой, во время первого цикла лечения, и (4) суммарная оценка местных кожных реакций и

средняя оценка местных кожных реакций, связанных с эритемой, обычно возвращаются к нормальному или базовому уровню вскоре после завершения второго цикла лечения. См., например, фиг. 18, 18А-В, 20, 20А-В и 43-50 и пример 28. В случае представления бимодальной или двухпиковой модели суммарной оценки местных кожных реакций и средней оценки местных кожных реакций, связанных с эритемой, в виде 2-мерного графика, на котором суммарная оценка местных кожных реакций и средняя оценка местных кожных реакций, связанных с эритемой, указаны на вертикальной оси, а посещения пациента во время 2-циклового лечения имиквимодом - на горизонтальной, наблюдаются уникальные бимодальные или двухпиковые модели. См., например, фиг. 18, 18А-В, 20 и 20А-В. Учитывая этот неожиданный результат - общее снижение суммарной оценки местных кожных реакций и средней оценки местных кожных реакций, связанных с эритемой, в процессе лечения и возвращение к приблизительно нормальному или базовому уровню в конце двухнедельного периода без лечения между двумя периодами лечения, а также повторный возврат к нормальному или базовому уровню приблизительно в конце второго цикла лечения, соблюдение предписанного лечения имиквимодом должно значительно улучшиться, что обеспечит более стабильное достижение терапевтических результатов, например, полного или частичного удаления очагов АК или уменьшения поражения при АК.

Также, весьма неожиданно, эффективность, достигаемая при использовании композиций с более низким содержанием имиквимода в непродолжительной терапии, например, двухнедельные или трехнедельные 2-цикловые схемы лечения, по настоящему изобретению для лечения актинического кератоза, в отношении полного излечения, частичного излечения и снижения количества очагов АК, является статистически значимой по сравнению с плацебо. См., например, фиг. 51. Также неожиданно, что эффективность, достигаемая при лечении актинического кератоза, в отношении полного излечения или частичного излечения поражения при АК, является по существу статистически эквивалентной при сравнении двух 2-цикловых схем лечения по настоящему изобретению - двухнедельного и трехнедельного - с использованием одинаковых композиций с более низким содержанием имиквимода. См., например, фиг. 51. Еще более неожиданным является то, что эффективность, достигаемая при использовании 3,75% композиции с более низким содержанием имиквимода в двухнедельной или трехнедельной 2-цикловой схеме лечения согласно настоящему изобретению для лечения актинического кератоза, в отношении частичного устранения очагов АК, является статистически значимой по сравнению с использованием 2,5% композиции с более низким содержанием имиквимода в двухнедельной или трехнедельной 2-цикловой схеме лечения. См., например, фиг. 51. Тем не менее, следует отметить, что эффективности, которые достигаются в отношении полного излечения и частичного очищения при использовании композиции с более низким содержанием имиквимода, т.е. 2,5% или 3,75%, в двухнедельной или трехнедельной 2-цикловой схеме лечения согласно настоящему изобретению, определяют при приблизительно 95% доверительном интервале и значении Р менее чем приблизительно 0,001 в сравнении с плацебо. См. фиг. 51. Следует также отметить, что значение Р эффективности, достигаемой в отношении частичного излечения при использовании 3,75% композиции с более низким содержанием имиквимода по сравнению с 2,5% композицией с более низким содержанием имиквимода, в двухнедельной или трехнедельной 2-цикловой схеме лечения в соответствии с настоящим изобретением, составляет около 0,047 или около 0,034, соответственно. См., например, фиг. 51.

Также весьма неожиданным является то, что эффективность, достигаемая при использовании 3,75% композиции с более низким содержанием имиквимода в двухнедельной 2-цикловой схеме лечения согласно настоящему изобретению для лечения актинического кератоза, в отношении уменьшения количества очагов АК, является статистически значимой по сравнению с использованием 2,5% композиции с более низким содержанием имиквимода в двухнедельной 2-цикловой схеме лечения, однако использование обеих упомянутых композиций с более низким содержанием имиквимода в трехнедельной 2-цикловой схеме лечения согласно настоящему изобретению не имеет различий или является по существу эквивалентным. См., например, фиг. 51. Следует отметить, что значение Р эффективности, достигаемой в отношении процента снижения количества очагов АК при использовании 3,75% композиции с более низким содержанием имиквимода по сравнению с 2,5% композицией с более низким содержанием имиквимода, в двухнедельной или трехнедельной 2-цикловой схеме лечения в соответствии с настоящим изобретением, составляет около 0,048 или около 0,133, соответственно. Однако значение Р 0,133 не является статистически значимым. См., например, фиг. 51.

Кроме того, довольно неожиданно было обнаружено, что, по-видимому, отсутствует статистическая значимость эффективности, достигаемой при использовании трехнедельной 2-цикловой схемы лечения по сравнению с двухнедельной 2-цикловой схемой лечения, независимо от применяемой для лечения актинического кератоза композиции с более низким содержанием имиквимода. См., например, фиг. 52. Другими словами, авторы полагают, что отсутствует дополнительное преимущество по эффективности при использовании более длительной, трехнедельной 2-цикловой схемы лечения, чем при использовании двухнедельной 2-цикловой схемы лечения по настоящему изобретению для лечения актинического кератоза, независимо от применяемой композиции с более низким содержанием имиквимода в любой из 2-цикловых схем лечения в соответствии с настоящим изобретением. См., например, фиг. 52, 1-13G, 25-27, 36-38А и 42. Следует отметить, что значения Р, которые достигаются в отношении (а) полного исцеле-

ния, (b) частичного исцеления и (c) уменьшения количества очагов, при использовании двухнедельных 2-цикловогой схем лечения и трехнедельных 2-цикловогой схем лечения согласно настоящему изобретению, составляют: (a) приблизительно 0,462 по Общей линейной модели ("GLM") и около 0,499 (LA), (b) около 0,233 (GLM) и около 0,164 (LA), и (c) около 0,635 (GLM), соответственно. См., например, фиг. 52.

Хотя считается, что отсутствует дополнительный выигрыш по эффективности при сравнении двух 2-цикловогой схем лечения по данному изобретению, авторы обнаружили, что, как правило, большая частота возникновения побочных эффектов, например, местных кожных реакций, и периодов отдыха связана с трехнедельным 2-цикловогой периодом лечения по сравнению с двухнедельным 2-цикловогой периодом лечения при использовании одинаковых композиций с более низким содержанием имиквимода. Несмотря на увеличение частоты побочных эффектов и периодов отдыха, связанных с трехнедельной 2-цикловогой схемой лечения, считается, что при использовании двухнедельных или трехнедельных 2-цикловогой схем лечения в соответствии с настоящим изобретением профиль безопасности сохраняется на приемлемом уровне. См., например, фиг. 14А-23, 28, 28А-В и 39-42. Тем не менее, весьма неожиданно авторы обнаружили, что частота возникновения реакций в месте применения ниже при использовании любой из 2-цикловогой схем лечения по данному изобретению, чем при использовании крема Aldara® (имиквимод 5%) для лечения актинического кератоза в соответствии с одобренным FDA режимом лечения, хотя крем Aldara® (имиквимод 5%) наносится только два раза в неделю на область площадью около 25 см² в течение 16 недель. См., например, фиг. 28, 28А-В, 41 и 41А. Таким образом, специалистам в данной области будет понятно, что, в то время как обе 2-цикловогой схемы лечения согласно данному изобретению обеспечивают эффективные режимы дозирования с приемлемыми профилями безопасности, которые являются короткими и более удобными для пациентов, чем режим дозирования в настоящее время одобренного FDA крема Aldara® (имиквимод 5%) для лечения актинического кератоза, 2-недельная 2-цикловогой схема лечения согласно данному изобретению является предпочтительной. Следует также понимать, что малая продолжительность лечения и применение композиций с более низким содержанием имиквимода согласно настоящему изобретению, считаются оптимизированными для лечения актинического кератоза. Здесь термин "оптимизированные" означает, что непродолжительное лечение и композиции с более низким содержанием имиквимода согласно настоящему изобретению разработаны для достижения эффективности, стабильности и скорости высвобождения, которые, по меньшей мере, по существу, эквивалентны и линейно соответствуют крему Aldara® (имиквимод 5%), соответственно, но с улучшенным приемлемым профилем безопасности.

Термин "приемлемый профиль безопасности" означает, что лечение актинического кератоза посредством непродолжительной терапии с применением композиции с более низким содержанием имиквимода согласно настоящему изобретению, в т.ч. 2-цикловогой схем лечения, не вызывает ограничивающих лечение побочных эффектов или периодов отдыха у значительного числа пациентов, которые проходят лечение актинического кератоза, в такой степени, которая обуславливает преждевременное прекращение лечения. Термин "приемлемый профиль безопасности" также означает, что лечение актинического кератоза посредством непродолжительной терапии с применением композиции с более низким содержанием имиквимода согласно настоящему изобретению, характеризуется меньшей частотой появления реакций в месте нанесения по сравнению с лечением актинического кератоза с применением крема Aldara® (имиквимод 5%).

Также, весьма неожиданно, было выяснено, что при использовании композиции с более низким содержанием имиквимода, т.е. около 2,5% в 2-цикловогой схеме лечения 2×2×2 недели в соответствии с настоящим изобретением для лечения актинического кератоза у женщин достигаются показатели излечения, включая полное и частичное излечение, около 60%. См. фиг. 31. Не менее неожиданно было обнаружено, что при использовании композиции с более низким содержанием имиквимода, т.е. около 3,75%, в 2-цикловогой схеме лечения 2×2×2 недели или 2-цикловогой схеме лечения 3×3×3 недели в соответствии с настоящим изобретением для лечения актинического кератоза у мужчин или женщин, у пациентов с типом кожи I, II или III, около 10 очагами или меньше на начальном этапе, с очагами на лице или коже головы, достигаются эквивалентные или сопоставимые показатели излечения, включая полное и частичное излечение. См., например, фиг. 31, 33, 33А, 34, 34А, 35 и 35А-В. Также неожиданно было обнаружено, что при использовании композиции с более низким содержанием имиквимода, т.е. около 3,75%, в 2-цикловогой схеме лечения 2×2×2 недели или 2-цикловогой схеме лечения 3×3×3 недели в соответствии с настоящим изобретением для лечения актинического кератоза у пациентов в возрасте 65 лет или старше либо у пациентов с более чем 10 очагами на начальном этапе, 2-цикловогой схема лечения 2×2×2 недели оказывается более эффективной. См., например, фиг. 32, 32А, 34 и 34А.

Также неожиданно было обнаружено, что при использовании композиции с более низким содержанием имиквимода в непродолжительной терапии, например, в двухнедельной или трехнедельной 2-цикловогой схеме лечения согласно настоящему изобретению для лечения актинического кератоза, Глобальная интегрированная оценка фотоповреждения исследователями (Investigators Global Integrated Photodamage - IGIP) значительно или заметно улучшалась по сравнению с исходным уровнем. См., например, фиг. 24 и 53. Например, как показано на фиг. 53, при комбинировании результатов исследований

3,75% имиквимода приблизительно у 44% (132 из 299) пациентов, проходящих лечение, наблюдалось значительное улучшение, приблизительно у 25% (76 из 299) - заметное улучшение, а у приблизительно 17% (51 из 299) - незначительное улучшение оценки IGIP по сравнению с исходным уровнем. При комбинировании результатов исследований 2,5% имиквимода приблизительно у 32% (97 из 304) пациентов, проходящих лечение, наблюдалось значительное улучшение, приблизительно у 26% (78 из 304) - заметное улучшение и приблизительно у 23% (69 304) - незначительное улучшение оценки IGIP по сравнению с исходным уровнем.

Основными компонентами фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению являются: (а) имиквимод и (b) жирная кислота, например, изостеариновая, пальмитиновая, стеариновая, линолевая, неочищенная олеиновая кислота или очищенная олеиновая кислота, такая как олеиновая кислота Super Refined® NF (например, олеиновая высота высокой степени очистки, т.е. олеиновая кислота с низким содержанием полярных примесей, таких как перекиси, низким показателем пероксидов, которая продается CRODA; см., например, www.crodausa.com), и их смеси. Фармацевтическая композиция по данному изобретению может иметь любую форму, известную из уровня техники, например, крем, мазь, пена, гель, лосьон или чувствительная к давлению клеевая композиция, причем каждая такая форма содержит необходимые элементы в соответствующих количествах, а также содержит различные дополнительные элементы.

Крем согласно данному изобретению содержит эффективное количество имиквимода, такое как от приблизительно более 1% до приблизительно 4,25% имиквимода по массе от общей массы крема; от приблизительно 5% до приблизительно 30% жирных кислот по массе от общей массы крема; а также необязательные ингредиенты, такие как смягчающие вещества, эмульгаторы, загустители и/или консерванты.

Мазь согласно данному изобретению содержит основу мази в дополнение к имиквимоду и жирной кислоте. Мазь согласно данному изобретению содержит эффективное количество имиквимода, такое как от приблизительно более 1% до приблизительно 4,25% имиквимода по массе; от приблизительно 3% до приблизительно 45%, предпочтительно, от приблизительно 3% до приблизительно 30% жирных кислот по массе; и от приблизительно 40% до приблизительно 95% основы мази по массе, во всех случаях - на основании общей массы мази. Необязательно, мазь согласно данному изобретению может также содержать эмульгаторы, смягчающие вещества и загустители.

Чувствительная к давлению клеевая композиция согласно данному изобретению содержит имиквимод, жирные кислоты и клей. Клеи, используемые в чувствительных к давлению клеевых композициях согласно настоящему изобретению, предпочтительно являются, по существу, химически инертными по отношению к имиквимоду. Чувствительная к давлению клеевая композиция согласно данному изобретению предпочтительно содержит эффективное количество имиквимода, такое как от приблизительно более 1% до приблизительно 4,25% имиквимода по массе; от приблизительно 10% до приблизительно 40%, предпочтительно, от приблизительно 15% до приблизительно 30% и, наиболее предпочтительно, от приблизительно 20% до приблизительно 30% жирных кислот по массе; во всех случаях - на основании общей массы чувствительной к давлению клеевой композиции.

Необязательно, чувствительная к давлению клеевая композиция согласно данному изобретению может также содержать один или несколько усилителей проникновения через кожу. Общее количество усилителя (усилителей) проникновения через кожу, присутствующего (присутствующих) в составе чувствительной к давлению клеевой композиции согласно данному изобретению, составляет предпочтительно, от около 3% до около 25% по массе, более предпочтительно, от около 3% до около 10% по массе от общей массы чувствительной к давлению клеевой композиции.

Чувствительный к давлению листовый материал, покрытый клеем, согласно данному изобретению может быть изготовлен из чувствительной к давлению клеевой композиции по изобретению в виде такого изделия, как лента, пластырь, лист или повязка.

Композиция с более низким содержанием имиквимода согласно данному изобретению может использоваться для местного и/или трансдермального введения эффективного количества имиквимода для эффективного лечения актинического кератоза в ходе непродолжительной терапии с приемлемым профилем безопасности. Таким образом, композиции с более низким содержанием имиквимода согласно данному изобретению могут наноситься на любое подходящее место, например, местно на поверхность кожи, губ и/или слизистых оболочек. В случае нанесения на кожу, например, в зависимости от концентрации, состава препарата и поверхности кожи, терапевтический эффект имиквимода может распространяться лишь на поверхностные слои кожи или на ткани под кожей.

Следует понимать, что, хотя композиции с более низким содержанием имиквимода согласно данному изобретению могут содержать по массе от общей массы композиции от приблизительно 1% до приблизительно 4,25% имиквимода, предпочтительными являются композиции с содержанием между приблизительно 1,5, 1,75, 2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25, 3,5, 3,75, 4,0 и 4,25%, более предпочтительными - между приблизительно 2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25, 3,5, 3,75 и 4,0%, и еще более более предпочтительными - между приблизительно 2,5, 2,75, 3,0, 3,25, 3,5 и 3,75%. Композиции с более низким содержанием имиквимода согласно данному изобретению, которые содержат около 2,5% имиквимода или около 3,75%

имиквимода по массе в расчете на общую массу композиции, являются наиболее предпочтительными. Следует также понимать, что композиции с более низким содержанием имиквимода согласно данному изобретению, которые имеют пропорциональную дозу скорость высвобождения, в отношении как скоростей высвобождения имиквимода, так и общего высвободившегося количества имиквимода, по сравнению с кремом Aldara® (имиквимод 5%), также являются предпочтительными.

Таким образом, специалисту в данной области техники должно быть понятно, что количество имиквимода, присутствующего в композиции согласно настоящему изобретению, будет эффективным количеством, если при ежедневном нанесении композиции по данному изобретению в соответствии с непродолжительной, описанной здесь терапией на целевую область с диагностированным актиническим кератозом и обеспечении контакта композиции после каждого нанесения с целевой областью в течение достаточного времени для того, чтобы эффективное количество имиквимода излечило заболевание или вызванные им нарушения, частично излечило заболевание или вызванные им нарушения, уменьшило количество очагов, предотвратило повторное появление заболевания, не вызывая ограничивающих лечение местных реакций на коже или побочных эффектов, включая незапланированные периоды отдыха, вызванные ограничивающими лечение местными реакциями на коже или побочными эффектами, у значительного числа пациентов, проходящих лечение. Например, при лечении актинического кератоза в соответствии с настоящим изобретением эффективное количество обеспечивает частичное устранение очагов АК в качестве целевой конечной точки, например, по меньшей мере около 40%, предпочтительно, по меньшей мере, около 50%, более предпочтительно, по меньшей мере, около 60%, еще более предпочтительно, по меньшей мере, около 70% и наиболее предпочтительно, по меньшей мере, около 75% снижение количества очагов АК в области лечения по сравнению с исходным уровнем, или, по меньшей мере около 60%, предпочтительно, по меньшей мере, около 70%, более предпочтительно, по меньшей мере, около 80% и наиболее предпочтительно, по меньшей мере, около 90% срединное значение снижения количества очагов АК в области лечения по сравнению с исходным уровнем, в качестве вторичной конечной точки, или, по меньшей мере около 25%, предпочтительно, по меньшей мере, около 30%, более предпочтительно, по меньшей мере, около 35% и наиболее предпочтительно, по меньшей мере, около 45% полного излечения очагов АК, в качестве первичной конечной точки. См., например, фиг. 36, 36А, 37, 37А, 38, 38А, 51 и 52. Используемый здесь термин "полное излечение" означает отсутствие клинически видимых или пальпируемых очагов АК в области лечения.

Результаты использования композиций с более низким содержанием имиквимода в непродолжительной терапии согласно данному изобретению показывают, что композиции с более низким содержанием имиквимода согласно данному изобретению, применяемые один раз в день в течение двух недель или трех недель 2-цикловых периодов лечения, являются эффективным и хорошо переносимым лечением актинического кератоза на лице и лысеющей части головы. Сокращенные схемы дозирования по настоящему изобретению обеспечивают непродолжительные периоды лечения, которые сводят к минимуму воздействие имиквимода и дополнительно улучшают соотношение пользы и риска по сравнению с одобренным FDA кремом Aldara® (имиквимод 5%), применяемым два раза в неделю в течение 16 недель.

Преимущества лечения с использованием композиций с более низким содержанием имиквимода в непродолжительной терапии согласно данному изобретению включают полное или частичное излечение ($\geq 66\%$, предпочтительно $\geq 75\%$, более предпочтительно $\geq 88\%$ и еще более предпочтительно $\geq 95\%$) поражений АК для большинства проходящих лечение пациентов. См. пример 24 и фиг. 51 и 52. В частности, полное или частичное излечение вызванных АК поражений достигается следующим образом: (1) $\geq 35\%$ (57 из 160 пациентов) полное излечение достигается при 2-недельном 2-цикловом лечении с использованием 3,75% композиции с более низким содержанием имиквимода согласно данному изобретению; (2) $\geq 30\%$ (49 из 160 пациентов) полное излечение достигается при 2-недельном 2-цикловом лечении с использованием 2,5% композиции с более низким содержанием имиквимода согласно данному изобретению; (3) $\geq 34\%$ (55 из 162 пациентов) полное излечение достигается при 3-недельном 2-цикловом лечении с использованием 3,75% композиции с более низким содержанием имиквимода согласно данному изобретению; и (4) $\geq 25\%$ (41 из 164 пациентов) полное излечение достигается при 2-недельном 2-цикловом лечении с использованием 2,5% композиции с более низким содержанием имиквимода согласно данному изобретению; причем (5) $\geq 59\%$ (95 из 160 пациентов) частичное излечение достигается при 2-недельном 2-цикловом лечении с использованием 3,75% композиции с более низким содержанием имиквимода согласно данному изобретению; (6) $\geq 48\%$ (77 из 160 пациентов) частичное излечение достигается при 2-недельном 2-цикловом лечении с использованием 2,5% композиции с более низким содержанием имиквимода согласно данному изобретению; (7) $\geq 53\%$ (87 из 162 пациентов) частичное излечение достигается при 3-недельном 2-цикловом лечении с использованием 3,75% композиции с более низким содержанием имиквимода согласно данному изобретению; и (8) $\geq 42\%$ (70 из 164 пациентов) частичное излечение достигается при 2-недельном 2-цикловом лечении с использованием 2,5% композиции с более низким содержанием имиквимода согласно данному изобретению. Хотя пациенты, которых лечат композициями с более низким содержанием имиквимода согласно данному изобретению, используя непродолжительную

терапию в соответствии с настоящим изобретением, могут испытывать местные кожные реакции (LSR); см., например, фиг. 16А-20, 20А-В и 29 и 40, лечение хорошо переносится, и наблюдается заметное снижение частоты возникновения реакций на месте применения; см., например, фиг. 14А-Е, 28, 28А-В, 41 и 41Ф, по сравнению с более продолжительной схемой лечения АК одобренным FDA кремом Aldara® (имиквимод 5%), т.е. 16 недель, применение два раза в неделю.

Также большая "область лечения" согласно настоящему изобретению может быть определена как область больше 25 см² (например, область лечения площадью более 5 см×5 см любой формы) и до примерно между 200 см² и 250 см² или больше на лице (например, лбу или щеке) или на лысеющей части головы, в т.ч. все лицо или вся лысина. Количество очагов АК, которые могут обрабатываться в области лечения, может составлять от приблизительно 5 до приблизительно 20 или больше. Специалисту в данной области техники также будет понятно, что настоящее изобретение обеспечивает дополнительное преимущество, состоящее в выявлении и клиническом проявлении, а также последующем полном или частичном устранении начальных (субклинических) очагов АК в области лечения. В настоящее время считается, что, поскольку площадь области лечения превышает 25 см², композиции с более низким содержанием имиквимода и непродолжительные курсы терапии, проводимые в соответствии с настоящим изобретением, повысят переносимость и соблюдение режима лечения, улучшат терапевтические результаты, например, полное или частичное излечение или уменьшение количества очагов АК, уменьшат частоту возникновения реакций в месте применения (см., например, фиг. 28, 28А-В, 41 и 41А) и сократят произвольные периоды отдыха (см., например, фиг. 39 и 39А) во время терапии по сравнению с нанесением крема Aldara® (имиквимод 5%) на такую же увеличенную область обработки в соответствии с настоящим изобретением. Более того, считается, что, поскольку увеличенная область лечения настолько больше, чем меньшая область лечения, т.е. меньшая или равная приблизительно 25 см², которую в настоящее время обрабатывают кремом Aldara® (имиквимод 5%), увеличенная область обработки согласно данному изобретению будет иметь гораздо лучшее соотношение очагов и неповрежденной/нормальной кожи, чем это было в случае меньшей области лечения кремом Aldara® (имиквимод 5%). Предпочтительная концентрация наносимого имиквимода составляет между приблизительно 1% и приблизительно 4,25% имиквимода по массе в расчете на общую массу композиции согласно настоящему изобретению. Кроме того, для лечения актинического кератоза в соответствии с настоящим изобретением эффективное количество имиквимода необходимо наносить один раз в день в течение, по меньшей мере, до приблизительно 6 недель, например, один раз в день в течение полных 2 или 3 недель (14 или 21 дней) на диагностированную или определенную область лечения, например, на лицо или лысеющую часть головы (цикл 1), затем приостановить или прекратить на 2 или 3 недели (14 или 21 дней) - на запланированный период отдыха, после чего - вновь наносить один раз в день в течение полных 2 или 3 недель (14 или 21 дней) на определенную область обработки (цикл 2) для достижения вторичной и, более предпочтительно, первичной конечной точки, например, чтобы обеспечить, по меньшей мере, около 75% сокращение очагов АК в качестве целевой вторичной конечной точки и, более предпочтительно, полное исчезновение очагов поражения АК - в качестве первичной конечной точки. Также при лечении актинического кератоза в соответствии с двухнедельными или трехнедельными 2-цикловыми периодами лечения согласно настоящему изобретению эффективное количество имиквимода, наносимое на область лечения, не только обеспечит достижение вторичной или первичной конечной точки, но и меньшее количество кожных реакций в месте применения, незапланированных периодов отдыха у проходящих лечение пациентов, например, не более чем приблизительно 11%, предпочтительно, не более чем приблизительно 7% пациентов сделают один или несколько перерывов для отдыха в течение непродолжительного двухнедельного 2-циклового периода лечения, и не более чем приблизительно 17%, предпочтительно, не более чем приблизительно 27% пациентов сделают один или несколько перерывов для отдыха в течение непродолжительного трехнедельного 2-циклового периода лечения. См., например, фиг. 21, 39 и 39А.

Хотя настоящее изобретение определило считающиеся предпочтительными концентрации имиквимода в композициях, количество применений в неделю и продолжительность терапии, специалисту в данной области должно быть понятно, что настоящее изобретение охватывает любую эффективную концентрацию имиквимода в композиции, которая доставляет эффективное количество имиквимода, и любое количество применений в неделю в течение непродолжительной терапии, описанной здесь, которые могут эффективно лечить актинический кератоз, не вызывая ограничивающих лечение местных кожных реакций или нежелательных явлений, в т.ч. слишком большое количество периодов отдыха.

Приведенное выше краткое описание изобретения не ставит целью описать каждый раскрытый вариант или осуществление настоящего изобретения. Ниже приведено описание, проиллюстрированное примерами конкретных воплощений. В нескольких частях материалов заявки приведены списки примеров, которые могут использоваться в различных сочетаниях. В каждом случае приведенный список служит только в качестве репрезентативной группы и не должен рассматриваться как ограничивающий.

Краткое описание чертежей

Вышеупомянутые и другие объекты, преимущества и признаки настоящего изобретения, а также способы их достижения станут более понятны из следующего подробного описания изобретения в сочетании с чертежами и примерами, иллюстрирующими варианты реализации, где:

фиг. 1 иллюстрирует меры эффективности в отношении показателей полного излечения по исследованиям для исследований GW01-0702, GW01-0703, GW01-0704 и GW01-0705 для 2-циклового 2×2×2 (2 недели) курса лечения и для 2-циклового 3×3×3 (3 недели) курса лечения;

фиг. 1А содержит итоговые значения первичных и вторичных конечных точек эффективности для двухнедельного курса лечения группы ИТТ в исследованиях GW01-0702 и GW01-0704. Полное излечение определено как отсутствие клинически видимых или пальпируемых очагов АК в области лечения. Частичное излечение определено как, по меньшей мере, 75% снижение количества очагов АК в области лечения по сравнению с исходным уровнем. Значения Р получены из теста Кочрена-Мантела-Хензеля, стратифицированного по центрам анализа, рассматривая по 2 группы лечения одновременно. Значения Р, отмеченные **, являются статистически значимыми при использовании модифицированной Хохбергом процедуры Бонферрони. LOCF=последнее наблюдение, которое переносится вперед. Доверительные интервалы рассчитываются с использованием точной биномиальной статистики. На фиг. 1А "2,5%" относится к 2,5% композиции с более низким содержанием имиквимода согласно примерам 23-28, а "3,75%" - к 3,75% композиции с более низким содержанием имиквимода согласно примерам 23-28;

фиг. 2 иллюстрирует меры эффективности в отношении показателей полного излечения по временным точкам для исследований GW01-0702 и GW01-0704 для 2-циклового 2×2×2 (2 недели) курса лечения. На фиг. 2 "Полное излечение" относится к показателю полного устранения очагов АК, "Начало 2 цикла" означает начало второго цикла, "4 недели спустя" означает 4 недели после лечения, а "EOS" означает завершение исследования;

фиг. 2А иллюстрирует показатель полного излечения по неделям исследования для группы ИТТ в исследовании GW01-0702. Отмеченные ** точки означают статистическое отличие от плацебо. На фиг. 2А "Показатель полного излечения" означает показатель полного устранения очагов АК, "А" соответствует 2,5% композиции с более низким содержанием имиквимода согласно примерам 23-28, "В" - 3,75% композиции с более низким содержанием имиквимода согласно примерам 23-28, а "С" - плацебо;

фиг. 2В иллюстрирует показатель полного излечения по неделям исследования для группы ИТТ в исследовании GW01-0704. Отмеченные ** точки означают статистическое отличие от плацебо. Отмеченные ## точки означают статистическое различие между схемами лечения активным веществом. На фиг. 2В "показатель полного излечения" означает показатель полного устранения очагов АК, "А" соответствует 2,5% композиции с более низким содержанием имиквимода согласно примерам 23-28, "В" - 3,75% композиции с более низким содержанием имиквимода согласно примерам 23-28, а "С" - плацебо;

фиг. 3 иллюстрирует меры эффективности в отношении показателей полного излечения по временным точкам для исследований GW01-0703 и GW01-0705 для 2-циклового 3×3×3 (3 недели) курса лечения. На фиг. 3 "Полное излечение" относится к показателю полного устранения очагов АК, "Начало 2 цикла" означает начало второго цикла, "4 недели спустя" означает 4 недели после лечения, а "EOS" означает завершение исследования. См. также фиг. 2А и 2В;

фиг. 3А иллюстрирует показатель полного излечения по неделям исследования для группы ИТТ в исследовании GW01-0703. Отмеченные ** точки означают статистическое отличие от плацебо. Отмеченные ## точки означают статистическое различие между схемами лечения активным веществом. На фиг. 3А "Показатель полного излечения" означает показатель полного устранения очагов АК, "А" соответствует 2,5% композиции с более низким содержанием имиквимода согласно примерам 23-28, "В" - 3,75% композиции с более низким содержанием имиквимода согласно примерам 23-28, а "С" - плацебо;

фиг. 3В иллюстрирует показатель полного излечения по неделям исследования для группы ИТТ в исследовании GW01-0705. Отмеченные ** точки означают статистическое отличие от плацебо. Отмеченные ## точки означают статистическое различие между схемами лечения активным веществом. На фиг. 3В "показатель полного излечения" означает показатель полного устранения очагов АК, "А" соответствует 2,5% композиции с более низким содержанием имиквимода согласно примерам 23-28, "В" - 3,75% композиции с более низким содержанием имиквимода согласно примерам 23-28, а "С" - плацебо;

фиг. 4А иллюстрирует показатели частичного излечения в конце исследования при использовании двухнедельного циклического курса лечения у группы ИТТ в исследованиях GW01-0702 и GW01-0704. На фиг. 4А "Показатель частичного излечения" означает показатель частичного устранения очагов АК (которое определяется как, по меньшей мере, приблизительно 75% уменьшение количества очагов АК в области лечения по сравнению с исходным уровнем), "L" относится к 2,5% композиции с более низким содержанием имиквимода согласно примерам 23-28, "H" - к 3,75% композиции с более низким содержанием имиквимода согласно примерам 23-28, Р=плацебо, отмеченные ** столбики показывают статистически значимое отличие от плацебо, отмеченные ## столбики показывают статистически значимое отличие от 2,5%. Вертикальные синие линии обозначают 95% доверительный интервал;

фиг. 4В иллюстрирует показатель частичного излечения в неделю 14 для группы ИТТ в исследова-

нии GW01-0702. Частичное излечение определено как, по меньшей мере, 75% снижение количества очагов АК в области лечения по сравнению с исходным уровнем. Отмеченные ** столбики показывают статистическое значимое отличие от плацебо. Темные черные вертикальные линии обозначают 95% доверительный интервал для показателей. На фиг. 4B "Показатель частичного излечения" означает показатель частичного устранения очагов АК (которое определяется как, по меньшей мере, приблизительно 75% уменьшение количества очагов АК в области лечения по сравнению с исходным уровнем), "2,5%" относится к 2,5% композиции с более низким содержанием имиквимода согласно примерам 23-28, "3,75%" - к 3,75% композиции с более низким содержанием имиквимода согласно примерам 23-28;

фиг. 4C иллюстрирует показатель частичного излечения в неделю 14 для группы ИТТ в исследовании GW01-0704. Частичное излечение определено как, по меньшей мере, 75% снижение количества очагов АК в области лечения по сравнению с исходным уровнем. Отмеченные ** столбики показывают статистическое значимое отличие от плацебо. Отмеченные ## столбики показывают статистическое различие между схемами лечения активным веществом. Темные черные вертикальные линии обозначают 95% доверительный интервал для показателей. На фиг. 4C "Показатель частичного излечения" означает показатель частичного устранения очагов АК (которое определяется как, по меньшей мере, приблизительно 75% уменьшение количества очагов АК в области лечения по сравнению с исходным уровнем), "2,5%" относится к 2,5% композиции с более низким содержанием имиквимода согласно примерам 23-28, "3,75%" - к 3,75% композиции с более низким содержанием имиквимода согласно примерам 23-28;

фиг. 4D иллюстрирует показатель частичного излечения в неделю 17 для группы ИТТ в исследовании GW01-0703. Частичное излечение определено как, по меньшей мере, 75% снижение количества очагов АК в области лечения по сравнению с исходным уровнем. Отмеченные ** столбики показывают статистическое значимое отличие от плацебо. Темные черные вертикальные линии обозначают 95% доверительный интервал для показателей. На фиг. 4D "показатель частичного излечения" означает показатель частичного устранения очагов АК (которое определяется как, по меньшей мере, приблизительно 75% уменьшение количества очагов АК в области лечения по сравнению с исходным уровнем), "2,5%" относится к 2,5% композиции с более низким содержанием имиквимода согласно примерам 23-28, "3,75%" - к 3,75% композиции с более низким содержанием имиквимода согласно примерам 23-28;

фиг. 4E иллюстрирует показатель частичного излечения в неделю 17 для группы ИТТ в исследовании GW01-0705. Частичное излечение определено как, по меньшей мере, 75% снижение количества очагов АК в области лечения по сравнению с исходным уровнем. Отмеченные ** столбики показывают статистическое значимое отличие от плацебо. Темные черные вертикальные линии обозначают 95% доверительный интервал для показателей. На фиг. 4E "показатель частичного излечения" означает показатель частичного устранения очагов АК (которое определяется как, по меньшей мере, приблизительно 75% уменьшение количества очагов АК в области лечения по сравнению с исходным уровнем), "2,5%" относится к 2,5% композиции с более низким содержанием имиквимода согласно примерам 23-28, "3,75%" - к 3,75% композиции с более низким содержанием имиквимода согласно примерам 23-28;

фиг. 4F иллюстрирует показатель частичного излечения по временным точкам исследования для объединенных исследований и группы ИТТ при использовании 3,75% композиции с более низким содержанием имиквимода согласно примерам 23-28. Обратите внимание на следующее: L2=2,5%, курс лечения с двухнедельным циклом лечения, L3=2,5%, курс лечения с трехнедельным циклом лечения, H2=3,75%, курс лечения с двухнедельным циклом лечения, H3=3,75%, курс лечения с трехнедельным циклом лечения, P2=плацебо, курс лечения с двухнедельным циклом лечения и P3=плацебо, курс лечения с трехнедельным циклом лечения. На фиг. 4F "показатель частичного излечения" означает показатель частичного устранения очагов АК (которое определяется как, по меньшей мере, приблизительно 75% уменьшение количества очагов АК в области лечения по сравнению с исходным уровнем), "начало 2 цикла" означает начало второго цикла, "4 недели спустя" означает 4 недели после лечения, "8 недель спустя" означает 8 недель после лечения;

фиг. 5 иллюстрирует меры эффективности в отношении показателей частичного излечения по временным точкам для исследований GW01-0702 и GW01-0704. См. также фиг. 37A. На фиг. 5 "Частичное излечение" означает частичное устранение очагов АК (которое определяется как, по меньшей мере, приблизительно 75% уменьшение количества очагов АК в области лечения по сравнению с исходным уровнем), "Начало 2 цикла" означает начало второго цикла, "4 недели спустя" означает 4 недели после лечения, "EOS" означает завершение исследования, а "2×2×2" означает двухнедельное 2-цикловое лечение, указанное на фигурах и в описании;

фиг. 5A иллюстрирует показатель частичного излечения по неделям исследования для группы ИТТ в исследовании GW01-0702. Отмеченные ** точки показывают статистическое отличие от плацебо. Отмеченные ## точки показывают статистическое различие между схемами лечения активным веществом. На фиг. 5A "Показатель частичного излечения" означает показатель частичного устранения очагов АК (которое определяется как, по меньшей мере, приблизительно 75% уменьшение количества очагов АК в области лечения по сравнению с исходным уровнем), "А" относится к 2,5% композиции с более низким содержанием имиквимода согласно примерам 23-28, "В" - к 3,75% композиции с более низким содержанием имиквимода согласно примерам 23-28, а "С" - к плацебо;

фиг. 5В иллюстрирует показатель частичного излечения по неделям исследования для группы ИТТ в исследовании GW01-0704. Отмеченные ** точки показывают статистическое отличие от плацебо. Отмеченные ## точки показывают статистическое различие между схемами лечения активным веществом. На фиг. 5В "Показатель частичного излечения" означает показатель частичного устранения очагов АК (которое определяется как, по меньшей мере, приблизительно 75% уменьшение количества очагов АК в области лечения по сравнению с исходным уровнем), "А" относится к 2,5% композиции с более низким содержанием имиквимода согласно примерам 23-28, "В" - к 3,75% композиции с более низким содержанием имиквимода согласно примерам 23-28, а "С" - к плацебо;

фиг. 6 иллюстрирует меры эффективности в отношении показателей частичного излечения по временным точкам для исследований GW01-0703 и GW01-0705. На фиг. 6 "Частичное излечение" означает процент частичного устранения очагов АК (которое определяется как, по меньшей мере, приблизительно 75% уменьшение количества очагов АК в области лечения по сравнению с исходным уровнем), "Начало 2 цикла" означает начало второго цикла, "4 недели спустя" означает 4 недели после лечения, а "EOS" означает завершение исследования. См. также фиг. 37А;

фиг. 6А иллюстрирует показатель частичного излечения по неделям исследования для группы ИТТ в исследовании GW01-0703. Отмеченные ** точки показывают статистически значимое отличие от плацебо. Отмеченные ## точки показывают статистически значимое различие между схемами лечения активным веществом. На фиг. 6А "Показатель частичного излечения" означает показатель частичного устранения очагов АК (которое определяется как, по меньшей мере, приблизительно 75% уменьшение количества очагов АК в области лечения по сравнению с исходным уровнем), "А" относится к 2,5% композиции с более низким содержанием имиквимода согласно примерам 23-28, "В" - к 3,75% композиции с более низким содержанием имиквимода согласно примерам 23-28, а "С" - к плацебо;

фиг. 6В иллюстрирует показатель частичного излечения по неделям исследования для группы ИТТ в исследовании GW01-0705. Отмеченные ** точки показывают статистически значимое отличие от плацебо. Отмеченные ## точки показывают статистически значимое различие между схемами лечения активным веществом. На фиг. 6В "показатель частичного излечения" означает показатель частичного устранения очагов АК (которое определяется как, по меньшей мере, приблизительно 75% уменьшение количества очагов АК в области лечения по сравнению с исходным уровнем), "А" относится к 2,5% композиции с более низким содержанием имиквимода согласно примерам 23-28, "В" - к 3,75% композиции с более низким содержанием имиквимода согласно примерам 23-28, а "С" - к плацебо;

фиг. 7 иллюстрирует меры эффективности в отношении среднего% изменения по сравнению с исходным уровнем, по исследованиям, для исследований GW01-0703, GW01-0702, GW01-0704 и GW01-0705. См. также фиг. 9А;

фиг. 8 иллюстрирует меры эффективности в отношении среднего% изменения по сравнению с исходным уровнем, по временным точкам, для исследований GW01-0702 и GW01-0704. На фиг. 8 "% уменьшения количества" относится к процентному снижению количества очагов АК по сравнению с исходным уровнем, "Начало 2 цикла" означает начало второго цикла, "4 недели спустя" означает 4 недели после лечения, а "EOS" означает завершение исследования. См. также фиг. 9А;

фиг. 8А иллюстрирует срединное значение процентного изменения количества очагов АК по сравнению с исходным уровнем по неделям исследования для группы ИТТ в исследовании GW01-0702. Отмеченные ** точки показывают статистически значимое отличие от плацебо. Отмеченные ## точки показывают статистически значимое различие между схемами лечения активным веществом. На фиг. 8А "Срединное значение процентного изменения" означает срединное значение процентного изменения количества очагов АК по сравнению с исходным уровнем, "А" соответствует 2,5% композиции с более низким содержанием имиквимода согласно примерам 23-28, "В" - 3,75% композиции с более низким содержанием имиквимода согласно примерам 23-28, а "С" - плацебо;

фиг. 8В иллюстрирует срединное значение процентного изменения количества очагов АК по сравнению с исходным уровнем по неделям исследования для группы ИТТ в исследовании GW01-0704. Отмеченные ** точки показывают статистически значимое отличие от плацебо. Отмеченные ## точки показывают статистически значимое различие между схемами лечения активным веществом. На фиг. 8В "Срединное значение процентного изменения" означает срединное значение процентного изменения количества очагов АК по сравнению с исходным уровнем, "А" соответствует 2,5% композиции с более низким содержанием имиквимода согласно примерам 23-28, "В" - 3,75% композиции с более низким содержанием имиквимода согласно примерам 23-28, а "С" - плацебо;

фиг. 9 иллюстрирует меры эффективности в отношении среднего% изменения по сравнению с исходным уровнем, по временным точкам, для исследований GW01-0703 и GW01-0705. На фиг. 9 "Средний % изменения по сравнению с исходным количеством" относится к среднему процентному снижению количества очагов АК, "Начало 2 цикла" означает начало второго цикла, "4 недели спустя" означает 4 недели после лечения, а "EOS" означает завершение исследования. См. также фиг. 8А и 8В;

фиг. 9А иллюстрирует суммарное количество очагов АК для группы ИТТ в исследовании GW01-0703. На фиг. 9А "2,5%" относится к 2,5% композиции с более низким содержанием имиквимода согласно примерам 23-28, а "3,75%" - к 3,75% композиции с более низким содержанием имиквимода согласно

примерам 23-28. Значения P получены из теста Кочрена-Мантела-Хензеля, стратифицированного по центрам анализа, рассматривая по две группы лечения одновременно. Значения P, отмеченные **, являются статистически значимыми при использовании модифицированной Хохбергом процедуры Бонферрони. Количества очагов, которые регистрируются как "неопределенные", исключены из анализа;

фиг. 9B иллюстрирует суммарное количество очагов АК для группы ИТТ в исследовании GW01-0705. На фиг. 9A "2,5%" относится к 2,5% композиции с более низким содержанием имиквимода согласно примерам 23-28, а "3,75%" - к 3,75% композиции с более низким содержанием имиквимода согласно примерам 23-28. Значения P получены из теста Кочрена-Мантела-Хензеля, стратифицированного по центрам анализа, рассматривая по две группы лечения одновременно. Значения P, отмеченные **, являются статистически значимыми при использовании модифицированной Хохбергом процедуры Бонферрони. Количества очагов, которые регистрируются как "неопределенные", исключены из анализа;

фиг. 10 иллюстрирует меры эффективности в отношении показателей излечения, в зависимости от пола пациента, для исследований GW01-0703, GW01-0702, GW01-0704 и GW01-0705. На фиг. 10 "показатель излечения" означает показатель полного устранения очагов АК;

фиг. 10A содержит сводные данные первичных и вторичных конечных точек эффективности для подгрупп мужчин и женщин для объединенных исследований GW01-0702 и GW01-0704, двухнедельного цикла лечения и группы ИТТ при использовании 2,5% или 3,75% композиции с более низким содержанием имиквимода согласно примерам 23-28. Значения P для показателей излечения основаны на обобщенном линейном модуле (GENMOD), с предполагаемым полиномиальным распределением (DIST=MULT) и кумулятивной logit-функцией связи (LINK=CLOGIT), учитывая влияние дозы, подгруппы и взаимодействия. Значения P для процентного изменения в количестве очагов АК получены из дисперсионного анализа (GLM), включающего влияние дозы, подгруппы и взаимодействия;

фиг. 10B содержит сводные данные переменной первичной эффективности, анализа показателя полного излечения в неделю 17 (завершение исследования) подгруппы n/N (%) для исследования GW01-0703, при использовании 2,5% или 3,75% композиции с более низким содержанием имиквимода согласно примерам 23-28;

фиг. 10C содержит сводные данные переменной первичной эффективности, анализа показателя полного излечения в неделю 17 (завершение исследования) подгруппы n/N (%) для исследования GW01-0705, при использовании 2,5% или 3,75% композиции с более низким содержанием имиквимода согласно примерам 23-28;

фиг. 11 иллюстрирует меры эффективности в отношении показателей излечения, в зависимости от области лечения, для исследований GW01-0703, GW01-0702, GW01-0704 и GW01-0705. На фиг. 11 "Показатель излечения" означает показатель полного устранения очагов АК;

фиг. 12 иллюстрирует меры эффективности в отношении срединного значения % изменения по сравнению с исходным уровнем, между 0 и -100, для исследований GW01-0703, GW01-0702, GW01-0704 и GW01-0705. На фиг. 11 "Процентное изменение" относится к срединному значению процента изменения в количестве очагов АК при использовании 2,5% или 3,75% композиций с более низким содержанием имиквимода согласно примерам 23-28 в ходе двухнедельного 2-циклового или трехнедельного 2-циклового лечения;

фиг. 12A иллюстрирует срединное значение процента изменения в количестве очагов АК по сравнению с исходным уровнем по временным точкам исследования для объединенных исследований и группы ИТТ при использовании 2,5% или 3,75% композиции с более низким содержанием имиквимода согласно примерам 23-28. Обратите внимание на следующее: L2=2,5%, курс лечения с двухнедельным циклом лечения, L3=2,5%, курс лечения с трехнедельным циклом лечения, H2=3,75%, курс лечения с двухнедельным циклом лечения, H3=3,75%, курс лечения с трехнедельным циклом лечения, P2=плацебо, курс лечения с двухнедельным циклом лечения и P3=плацебо, курс лечения с трехнедельным циклом лечения. На фиг. 12A "Срединное значение процента изменения" означает срединное значение процентного изменения в количестве очагов АК по сравнению с исходным уровнем, "Начало 2 цикла" означает начало второго цикла, "4 недели спустя" означает 4 недели после лечения, "8 недель спустя" означает 8 недель после лечения, а "P" соответствует плацебо;

фиг. 13 иллюстрирует меры эффективности в отношении срединного значения процента изменения по сравнению с исходным уровнем, от 0 до -80, для исследований GW01-0703, GW01-0702, GW01-0704 и GW01-0705, при использовании 2,5% или 3,75% композиции с более низким содержанием имиквимода согласно примерам 23-28. На фиг. 13 "Процентное изменение" означает средний процент изменения в количестве очагов АК по сравнению с исходным уровнем, "Начало 2 цикла" означает начало второго цикла, "4 недели спустя" означает 4 недели после лечения, а "EOS" означает завершение исследования (8 недель после лечения);

фиг. 13A-G содержат сводные данные о процентном изменении в количестве очагов АК по сравнению с исходным уровнем по посещениям для объединенных исследований и группы ИТТ при использовании 2,5% или 3,75% композиции с более низким содержанием имиквимода согласно примерам 23-28. Значения P получены из теста Кочрена-Мантела-Хензеля, стратифицированного по центрам анализа, рассматривая по две группы лечения одновременно. Значения P, отмеченные **, являются статистически

значимыми при использовании модифицированной Хохбергом процедуры Бонферрони;

фиг. 14А-Е содержат сводные данные о вызванных лечением неблагоприятных явлениях n (%) у пациентов в порядке убывания частоты в группе 3,75% или 2,5% двухнедельного или трехнедельного циклического лечения, в случаях, когда исследователь считает, что неблагоприятные явления связаны с лечением, для объединенных исследований и группы ИТТ при использовании 2,5% или 3,75% композиции с более низким содержанием имиквимода согласно примерам 23-28. Значения отражают количество пациентов в каждой группе лечения, сообщивших об одном или нескольких неблагоприятных явлениях, которые соответствуют классу органов по системе MedDRA. Пациент может учитываться только по одному разу в каждой строке таблицы. Связанные с лечением явления охватывают "Вероятно связанные" и "Связанные". Вызванные лечением АЕ (неблагоприятные явления) - это АЕ с датой наступления в день 1 лечения или позже;

фиг. 15 иллюстрирует меры безопасности в отношении частоты возникновения связанных с лечением неблагоприятных явлений для исследований GW01-0703, GW01-0702, GW01-0704 и GW01-0705. На фиг. 15 "Н" относится к 3,75% композиции с более низким содержанием имиквимода согласно примерам 23-28, а "L" - к 2,5% композиции с более низким содержанием имиквимода согласно примерам 23-28, а "V" - к носителю. См. также фиг. 14А-14Е;

фиг. 16А-С содержат сводные данные о местных кожных реакциях (LSR) самой высокой степени тяжести во время исследования для объединенных исследований и группы ИТТ при использовании 2,5% или 3,75% композиции с более низким содержанием имиквимода в ходе 2-недельного или 3-недельного двухциклового лечения в соответствии с настоящим изобретением. Поскольку один пациент из группы двухнедельного лечения 3,75% композицией, один пациент из группы трехнедельного лечения 2,5% композицией, один пациент из группы лечения 3,75% композицией и два пациента из трехнедельной группы плацебо не явились на посещения после начального, они были исключены из анализа;

фиг. 17 иллюстрирует меры безопасности в отношении суммарной оценки LSR AUC для исследований GW01-0703, GW01-0702, GW01-0704 и GW01-0705. На фиг. 17 "Н" относится к 3,75% композиции с более низким содержанием имиквимода согласно примерам 23-28, а "L" - к 2,5% композиции с более низким содержанием имиквимода согласно примерам 23-28;

фиг. 17А содержит сводные данные о местных кожных реакциях (LSR) -площади под кривой суммарной оценки LSR (дни) для объединенных исследований и группы ИТТ при использовании 2,5% или 3,75% композиции с более низким содержанием имиквимода согласно примерам 23-28. Значения P получены из дисперсионного анализа (GLM), включающего влияние дозы, режима и центра анализа в режиме. Временной период AUC распространяется на восемь недель после окончания лечения как для двухнедельного циклического курса лечения (неделя 14), так и для трехнедельного циклического курса лечения (неделя 17). В анализ включены только пациенты, которые прошли лечение в течение обоих циклов;

фиг. 18 иллюстрирует меры безопасности в отношении суммарной оценки LSR, по временным точкам, для исследований GW01-0703, GW01-0702, GW01-0704 и GW01-0705;

фиг. 18А иллюстрирует среднее значение суммарной оценки LSR по временным точкам исследования для двухнедельных циклических курсов лечения и группы ИТТ при использовании 3,75% композиции с более низким содержанием имиквимода согласно примерам 23-28. Обратите внимание на следующее: Bsl=исходный уровень, EoC1=конец цикла 1, SoC2=начало цикла 2, EoC2=конец цикла 2, 4WP=4 недели после лечения, 8WP=8 недель после лечения, L2=2,5%, двухнедельный циклический режим лечения, H2=3,75%, двухнедельный циклический режим лечения, P2=плацебо, двухнедельный циклический режим лечения;

фиг. 18В иллюстрирует среднее значение суммарной оценки LSR по временным точкам исследования для трехнедельных циклических курсов лечения и группы ИТТ при использовании 3,75% композиции с более низким содержанием имиквимода согласно примерам 23-28. Обратите внимание на следующее: Bsl=исходный уровень, EoC1=конец цикла 1, SoC2=начало цикла 2, EoC2=конец цикла 2, 4WP=4 недели после лечения, 8WP=8 недель после лечения, L3=2,5%, трехнедельный циклический режим лечения, H3=3,75%, трехнедельный циклический режим лечения, P3=плацебо, трехнедельный циклический режим лечения;

фиг. 19 иллюстрирует меры безопасности в отношении частоты возникновения сильных LSR, связанных с эритемой, для исследований GW01-0703, GW01-0702, GW01-0704 и GW01-0705. На фиг. 19 "Н" относится к 3,75% композиции с более низким содержанием имиквимода, а "L" - к 2,5% композиции с более низким содержанием имиквимода согласно примерам 23-28, а "V" - к носителю. См. также фиг. 16А-С;

фиг. 20 иллюстрирует среднюю оценку LSR, связанных с эритемой, по временным точкам, для исследований GW01-0703, GW01-0702, GW01-0704 и GW01-0705;

фиг. 20А иллюстрирует среднюю оценку LSR по неделям исследования для случаев эритемы в группе ИТТ в исследовании GW01-0702. На фиг. 20А "А" относится к 2,5% композиции с более низким содержанием имиквимода, "В" - к 3,75% композиции с более низким содержанием имиквимода согласно примерам 23-28, а "С" - к плацебо;

фиг. 20В иллюстрирует среднюю оценку LSR по неделям исследования для случаев эритемы в

группе ИТТ в исследовании GW01-0704. На фиг. 20B "А" относится к 2,5% композиции с более низким содержанием имиквимода, "В" - к 3,75% композиции с более низким содержанием имиквимода согласно примерам 23-28, а "С" - к плацебо;

фиг. 21 иллюстрирует меры безопасности в отношении частоты возникновения периодов отдыха для исследований GW01-0703, GW01-0702, GW01-0704 и GW01-0705. См. также фиг. 30;

фиг. 22 иллюстрирует меры безопасности в отношении частоты прекращения исследования по причинам безопасности для исследований GW01-0703, GW01-0702, GW01-0704 и GW01-0705. На фиг. 22 "Н" относится к 3,75% композиции с более низким содержанием имиквимода согласно примерам 23-28, "L" - к 2,5% композиции с более низким содержанием имиквимода согласно примерам 23-28, а "V" - к носителю;

фиг. 23 содержит сводные данные о выбранных параметрах безопасности, связанных с применениями 2,5% и 3,75% композиций с более низким содержанием имиквимода согласно примеру 23, которые используются в курсах лечения 2×2×2 недели, 2-цикла и 3×3×3 недели, 2 цикла. Результаты демонстрирует общий приемлемый профиль безопасности для 2,5% и 3,75% композиций имиквимода согласно примеру 23 в соответствии с 2- или 3-недельным циклическим режимом. Следует отметить, что результаты свидетельствуют о более предпочтительном профиле безопасности при использовании 2,5% или 3,75% композиции имиквимода в режиме 2×2×2 недели, 2 цикла по сравнению с режимом 3×3×3 недели, 2 цикла;

фиг. 24 демонстрирует улучшение глобальной интегрированной оценки фотоповреждения исследователями по сравнению с исходным уровнем для двухнедельного 2-циклового периода лечения (2×2×2 недель). На фиг. 24, исследование 1 относится к исследованию GW01-0702, исследование 2 относится к исследованию GW01-0704 здесь и далее. На фиг. 24 "Pbo" относится к плацебо, а "Imiq" - к имиквимоду;

фиг. 25 иллюстрирует мета-анализ эффективности объединенных показателей излечения для исследований GW01-0703, GW01-0702, GW01-0704 и GW01-0705;

фиг. 25A содержит итоговые данные первичных и вторичных конечных точек эффективности для объединенных исследований, с анализом в рамках курса для группы ИТТ при использовании 3,75% композиции с более низким содержанием имиквимода согласно примерам 23-28. Полное излечение определено как отсутствие клинически видимых или пальпируемых очагов АК в области лечения. Частичное излечение определено как, по меньшей мере, 75% снижение количества очагов АК в области лечения по сравнению с исходным уровнем. Значения P получены из теста Кочрена-Мантела-Хензеля, стратифицированного по центрам анализа, в рамках курса, рассматривая по 2 группы лечения одновременно. Значения P, отмеченные **, являются статистически значимыми при использовании модифицированной Хохбергом процедуры Бонферрони. LOCF=последнее наблюдение, которое переносится вперед. Доверительные интервалы рассчитываются с использованием точной биномиальной статистики;

фиг. 26 иллюстрирует сравнение эффективности в отношении показателей полного излечения, по исследованиям, для исследований GW01-0703, GW01-0702, GW01-0704 и GW01-0705. На фиг. 26 "2×2×2" относится к двухнедельному, 2-цикловому лечению, а "3×3×3" - к трехнедельному, 2-цикловому лечению. См. также фиг. 25A;

фиг. 27 иллюстрирует сравнение эффективности в отношении показателей частичного излечения, по исследованиям, для исследований GW01-0703, GW01-0702, GW01-0704 и GW01-0705. На фиг. 27 "2×2×2" относится к двухнедельному, 2-цикловому лечению, а "3×3×3" - к трехнедельному, 2-цикловому лечению. См. также фиг. 25A;

фиг. 28 иллюстрирует сравнение безопасности в отношении частоты возникновения неблагоприятных явлений для исследований GW01-0703, GW01-0702, GW01-0704 и GW01-0705 в сравнении с кремом Aldara® (имиквимод 5%). На фиг. 28 "2 недели" соответствует двухнедельному 2-цикловому лечению, "3 недели" соответствует трехнедельному 2-цикловому лечению, "Pbo" - плацебо, "2,5%" соответствует 2,5% композиции с более низким содержанием имиквимода согласно примерам 23-28, "3,75%" - 3,75% композиции с более низким содержанием имиквимода согласно примерам 23-28;

фиг. 28A-B иллюстрирует количество (%) пациентов в исследованиях фазы 3 с вызванными лечением нежелательными явлениями, частота которых превышает 1%, в группе двухнедельного циклического лечения 3,75% имиквимодом группы ИТТ. Значения отражают количество пациентов в каждой группе лечения, сообщивших об одном или нескольких неблагоприятных явлениях, которые соответствуют классу органов по системе MedDRA. Пациент может учитываться только по одному разу в каждой строке таблицы. Вызванные лечением АЕ (неблагоприятные явления) - это АЕ с датой наступления в день 1 лечения или позже. На фиг. 28A-B "2,5%" относится к 2,5% композиции с более низким содержанием имиквимода согласно примерам 23-28, а "3,75%" - к 3,75% композиции с более низким содержанием имиквимода согласно примерам 23-28;

фиг. 29 иллюстрирует сравнение частоты возникновения тяжелой эритемы ((местной кожной реакции (LSR)) для исследований GW01-0703, GW01-0702, GW01-0704 и GW01-0705 в сравнении с кремом Aldara® (имиквимод 5%). На фиг. 29 "Н" относится к 3,75% композиции с более низким содержанием имиквимода согласно примерам 23-28, "L" - к 2,5% композиции с более низким содержанием имиквимода

да согласно примерам 23-28, а "V" - к носителю, "2×2×2" относится к двухнедельному, 2-циклового курсу лечения, а "3×3×3" - к трехнедельному, 2-циклового курсу лечения. См. также фиг. 16А;

фиг. 30 иллюстрирует меры безопасности в отношении частоты периодов отдыха для исследований GW01-0703, GW01-0702, GW01-0704 и GW01-0705 в сравнении с кремом Aldara® (имиквимод 5%). На фиг. 30 "H" относится к 3,75% композиции с более низким содержанием имиквимода согласно примерам 23-28, "L" - к 2,5% композиции с более низким содержанием имиквимода согласно примерам 23-28, а "V" - к носителю, "2×2×2" относится к двухнедельному, 2-циклового курсу лечения, а "3×3×3" - к трехнедельному, 2-циклового курсу лечения. См. также фиг. 21;

фиг. 31 иллюстрирует меры эффективности в отношении показателей излечения, в зависимости от пола пациента, для исследований GW01-0703, GW01-0702, GW01-0704 и GW01-0705. См. также фиг. 10А-10С;

фиг. 32 иллюстрирует меры эффективности в отношении показателей излечения, в зависимости от возраста пациента, для исследований GW01-0703, GW01-0702, GW01-0704 и GW01-0705. См. также фиг. 10В-10С;

фиг. 32А содержит сводные данные первичных и вторичных конечных точек эффективности для возрастных подгрупп в возрасте свыше и до 65 лет для объединенных исследований двухнедельного цикла лечения (GW01-0702 и GW01-0704) и группы ИТТ только с лечением активным препаратом при использовании 3,75% композиции с более низким содержанием имиквимода согласно примерам 23-28. Значения Р для показателей излечения основаны на обобщенном линейном модуле (GENMOD), с предполагаемым полиномиальным распределением (DIST=MULT) и кумулятивной logit-функцией связи (LINK=CLOGIT), учитывая влияние дозы, подгруппы и взаимодействия. Значения Р для процентного изменения в количестве очагов АК получены из дисперсионного анализа (GLM), включающего влияние дозы, подгруппы и взаимодействия. На фиг. 32А "2,5%" относится к 2,5% композиции с более низким содержанием имиквимода согласно примерам 23-28, "3,75%" - к 3,75% композиции с более низким содержанием имиквимода согласно примерам 23-28, "<65" относится к возрастной группе младше 65 лет, а ">=65" - к возрастной группе 65 лет и старше;

фиг. 33 иллюстрирует меры эффективности в отношении показателей излечения, в зависимости от типа кожи пациента, для исследований GW01-0703, GW01-0702, GW01-0704 и GW01-0705. См. также фиг. 10В-10С;

фиг. 33А содержит сводные данные первичных и вторичных конечных точек эффективности для групп с разным типом кожи по Фицпатрику, для объединенных исследований двухнедельного цикла лечения (GW01-0702 и GW01-0704) и группы ИТТ только с лечением активным препаратом при использовании 3,75% композиции с более низким содержанием имиквимода согласно примерам 23-28. Значения Р для показателей излечения основаны на обобщенном линейном модуле (GENMOD), с предполагаемым полиномиальным распределением (DIST=MULT) и кумулятивной logit-функцией связи (LINK=CLOGIT), учитывая влияние дозы, подгруппы и взаимодействия. Значения Р для процентного изменения в количестве очагов АК получены из дисперсионного анализа (GLM), включающего влияние дозы, подгруппы и взаимодействия. На фиг. 33А "2,5%" относится к 2,5% композиции с более низким содержанием имиквимода согласно примерам 23-28, "3,75%" - к 3,75% композиции с более низким содержанием имиквимода согласно примерам 23-28, а "I", "II", "III", "IV" "V" или "VI" означают типы кожи по Фицпатрику;

фиг. 34 иллюстрирует меры эффективности в отношении показателей излечения, в зависимости от исходного количества очагов, для исследований GW01-0703, GW01-0702, GW01-0704 и GW01-0705. См. также фиг. 10В-10С;

фиг. 34А содержит сводные данные первичных и вторичных конечных точек эффективности для групп с разным исходным количеством очагов, для объединенных исследований двухнедельного цикла лечения (GW01-0702 и GW01-0704) и группы ИТТ только с лечением активным препаратом при использовании 3,75% композиции с более низким содержанием имиквимода согласно примерам 23-28. Значения Р для показателей излечения основаны на обобщенном линейном модуле (GENMOD), с предполагаемым полиномиальным распределением (DIST=MULT) и кумулятивной logit-функцией связи (LINK=CLOGIT), учитывая влияние дозы, подгруппы и взаимодействия. Значения Р для процентного изменения в количестве очагов АК получены из дисперсионного анализа (GLM), включающего влияние дозы, подгруппы и взаимодействия. На фиг. 34А "2,5%" относится к 2,5% композиции с более низким содержанием имиквимода согласно примерам 23-28, а "3,75%" - к 3,75% композиции с более низким содержанием имиквимода согласно примерам 23-28;

фиг. 35 иллюстрирует меры эффективности в отношении показателей излечения, в зависимости от области лечения, для исследований GW01-0703, GW01-0702, GW01-0704 и GW01-0705. См. также фиг. 10В-10С;

фиг. 35А содержит сводные данные первичных и вторичных конечных точек эффективности для групп с разным местом расположения области лечения (лицо или лысеющая часть головы), для объединенных исследований двухнедельного цикла лечения (GW01-0702 и GW01-0704) и группы ИТТ только с лечением активным препаратом при использовании 3,75% композиции с более низким содержанием

имиквимода согласно примерам 23-28. Значения P для показателей излечения основаны на обобщенном линейном модуле (GENMOD), с предполагаемым полиномиальным распределением (DIST=MULT) и кумулятивной logit-функцией связи (LINK=CLOGIT), учитывая влияние дозы, подгруппы и взаимодействия. Значения P для процентного изменения в количестве очагов АК получены из дисперсионного анализа (GLM), включающего влияние дозы, подгруппы и взаимодействия. На фиг. 35A "2,5%" относится к 2,5% композиции с более низким содержанием имиквимода согласно примерам 23-28, "3,75%" - к 3,75% композиции с более низким содержанием имиквимода согласно примерам 23-28, а "Лицо" или "Лысеющая часть головы" обозначает область обработки;

фиг. 35B содержит сводные данные первичных и вторичных конечных точек эффективности для групп с разным местом расположения области лечения (лицо или лысеющая часть головы), для объединенных исследований двухнедельного цикла лечения (GW01-0702 и GW01-0704) и группы ИТТ при использовании 3,75% композиции с более низким содержанием имиквимода согласно примерам 23-28. Значения P для показателей излечения основаны на обобщенном линейном модуле (GENMOD), с предполагаемым полиномиальным распределением (DIST=MULT) и кумулятивной logit-функцией связи (LINK=CLOGIT), учитывая влияние дозы, подгруппы и взаимодействия. Значения P для процентного изменения в количестве очагов АК получены из дисперсионного анализа (GLM), включающего влияние дозы, подгруппы и взаимодействия. На фиг. 35B "2,5%" относится к 2,5% композиции с более низким содержанием имиквимода согласно примерам 23-28, "3,75%" - к 3,75% композиции с более низким содержанием имиквимода согласно примерам 23-28, а "Лицо" или "Лысеющая часть головы" обозначает область обработки;

фиг. 36 иллюстрирует процентный показатель полного излечения в сравнении с кремом Aldara® (имиквимод 5%). На фиг. 36 и в описании "исследование 1" относится к исследованию GW01-0702, "исследование 2" - к исследованию GW01-0704. На фиг. 36 "Pbo" относится к плацебо, "Imiq" - к имиквимоду, а "Aldara" - к крему Aldara® (имиквимод 5%). См. также фиг. 1;

фиг. 36A иллюстрирует процентный показатель полного излечения в сравнении с плацебо. На фиг. 36 и в описании "исследование 1" относится к исследованию GW01-0702, "исследование 2" - к исследованию GW01-0704, "исследование 3" - к исследованию GW01-0703, а "исследование 4" - к исследованию GW01-0705. На фиг. 36A "Pbo" относится к плацебо, а "Imiq" - к имиквимоду;

фиг. 37 иллюстрирует процентный показатель частичного излечения в сравнении с кремом Aldara® (имиквимод 5%). На фиг. 37 и в описании "исследование 1" относится к исследованию GW01-0702, "исследование 2" - к исследованию GW01-0704. На фиг. 37 "Pbo" относится к плацебо, "2,5% Imiq" - к 2,5% композиции с более низким содержанием имиквимода согласно примерам 23-28, "3,75% Imiq" - к 3,75% композиции с более низким содержанием имиквимода согласно примерам 23-28, а "Aldara" - к крему Aldara® (имиквимод 5%). См. также фиг. 4A;

фиг. 37A иллюстрирует частичное излечение в сравнении с плацебо. На фиг. 37A и в описании "исследование 1" относится к исследованию GW01-0702, "исследование 2" - к исследованию GW01-0704, "исследование 3" - к исследованию GW01-0703, а "исследование 4" - к исследованию GW01-0705. На фиг. 37A "Pbo" относится к плацебо, "2,5% Imiq" - к 2,5% композиции с более низким содержанием имиквимода согласно примерам 23-28, а "3,75% Imiq" - к 3,75% композиции с более низким содержанием имиквимода согласно примерам 23-28;

фиг. 38 иллюстрирует срединное значение% уменьшения очагов АК в сравнении с кремом Aldara® (имиквимод 5%). На фиг. 38 и в описании "исследование 1" относится к исследованию GW01-0702, "исследование 2" - к исследованию GW01-0704. На фиг. 38 "Pbo" относится к плацебо, "2,5% Imiq" - к 2,5% композиции с более низким содержанием имиквимода согласно примерам 23-28, "3,75% Imiq" - к 3,75% композиции с более низким содержанием имиквимода согласно примерам 23-28, а "Aldara" - к крему Aldara® (имиквимод 5%);

фиг. 38A иллюстрирует срединное значение% уменьшения очагов АК в сравнении с плацебо. На фиг. 38A и в описании "исследование 1" относится к исследованию GW01-0702, "исследование 2" - к исследованию GW01-0704, "исследование 3" - к исследованию GW01-0703, а "исследование 4" - к исследованию GW01-0705. На фиг. 38A "Pbo" относится к плацебо, "2,5% Imiq" - к 2,5% композиции с более низким содержанием имиквимода согласно примерам 23-28, "3,75% Imiq" - к 3,75% композиции с более низким содержанием имиквимода согласно примерам 23-28, а "Aldara" - к крему Aldara® (имиквимод 5%);

фиг. 39 иллюстрирует периоды отдыха для курса лечения 2 цикла, 2×2×2 (2 недели) в сравнении с кремом Aldara® (имиквимод 5%). На фиг. 39 "Pbo" относится к плацебо, "2,5% Imiq" - к 2,5% композиции с более низким содержанием имиквимода согласно примерам 23-28, "3,75% Imiq" - к 3,75% композиции с более низким содержанием имиквимода согласно примерам 23-28, а "Aldara" - к крему Aldara® (имиквимод 5%);

фиг. 39A иллюстрирует выбранные параметры безопасности для объединенных исследований двухнедельного 2-циклового лечения (GW01-0702 и GW01-0704) или трехнедельного 2-циклового лечения (GW01-0703 и GW01-0705). На фиг. 39A "2,5% Imiq" относится к 2,5% композиции с более низким

содержанием имиквимода согласно примерам 23-28, "3,75% Imiq" - к 3,75% композиции с более низким содержанием имиквимода согласно примерам 23-28, а "Tx" - к лечению;

фиг. 40 иллюстрирует местные кожные реакции ("LSR");% пациентов с сильными LSR при курсе лечения 2 цикла, 2×2×2 (2 недели) в сравнении с кремом Aldara® (имиквимод 5%). На фиг. 40 "Pbo" относится к плацебо, "2,5% Imiq" - к 2,5% композиции с более низким содержанием имиквимода согласно примерам 23-28, "3,75% Imiq" - к 3,75% композиции с более низким содержанием имиквимода согласно примерам 23-28, а "Aldara" - к крему Aldara® (имиквимод 5%). См. также фиг. 16A-C;

фиг. 41 иллюстрирует сравнение частоты возникновения некоторых общих неблагоприятных явлений при курсе лечения 2 цикла, 2×2×2 (2 недели) в сравнении с кремом Aldara® (имиквимод 5%). На фиг. 41 "Pbo" относится к плацебо, "2,5% Imiq" - к 2,5% композиции с более низким содержанием имиквимода согласно примерам 23-28, "3,75% Imiq" - к 3,75% композиции с более низким содержанием имиквимода согласно примерам 23-28, "Aldara" - к крему Aldara® (имиквимод 5%), а "NS" означает "Не указано";

фиг. 41A иллюстрирует частоту возникновения наиболее распространенных (свыше 1%), связанных с лечением неблагоприятных явлений для объединенных двухнедельных (GW01-0702 и GW01-0704) или трехнедельных (GW01-0703 и GW01-0705) исследований;

фиг. 42 иллюстрирует соотношение польза/риск для курса лечения 2 цикла, 2×2×2 (2 недели) в сравнении с кремом Aldara® (имиквимод 5%). На фиг. 42 "Тяжелая эритема" означает тяжелую эритему, "Реакции в месте нанесения" означает реакции в месте применения, "Периоды отдыха" означает процент пациентов, которые сделали перерывы - периоды отдыха - во время исследования в дополнение к двум неделям отдыха (периоду без лечения) между 2 циклами двухнедельного лечения, "Полное излечение" означает показатель полного устранения очагов АК, "Частичное излечение" означает показатель частичного устранения очагов АК (которое определено как, по меньшей мере, 75% снижения количества очагов АК в области лечения по сравнению с исходным уровнем), "% снижения" означает срединное значение процента снижения количества очагов АК, "2,5%" относится к 2,5% композиции с более низким содержанием имиквимода согласно примерам 23-28, "3,75%" относится к 3,75% композиции с более низким содержанием имиквимода согласно примерам 23-28, и "Aldara" относится к к крему Aldara® (имиквимод 5%);

фиг. 43 иллюстрирует исследуемый клинический случай: 39-летний белый мужчина, применение композиции 2,5% имиквимода (IMIQ) в течение 2 циклов, 2×2×2 недель для лечения актинического кератоза;

фиг. 44 иллюстрирует исследуемый клинический случай: 74-летний белый мужчина, применение композиции 2,5% имиквимода (IMIQ) в течение 2 циклов, 2×2×2 недель для лечения актинического кератоза;

фиг. 45 иллюстрирует исследуемый клинический случай: 66-летняя белая женщина, применение композиции 3,75% имиквимода (IMIQ) в течение 2 циклов, 2×2×2 недель для лечения актинического кератоза;

фиг. 46 иллюстрирует исследуемый клинический случай: 73-летний белый мужчина, применение композиции 3,75% имиквимода (IMIQ) в течение 2 циклов, 2×2×2 недель для лечения актинического кератоза;

фиг. 47 иллюстрирует исследуемый клинический случай: 70-летний белый мужчина, применение композиции 2,5% имиквимода (IMIQ) в течение 2 циклов, 3×3×3 недель для лечения актинического кератоза;

фиг. 48 иллюстрирует исследуемый клинический случай: 65-летняя белая женщина, применение композиции 2,5% имиквимода (IMIQ) в течение 2 циклов, 3×3×3 недель для лечения актинического кератоза;

фиг. 49 иллюстрирует исследуемый клинический случай: 79-летний белый мужчина, применение композиции 3,75% имиквимода (IMIQ) в течение 2 циклов, 3×3×3 недель для лечения актинического кератоза;

фиг. 50 иллюстрирует исследуемый клинический случай: 78-летний белый мужчина, применение композиции 3,75% имиквимода (IMIQ) в течение 2 циклов, 3×3×3 недель для лечения актинического кератоза; и

фиг. 51 содержит итоговые данные первичных и вторичных конечных точек эффективности, в которых (а) результаты исследований GW01-0702 и GW01-0704 (2×2×2) для каждой концентрации имиквимода в композиции, т.е. около 2,5% или около 3,75% мас./мас., которые используются в исследованиях объединены, соответственно, (б) результаты исследований GW01-0703 и GW01-0705 (3×3×3) для каждой концентрации имиквимода в композиции, т.е. около 2,5% или около 3,75% мас./мас., которые используются в исследованиях объединены, соответственно, и (с) анализ осуществляется в рамках курса лечения для группы ПТТ. Полное излечение определено как отсутствие клинически видимых или пальпируемых очагов АК в области лечения. Частичное излечение определено как, по меньшей мере, приблизительно 75% снижение количества очагов АК в области лечения по сравнению с исходным уровнем. Значения P

получены из теста Кочрена-Мантела-Хензеля, стратифицированного по центрам анализа, в рамках курса, рассматривая по 2 группы лечения одновременно. Значения P , отмеченные **, являются статистически значимыми при использовании модифицированной Хохбергом процедуры Бонферрони. LOCF=последнее наблюдение, которое переносится вперед. Доверительные интервалы рассчитываются с использованием точной биномиальной статистики. На фиг. 51 "2,5%" относится к 2,5% композиции с более низким содержанием имиквимода согласно примерам 23-28, а "3,75%" - к 3,75% композиции с более низким содержанием имиквимода согласно примерам 23-28. См. также фиг. 25А;

фиг. 52 содержит итоговые значения первичных и вторичных конечных точек эффективности для объединенных исследований и анализа по курсам лечения для группы ИТТ. Значения P в столбце (1) для всех параметров получены из дисперсионного анализа на основе общей линейной модели (GLM), включающего влияние дозы, режима и центра анализа в рамках режима. Значения P в столбце (2) основаны на логистическом анализе влияния дозы, режима и центра анализа. На фиг. 52 "2,5%" относится к 2,5% композиции с более низким содержанием имиквимода согласно примерам 23-28, а "3,75%" - к 3,75% композиции с более низким содержанием имиквимода согласно примерам 23-28;

фиг. 53 содержит итоговые значения Глобальной интегрированной оценки фотоповреждения исследователями (Investigators Global Integrated Photodamage - IGIP) для (a) исследований GW01-0702 и GW01-0704, (b) исследований GW01-0703 и GW01-0705 и (c) объединенных исследований, т.е. GW01-0702, GW01-0703, GW01-0704 и GW01-0705, двухнедельного 2-циклового периода лечения (2×2 недели) и трехнедельного 2-циклового периода лечения (3×3 недели) в группе намеренных пройти лечение пациентов ("ИТТ"). На фиг. 53 "2,5%" относится к 2,5% композиции с более низким содержанием имиквимода согласно примерам 23-28, а "3,75%" - к 3,75% композиции с более низким содержанием имиквимода согласно примерам 23-28;

фиг. 54 содержит итоговые данные фармакокинетических параметров сыворотки в день 21 для 3,75% композиции имиквимода согласно примерам 23-28, группа РК. Анализируемым веществом в сыворотке является имиквимод. Расчет показателя накопления (RAUC, RC_{max}) и эффективный период полувыведения для накопления ($T^{1/2}$ и $T^{1/2}$ eff) ограничен пациентами, которые принимают все семь доз в течение недели лечения и которые принимают, по меньшей мере, 80% предписанных доз в течение предыдущих двух недель. РК параметры не рассчитывали для пациентов 001-619 и 001-608. Отсутствуют данные концентрации для пациента 001-619, а пациент 001-608 не принял все необходимые дозы в течение 21 дня лечения. AUC_{0-24} равен AUC_{ss} , C_{min} равен концентрации перед введением дозы ($t=0$). На фиг. 51, "Имиквимод" относится к 3,75% композиции с более низким содержанием имиквимода согласно примерам 23-28. См. также пример 25;

фиг. 55 иллюстрирует калиброванную масштабную шкалу при увеличении ×400, где нанесены деления 10 мкм, 50 мкм и 100 мкм;

фиг. 56 - это схематическое изображение элемента Франца;

фиг. 57 содержит изображения под микроскопом восьми 2,5% мас/мас композиций имиквимода, т.е. композиции 113, 246, 247, 248, 249, 251, 252 и 253 (композиции, изучение которых продолжилось в виде программы стабильности, включены в виде 1 кг партий согласно табл. 18 и фиг. 64);

фиг. 58 иллюстрирует сравнение среднего совокупного количества имиквимода, высвобожденного (мкг/см²) через 3 ч в исследованиях высвобождения через мембрану (для всех композиций, отобранных для исследований проникновения на всю толщину кожи и изучения стабильности) (среднее±стандартное отклонение, где $n=4$);

фиг. 59 иллюстрирует сравнение среднее совокупное высвобожденное количество (мкг/см²) через 3 ч для каждой концентрации имиквимода в тестируемых композициях (среднее±стандартное отклонение, где $n=4$ для 1%, $n=16$ для 2,5%, $n=20$ для 3,75% и $n=12$ для 5%);

фиг. 60 иллюстрирует общее количество имиквимода, полученного после баланса по массе для каждой композиции (см. также табл. 35-40, где приведен статистический анализ) (среднее±стандартное отклонение, см. табл. 34, где приведены значения n для каждой выборки);

фиг. 61 иллюстрирует общее количество имиквимода, полученного для каждой композиции в приемнике жидкости, при объединении эпидермиса и дермиса (среднее±стандартное отклонение, см. табл. 34, где приведены значения n для каждой выборки);

фиг. 62 иллюстрирует общее количество имиквимода, полученного для средних значений концентрации имиквимода из каждой кожной матрицы;

фиг. 63А-С содержат изображения под микроскопом 13 композиций имиквимода, а именно: крем 3М Aldara® имиквимод, 1 кг партия, крем Graceway 3М Aldara® имиквимод, 1 кг партия и композиции 110, 123, 125, 126, 182, 183, 195, 197, 250, 256 и 257 ($t=0, 1, 2, 3$ и 6 месяцев) - увеличение ×400;

фиг. 64 содержит изображения под микроскопом композиций плацебо Pbo1-Pbo4 ($t=0, 1, 2, 3$ и 6 месяцев) - увеличение ×400;

фиг. 65А-В содержат изображения под микроскопом 10 композиций имиквимода, а именно: композиции 116, 117, 254, 120, 235, 188, 189, 184, 255, 124 после 1 месяца теста на стабильность ($t=0$ и 1 месяц) - увеличение ×400;

фиг. 66 иллюстрирует сравнение среднего количества имиквимода, которое высвобождается ($\text{мкг}/\text{см}^2$) в течение 3 ч в случае использования крема 3M Aldara® имиквимод, 1 кг партия, крема 3M Aldara® имиквимод, в пакетиках, крема Graceway 3M Aldara® имиквимод, 1 кг партия и композиции 257 - 1% композиции имиквимода (среднее±стандартное отклонение, где $n=4$);

фиг. 67 иллюстрирует сравнение среднего количества имиквимода, которое высвобождается ($\text{мкг}/\text{см}^2$) за 3 ч в случае использования четырех 2,5% композиций имиквимода: 110, 123, 125 и 250 (среднее±стандартное отклонение, где $n=4$);

фиг. 68 иллюстрирует сравнение среднего количества имиквимода, которое высвобождается ($\text{мкг}/\text{см}^2$) за 3 ч в случае использования пяти 3,75% композиций имиквимода: 182, 183, 195, 197 и 256 (среднее±стандартное отклонение, где $n=4$); и

фиг. 69 иллюстрирует сравнение среднего количества имиквимода, которое высвобождается ($\text{мкг}/\text{см}^2$) за 3 ч в случае использования следующих композиций имиквимода: 2,5% (▲), 3,75% (●), крем 3M Aldara® имиквимод, партия (■), крем Graceway Aldara® имиквимод, 1 кг партия (■) и композиция 257 (■) (среднее±стандартное отклонение, где $n=4$).

Подробное описание изобретения

В порядке иллюстрации, для лучшего понимания настоящего изобретения и обеспечения иных дополнительных преимуществ далее приведено подробное описание новых способов и композиций и их примеры.

В целом, настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей имиквимод и фармацевтически приемлемый носитель для имиквимода, причем указанный носитель содержит жирную кислоту. Хотя данное изобретение может быть реализовано в различных формах, здесь будут рассмотрены некоторые конкретные варианты воплощения при понимании того, что их раскрытие следует считать лишь иллюстрацией принципов изобретения, и они не должны ограничивать изобретение рамками описанных или проиллюстрированных вариантов осуществления.

Используемый в описании и формуле изобретения термин "оказывающие значительно меньшее раздражающее действие" относится к композициям, не вызывающим неприемлемого раздражения кожи в обычных тестах на раздражение кожи у кроликов-альбиносов, таких как описаны в Draize et al., "Appraisal of the Safety of Chemicals in Food, Drugs and Cosmetics" ("Оценка безопасности химических веществ в пищевых продуктах, лекарствах и косметике"), подготовленным Отделом фармакологии Агентства по контролю за лекарствами и пищевыми продуктами США ("FDA"), первая публикация в 1959 г. Ассоциацией специалистов по пищевым продуктам и медикаментам США, Топека, Канзас (2-е издание в 1965 г.), который включен сюда путем ссылки.

Если не указано иное, все числа, выражающие количества, соотношения и численные свойства ингредиентов, условия реакции и т.д., используемые в описании и формуле изобретения, следует во всех случаях понимать как сопровождаемые термином "приблизительно".

Все части, проценты, коэффициенты и т.д. являются здесь массовыми, если не указано иное.

Используемые здесь термины в единственном числе являются взаимозаменяемыми и призваны включать также и множественное число и все возможные значения, если прямо не указано иное. Кроме того, используемый здесь термин "по меньшей мере один" означает "один или несколько" в отношении указанного элемента. Используемые здесь термины в единственном числе являются взаимозаменяемыми и включают также и множественное число и все возможные значения, если прямо не указано иное. Если не оговорено иное, написанные с заглавной и строчной буквы термины имеют одинаковое соответствующее значение.

Используемый здесь термин "биоэквивалентность или биологический эквивалентные" относится к композициям с более низким содержанием вещества, которое является фармацевтически эквивалентным, а их биодоступность (скорость и степень абсорбции) после введения одинаковой молярной дозы или количества сходна в такой степени, что их терапевтический эффект, безопасность и эффективность, по существу, одинаковы. Другими словами, "биоэквивалентность" или "биоэквивалентный" означает отсутствие существенных различий в скорости и степени, в которой имиквимода становится доступным из таких композиций в месте действия имиквимода, при введении одинаковой молярной дозы в сходных условиях, например, скорость, с которой имиквимод может покинуть указанную композицию, и скорость, с которой имиквимод может пройти через роговой слой и/или стать доступным в месте действия для лечения актинического кератоза. Другими словами, существует высокая степень сходства биодоступности у двух фармацевтических препаратов имиквимода (одинаковой галеновой формы) с одинаковой молярной дозой, которые вряд ли приведут к клинически значимым различиям в терапевтических эффектах, неблагоприятных реакциях или и том, и другом. Термины "биоэквивалентность", а также "фармацевтическая эквивалентность" и "терапевтическая эквивалентность" также используются здесь согласно определению и/или использованию (a) FDA, (b) свода федеральных правил (Code of Federal Regulations - "C.F.R."), Заголовок 21, и/или (c) Министерства здравоохранения Канады.

Используемый здесь термин "биодоступность или биодоступный" как правило относится к скорости и степени поглощения имиквимода в системный кровоток и, более конкретно, к показателям или ме-

рам, призванным отразить скорость и степень, с которыми имиквимод становится доступным в месте действия или поглощается из лекарственного препарата и становится доступным в месте действия. Другими словами и в качестве примера, степень и скорость абсорбции имиквимода из композиции с более низким его содержанием согласно данному изобретению отображается кривой зависимости между временем и концентрацией имиквимода в системном кровотоке.

Используемый здесь термин "фармацевтическая эквивалентность или фармацевтически эквивалентные" относится к композициям с более низким содержанием имиквимода по данному изобретению, которые содержат одинаковое количество имиквимода, в одинаковых лекарственных формах, но не обязательно содержат одинаковые неактивные ингредиенты, которые предназначены для одного и того же пути введения и отвечают одинаковым или сопоставимым общим или другим применимым стандартам идентичности, силы, качества и чистоты, включая силу действия и, где это применимо, однородность и/или стабильность.

Используемый здесь термин "терапевтическая эквивалентность или терапевтически эквивалентные" относится к композициям с более низким содержанием имиквимода, которые (а) обеспечивают один и тот же клинический эффект и профиль безопасности при использовании в непродолжительном лечении актинического кератоза в соответствии с настоящим изобретением и (b) являются фармацевтически эквивалентными, например, содержат имиквимод в одинаковой лекарственной форме, предназначены для одинаковых путей введения и характеризуются одинаковым содержанием имиквимода. Другими словами, терапевтическая эквивалентность означает, что химически эквивалентная композиция с более низким содержанием имиквимода согласно данному изобретению (например, содержащая такое же количество имиквимода в той же лекарственной форме) при введении тем же пациентам в том же режиме дозировки будет иметь по существу такую же эффективность и токсичность.

" T_{max} " означает время достижения максимальной концентрации имиквимода в сыворотке в устойчивом состоянии после местного применения композиции с более низким содержанием имиквимода согласно настоящему изобретению, т.е. когда скорость абсорбции имиквимода равна скорости выведения имиквимода. Иными словами, это время, когда наблюдается Стах имиквимода.

" C_{max} " означает максимальную концентрацию имиквимода в сыворотке, достигаемую в устойчивом состоянии после местного применения композиции с более низким содержанием имиквимода согласно настоящему изобретению, т.е. когда скорость абсорбции имиквимода равна скорости выведения имиквимода. Другими словами, это максимальная концентрация в сыворотке; наибольшая концентрация в сыворотке, которая наблюдается во время дозировки имиквимода или интервала выборки.

" C_{min} " означает минимальную измеримую концентрацию имиквимода в сыворотке, например, концентрация имиквимода в сыворотке, которая наблюдается непосредственно перед введением дозы в дни 7, 14, 21 и 22 (через 24 ч после введения дозы).

" $T_{1/2}$ " означает время, необходимое для выведения половины максимальной концентрации имиквимода в сыворотке после достижения устойчивого состояния после местного применения композиции с более низким содержанием имиквимода согласно настоящему изобретению. Например, кажущийся период полувыведения для имиквимода рассчитывается как приблизительно $0,693/\lambda_z$ в соответствии с примером 24.

" AUC_{0-24} " означает площадь под кривой концентрации имиквимода в сыворотке, соответствующей 24 ч после местного применения композиции с более низким содержанием имиквимода согласно настоящему изобретению, т.е. меру воздействия имиквимода в течение 24 ч. Например, площадь под кривой зависимости концентрации имиквимода в сыворотке от времени: от 0 до 24 ч, которая рассчитывается с использованием линейной формулы трапеций или экстраполяции до 24 ч в случаях, когда не удается получить значения до необходимого момента времени.

" AUC_{0-t} " означает площадь под кривой зависимости концентрации имиквимода в сыворотке от времени: от 0 до времени последней ненулевой концентрации в день 1, которая рассчитывается с использованием линейной формулы трапеций.

" R_{AUC} " означает отношение накопления; которое рассчитывается как значение AUC_{0-24} во время введения нескольких доз имиквимода, деленное на значение AUC_{0-24} после первой дозы (т.е. день 21/день 1); показатели накопления, которые рассчитываются для метаболита имиквимода только при наличии достаточного количества ненулевых временных точек для разумной оценки AUC_{0-24} .

" AUC_{0-inf} " означает площадь под кривой зависимости концентрации имиквимода в сыворотке от времени: от 0 до бесконечности; AUC_{0-inf} рассчитывается для дня 1 как $AUC_{(0-inf)}=AUC_{(0-t)}+C_t/K_{el}$ (где C_t =подогнанная последняя ненулевая концентрация, AUC_{0-t} =AUC от нулевого времени до времени последней ненулевой концентрации и K_{el} =постоянная скорости выведения).

" $R_{C_{max}}$ " означает показатель накопления, которые рассчитывается как значение C_{max} при введении нескольких доз, деленное на значение C_{max} после первой дозы (т.е. день 21/день 1) " λ_z EFF" означает постоянную эффективной скорости выведения, которая рассчитывается как $-\ln(1-1/R_{AUC})/\tau$.

" $T_{1/2, EFF}$ " означает эффективный период полужизни для накопления, рассчитываемый как $0,693/\lambda_z$ EFF.

"λz" означает постоянную скорости выведения, т.е. скорость, при которой имиквимод исчезает из места измерения после достижения устойчивого состояния после местного применения композиции с более низким содержанием имиквимода согласно настоящему изобретению. Другими словами, это очевидная постоянная скорости выведения, которая рассчитывается с использованием линейной регрессии на конечной части зависимости \ln концентрации от времени.

"Среднее геометрическое" - это статистическое среднее множества трансформированных чисел, которое часто используется для представления центральной тенденции сильно изменяющихся данных. Оно рассчитывается на основании данных, преобразованных с использованием степеней или логарифмов, с последующим обратным преобразованием к исходному масштабу после усреднения.

"Отношение средних геометрических" - это отношение двух средних геометрических значений, где числителем является "критерий среднего геометрического методом наименьших квадратов", а знаменателем - "опорное значение среднего геометрического методом наименьших квадратов".

"RH" означает относительную влажность.

"сП" означает сантипуаз.

"ч" означает часы.

"ITT" означает группу намеренных пройти лечение пациентов.

"Pbo" означает плацебо.

"EOS" означает окончание исследования.

"V" означает носитель.

Исследования GW01-0702 и GW01-0704 являются дублирующими исследованиями 2-недельных циклов лечения, в которых 2-недельные циклы лечения разделены двумя неделями отдыха (без лечения) (2×2×2), а исследования GW01-0703 и GW01-0705 являются дублирующими исследованиями 3-недельных циклов лечения, в которых 3-недельные циклы лечения разделены двумя неделями отдыха (без лечения) (3×3×3). См. схемы в табл. 64 ниже.

"L2" относится к 2,5% композиции с более низким содержанием имиквимода согласно примерам 23-28 и фигуре, которая используется в связи с исследованиями GW01-0702 и GW01-0704.

"L3" относится к 3,75% композиции с более низким содержанием имиквимода согласно примерам 23-28 и фигуре, которая используется в связи с исследованиями GW01-0702 и GW01-0704.

"H2" относится к 2,5% композиции с более низким содержанием имиквимода согласно примерам 23-28 и фигуре, которая используется в связи с исследованиями GW01-0703 и GW01-0705.

"H3" относится к 3,75% композиции с более низким содержанием имиквимода согласно примерам 23-28 и фигуре, которая используется в связи с исследованиями GW01-0703 и GW01-0705.

"AE" означает неблагоприятные явления.

Используемый здесь термин "2×2×2" означает двухнедельный 2-циклового режим лечения АК, в котором (1) в течение первых 2 недель (первый цикл лечения) композицию с более низким содержанием имиквимода наносят раз в сутки каждый день на область лечения АК, (2) в течение вторых 2 недель проходит период лечения, в течение которого лечение не проводят, и (3) в течение третьих 2 недель (второй цикл лечения) ту же композицию наносят раз в сутки каждый день на ту же область лечения АК. Другими словами, в течение первых 2 недель проводят лечение, в течение вторых 2 недель лечение не проводят, а в течение третьих 2 недель вновь проводят лечение.

Используемый здесь термин "3×3×3" означает трехнедельный 2-циклового режим лечения АК, в котором (1) в течение первых 3 недель (первый цикл лечения) композицию с более низким содержанием имиквимода наносят раз в сутки каждый день на область лечения АК, (2) в течение вторых 3 недель проходит период лечения, в течение которого лечение не проводят, и (3) в течение третьих 3 недель (второй цикл лечения) ту же композицию наносят раз в сутки каждый день на ту же область лечения АК. Другими словами, в течение первых 3 недель проводят лечение, в течение вторых 3 недель лечение не проводят, а в течение третьих 3 недель вновь проводят лечение.

Настоящее изобретение предлагает фармацевтические композиции, такие как кремы, мази, пены, гели, лосьоны и клейкие покрытия, которые содержат имиквимод и жирную кислоту, такую как изостеариновая, линолевая, неочищенная олеиновая кислота, очищенная олеиновая кислота, такая как олеиновая кислота

Super Refined® NF (например, олеиновая высота высокой степени очистки, т.е. олеиновая кислота с низким содержанием полярных примесей, таких как перекиси, низким показателем пероксидов, которая продается CRODA; см., например, www.crodausa.com), и их смеси. Композиции данного изобретения обеспечивают желаемую проницаемость кожи для имиквимода.

Соединение имиквимод является известным противовирусным препаратом, который, как известно, индуцирует биосинтез интерферона. Он может быть получен методом, описанным в патенте США № 4,689,338, раскрытие которого включено сюда во всей его полноте путем ссылки. Данное соединение может быть использовано для лечения актинического кератоза. Количество имиквимода, присутствующего в композиции согласно настоящему изобретению, является эффективным количеством для лечения актинического кератоза, чтобы достигнуть полного устранения очагов АК или частичного сокращения

очагов АК, чтобы предотвратить повторное возникновение данного заболевания и/или усилить иммунитет против этого заболевания при приемлемом профиле безопасности. Пример эффективного количества имиквимода в композиции согласно данному изобретению - между приблизительно 1% и приблизительно 4,25% по массе от общей массы композиции, предпочтительно, между приблизительно 1,5, 1,75, 2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25, 3,5, 3,75, 4,0 и 4,25%, более предпочтительно - между приблизительно 2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25, 3,5, 3,75 и 4,0%, и еще более предпочтительно - между приблизительно 2,5, 2,75, 3,0, 3,25, 3,5 и 3,75%. Композиции имиквимода согласно данному изобретению, которые содержат около 2,5% имиквимода или около 3,75% имиквимода по массе в расчете на общую массу композиции, являются наиболее предпочтительными.

Кроме того, сокращенный срок или длительность, как это предусмотрено настоящим изобретением, будет представлять собой уменьшенный по длительности период времени для лечения актинического кератоза, как это описано здесь выше, например, до шести недель, в зависимости от композиции с более низким содержанием имиквимода согласно настоящему изобретению, выбранной для ежедневного применения, и, предпочтительно, до четырех недель.

Например, непродолжительные сроки лечения композициями с более низким содержанием имиквимода для лечения актинического кератоза включают:

(a) нанесение эффективного количества имиквимода, например, с использованием композиций с более низким содержанием имиквимода согласно настоящему изобретению, в области лечения, пораженной актиническим кератозом, следующим образом: нанесение эффективного количества один раз в день в течение 14 (четырнадцати) дней подряд, далее - период отдыха в течение 14 (четырнадцати) дней (без лечения), затем - вновь нанесение эффективного количества один раз в день в течение 14 (четырнадцати) дней, т.е. всего 28 (двадцать восемь) доз или четыре недели лечения актинического кератоза (2-цикловая терапия); или

(b) нанесение эффективного количества имиквимода, например, с использованием композиций с более низким содержанием имиквимода согласно настоящему изобретению, в области лечения, пораженной актиническим кератозом, следующим образом: нанесение эффективного количества один раз в день в течение 21 (двадцати одного) дня подряд, далее - период отдыха в течение 21 (двадцати одного) дня (без лечения), затем - вновь нанесение эффективного количества один раз в день в течение 21 (двадцати одного) дня, т.е. всего 42 (сорок две) дозы или шесть недель лечения актинического кератоза (2-цикловая терапия); или

(c) нанесение эффективного количества имиквимода, например, с использованием подходящей композиции с более низким содержанием имиквимода согласно настоящему изобретению, в области, пораженной актиническим кератозом, один раз в день в течение приблизительно до 42 (сорока двух) дней или меньше и, предпочтительно, приблизительно до 28 (двадцати восьми) дней или меньше (1-цикловая терапия).

Жирная кислота, такая как изостеариновая кислота, пальмитиновая кислота, стеариновая кислота, линолевая кислота, очищенная олеиновая кислота, такая как олеиновая кислота Super Refined® NF (например, олеиновая кислота высокой степени очистки, т.е. олеиновая кислота с низким содержанием полярных примесей, таких как перекиси, низким показателем пероксидов, которая продается CRODA; см., например, www.crodausa.com) неочищенная олеиновая кислота, смешанная с эффективными количествами антиоксидантов, или их смеси входят в композиции согласно данному изобретению. Общее количество жирной кислоты в композиции составляет предпочтительно между приблизительно 3% и приблизительно 45% по массе в расчете на общую массу композиции. Следует понимать, что при выборе олеиновой кислоты в качестве жирной кислоты стабильность может представлять собой проблему. Таким образом, стабилизаторы, такие как антиоксиданты и т.п., могут потребоваться для сохранения фармацевтического правильного внешнего вида ("фармацевтической элегантности") и стабильности в течение всего срока годности композиции на основе олеиновой кислоты.

Фармацевтическая композиция по данному изобретению может иметь такую форму, как крем, мазь, пена, гель, лосьон, чувствительная к давлению клеевая композиция или другие формы, известные специалистам в данной области техники, причем каждая такая форма содержит имиквимод и жирную кислоту в соответствующих количествах, а также необязательно содержит различные дополнительные элементы. Предпочтительные количества лекарственного средства и жирной кислоты, а также количества и типы дополнительных элементов, используемых в композициях данного изобретения, описаны ниже с подробным рассмотрением кремов, мазей и клеевых композиций.

Крем в соответствии с изобретением содержит 1-изобутил-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-4-амин и жирную кислоту.

Количество 1-изобутил-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-4-амин, присутствующего в составе крема, составляет, предпочтительно, от около 0,5% до около 9% по массе, более предпочтительно, от около 1% до около 5% по массе от общей массы крема.

Общее количество жирной кислоты в составе крема по данному изобретению составляет, предпочтительно, от около 3% до около 45% по массе, более предпочтительно, от около 5% до около 25% по массе от общей массы крема.

Необязательно, крем согласно данному изобретению может также содержать эмульгаторы, смягчающие вещества, загустители и/или консерванты.

Смягчающие вещества, такие как длинноцепочечные спирты, например, цетиловый спирт, стеариловый спирт и цетеариловый спирт; углеводороды, такие как вазелин и светлое минеральное масло; или ацетилованный ланолин могут входить в состав крема согласно данному изобретению. Крем может содержать одно или несколько таких смягчающих веществ. Общее количество смягчающего вещества в креме по данному изобретению составляет, предпочтительно, от около 5% до около 30%, более предпочтительно, от около 5% до около 10% по массе от общей массы крема.

Эмульгаторы, такие как неионные поверхностно-активные вещества, например, полисорбат 60 (можно приобрести у ICI Americas), сорбитмоностеарат, полиглицерил-4 олеат и полиоксиэтилен(4)лауриловый эфир или трехвалентный катионный могут входить в состав крема по данному изобретению. Крем может содержать один или несколько эмульгаторов. В целом, общее количество эмульгатора составляет, предпочтительно, от около 2% до около 14%, более предпочтительно, от около 2% до около 6% по массе от общей массы крема.

Могут использоваться фармацевтически приемлемые загустители, такие как ксантеновая камедь, гуаровая камедь, Veegum gum™K (можно приобрести у R. T. Vanderbilt Company, Inc.) и длинноцепочечные спирты (например, цетиловый спирт, стеариловый спирт или цетеариловый спирт). Крем может содержать один или несколько загустителей. Общее количество загустителя составляет предпочтительно между приблизительно 3% и приблизительно 12% по массе в расчете на общую массу крема.

Консерванты, такие как метилпарабен, пропилпарабен и бензиловый спирт, могут присутствовать в креме согласно данному изобретению. Необходимое количества такого (таких) консерванта (консервантов) известно специалистам в данной области.

При желании в состав крема по настоящему изобретению может быть включен дополнительный растворяющий агент, такой как бензиловый спирт, молочная кислота, уксусная кислота, стеариновая кислота, салициловая кислота, любая альфа-гидроксикислота, такая как гликолевая кислота, или соляная кислота.

В случае использования дополнительного растворяющего агента его количество составляет предпочтительно между приблизительно 1% и приблизительно 12% по массе в расчете на общую массу крема.

По желанию в состав крема по настоящему изобретению может быть включен увлажнитель, такой как глицерин, усилитель проникновения через кожу, такой как бутилстеарат, и дополнительные растворяющие агенты.

Как правило, крем состоит из масляной и водной фаз, которые смешаны с образованием эмульсии. Предпочтительно, количество воды в креме согласно данному изобретению составляет от приблизительно 45% до приблизительно 85% по массе в расчете на общую массу крема. Масляная фаза крема согласно изобретению может быть получена путем соединения 1-изобутил-1Н-имидазо[4,5-с]хинолин-4-амин или 1-(2-метилпропил)-1Н-имидазо[4,5-с]хинолин-4-амин и жирной кислоты (если крем содержит бензиловый спирт, он также может быть добавлен на этом этапе) и нагревания с периодическим перемешиванием до температуры от около 50 до 85°C. Когда 1-изобутил-1Н-имидазо [4,5-с]хинолин-4-амин или 1-(2-метилпропил)-1Н-имидазо[4,5-с]хинолин-4-амин полностью растворяется (визуальная проверка), добавляют остальные ингредиенты масляной фазы и продолжают нагревание до завершения растворения.

Водная фаза может быть получена путем объединения всех других ингредиентов и нагревания при перемешивании до завершения растворения (визуальная проверка).

Кремы согласно данному изобретению, как правило, получают путем добавления водной фазы в масляную фазу при температуре обеих фаз от около 65 до 75°C. Полученную эмульсию смешивают в подходящем миксере с получением желаемого крема.

Мазь согласно данному изобретению содержит основу мази в дополнение к 1-изобутил-1Н-имидазо[4,5-с]хинолин-4-амину и жирной кислоте.

Количество 1-изобутил-1Н-имидазо[4,5-с]хинолин-4-амин, присутствующего в составе мази согласно данному изобретению, составляет, предпочтительно, от около 0,5% до около 9% по массе, более предпочтительно, от около 0,5% до около 5% по массе от общей массы мази.

Общее количество жирной кислоты в составе мази по данному изобретению составляет, предпочтительно, от около 3% до около 45%, более предпочтительно, от около 3% до около 25% по массе от общей массы крема.

Может использоваться фармацевтически приемлемая основа мази, такая как вазелин или полиэтиленгликоль 400 (можно приобрести у Union Carbide), в сочетании с полиэтиленгликолем 3350 (можно приобрести у Union Carbide). Количество основы мази в мази согласно данному изобретению составляет предпочтительно от приблизительно 60% до приблизительно 95% по массе в расчете на общую массу крема.

Необязательно, мазь согласно данному изобретению может также содержать эмульгаторы, смягчающие вещества и загустители. Смягчающие вещества, эмульгаторы и загустители, а также их предпочтительные количества, описанные выше в связи с кремами, также в целом пригодны для использования в

мазях согласно данному изобретению.

Мазь согласно данному изобретению может быть получена путем объединения 1-изобутил-1Н-имидазо[4,5-с]хинолин-4-амина с жирной кислотой и нагревания с периодическим перемешиванием до температуры около 65°C. Когда 1-изобутил-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-4-амин или 1-(2-метилпропил) 1Н-имидазо[4,5-с]хинолин-4-амин, как кажется, полностью растворится, добавляют остальные ингредиенты и нагревают приблизительно до 65°C. Полученную смесь смешивают в подходящем миксере, давая остыть до комнатной температуры.

Чувствительная к давлению клеевая композиция по изобретению содержит 1-изобутил 1Н-имидазо [4,5-с]-хинолин-4-амин или 1-(2-метилпропил)-1Н-имидазо[4,5-с]хинолин-4-амин, жирную кислоту и чувствительный к давлению адгезивный полимер.

Количество 1-изобутил-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-4-амина или 1-(2-метилпропил)-1Н-имидазо[4,5-с]хинолин-4-амина, присутствующего в составе чувствительной к давлению клеевой композиции согласно данному изобретению, составляет предпочтительно, от около 0,5% до около 9% по массе, более предпочтительно, от около 3% до около 7% по массе от общей массы клеевой композиции. Количество жирной кислоты в составе составляет, предпочтительно, от около 10% до около 40% по массе, более предпочтительно, от около 15% до около 30% по массе, наиболее предпочтительно, от около 20% до около 30% по массе от общей массы клеевой композиции.

Желательно, чтобы адгезивный полимер, который используется в чувствительной к давлению клеевой композиции по изобретению был по существу химически инертным по отношению к 1-изобутил-1Н-имидазо [4,5-с]-хинолин-4-амину или 1-(2-метилпропил)-1Н-имидазо[4,5-с]хинолин-4-амину. Количество адгезивного полимера составляет предпочтительно от приблизительно 55% до приблизительно 85% по массе в расчете на общую массу композиции. Подходящие адгезивные полимеры включают акриловые адгезивы, содержащие в качестве основного компонента (т.е., по меньшей мере, около 80% по массе всех мономеров в полимере) гидрофобный мономерный сложный эфир акриловой или метакриловой кислоты и алкилового спирта, алкиловый спирт, содержащий 4-10 атомов углерода. Примеры подходящих мономеров обсуждаются ниже в связи с "Мономером А". Эти адгезивные полимеры могут дополнительно содержать незначительные количества других мономеров, таких как "Мономеры В", перечисленные ниже.

Предпочтительные адгезивы включают акриловые чувствительные к давлению адгезивные сополимеры, содержащие мономеры А и В: Мономер А является гидрофобным мономерным сложным эфиром акриловой или метакриловой кислоты и алкилового спирта, алкиловый спирт, содержащий от 4 до 10 атомов углерода, предпочтительно - от 6 до 10 атомов углерода, более предпочтительно - от 6 до 8 атомов углерода, наиболее предпочтительно - 8 атомов углерода. Примеры подходящих Мономеров А: n-бутил, n-пентил, n-гексил, изогептил, n-нонил, n-децил, изогексил, 2-этилоктил, изооктил и 2-этилгексил акрилаты. Наиболее предпочтительным Мономером А является изооктилакрилат.

Мономер В является укрепляющим мономером, выбранным из группы, состоящей из акриловой кислоты; метакриловой кислоты; алкилакрилатов и метакрилатов, содержащих от 1 до 3 атомов углерода в алкильной группе; акриламида; метакриламида; низших алкил-замещенных акриламидов (например, алкильных групп, содержащих 1-4 атомов углерода), таких как трет-бутил акриламид; диацетонового акриламида; n-винил-2-пирролидона; виниловых эфиров, таких как винил-трет-бутилового эфира; замещенных этиленов, таких как производные малеинового ангидрида, диметил итаконата и моноэтил формата и винил перфтор-n-бутирата. Предпочтительные Мономеры В: акриловая кислота, метакриловая кислота, описанные выше алкилакрилаты и метакрилаты, акриламид, метакриламид, а также описанные выше низшие алкил-замещенные акриламиды. Наиболее предпочтительным Мономером В является акриламид.

В одном из вариантов осуществления чувствительной к давлению клеевой композиции согласно изобретению чувствительный к давлению адгезивный сополимер, содержащий Мономеры А и В, как указано выше, предпочтительно, содержит Мономер А в количестве по массе от приблизительно 80% до приблизительно 98% от общей массы всех мономеров в сополимере. Мономер А присутствует, предпочтительно, в количестве от приблизительно 88% до приблизительно 98% по массе, более предпочтительно - от приблизительно 91% до приблизительно 98% по массе. Мономер В в составе сополимера предпочтительно присутствует в чувствительном к давлению адгезивном сополимере в количестве по массе от приблизительно 2% до приблизительно 20%, более предпочтительно - от приблизительно 2% до приблизительно 12% и наиболее предпочтительно - от 2 до 9% от общей массы мономеров в сополимере.

В другом варианте осуществления чувствительной к давлению клеевой композиции согласно данному изобретению адгезивный сополимер содержит от приблизительно 60% до приблизительно 80% по массе (и предпочтительно от приблизительно 70% до приблизительно 80% по массе) вышеупомянутого гидрофобного мономерного сложного эфира акриловой или метакриловой кислоты и алкилового спирта (например, описанный выше Мономер А) на основе общей массы всех мономеров в сополимере; от приблизительно 4% до приблизительно 9% по массе от общей массы всех мономеров в сополимере укрепляющего мономера, выбранного из группы, состоящей из акриловой кислоты, метакриловой кислоты, алкилакрилата или метакрилата, содержащих от 1 до 3 атомов углерода в алкильной группе, акриламида,

метакриламида, низшего алкил-замещенного акриламида, диацетонакриламида и N-винил-2-пирролидона; и от приблизительно 15% до приблизительно 35% по массе (и, предпочтительно, от приблизительно 15% до приблизительно 25% по массе) винилацетата на основе общей массы всех мономеров в сополимере. В этом варианте осуществления предпочтительным сложным эфиром акриловой или метакриловой кислоты является изооктилакрилат, а предпочтительным укрепляющим мономером - акриламид.

Описанные выше адгезивные сополимеры известны, методы получения хорошо известны специалистам в данной области. Они описаны, например, в патенте США № 24,906 (Ulrich), раскрытие которого включено сюда путем ссылки. Реакция полимеризация может осуществляться с использованием инициатора свободных радикалов, такого как органический пероксид (например, бензоилпероксид) или органическое азосоединение (например, 2,2'-азобис(2,4-диметилпентаннитрил), доступный под торговым наименованием "Vazo 52" у компании DuPont).

Поскольку чувствительные к давлению клеи, такие как описанные выше, по своей природе резиновые и липкие, а также достаточно устойчивы к теплу и свету, нет необходимости в добавлении веществ для повышения клейкости или стабилизаторов. Однако, при желании их можно добавить.

При желании чувствительная к давлению клеевая композиция согласно изобретению может также содержать один или несколько усилителей проникновения через кожу, например, глицеринмонолаурат, этилолеат, изопропилмирилат, диизопропиладипат и N,N-диметилдодециламин-N-оксид, либо в качестве единственного ингредиента, либо в виде сочетания двух или большего количества ингредиентов. Усилители проникновения через кожу предпочтительно образуют по существу однородную смесь с чувствительным к давлению адгезивным полимером или сополимером. Общее количество усилителя (усилителей) проникновения через кожу, присутствующего (присутствующих) в составе чувствительной к давлению клеевой композиции согласно данному изобретению, составляет предпочтительно, от около 3% до около 25% по массе, более предпочтительно, от около 3% до около 10% по массе от общей массы клеевой композиции.

Если усилитель проникновения через кожу является одним ингредиентов, предпочтительным является такой усилитель проникновения через кожу, как изопропилмирилат, диизопропиладипат, этилолеат или глицеринмонолаурат.

При использовании комбинированного усилителя проникновения через кожу предпочтительным является такое сочетание, как: этилолеат и глицеринмонолаурат; этилолеат и N,N-диметилдодециламин-N-оксид; глицеринмонолаурат и N,N-диметилдодециламин N-оксид, этилолеат вместе с глицеринмонолауратом и N,N-диметилдодециламин-N-оксидом.

Чувствительная к давлению клеевая композиция согласно изобретению может быть получена путем объединения сухого адгезива, 1-изобутил-1Н-имидазо[4,5-с]хинолин-4-амин, жирной кислоты и усилителя (усилителей) проникновения через кожу с органическим растворителем. Предпочтительные органические растворители - метанол и этилацетат. Общее содержание твердых вещества в адгезивном покрытии составляет, предпочтительно, от около 15% до около 40%, более предпочтительно, от около 20% до около 35% по массе от общей массы адгезивного покрытия. Полученную смесь взбалтывают или перемешивают в течение приблизительно от 20 до 72 ч. При использовании этого способа предпочтительно, чтобы 1-изобутил-1Н-имидазо[4,5-с]-хинолин-4-амин находился в микронизированной форме (т.е. размер частиц 1-2 мкм в диаметре). При желании смесь можно нагревать при встряхивании.

В предпочтительном способе 1-изобутил-1Н-имидазо [4,5-с]-хинолин-4-амин или 1-(2-метилпропил)-1Н-имидазо[4,5-с] хинолин-4-амин объединяют с жирной кислотой и встряхивают при 40°C, пока растворение не будет выглядеть завершенным. Добавляют остальные ингредиенты, и смесь встряхивают в течение приблизительно 20-72 ч.

Описанные выше чувствительные к давлению клеевые композиции предпочтительно наносятся на одну поверхность подходящего листового материала, такого как пленка для формирования чувствительного к давлению, покрытого клеем листового материала. Чувствительный к давлению, покрытый клеем листовой материал согласно изобретению может быть получен путем нанесения ножом на подходящую высвобождающую накладку предварительно определенной равномерной толщины влажной клеевой композиции. Высвобождающую накладку, покрытую клеем, затем высушивают и наносят слоем на подкладку, используя обычные методы. Подходящие высвобождающие наклейки включают обычные высвобождающие наклейки, содержащие известный листовой материал, такой как сеть из сложного полиэфира, полиэтилена, полистирола или покрытая полиэтиленом бумага с покрытием из подходящего покрытия силиконового типа, такого как доступное под торговым наименованием Daubert 164Z у компании Daubert Co. Подкладка может быть герметической, негерметической или "дышащей" пленкой, в зависимости от необходимости. Подкладка может быть любым из обычных материалов для чувствительных к давлению клейких лент, таким как полиэтилен, в частности, полиэтилен низкой плотности, линейный полиэтилен низкой плотности, полиэтилен высокой плотности, случайно ориентированные волокна нейлона, полипропилен, сополимер этилена и винилацетата, полиуретан, район и т.п. Подходящими являются и состоящие из нескольких слоев подкладки, такие как полиэтилен-алюминий-полиэтиленовые композиции. Подкладка должна по существу не реагировать с ингредиентами клейкого покрытия. В настоящее

время предпочтительной подкладкой является полиэтилен низкой плотности.

Чувствительный к давлению, покрытый клеем листовой материал согласно данному изобретению может быть изготовлен в форме таких изделий, как лента, пластырь, лист, перевязочный материал или любой другой форме, известной специалистам в данной области техники.

Предпочтительно, изделие в виде пластыря изготовлено из покрытого клеем листового материала по изобретению и прикрепляется к коже млекопитающего. Пластырь заменяют по мере необходимости новым пластырем для поддержания определенного требуемого терапевтического эффекта 1-изобутил-1Н-имидазо[4,5-с]хинолин-4-амин.

Присущие значения вязкости, указанные в приведенных ниже примерах, были получены обычным методом, которым пользуются специалисты в данной области техники. Измерение вязкости разбавленных растворов клея при сравнении контрольными образцами при тех же условиях наглядно демонстрирует относительные молекулярные массы. Существенными являются сравнительные значения, абсолютные цифры не требуются. В примерах присущие значения вязкости были получены с помощью вискозиметра Cannon-Fenske #50 при измерении времени течения 10 мл раствора полимера (0,2 г полимера/децилитр тетрагидрофурана, на водяной бане с поддержанием температуры на уровне 25°C). Примеры и контроль проводились в одинаковых условиях. Процедура испытания и используемое оборудование подробно описаны в учебнике Textbook of Polymer Science, F. W. Billmeyer, Wiley-Interscience, 2nd Edition, 1971 under: Polymer chains and their characterization, D. Solution Viscosity and Molecular Size, pp 84-85, раскрытие которого включено сюда путем ссылки.

Как указано здесь выше, и в соответствии с настоящим изобретением, данное изобретение охватывает биоэквивалентные или взаимозаменяемые композиции с более низким содержанием имиквимода. В качестве примера, биоэквивалентные или взаимозаменяемые 3,75% композиции с более низким содержанием имиквимода для местного применения, как это предусмотрено настоящим изобретением, включают те 3,75% композиции имиквимода, которые имеют сопоставимые профили в сыворотке in-vivo, т.е. у которых следующие параметры in-vivo одинаковы или отличаются в пределах до приблизительно $\pm 25\%$ или более (см. также фиг. 54), когда такие 3,75% композиции наносят местно ежедневно одним и тем же пациентам в соответствии с одинаковым режимом дозирования в ходе непродолжительной терапии, такой как двухцикловые курсы лечения согласно настоящему изобретению:

(a) день 21, T_{\max} от около 4 ч до около 16 ч, и предпочтительно среднее значение T_{\max} составляет около 7,4 ч, со стандартным отклонением ("SD") около 3,5, срединное значение T_{\max} составляет около 9 ч, и среднее геометрическое значение T_{\max} составляет около 6,6 ч, и коэффициент вариации ("CV") составляет около 48%;

(b) день 21, C_{\max} от около 0,07 до около 0,6 нг/мл, и предпочтительно среднее значение C_{\max} составляет около 0,3 нг/мл со стандартным отклонением около 0,16, срединное значение C_{\max} составляет около 0,35, и среднее геометрическое значение C_{\max} составляет около 0,27 нг/мл, и коэффициент вариации составляет около 49%;

(c) день 21, $T_{1/2}$ от около 9,7 до около 84 ч, и предпочтительно среднее значение $T_{1/2}$ составляет около 29,3 ч со стандартным отклонением около 17, срединное значение $T_{1/2}$ составляет около 25,6 часов, и среднее геометрическое значение $T_{1/2}$ составляет около 26 ч, и коэффициент вариации составляет около 58%;

(d) день 21, AUC_{0-24} от около 1,1 до около 12 нгч/мл, и предпочтительно среднее значение AUC_{0-24} составляет около 6 нгч/мл со стандартным отклонением около 3, срединное значение AUC_{0-24} составляет около 7 нгч/мл, и среднее геометрическое значение AUC_{0-24} около 5 нгч/мл, и коэффициент вариации составляет около 52%;

(e) день 21, λz составляет от около 0,008 ч⁻¹ до около 0,07 ч⁻¹ и предпочтительно среднее значение λz составляет около 0,03 ч⁻¹ со стандартным отклонением около 0,01, срединное значение λz составляет около 25,6 ч⁻¹, и среднее геометрическое значение λz составляет около 0,03 ч⁻¹, и коэффициент вариации составляет около 49%;

(f) день 21, C_{\min} от около 0,06 до около 0,4, и предпочтительно среднее значение C_{\min} составляет около 0,20 с SD около 0,11, срединное значение C_{\min} составляет около 0,19, и среднее геометрическое значение C_{\min} составляет около 0,17, и коэффициент вариации составляет около 55%;

(g) день 14/7 (отношение остаточной концентрации на день 14 к остаточной концентрации на день 7), среднее геометрическое значение отношения остаточных концентраций составляет около 1,09, с 90% доверительным интервалом ("CI") в интервале от около 0,8 до около 1,5;

(h) день 21/14 (отношение остаточной концентрации на день 21 к остаточной концентрации на день 14), среднее геометрическое значение отношения остаточных концентраций составляет около 1,33, с 90% доверительным интервалом ("CI") в интервале от около 0,9 до около 1,9;

(i) день 22/21 (отношение остаточной концентрации на день 22 к остаточной концентрации на день 21), среднее геометрическое значение отношения остаточных концентраций составляет около 0,93, с 90% доверительным интервалом ("CI") в интервале от около 0,6 до около 1,3;

(j) средняя максимальная концентрация имиквимода в сыворотке составляет около 0,323 нг/мл в

день 21;

(к) день 21, RAUC от около 1 до около 7, и предпочтительно среднее значение RAUC составляет около 4 со стандартным отклонением около 2, срединное значение RAUC составляет около 3,5, и среднее геометрическое значение RAUC составляет около 3,3, и коэффициент вариации составляет около 56%;

(l) день 21, R_{Cmax} от около 0,5 до около 5, и предпочтительно среднее значение R_{Cmax} составляет около 3 со стандартным отклонением около 1,5, срединное значение R_{Cmax} составляет около 2,7, и среднее геометрическое значение R_{Cmax} составляет около 2,4, и коэффициент вариации составляет около 54%;

(m) день 21, $L\lambda_{eff}$ от около $0,006 \text{ ч}^{-1}$ до около $0,08 \text{ ч}^{-1}$, и предпочтительно среднее значение $L\lambda_{eff}$ составляет около $0,02 \text{ ч}^{-1}$ со стандартным отклонением около 0,02, срединное значение $L\lambda_{eff}$ составляет около $0,01 \text{ ч}^{-1}$, и среднее геометрическое значение $L\lambda_{eff}$ составляет около $0,16 \text{ ч}^{-1}$, и коэффициент вариации составляет около 97%; и

(n) день 21, $T_{eff}^{1/2}$ от около 8 ч до около 110 ч, и предпочтительно среднее значение $T_{eff}^{1/2}$ составляет около 55 ч со стандартным отклонением около 36, срединное значение $T_{eff}^{1/2}$ составляет около 50 ч, и среднее геометрическое значение $T_{eff}^{1/2}$ составляет около 42 ч^{-1} , и коэффициент вариации составляет около 66%.

Хотя фармацевтические композиции с более низким содержанием имиквимода согласно данному изобретению могут иметь любую форму, известную из уровня техники, например, крем, мазь, пена, гель, лосьон или чувствительная к давлению клеевая композиция или пластырь, следует понимать, что кремы, мази, пены, гели и лосьоны могут быть упакованы в любую подходящую емкость, например, пакетики или упаковки с одной дозой или тубики или контейнеры с несколькими дозами. Количество фармацевтической композиции имиквимода в упаковке в соответствии с настоящим изобретением включает любое подходящее значение, например, от около 250 мг до около 500 мг или больше, предпочтительно около 250 мг, около 300 мг, около 350 мг, около 400 мг, около 450 мг или около 500 мг в пакетиках или упаковках с одной дозой.

Различные варианты осуществления настоящего изобретения будут проиллюстрированы со ссылкой на следующие примеры. Таким образом, следующие примеры предназначены для иллюстрации данного изобретения и не должны ограничивать его каким-либо образом. Все части и проценты являются здесь массовыми, если не указано иное. Примеры кремов, мазей и чувствительных к давлению клеевых композиций, предусмотренных настоящим изобретением, описаны в патенте США № 4,689,338 и патенте США № 5,238,944, которые включены сюда во всей своей полноте путем ссылки. Процентные модификации, например, для имиквимода и носителя для формирования описанных здесь композиций также охватываются настоящим изобретением. Кроме того, композиции, описанные и раскрытые в публикации патента США № 2007/0123558, серийный номер 11/276,324, публикации патента США № 2007/0264317, серийный номер 433,471 и US2007/0900550, публикация № WO2008098232 (A1), также охвачены настоящим изобретением и включены сюда во всей своей полноте путем ссылки.

Способ получения 1.

Получение сополимера изооктилакрилата/акриламида в лабораторных масштабах.

В 114 г стеклянную бутылочку с узким горлом добавляли: 18,6 г изооктилакрилата, 1,4 г акриламида, 0,04 г пероксида бензоила, 27,0 г этилацетата и 3,0 г метанола. Раствор продували в течение тридцати пяти секунд азотом со скоростью потока один литр в минуту. Бутылочку запечатывали и помещали во вращающуюся водяную баню при 55°C на двадцать четыре часа, чтобы добиться практически полной полимеризации. Полимер разбавляли этилацетатом/метанолом (90/10) до 23,2% твердых веществ и измеряли присущую вязкость 1,26 дл/г в этилацетате.

Способ получения 2.

Получение сополимера изооктилакрилата/акриламида в масштабах опытного производства.

155 кг изооктилакрилата, 11,6 кг акриламида, 209,1 кг этилацетата и 23,2 кг метанола загрузили в сухой чистый реактор. Применяли среднее перемешивание. Из партии удалили кислород с помощью азота при нагревании до температуры индукции 55°C . 114 г инициатора Lucidol™ 70 (можно купить у Pennwalt Corporation) смешали с 2,3 кг этилацетата и загрузили в реактор. Температуру поддерживали на уровне 55°C на протяжении всей реакции. После 5,5 ч протекания реакции в реактор добавляли 114 г Lucidol™ 70, смешанного с 2,3 кг этилацетата. После 9,0 ч протекания реакции в реактор добавляли еще 114 г Lucidol™ 70, смешанного с 2,3 кг этилацетата. Реакция продолжалась, пока процент преобразования не превысил 98%, согласно данным измерения остаточной концентрации мономеров с помощью газового хроматографа. Полученный раствор полимера разбавляли до 25-28% твердого вещества этилацетатом/метанолом (90/10) и измеряли вязкость по Брукфильду 17000-21000 сантипуаз с использованием шпинделя № 4 при 12 об/мин. Измеренная присущая вязкость полимера составила 1,3-1,4 дл/г в этилацетате.

Авторы определили, что указанная выше процедура обеспечивает чувствительный к давлению клей, который при практической реализации данного изобретения эквивалентен чувствительному к давлению клею, полученному в соответствии со способом получения 1.

Раствор с 25-30% твердого вещества адгезивного сополимера изооктилакрилата: акриламида (93:7) в этилацетате/метаноле (90:10) наносили на двустороннюю высвобождающую накладку, используя нож для нанесения покрытий и покрытие толщиной 0,5 мм. Покрытый клеем ламинат сушили сначала при 82°C в течение 3 мин, а затем при 116°C в течение 3 мин. Высушенное клеевое покрытие снимали с высвобождающей наклейки и помещали в стеклянную бутылку. Изложенная выше процедура обеспечила уменьшение количества остаточного мономера в адгезивном сополимере.

Способ получения 3.

Получение сополимера изооктилакрилата: акриламида: винилацетата (75:5:20).

Описанная выше процедура способа получения 1 с использованием акрилата, 8,0 г акриламида, 32,0 г винилацетата, 0,32 г пероксида бензоила, 216,0 г этилацетата и 24,0 г метилового спирта. Полученный полимер разбавляли смесью этилацетата/метилового спирта до 21,52% твердых веществ. Измеренная присущая вязкость адгезивного полимера составила 1,40 дл/г в этилацетате при концентрации 0,15 г/дл. Вязкость по Брукфильду составила 2300 сантипуаз.

Способ получения 4.

Получение сополимера изооктилакрилата акриламида винилацетата (75:5:20).

Основную партию получали путем соединения 621,0 г изооктилакрилата, 41,4 г акриламида, 165,6 г винилацетата, 1,656 г 2,2'-азобис(2,4-диметилпентаннитрил) (можно приобрести у компании DuPont как Vazo.TM.52), 884,52 г этилацетата и 87,48 г метанола. 400 г полученного раствора поместили в янтарную бутылку объемом в кварту. Бутылку продували в течение двух минут азотом со скоростью потока один литр в минуту. Бутылку запечатывали и помещали во вращающуюся водяную баню при 45°C на двадцать четыре часа, чтобы добиться практически полной полимеризации. Сополимер разбавляли 250 г этилацетата/метанола (90/10) до 26,05% твердых веществ и измеряли присущую вязкость 1,27 дл/г в этилацетате при концентрации 0,15 г/дл. Вязкость по Брукфильду составила 5580 сантипуаз.

Пример 1.

Крем в соответствии с настоящим изобретением готовили из следующих ингредиентов

	% по массе	Количество
Масляная фаза		
1-изобутил-1 <i>H</i> -имидазо[4,5- <i>c</i>]-хинолин-4-амин	1,0	40,0 г
Изостеариновая кислота	10,0	400,0 г
Бензиловый спирт	2,0	80,0 г
Цетиловый спирт	2,2	88,0 г
Стеариловый спирт	3,1	124,0 г
Полисорбат 60	2,55	102,0 г
Сорбитмоностеарат	0,45	18,0 г
Водная фаза Глицерин	2,0	80,0 г
Метилпарабен	0,2	8,0 г
Пропилпарабен	0,02	0,8 г
Очищенная вода	76,48	3059,2 г

Перечисленные выше материалы объединяли в соответствии со следующей процедурой:

глицерин, метилпарабен, пропилпарабен и воду взвешивали, помещали в 4-литровый стеклянный стакан, затем нагревали на горячей плите при перемешивании, пока парамены изостеариновую кислоту и 1-изобутил-1*H*-имидазо [4,5-*c*]-хинолин-4-амин взвешивали, помещали в 8-литровую емкость из нержавеющей стали и нагревали на горячей плите, пока амин был в растворе (температура достигала 69°C). Бензиловый спирт, цетиловый спирт, стеариловый спирт, полисорбат 60 и сорбитмоностеарат добавляли к раствору изостеариновой кислоты и нагревали на горячей плите, пока все вещество не растворялось (температура достигала 75°C). Когда обе фазы имели приблизительно одинаковую температуру (65-75°C), водную фазу добавляли к масляной фазе. Смесью перемешивали гомогенизатором в течение 13 мин, а затем помещали в холодную водяную баню и смешивали 3-дюймовым винтом в течение 40 мин (температура составила 29°C). Полученный крем помещали в стеклянные баночки.

Примеры 2-9.

Используя общий способ примера 1, были получены композиции крема, указанные в табл. 1 и 2.

Таблица 1

	% по массе			
	Пример 2	Пример 3	Пример 4	Пример 5
Масляная фаза				
1-изобутил-1 <i>H</i> -имидазо[4,5-с]-хинолин-4-амин	1,0	1,0	1,0	1,0
Изостеариновая кислота	10,0	10,0	5,0	5,0
Бензиловый спирт		2,0		
Цетиловый спирт		1,7		
Стеариловый спирт		2,3		
Цетеариловый спирт	6,0		6,0	6,0
Полисорбат 60	2,55	2,55	2,55	2,55
Сорбитмоностеарат	0,45	0,45	0,45	0,45
Brij™ 30 ^a				10,0
Водная фаза				
Глицерин	2,0	2,0	2,0	2,0
Метилпарабен	0,2	0,2	0,2	0,2
Пропилпарабен	0,02	0,02	0,02	0,02
Очищенная вода	77,78	77,78	82,78	72,78

^a Brij™ 30 (полиоксиэтилен(4) лауриловый эфир) можно приобрести у компании ICI Americas, Inc.

Таблица 2

	% по массе			
	Пример 6	Пример 7	Пример 8	Пример 9
Масляная фаза				
1-изобутил-1 <i>H</i> -имидазо[4,5-с]-хинолин-4-амин	1,0	1,0	1,0	1,0
Изостеариновая кислота	10,0	25,0	10,0	6,0
Бензиловый спирт		2,0		2,0
Цетиловый спирт		2,2	1,7	
Стеариловый спирт		3,1	2,3	
Цетеариловый спирт	6,0			6,0
Полисорбат 60	2,55	3,4	2,55	2,55
Сорбитмоностеарат	0,45	0,6	0,45	0,45
Brij™ 30 ^a	10,0			
Водная фаза				
Глицерин	2,0	2,0	2,0	2,0
Метилпарабен	0,2	0,2	0,2	0,2
Пропилпарабен	0,02	0,02	0,02	0,02
Очищенная вода	67,78	60,48	79,78	79,78

^a Brij™ 30 (полиоксиэтилен(4) лауриловый эфир) можно приобрести у компании ICI Americas, Inc.

Пример 10.

Крем в соответствии с настоящим изобретением готовили из следующих ингредиентов, указанных в табл. 3.

Таблица 3

	% по массе	Количество
Масляная фаза		
1-изобутил-1 <i>H</i> -имидазо[4,5-с]-хинолин-4-амин	1,0	3,00 г
Изостеариновая кислота	5,0	15,0 г
Белый вазелин	15,0	45,0 г
Светлое минеральное масло	12,8	38,4 г
Стеарат алюминия	8,0	24,0 г
Цетиловый спирт	4,0	12,0 г
Witconol™ 14 ^a	3,0	9,00 г
Ацетилованный ланолин	1,0	3,0 г
Пропилпарабен	0,063	0,19 г
Водная фаза		
Veegum™ К ^b	1,0	3,0 г
Метилпарабен	0,12	0,36 г
Очищенная вода	49,017	147,05 г

^a Witconol™ 14 (полиглицерин 4 олеат) можно приобрести у компании Witco Chemical Corp. (Отдел органических веществ);

^b Veegum™ К (коллоидный алюмосиликат магния) можно приобрести у компании R. T. Vanderbilt Company Inc.

Перечисленные выше материалы объединяли в соответствии со следующей процедурой:

1-изобутил-1*H*-имидазо[4,5-с]-хинолин-4-амин и изостеариновую кислоту навешивали в стеклянную банку и нагревали, изредка перемешивая, пока амин не растворялся (температура достигала 68°C). К этому раствору добавляли вазелин, минеральное масло, стеарат алюминия, цетиловый спирт, Witconol™ 14, ацетилованный ланолин и пропилпарабен. Смесь нагревали до 75°C. В отдельном стакане соединяли метилпарабен и воду и нагревали до растворения парабена (температура достигала 61°C). Veegum™ К

добавляли к водному раствору и нагревали при 75°C в течение 30 минут при перемешивании с помощью гомогенизатора. Когда температура обеих фаз составила 75°C, водную фазу медленно добавляли к масляной фазе при перемешивании с помощью гомогенизатора. Перемешивание продолжали в течение 30 мин, поддерживая температуру на уровне около 80°C. Банку закрыли крышкой и дали композиции остыть.

Пример 11.

Мазь в соответствии с настоящим изобретением готовили из следующих ингредиентов, указанных в табл. 4.

Таблица 4

	% по массе	Количество
1-изобутил-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-4-амин	1,0	0,20 г
Изостеариновая кислота	5,0	1,00 г
Минеральное масло	12,8	2,56 г
Белый вазелин	65,2	13,04 г
Цетиловый спирт	4,0	0,80 г
Ацетилованный ланолин	1,0	0,20 г
Witconol™	143,0	0,60 г
Стеарат алюминия	8,0	1,60 г

Перечисленные выше материалы объединяли в соответствии со следующей процедурой:

1-изобутил-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-4-амин и изостеариновую кислоту помещали в стеклянную банку и нагревали при перемешивании, пока амин не растворялся. Добавляли остальные ингредиенты и полученную смесь нагревали до 65°C, а затем смешивали, давая остыть до комнатной температуры.

Пример 12.

Используя общий способ примера 11, получили мазь, содержащую ингредиенты, указанные в табл. 5.

Таблица 5

	% по массе	Количество
1-изобутил-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-4-амин	1,0	0,20 г
Изостеариновая кислота	6,0	1,20 г
Полиэтиленгликоль 400	55,8	11,16 г
Полиэтиленгликоль 3350	32,6	6,52 г
Стеариловый спирт	4,6	0,92 г

Примеры 13-15.

Кремы в соответствии с настоящим изобретением готовили из следующих ингредиентов, указанных в табл. 6. Пример 1 за исключением того, что бензиловый спирт использовали с изостеариновой кислотой для растворения 1-изобутил-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-4-амина.

Таблица 6

	Пример 13	Пример 14	Пример 15
Масляная фаза	Количество, % по массе	Количество, % по массе	Количество, % по массе
1-изобутил-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-4-амин	50	5,0	4,85
Изостеариновая кислота	25,0	25,0	24,3
Бензиловый спирт	2,0	2,0	1,94
Цетиловый спирт	2,2	2,2	1,16
Стеариловый спирт	3,1	3,1	1,75
Вазелин	3,0		2,91
Полисорбат 60	3,4	3,4	4,13
Сорбитмоностеарат	0,6	0,6	0,73
Стеариновая кислота			9,71
Водная фаза			
Глицерин	2,0	2,0	1,94
Метилпарабен	0,2	0,2	0,19
Пропилпарабен	0,02	0,02	0,02

Пример 16.

Крем в соответствии с настоящим изобретением готовили из ингредиентов, указанных в табл. 7.

Таблица 7

Масляная фаза	Количество, % по массе	Количество, % по массе
1-изобутил-1 <i>H</i> -имидазо[4,5-с]хинолин-4-амин	4,0	0,80 г
Изостеариновая кислота	20,0	4,00 г
Бензиловый спирт	2,0	0,40 г
Цетиловый спирт	2,2	0,49 г
Стеариловый спирт	3,1	0,62 г
Полисорбат 60	3,4	0,68 г
Сорбитмоностеарат	0,6	0,12 г
Водная фаза		
1-изобутил-1 <i>H</i> -имидазо[4,5-с]хинолин-4-амин	1,0	0,2 г
Глицерин	2,0	0,4 г
85% молочная кислота	1,0	0,22 г
Метилпарабен	0,2	0,04 г
Пропилпарабен	0,02	0,004 г
Очищенная вода	60,48	12,0 г

Перечисленные выше материалы объединяли в соответствии со следующей процедурой: изостеариновую кислоту и 0,8 г 1-изобутил-1*H*-имидазо[4,5-с]хинолин-4-амина или 1-(2-метилпропил)-1*H*-имидазо[4,5-с]хинолин-4-амина объединяли в стеклянной банке и нагревали при перемешивании до растворения амина. В этот раствор добавляли остальные ингредиенты масляной фазы, и смесь нагревали до приблизительно 70°C. Ингредиенты водной фазы навешивали в отдельный стакан и нагревали при перемешивании до растворения аминов и парабенов. Когда температура обеих фаз составила приблизительно 70°C, водную фазу добавляли к масляной фазе при перемешивании винтом до охлаждения смеси до комнатной температуры.

Пример 17.

Смесь 5,9415 г 93:7 изооктилакрилата: акриламида адгезивного сополимера, полученного описанным выше способом получения 2, 1,5126 г изостеариновой кислоты, 2,0075 г этилолеата, 0,3021 г глицеринмонолаурата, 0,2936 1-изобутил-1*H*-имидазо[4,5-с]хинолин-4-амина (микронизированного) и 23,7 г 90:10 этилацетата: метанола помещали в небольшую стеклянную банку. Банку устанавливали в горизонтальный шейкер и встряхивали при комнатной температуре в течение приблизительно 13 ч. Композицию наносили слоем толщиной 20 мил на накладку Daubert 164Z толщиной 5 мил. Ламинат сушили в печи в течение 3 мин при температуре 105°F, в течение 2 мин при 185°F, и в течение 2 мин при температуре 210°F. Полученный клеевой слой содержал 59,1% 93:7 изооктилакрилата: акриламида адгезивного сополимера, 15,0% изостеариновой кислоты, 20,0% этилолеата, 3,0% глицеринмонолаурата и 2,9% 1-изобутил-1*H*-имидазо[4,5-с]хинолин-4-амина. Затем материал ламинировали подложкой из полиэтилена низкой плотности толщиной 3 мил и резали в матрице на пластыри площадью 2,056 см².

Примеры 18-20.

Чувствительные к давлению, покрытые клеем листовые материалы, полученные с использованием немикронизированного 1-изобутил-1*H*-имидазо[4,5-с]хинолин-4-амина.

Используя общий способ примера 17, были получены указанные ниже композиции. 1-изобутил-1*H*-имидазо[4,5-с]хинолин-4-амин или 1-(2-метилпропил)-1*H*-имидазо[4,5-с]хинолин-4-амин размельчали пестиком в ступке. Клей представлял собой 93:7 изооктилакрилата: акриламида сополимер, полученный в способе получения 1 выше. Растворитель - 90:10 этилацетат: метанол. Все композиции, указанные в следующей табл. 8, смешивают при комнатной температуре.

Таблица 8

	Пример 18	Пример 19	Пример 20
1-изобутил-1 <i>H</i> -имидазо[4,5-с]хинолин-4-амин	5,0	3,0	3,0
Этилолеат	5,1	5,0	8,0
Изостеариновая кислота	10,0	10,0	6,0
Олеиновая кислота	20,0	20,0	13,0
Глицеринмонолаурат	1,5	1,5	1,5
N,N-диметилдодециламин-	1,0	1,1	3,0
N-оксидный клей	57,4	59,3	65,4

Пример 21.

Композицию с теми же компонентами в тех же соотношениях, как и в примере 18, готовили с использованием другого метода. 1-изобутил-1*H*-имидазо [4,5-с]-хинолин-4-амин или 1-(2-метилпропил)-1*H*-имидазо[4,5-с]хинолин-4-амин объединяли с с олеиновой и изостеариновой кислотами и встряхивали при 40°C до полного растворения 1-изобутил-1*H*-имидазо-[4,5-с]хинолин-4-амина или 1-(2-метилпропил)-1*H*-имидазо[4,5-с]хинолин-4-амина. Добавляли остальные ингредиенты и встряхивали при 40°C в течение 72 ч. Пластыри площадью 2,056 см² получали общим способом примера 17.

Пример 22.

Готовят смесь 2,4734 г 1-изобутил-1*H*-имидазо[4,5-с]-хинолин-4-амина или 1-(2-метилпропил)-1*H*-

имидазо[4,5-с]хинолин-4-амина, 3,3315 г изостеариновой кислоты и 6,6763 г олеиновой кислоты. К 1.8738 г описанной выше смеси добавляли 2,8750 г 93:7 изооктилакрилата: акриламида адгезивного сополимера, полученного способом получения 2, описанным выше, 0,2548 г этилолеата, 0,0510 г N,N-диметилдодециламин-N-оксида, 0,0820 г глицеринмонолаурата (от Lauricidin, Inc) и 14,0457 г 90:10 этилацетата/ метанола. Указанную выше смесь встряхивали в течение 30 ч при комнатной температуре на горизонтальном шейкере. Затем получали трансдермальные пластыри, в целом, в соответствии с процедурами примера 17.

Пример 23.

Фармацевтические композиции имиквимода в виде крема для местного применения.

Кремы в соответствии с настоящим изобретением готовили из ингредиентов, указанных в примере 23.

Перечисленные ниже в примере 23 материалы объединяли в соответствии со следующей процедурой, чтобы получить композиции крема, указанные в табл. 9 примера 23.

Таблица 9
Композиции с более низким содержанием имиквимода

Вспомогательные вещества	% мас/мас					
Композиция	1	2	3	4	5	6
Жирная кислота*	15,00	15,00	15,00	20,00	15,00	20,00
Цетиловый спирт	2,20	2,20	2,20	2,20	2,20	2,20
Стеариловый спирт	3,10	3,10	3,10	3,10	3,10	3,10
Белый вазелин	1,00	3,00	2,00	3,00	6,00	3,00
Полисорбат 60	3,40	3,40	3,40	3,40	3,00	3,00
Сорбитмоностеарат	0,60	0,60	0,60	0,60	1,00	1,00
Глицерин	2,00	2,00	5,00	2,00	5,00	3,00
Ксантановая камедь	0,50	0,50	0,50	0,50	0,75	0,75
Очищенная вода	68,98	66,98	64,98	61,98	60,73	60,73
Бензиловый спирт	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
Метилпарабен	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
Пропилпарабен	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Имиквимод	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Итого	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Вспомогательные вещества	% мас/мас					
Композиция	7	8	9	10	11	12
Жирная кислота*	15,00	15,00	15,00	25,00	18,0	25,00
Цетиловый спирт	2,20	2,20	2,20	2,20	2,20	2,70
Стеариловый спирт	3,10	3,10	3,10	3,10	3,10	3,80
Белый вазелин	3,00	6,00	6,00	3,00	5,00	3,00
Полисорбат 60	3,40	3,40	3,00	3,40	3,00	3,40
Сорбитмоностеарат	0,60	0,60	1,00	0,50	1,00	0,60
Глицерин	2,00	5,00	5,00	2,00	5,00	2,00
Ксантановая камедь	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50
Очищенная вода	66,98	60,98	60,98	57,08	58,98	55,78
Бензиловый спирт	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
Метилпарабен	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
Пропилпарабен	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Имиквимод	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Итого	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Вспомогательные вещества	% мас/мас					
Композиция	13	14	15	16	17	18
Жирная кислота*	25,00	15,00	20,00	20,00	20,00	20,00
Цетиловый спирт	2,20	2,00	2,20	2,20	2,20	2,20
Стеариловый спирт	3,10	2,00	3,10	3,10	3,10	3,10
Белый вазелин	3,00	3,40	5,00	3,00	5,00	3,00
Полисорбат 60	3,40	3,80	3,40	3,40	3,40	3,40
Сорбитмоностеарат	0,60	0,2	0,60	0,60	0,60	0,60
Глицерин	2,00	3,00	2,00	5,00	5,00	2,00
Ксантановая камедь	1,00	0,30	0,50	0,50	0,50	0,50
Очищенная вода	56,48	67,08	59,98	58,98	56,98	61,98
Бензиловый спирт	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
Метилпарабен	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
Пропилпарабен	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Имиквимод	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Итого	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Вспомогательные вещества	% мас/мас					
Композиция	19	20	21	22	23	24
Жирная кислота*	15,00	15,00	15,00	20,00	15,00	20,00
Цетиловый спирт	2,20	2,20	2,20	2,20	2,20	2,20
Стеариловый спирт	3,10	3,10	3,10	3,10	3,10	3,10
Белый вазелин	1,00	3,00	2,00	3,00	6,00	3,00
Полисорбат 60	3,40	3,40	3,40	3,40	3,00	3,00
Сорбитмоностеарат	0,60	0,60	0,60	0,60	1,00	1,00
Глицерин	2,00	2,00	5,00	2,00	5,00	3,00
Ксантановая камедь	0,50	0,50	0,50	0,50	0,75	0,75
Очищенная вода	68,73	66,73	64,73	61,73	60,48	60,48
Бензиловый спирт	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
Метилпарабен	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
Пропилпарабен	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Имиквимод	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25
Итого	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Вспомогательные вещества	% мас/мас					
Композиция	25	26	27	28	29	30
Жирная кислота*	15,00	15,00	15,00	25,00	18,0	25,00
Цетиловый спирт	2,20	2,20	2,20	2,20	2,20	2,70
Стеариловый спирт	3,10	3,10	3,10	3,10	3,10	3,80
Белый вазелин	3,00	6,00	6,00	3,00	5,00	3,00
Полисорбат 60	3,40	3,40	3,00	3,40	3,00	3,40
Сорбитмоностеарат	0,60	0,60	1,00	0,50	1,00	0,60
Глицерин	2,00	5,00	5,00	2,00	5,00	2,00
Ксантановая камедь	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50
Очищенная вода	66,73	60,73	60,73	56,83	58,73	55,53
Бензиловый спирт	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
Метилпарабен	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
Пропилпарабен	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Имиквимод	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25
Итого	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Вспомогательные вещества	% мас/мас					
Композиция	31	32	33	34	35	36
Жирная кислота*	25,00	15,00	20,00	20,00	20,00	20,00
Цетиловый спирт	2,20	2,00	2,20	2,20	2,20	2,20
Стеариловый спирт	3,10	2,00	3,10	3,10	3,10	3,10
Белый вазелин	3,00	3,40	5,00	3,00	5,00	3,00
Полисорбат 60	3,40	3,80	3,40	3,40	3,40	3,40
Сорбитмоностеарат	0,60	0,2	0,60	0,60	0,60	0,60
Глицерин	2,00	3,00	2,00	5,00	5,00	2,00
Ксантановая камедь	1,00	0,30	0,50	0,50	0,50	0,50
Очищенная вода	56,23	66,83	59,73	58,73	56,73	61,73
Бензиловый спирт	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
Метилпарабен	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
Пропилпарабен	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Имиквимод	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25
Итого	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Вспомогательные вещества	% мас/мас					
Композиция	37	38	39	40	41	42
Жирная кислота*	15,00	15,00	15,00	20,00	15,00	20,00
Цетиловый спирт	2,20	2,20	2,20	2,20	2,20	2,20
Стеариловый спирт	3,10	3,10	3,10	3,10	3,10	3,10
Белый вазелин	1,00	3,00	2,00	3,00	6,00	3,00
Полисорбат 60	3,40	3,40	3,40	3,40	3,00	3,00
Сорбитмоностеарат	0,60	0,60	0,60	0,60	1,00	1,00
Глицерин	2,00	2,00	5,00	2,00	5,00	3,00
Ксантановая камедь	0,50	0,50	0,50	0,50	0,75	0,75
Очищенная вода	68,48	66,48	64,48	61,48	60,23	60,23
Бензиловый спирт	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
Метилпарабен	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
Пропилпарабен	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Имиквимод	1,50	1,50	1,50	1,50	1,50	1,50
Итого	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Вспомогательные вещества	% мас/мас					
Композиция	43	44	45	46	47	48
Жирная кислота*	15,00	15,00	15,00	25,00	18,0	25,00
Цетиловый спирт	2,20	2,20	2,20	2,20	2,20	2,70
Стеариловый спирт	3,10	3,10	3,10	3,10	3,10	3,80
Белый вазелин	3,00	6,00	6,00	3,00	5,00	3,00
Полисорбат 60	3,40	3,40	3,00	3,40	3,00	3,40
Сорбитмоностеарат	0,60	0,60	1,00	0,50	1,00	0,60
Глицерин	2,00	5,00	5,00	2,00	5,00	2,00
Ксантановая камедь	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50
Очищенная вода	66,48	60,48	60,48	56,58	58,48	55,28
Бензиловый спирт	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
Метилпарабен	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
Пропилпарабен	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Имиквимод	1,50	1,50	1,50	1,50	1,50	1,50
Итого	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Вспомогательные вещества	% мас/мас					
Композиция	49	50	51	52	53	54
Жирная кислота*	25,00	15,00	20,00	20,00	20,00	20,00
Цетиловый спирт	2,20	2,00	2,20	2,20	2,20	2,20
Стеариловый спирт	3,10	2,00	3,10	3,10	3,10	3,10
Белый вазелин	3,00	3,40	5,00	3,00	5,00	3,00
Полисорбат 60	3,40	3,80	3,40	3,40	3,40	3,40
Сорбитмоностеарат	0,60	0,2	0,60	0,60	0,60	0,60
Глицерин	2,00	3,00	2,00	5,00	5,00	2,00
Ксантановая камедь	1,00	0,30	0,50	0,50	0,50	0,50
Очищенная вода	55,98	66,58	59,48	58,48	56,48	61,48
Бензиловый спирт	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
Метилпарабен	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
Пропилпарабен	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Имиквимод	1,50	1,50	1,50	1,50	1,50	1,50
Итого	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Вспомогательные вещества	% мас/мас					
Композиция	55	56	57	58	59	60
Жирная кислота*	15,00	15,00	15,00	20,00	15,00	20,00
Цетиловый спирт	2,20	2,20	2,20	2,20	2,20	2,20
Стеариловый спирт	3,10	3,10	3,10	3,10	3,10	3,10
Белый вазелин	1,00	3,00	2,00	3,00	6,00	3,00
Полисорбат 60	3,40	3,40	3,40	3,40	3,00	3,00
Сорбитмоностеарат	0,60	0,60	0,60	0,60	1,00	1,00
Глицерин	2,00	2,00	5,00	2,00	5,00	3,00
Ксантановая камедь	0,50	0,50	0,50	0,50	0,75	0,75
Очищенная вода	68,23	66,23	64,23	61,23	59,98	59,98
Бензиловый спирт	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
Метилпарабен	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
Пропилпарабен	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Имиквимод	1,75	1,75	1,75	1,75	1,75	1,75
Итого	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Вспомогательные вещества	% мас/мас					
Композиция	61	62	63	64	65	66
Жирная кислота*	15,00	15,00	15,00	25,00	18,0	25,00
Цетиловый спирт	2,20	2,20	2,20	2,20	2,20	2,70
Стеариловый спирт	3,10	3,10	3,10	3,10	3,10	3,80
Белый вазелин	3,00	6,00	6,00	3,00	5,00	3,00
Полисорбат 60	3,40	3,40	3,00	3,40	3,00	3,40
Сорбитмоностеарат	0,60	0,60	1,00	0,50	1,00	0,60
Глицерин	2,00	5,00	5,00	2,00	5,00	2,00
Ксантановая камедь	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50
Очищенная вода	66,23	60,23	60,23	56,33	58,23	55,03
Бензиловый спирт	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
Метилпарабен	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
Пропилпарабен	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Имиквимод	1,75	1,75	1,75	1,75	1,75	1,75
Итого	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Вспомогательные вещества	% мас/мас					
Композиция	67	68	69	70	71	72
Жирная кислота*	25,00	15,00	20,00	20,00	20,00	20,00
Цетиловый спирт	2,20	2,00	2,20	2,20	2,20	2,20
Стеариловый спирт	3,10	2,00	3,10	3,10	3,10	3,10
Белый вазелин	3,00	3,40	5,00	3,00	5,00	3,00
Полисорбат 60	3,40	3,80	3,40	3,40	3,40	3,40
Сорбитмоностеарат	0,60	0,2	0,60	0,60	0,60	0,60
Глицерин	2,00	3,00	2,00	5,00	5,00	2,00
Ксантановая камедь	1,00	0,30	0,50	0,50	0,50	0,50
Очищенная вода	55,73	66,33	59,23	58,23	56,23	61,23
Бензиловый спирт	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
Метилпарабен	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
Пропилпарабен	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Имиквимод	1,75	1,75	1,75	1,75	1,75	1,75
Итого	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Вспомогательные вещества	% мас/мас					
Композиция	73	74	75	76	77	78
Жирная кислота*	10,00	12,50	25,00	10,00	15,00	20,00
Цетиловый спирт	2,20	2,20	2,70	4,00	4,00	2,20
Стеариловый спирт	3,10	3,10	3,80	2,00	2,00	3,10
Белый вазелин	5,00	5,00	3,00	3,40	2,80	3,00
Полисорбат 60	3,40	3,40	3,40	3,80	3,00	3,00
Сорбитмоностеарат	0,60	0,60	0,60	1,00	1,00	1,00
Глицерин	5,00	5,00	2,00	1,00	3,00	3,00
Ксантановая камедь	0,50	0,50	0,50	0,30	0,70	0,75
Очищенная вода	65,98	63,48	54,78	70,28	64,28	59,73
Бензиловый спирт	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
Метилпарабен	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
Пропилпарабен	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Имиквимод	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
Итого	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Вспомогательные вещества	% мас/мас					
Композиция	79	80	81	82	83	84
Жирная кислота*	10,00	12,50	25,00	10,00	15,00	25,00
Цетиловый спирт	2,20	2,20	2,70	4,00	4,00	2,70
Стеариловый спирт	3,10	3,10	3,80	2,00	2,00	3,80
Белый вазелин	5,00	5,00	3,00	3,40	2,80	3,00
Полисорбат 60	3,40	3,40	3,40	3,80	3,00	3,40
Сорбитмоностеарат	0,60	0,60	0,60	1,00	1,00	0,60
Глицерин	5,00	5,00	2,00	1,00	3,00	2,00
Ксантановая камедь	0,50	0,50	0,50	0,30	0,70	0,50
Очищенная вода	65,98	63,48	54,78	70,28	64,28	54,78
Бензиловый спирт	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
Метилпарабен	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
Пропилпарабен	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Имиквимод	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
Итого	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Вспомогательные вещества	% мас/мас					
Композиция	85	86	87	88	89	90
Жирная кислота*	25,00	15,00	20,00	20,00	20,00	20,00
Цетиловый спирт	2,20	2,00	2,20	2,20	2,20	2,20
Стеариловый спирт	3,10	2,00	3,10	3,10	3,10	3,10
Белый вазелин	3,00	3,40	5,00	3,00	5,00	3,00
Полисорбат 60	3,40	3,80	3,40	3,40	3,40	3,40
Сорбитмоностеарат	0,60	0,2	0,60	0,60	0,60	0,60
Глицерин	2,00	3,00	2,00	5,00	5,00	2,00
Ксантановая камедь	1,00	0,30	0,50	0,50	0,50	0,50
Очищенная вода	55,48	66,08	58,98	57,98	55,98	60,98
Бензиловый спирт	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
Метилпарабен	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
Пропилпарабен	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Имиквимод	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
Итого	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Вспомогательные вещества	% мас/мас					
Композиция	91	92	93	94	95	96
Жирная кислота*	15,00	12,50	25,00	15,00	10,00	20,00
Цетиловый спирт	2,20	2,20	2,20	2,00	2,00	2,20
Стеариловый спирт	3,10	3,10	3,10	2,00	2,40	3,10
Белый вазелин	6,00	5,00	3,00	3,40	2,80	3,00
Полисорбат 60	3,00	3,00	3,40	3,80	3,80	3,00
Сорбитмоностеарат	1,00	1,00	0,60	0,20	1,00	1,00
Глицерин	5,00	5,00	2,00	3,00	3,00	3,00
Ксантановая камедь	1,00	0,50	1,00	0,30	0,30	0,75
Очищенная вода	60,23	63,23	55,23	66,83	70,23	59,48
Бензиловый спирт	1,00	2,00	2,00	1,00	2,00	2,00
Метилпарабен	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
Пропилпарабен	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Имиквимод	2,25	2,25	2,25	2,25	2,25	2,25
Итого	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Вспомогательные вещества	% мас/мас					
Композиция	97	98	99	100	101	102
Жирная кислота*	15,00	12,50	25,00	15,00	10,00	25,00
Цетиловый спирт	2,20	2,20	2,20	2,00	2,00	2,70
Стеариловый спирт	3,10	3,10	3,10	2,00	2,40	3,80
Белый вазелин	6,00	5,00	3,00	3,40	2,80	3,00
Полисорбат 60	3,00	3,00	3,40	3,80	3,80	3,40
Сорбитмоностеарат	1,00	1,00	0,60	0,20	1,00	0,60
Глицерин	5,00	5,00	2,00	3,00	3,00	2,00
Ксантановая камедь	1,00	0,50	1,00	0,30	0,30	0,50
Очищенная вода	60,23	63,23	55,23	66,83	70,23	54,53
Бензиловый спирт	1,00	2,00	2,00	1,00	2,00	2,00
Метилпарабен	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
Пропилпарабен	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Имиквимод	2,25	2,25	2,25	2,25	2,25	2,25
Итого	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Вспомогательные вещества	% мас/мас					
Композиция	103	104	105	106	107	108
Жирная кислота*	25,00	15,00	20,00	20,00	20,00	20,00
Цетиловый спирт	2,20	2,00	2,20	2,20	2,20	2,20
Стеариловый спирт	3,10	2,00	3,10	3,10	3,10	3,10
Белый вазелин	3,00	3,40	5,00	3,00	5,00	3,00
Полисорбат 60	3,40	3,80	3,40	3,40	3,40	3,40
Сорбитмоностеарат	0,60	0,2	0,60	0,60	0,60	0,60
Глицерин	2,00	3,00	2,00	5,00	5,00	2,00
Ксантановая камедь	1,00	0,30	0,50	0,50	0,50	0,50
Очищенная вода	55,23	65,83	58,73	57,73	55,73	60,73
Бензиловый спирт	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
Метилпарабен	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
Пропилпарабен	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Имиквимод	2,25	2,25	2,25	2,25	2,25	2,25
Итого	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Вспомогательные вещества	% мас/мас					
Композиция	109	110	111	112	113	114
Жирная кислота*	15,00	15,00	15,00	20,00	15,00	20,00
Цетиловый спирт	2,20	2,20	2,20	2,20	2,20	2,20
Стеариловый спирт	3,10	3,10	3,10	3,10	3,10	3,10
Белый вазелин	2,50	3,00	2,00	3,00	6,00	3,00
Полисорбат 60	3,40	3,40	3,40	3,40	3,00	3,00
Сорбитмоностеарат	0,60	0,60	0,60	0,60	1,00	1,00
Глицерин	2,00	2,00	5,00	2,00	5,00	3,00
Ксантановая камедь	0,50	0,50	0,50	0,50	0,75	0,75
Очищенная вода	65,98	65,48	63,48	60,48	59,23	59,23
Бензиловый спирт	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
Метилпарабен	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
Пропилпарабен	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Имиквимод	2,50	2,50	2,50	2,50	2,50	2,50
Итого	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Вспомогательные вещества	% мас/мас					
Композиция	115	116	117	118	119	120
Жирная кислота*	15,00	15,00	15,00	25,00	18,0	25,00
Цетиловый спирт	2,20	2,20	2,20	2,20	2,20	2,70
Стеариловый спирт	3,10	3,10	3,10	3,10	3,10	3,80
Белый вазелин	3,00	6,00	6,00	3,00	5,00	3,00
Полисорбат 60	3,40	3,40	3,00	3,40	3,00	3,40
Сорбитмоностеарат	0,60	0,60	1,00	0,50	1,00	0,60
Глицерин	2,00	5,00	5,00	2,00	5,00	2,00
Ксантановая камедь	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50
Очищенная вода	65,48	59,48	59,48	55,58	57,48	54,28
Бензиловый спирт	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
Метилпарабен	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
Пропилпарабен	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Имиквимод	2,50	2,50	2,50	2,50	2,50	2,50
Итого	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Вспомогательные вещества	% мас/мас					
Композиция	121	122	123	124	125	126
Жирная кислота*	25,00	15,00	20,00	20,00	20,00	20,00
Цетиловый спирт	2,20	2,00	2,20	2,20	2,20	2,20
Стеариловый спирт	3,10	2,00	3,10	3,10	3,10	3,10
Белый вазелин	3,00	3,40	5,00	3,00	5,00	3,00
Полисорбат 60	3,40	3,80	3,40	3,40	3,40	3,40
Сорбитмоностеарат	0,60	0,2	0,60	0,60	0,60	0,60
Глицерин	2,00	3,00	2,00	5,00	5,00	2,00
Ксантановая камедь	1,00	0,30	0,50	0,50	0,50	0,50
Очищенная вода	54,98	65,58	58,48	57,48	55,48	60,48
Бензиловый спирт	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
Метилпарабен	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
Пропилпарабен	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Имиквимод	2,50	2,50	2,50	2,50	2,50	2,50
Итого	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Вспомогательные вещества	% мас/мас					
Композиция	127	128	129	130	131	132
Жирная кислота*	15,00	18,00	15,00	20,00	12,50	20,00
Цетиловый спирт	2,00	2,00	2,00	2,00	2,20	2,20
Стеариловый спирт	2,00	2,00	2,40	2,40	3,10	3,10
Белый вазелин	3,40	2,80	3,40	2,80	5,00	3,00
Полисорбат 60	3,00	3,80	3,00	3,00	3,40	3,00
Сорбитмоностеарат	1,00	1,00	0,20	0,20	0,60	1,00
Глицерин	3,00	2,00	1,00	3,00	6,00	3,00
Ксантановая камедь	0,30	0,70	0,70	0,30	0,50	0,75
Очищенная вода	65,08	62,48	67,08	61,08	61,48	58,73
Бензиловый спирт	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
Метилпарабен	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
Пропилпарабен	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Имиквимод	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00
Итого	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Вспомогательные вещества	% мас/мас	% мас/ мас				
Композиция	133	134	135	136	137	138
Жирная кислота*	15,00	18,00	15,00	20,00	12,50	25,00
Цетиловый спирт	2,00	2,00	2,00	2,00	2,20	2,70
Стеариловый спирт	2,00	2,00	2,40	2,40	3,10	3,80
Белый вазелин	3,40	2,80	3,40	2,80	5,00	3,00
Полисорбат 60	3,00	3,80	3,00	3,00	3,40	3,40
Сорбитмоностеарат	1,00	1,00	0,20	0,20	0,60	0,60
Глицерин	3,00	2,00	1,00	3,00	6,00	2,00
Ксантановая камедь	0,30	0,70	0,70	0,30	0,50	0,50
Очищенная вода	65,08	62,48	67,08	61,08	61,48	53,78
Бензиловый спирт	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
Метилпарабен	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
Пропилпарабен	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Имиквимод	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00
Итого	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Вспомогательные вещества	% мас/мас					
Композиция	139	140	141	142	143	144
Жирная кислота*	25,00	15,00	20,00	20,00	20,00	20,00
Цетиловый спирт	2,20	2,00	2,20	2,20	2,20	2,20
Стеариловый спирт	3,10	2,00	3,10	3,10	3,10	3,10
Белый вазелин	3,00	3,40	5,00	3,00	5,00	3,00
Полисорбат 60	3,40	3,80	3,40	3,40	3,40	3,40
Сорбитмоностеарат	0,60	0,2	0,60	0,60	0,60	0,60
Глицерин	2,00	3,00	2,00	5,00	5,00	2,00
Ксантановая камедь	1,00	0,30	0,50	0,50	0,50	0,50
Очищенная вода	54,48	65,08	57,98	56,98	54,98	59,98
Бензиловый спирт	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
Метилпарабен	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
Пропилпарабен	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Имиквимод	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00
Итого	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Вспомогательные вещества	% мас/мас	% мас/ мас				
Композиция	145	146	147	148	149	150
Жирная кислота*	15,00	20,00	15,00	20,00	10,00	20,00
Цетиловый спирт	2,00	2,00	4,00	4,00	2,20	2,20
Стеариловый спирт	2,00	2,40	2,40	2,40	3,10	3,10
Белый вазелин	3,40	2,80	2,50	3,40	5,00	3,00
Полисорбат 60	3,00	3,00	3,00	3,80	3,40	3,00
Сорбитмоностеарат	1,00	0,20	1,00	1,00	0,60	1,00
Глицерин	3,00	3,00	1,00	3,00	5,00	3,00
Ксантановая камедь	0,30	0,30	0,30	0,70	0,50	0,75
Очищенная вода	64,83	60,83	65,33	57,23	64,73	58,48
Бензиловый спирт	2,00	2,00	2,00	1,00	2,00	2,00
Метилпарабен	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
Пропилпарабен	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Имиквимод	3,25	3,25	3,25	3,25	3,25	3,25
Итого	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Вспомогательные вещества	% мас/мас	% мас/ мас				
Композиция	151	152	153	154	155	156
Жирная кислота*	15,00	20,00	15,00	20,00	10,00	25,00
Цетиловый спирт	2,00	2,00	4,00	4,00	2,20	2,70
Стеариловый спирт	2,00	2,40	2,40	2,40	3,10	3,80
Белый вазелин	3,40	2,80	2,50	3,40	5,00	3,00
Полисорбат 60	3,00	3,00	3,00	3,80	3,40	3,40
Сорбитмоностеарат	1,00	0,20	1,00	1,00	0,60	0,60
Глицерин	3,00	3,00	1,00	3,00	5,00	2,00
Ксантановая камедь	0,30	0,30	0,30	0,70	0,50	0,50
Очищенная вода	64,83	60,83	65,33	57,23	64,73	53,53
Бензиловый спирт	2,00	2,00	2,00	1,00	2,00	2,00
Метилпарабен	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
Пропилпарабен	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Имиквимод	3,25	3,25	3,25	3,25	3,25	3,25
Итого	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Вспомогательные вещества	% мас/мас					
Композиция	157	158	159	160	161	162
Жирная кислота*	25,00	15,00	20,00	20,00	20,00	20,00
Цетиловый спирт	2,20	2,00	2,20	2,20	2,20	2,20
Стеариловый спирт	3,10	2,00	3,10	3,10	3,10	3,10
Белый вазелин	3,00	3,40	5,00	3,00	5,00	3,00
Полисорбат 60	3,40	3,80	3,40	3,40	3,40	3,40
Сорбитмоностеарат	0,60	0,2	0,60	0,60	0,60	0,60
Глицерин	2,00	3,00	2,00	5,00	5,00	2,00
Ксантановая камедь	1,00	0,30	0,50	0,50	0,50	0,50
Очищенная вода	54,23	64,83	59,98	56,73	54,73	59,73
Бензиловый спирт	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
Метилпарабен	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
Пропилпарабен	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Имиквимод	3,25	3,25	3,25	3,25	3,25	3,25
Итого	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Вспомогательные вещества	% мас/мас					
Композиция	163	164	165	166	167	168
Жирная кислота*	15,00	10,00	12,50	19,00	20,00	20,00
Цетиловый спирт	2,00	2,20	2,20	2,20	2,20	2,20
Стеариловый спирт	2,40	3,10	3,10	3,10	3,10	3,10
Белый вазелин	3,40	5,00	5,00	3,00	3,00	3,00
Полисорбат 60	3,00	3,40	4,00	3,40	3,40	3,00
Сорбитмоностеарат	0,20	0,60	0,60	0,60	0,60	1,00
Глицерин	1,00	4,00	5,00	2,00	6,00	3,00
Ксантановая камедь	0,70	0,50	0,50	0,50	0,50	0,75
Очищенная вода	66,58	65,48	61,38	60,48	56,48	58,23
Бензиловый спирт	2,00	2,00	2,00	2,00	1,00	2,00
Метилпарабен	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
Пропилпарабен	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Имиквимод	3,50	3,50	3,50	3,50	3,50	3,50
Итого	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Вспомогательные вещества	% мас/мас					
Композиция	169	170	171	172	173	174
Жирная кислота*	15,00	10,00	12,50	19,00	20,00	25,00
Цетиловый спирт	2,00	2,20	2,20	2,20	2,20	2,70
Стеариловый спирт	2,40	3,10	3,10	3,10	3,10	3,80
Белый вазелин	3,40	5,00	5,00	3,00	3,00	3,00
Полисорбат 60	3,00	3,40	4,00	3,40	3,40	3,40
Сорбитмоностеарат	0,20	0,60	0,60	0,60	0,60	0,60
Глицерин	1,00	4,00	5,00	2,00	6,00	2,00
Ксантановая камедь	0,70	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50
Очищенная вода	66,58	65,48	61,38	60,48	56,48	53,28
Бензиловый спирт	2,00	2,00	2,00	2,00	1,00	2,00
Метилпарабен	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
Пропилпарабен	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Имиквимод	3,50	3,50	3,50	3,50	3,50	3,50
Итого	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Вспомогательные вещества	% мас/мас					
Композиция	175	176	177	178	179	180
Жирная кислота*	25,00	15,00	20,00	20,00	20,00	20,00
Цетиловый спирт	2,20	2,00	2,20	2,20	2,20	2,20
Стеариловый спирт	3,10	2,00	3,10	3,10	3,10	3,10
Белый вазелин	3,00	3,40	5,00	3,00	5,00	3,00
Полисорбат 60	3,40	3,80	3,40	3,40	3,40	3,40
Сорбитмоностеарат	0,60	0,2	0,60	0,60	0,60	0,60
Глицерин	2,00	3,00	2,00	5,00	5,00	2,00
Ксантановая камедь	1,00	0,30	0,50	0,50	0,50	0,50
Очищенная вода	53,98	64,58	57,48	56,48	54,48	59,48
Бензиловый спирт	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
Метилпарабен	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
Пропилпарабен	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Имиквимод	3,50	3,50	3,50	3,50	3,50	3,50
Итого	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Вспомогательные вещества	% мас/мас					
Композиция	181	182	183	184	185	186
Жирная кислота*	20,00	20,00	25,00	18,75	20,00	21,25
Цетиловый спирт	4,00	2,20	2,20	2,20	2,20	2,20
Стеариловый спирт	2,40	3,10	3,10	3,10	3,10	3,10
Белый вазелин	2,80	3,00	3,00	5,00	5,00	3,75
Полисорбат 60	3,00	3,40	3,40	3,00	3,40	3,40
Сорбитмоностеарат	1,00	0,60	0,60	1,00	0,60	0,60
Глицерин	1,00	2,00	2,00	5,00	5,00	5,00
Ксантановая камедь	0,30	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50
Очищенная вода	64,53	59,23	54,23	55,48	54,23	54,23
Бензиловый спирт	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
Метилпарабен	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
Пропилпарабен	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Имиквимод	3,75	3,75	3,75	3,75	3,75	3,75
Итого	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Вспомогательные вещества	% мас/мас					
Композиция	187	188	189	190	191	192
Жирная кислота*	20,00	20,00	20,00	25,00	18,75	25,00
Цетиловый спирт	2,20	2,20	2,20	2,20	2,20	2,70
Стеариловый спирт	3,10	3,10	3,10	3,10	3,10	3,80
Белый вазелин	3,00	6,00	6,00	3,00	5,00	3,00
Полисорбат 60	3,40	3,40	3,00	3,40	3,00	3,40
Сорбитмоностеарат	0,60	0,60	1,00	0,50	1,00	0,60
Глицерин	2,00	5,00	5,00	2,00	5,00	2,00
Ксантановая камедь	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50
Очищенная вода	59,23	53,23	53,23	54,33	55,48	53,03
Бензиловый спирт	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
Метилпарабен	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
Пропилпарабен	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Имиквимод	3,75	3,75	3,75	3,75	3,75	3,75
Итого	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Вспомогательные вещества	% мас/мас					
Композиция	193	194	195	196	197	198
Жирная кислота*	25,00	20,00	20,00	20,00	20,00	21,00
Цетиловый спирт	2,20	4,00	2,20	2,20	2,20	2,20
Стеариловый спирт	3,10	2,40	3,10	3,10	3,10	3,10
Белый вазелин	3,00	3,40	5,00	3,00	5,00	5,00
Полисорбат 60	3,40	3,80	3,40	3,40	3,40	3,40
Сорбитмоностеарат	0,60	1,00	0,60	0,60	0,60	0,60
Глицерин	2,00	3,00	2,00	5,00	5,00	5,00
Ксантановая камедь	1,00	0,70	0,50	0,50	0,50	0,50
Очищенная вода	53,73	55,73	57,23	56,23	54,23	53,23
Бензиловый спирт	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
Метилпарабен	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
Пропилпарабен	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Имиквимод	3,75	3,75	3,75	3,75	3,75	3,75
Итого	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Вспомогательные вещества	% мас/мас					
Композиция	199	200	201	202	203	204
Жирная кислота*	20,00	25,00	22,50	20,00	20,00	22,50
Цетиловый спирт	2,20	2,70	2,20	4,00	2,20	2,20
Стеариловый спирт	3,10	3,80	3,10	2,40	3,10	3,10
Белый вазелин	6,00	3,00	3,00	3,40	5,00	4,00
Полисорбат 60	3,00	3,40	3,40	3,80	3,40	3,40
Сорбитмоностеарат	1,00	0,60	0,60	1,00	0,60	0,60
Глицерин	5,00	2,00	2,00	3,00	2,00	2,00
Ксантановая камедь	0,50	0,50	1,00	0,70	0,50	0,50
Очищенная вода	52,98	52,78	55,98	55,48	56,98	55,48
Бензиловый спирт	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
Метилпарабен	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
Пропилпарабен	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Имиквимод	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00
Итого	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Вспомогательные вещества	% мас/мас					
Композиция	205	206	207	208	209	210
Жирная кислота*	20,00	25,00	22,50	20,00	20,00	22,50
Цетиловый спирт	2,20	2,70	2,20	4,00	2,20	2,20
Стеариловый спирт	3,10	3,80	3,10	2,40	3,10	3,10
Белый вазелин	6,00	3,00	3,00	3,40	5,00	4,00
Полисорбат 60	3,00	3,40	3,40	3,80	3,40	3,40
Сорбитмоностеарат	1,00	0,60	0,60	1,00	0,60	0,60
Глицерин	5,00	2,00	2,00	3,00	2,00	2,00
Ксантановая камедь	0,50	0,50	1,00	0,70	0,50	0,50
Очищенная вода	52,98	52,78	55,98	55,48	56,98	55,48
Бензиловый спирт	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
Метилпарабен	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
Пропилпарабен	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Имиквимод	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00
Итого	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Вспомогательные вещества	% мас/мас					
Композиция	211	212	213	214	215	216
Жирная кислота*	25,00	15,00	20,00	20,00	20,00	20,00
Цетиловый спирт	2,20	2,00	2,20	2,20	2,20	2,20
Стеариловый спирт	3,10	2,00	3,10	3,10	3,10	3,10
Белый вазелин	3,00	3,40	5,00	3,00	5,00	3,00
Полисорбат 60	3,40	3,80	3,40	3,40	3,40	3,40
Сорбитмоностеарат	0,60	0,2	0,60	0,60	0,60	0,60
Глицерин	2,00	3,00	2,00	5,00	5,00	2,00
Ксантановая камедь	1,00	0,30	0,50	0,50	0,50	0,50
Очищенная вода	53,48	64,08	56,98	55,98	53,98	58,98
Бензиловый спирт	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
Метилпарабен	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
Пропилпарабен	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Имиквимод	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00
Итого	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Вспомогательные вещества	% мас/мас					
Композиция	217	218	219	220	221	222
Жирная кислота*	15,00	15,00	15,00	20,00	15,00	20,00
Цетиловый спирт	2,20	2,20	2,20	2,20	2,20	2,20
Стеариловый спирт	3,10	3,10	3,10	3,10	3,10	3,10
Белый вазелин	1,00	3,00	2,00	3,00	6,00	3,00
Полисорбат 60	3,40	3,40	3,40	3,40	3,00	3,00
Сорбитмоностеарат	0,60	0,60	0,60	0,60	1,00	1,00
Глицерин	2,00	2,00	5,00	2,00	5,00	3,00
Ксантановая камедь	0,50	0,50	0,50	0,50	0,75	0,75
Очищенная вода	65,73	63,73	61,73	58,73	57,48	57,48
Бензиловый спирт	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
Метилпарабен	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
Пропилпарабен	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Имиквимод	4,25	4,25	4,25	4,25	4,25	4,25
Итого	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Вспомогательные вещества	% мас/мас					
Композиция	223	224	225	226	227	228
Жирная кислота*	15,00	15,00	15,00	25,00	18,0	25,00
Цетиловый спирт	2,20	2,20	2,20	2,20	2,20	2,70
Стеариловый спирт	3,10	3,10	3,10	3,10	3,10	3,80
Белый вазелин	3,00	6,00	6,00	3,00	5,00	3,00
Полисорбат 60	3,40	3,40	3,00	3,40	3,00	3,40
Сорбитмоностеарат	0,60	0,60	1,00	0,50	1,00	0,60
Глицерин	2,00	5,00	5,00	2,00	5,00	2,00
Ксантановая камедь	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50
Очищенная вода	63,73	57,73	57,73	53,83	55,73	52,53
Бензиловый спирт	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
Метилпарабен	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
Пропилпарабен	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Имиквимод	4,25	4,25	4,25	4,25	4,25	4,25
Итого	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Вспомогательные вещества	% мас/мас					
Композиция	229	230	231	232	233	234
Жирная кислота*	25,00	15,00	20,00	20,00	20,0	20,00
Цетиловый спирт	2,20	2,00	2,20	2,20	2,20	2,20
Стеариловый спирт	3,10	2,00	3,10	3,10	3,10	3,10
Белый вазелин	3,00	3,40	5,00	3,00	5,00	3,00
Полисорбат 60	3,40	3,80	3,40	3,40	3,40	3,40
Сорбитмоностеарат	0,60	0,20	0,60	0,60	0,60	0,60
Глицерин	2,00	3,00	2,00	5,00	5,00	2,00
Ксантановая камедь	1,00	0,30	0,50	0,50	0,50	0,50
Очищенная вода	53,23	63,83	56,73	55,73	53,73	58,73
Бензиловый спирт	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
Метилпарабен	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
Пропилпарабен	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Имиквимод	4,25	4,25	4,25	4,25	4,25	4,25
Итого	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

* Жирная кислота, указанная в табл. 9, может быть, например, линолевой кислотой (la), стеариновой кислотой (sa), пальмитиновой кислотой (pa), изостеариновой кислотой (isa), неочищенной олеиновой кислотой (oia), очищенной олеиновой кислотой, такой как олеиновая кислота высокой степени очистки (goa), или их смеси.

Перед началом производства все рабочие области, емкости и оборудование очищали. 2 л стеклянную емкость и лопастную мешалку взвешивали и записывали значение массы. Затем мешалку извлекали из емкости. Изостеариновую кислоту и бензиловый спирт навешивали непосредственно в 2 л стеклянную емкость. Затем имиквимод взвешивали и помещали в 2 стеклянную емкость и с помощью шпателя обеспечивали смачивание имиквиода смесью изостеариновой кислоты и бензилового спирта. Затем 2 л емкость нагревали на водяной бане до приблизительно $55\pm 5^\circ\text{C}$ при перемешивании миксером Хейдольфа (примечание: алюминиевую фольгу помещали вокруг верхней части емкости и лопаток мешалки, чтобы ограничить испарение). Раствор визуально осматривали, чтобы убедиться в полном растворении имиквиода, перед смешиванием с цетиловым спиртом, стеариловым спиртом, белым вазелином, полисорбатом 60 и сорбитмоностеаратом. Затем цетиловый спирт, стеариловый спирт, белый вазелин, полисорбат 60 и сорбитмоностеарат навешивали непосредственно в 2 л емкость и перемешивание продолжали приблизительно при $55\pm 5^\circ\text{C}$ до полного перехода масляной фазы в раствор. Примерно 2 л воды наливали в другую емкость и нагревали до приблизительно $55\pm 5^\circ\text{C}$ при перемешивании магнитной мешалкой. Вскорости около 500 мл горячей воды переливали в 1 л стакан и помещали на водяную баню, поддерживаемую при приблизительно $55\pm 5^\circ\text{C}$. Половину количества глицерина, необходимого для конечной композиции, затем взвешивали и помещали в стакан с водой вместе с общим количеством метилпарабена и пропилпарабена (вначале на чашки весов помещают метил и пропилпарабен, а затем с помощью пипетки набирают часть нагретой воды, чтобы промыть чашки весов для обеспечения полного переноса пропил- и метилпарабена в водную фазу). Смесь непрерывно перемешивали при температуре около $55\pm 5^\circ\text{C}$ (это водная фаза). Затем оставшийся глицерин добавляли в 28 мл флакон, добавляли ксантановую камедь и перемешивали с помощью небольшого верхнего миксера (IKA®-Werke Lab Egg) с прикрепляемыми лопатками в течение примерно 10 мин. Затем смесь глицерина и ксантановой камеди медленно добавляли в водоворот водной фазы, и еще одну аликвоту около 20 мл горячей воды использовали для промывания емкости в водную фазу для обеспечения полного переноса веществ. Затем водную фазу нагревали и перемешивали при приблизительно $55\pm 5^\circ\text{C}$ до полного и равномерного диспергирования смеси ксантановой камеди в водной фазе. Температуру обеих фаз - водной и масляной - поддерживали на уровне $55\pm 5^\circ\text{C}$. Водную фазу затем переносили в масляную фазу, увеличивая скорость миксера Хейдольфа во время добавления. После этого смесь гомогенизировали на высокой скорости в течение 3 мин и немедленно возвращали в смесь миксера Хейдольфа; однако содержимое гомогенизированного образца (около 2 л) смешивали при приблизительно комнатной температуре и давали охладиться до приблизительно 35°C . Емкость, содержимое и лопатки верхнего миксера снова взвешивали, массу лопаток и 2 л стакана, как это определено выше, вычитали, чтобы определить общую массу оставшейся композиции. Общую массу (около 1 кг) крема дополняли до требуемой массы нагретой водой (примечание: на этом этапе необходимо учесть воду, испаряющуюся в процессе нагревания). Затем смесь возвращали в миксер Хейдольфа при приблизительно комнатной температуре и перемешивали, пока температура композиции не снижалась приблизительно ниже 28°C . После этого крышку контейнера помещали на емкость и хранили при комнатной температуре.

Композиции с более низким содержанием вещества согласно данному примеру 23 считаются стабильными и соответствующими спецификациям коммерчески доступного крема Aldara® (имиквимод 5%). Более предпочтительно, композиции с более низким содержанием согласно примеру 23, особенно те из них, в которых носитель включает изостеариновую кислоту в качестве жирной кислоты, как полагают, имеют следующие характеристики:

(1) стабильность. Композиции имиквиода в соответствии с данным изобретением при измерении с помощью ВЭЖХ при $25^\circ\text{C}/60\%$ относительной влажности, $30^\circ\text{C}/65\%$ относительной влажности и $40^\circ\text{C}/75\%$ относительной влажности через один, два, три и шесть месяцев, демонстрируют стабильность, соответствующую крему Aldara® (имиквимод 5%);

(2) продукты распада. Продукты распада не обнаруживались в композициях настоящего изобретения при ныне рекомендуемых температурах хранения около 4-25°C. Кроме того, продукты распада не обнаруживаются при любых температурах и в любых временных точках, указанных в разделе "Стабильность" выше, при анализе с использованием длины волны около 318 нм;

(3) однородность. Количество имиквимода, получаемого из композиций при любой из указанных выше температур и в любой из указанных временных точек, составляло от приблизительно 90% до приблизительно 110% мас./мас, что демонстрирует хороший показатель однородности;

(4) содержание бензилового спирта. В отношении содержания бензилового спирта композиции по настоящему изобретению также соответствуют спецификациям крема Aldara® (имиквимод 5%), т.е. между 1,0% мас./мас. и 2,1% мас./мас. при любой из вышеупомянутых температур и в любых из вышеупомянутых временных точках.

(5) микроскопическая стабильность. Никаких изменений в размере частиц и никаких кристаллов не было обнаружено в композициях настоящего изобретения при хранении при 25°C/60% относительной влажности и анализе в течение шести месяцев;

(6) макроскопическая стабильность. Никаких видимых изменений в физических свойствах композиций по настоящему изобретению при хранении при 25°C/60% относительной влажности и анализе в течение шести месяцев не было обнаружено;

(7) вязкость. В отношении вязкости композиции по настоящему изобретению соответствуют спецификациям крема Aldara® (имиквимод 5%), т.е. между 2000 сП и 35000 сП при хранении при 25°C/60% относительной влажности и анализе в течение шести месяцев. Стабильность pH. Композиции по настоящему изобретению соответствуют спецификациям крема Aldara® (имиквимод 5%), т.е. между pH 4,0 и pH 5,5 при хранении при 25°C/60% относительной влажности и анализе в течение шести месяцев;

(8) тест эффективности консерванта ("PET"). Композиции согласно настоящему изобретению демонстрируют достаточное сокращение количества колониеобразующих единиц для каждого из организмов, с которыми инокулировали композицию, т.е. *S. aureus*, *E. coli*, *Ps. Aeruginosa*, *C. albicans* и *A. niger*, при 2-8°C и 40°C в течение 28-дневного тестового периода и отвечают требованиям USP и EP.

(9) высвобождение имиквимода *in vitro*. Крем Aldara® (имиквимод 5%) высвобождение статистически значимые ($p < 0,05$) большие количества имиквимода в течение 3 ч по сравнению с композициями с более низким содержанием имиквимода по настоящему изобретению через синтетические мембраны, например, микропористую полиэтиленовую пленку 3M No. 9711 CoTran™. Не существует статистического различия ($p < 0,05$) в общем совокупном количестве имиквимода, высвобождаемом из любой из 3,75% мас./мас. композиций имиквимода. Не существует статистического различия ($p < 0,05$) в общем совокупном количестве имиквимода, высвобождаемом из любой из 2,5% мас./мас композиций имиквимода. Крем Aldara® (имиквимод 5%) также статистически значимо ($p < 0,05$) высвобождает имиквимод с большей скоростью в течение 3 ч по сравнению с композициями с более низким содержанием имиквимода по настоящему изобретению через синтетическую мембрану, например, микропористую полиэтиленовую пленку 3M No. 9711 CoTran™. Не существует статистического различия ($p < 0,05$) между скоростями высвобождения имиквимода любой из 3,75% мас./мас. композиций имиквимода. Не существует статистического различия ($p < 0,05$) между скоростями высвобождения имиквимода любой из 2,5% мас./мас. композиций имиквимода. Таким образом, чем больше количество имиквимода в композиции, тем быстрее и больше высвобождение общего количества имиквимода, что указывает на то, что высвобождаемое количество и скорость высвобождения из композиций зависят от концентрации имиквимода, и количество и скорость высвобождения из композиций по настоящему изобретению являются линейными, пропорциональными дозе и соответствующими крему Aldara® (имиквимод 5%);

(10) проникновение имиквимода через кожу *in vitro* (исследование с использованием элемента Франца). Что касается статистического анализа, нет никаких статистических различий между композициями с более низким содержанием имиквимода по данному изобретению и кремом Aldara® (имиквимод 5%) в количестве имиквимода, полученном из жидкости в приемнике (при объединении данных для эпидермиса и дермы). Тем не менее, существует статистически значимая ($p < 0,05$), пропорциональная дозе разница между количеством имиквимода, полученным из каждой матрицы, в отношении концентрации имиквимода в композициях с более низким содержанием согласно данному изобретению и крему Aldara® (имиквимод 5%) для непоглощенной части и рогового слоя. Таким образом, существует линейная зависимость высвобождения дозы между количеством нанесенного имиквимода и количеством имиквимода, полученного из каждой из матриц, т.е. приемника жидкости, непоглощенной дозы, рогового слоя, эпидермиса и дермы.

Статистический анализ ANOVA при 95% доверительном уровне использовали для анализа полученных данных стабильности, в т.ч. данных, полученных в экспериментах с мембраной и проникновением через кожу.

Считается также, что композиции настоящего изобретения, в т.ч. композиции, указанные в данном примере 23, имеют значение гидрофильного-липофильного баланса (HLB) между приблизительно 12 и 15 и, предпочтительно, между приблизительно 12,4 и приблизительно 13,4.

I. Определение физических характеристик и испытания.

Указанные ниже процедуры проводили для определения физических характеристик композиций с более низким содержанием имиквимода, например, композиций, указанных в табл. 12 и табл. 18, а также для испытаний композиций с более низким содержанием имиквимода, например, композиций, указанных в табл. 13-17.

(А) Аналитический метод - исследование с помощью ВЭЖХ.

Краткое описание метода высокоэффективной жидкостной хроматографии приведены в табл. 10.

Таблица 10
Обзор метода ВЭЖХ

Система ВЭЖХ	HPLC 9. Waters 265 (Модуль разделения Alliance), Water 996 (Матричный фотодиодный детектор), CPU (Compaq), Программное обеспечение – Microsoft Windows NT Version 4.00.1381 и Программное обеспечение для анализа - Millennium ³² Version 4.00.00.00
Колонка	Supelcosil LC-8-DB (5 мм, 15 x 0,46 см)
Защитная колонка	Supelguard LC-8-DB 2 см
Детектирование	УФ при 258 нм;
Температура образца	25°C
Температура колонки	25°C
Скорость потока	2 мл/мин
Подвижная фаза	72:28 водный: АСН (1% раствор ТЕА, 0,2% октил сульфат натрия, доведенный до рН 2,0 с использованием Н ₃ РО ₄)
Объем впрыскивания	20 мкл
Время работы	12 мин.
Промывка иглы	10:90 0,1N HCl: вода

(В) Подготовка реагентов ВЭЖХ (1), подвижная фаза:

Около 2,0 г октил сульфат натрия (OSS) взвешивают в большой стакан и смешивают с приблизительно 990 мл высокоочищенной воды Milli-Q и около 10,0 мл триэтиламина (ТЕА). Смесь подвергали воздействию ультразвука и перемешивали в течение приблизительно 5 мин для растворения твердых веществ. Затем установили измеритель рН в смесь и довели рН раствора OSS/ТЕА приблизительно до 2,0 концентрированной Н₃РО₄, непрерывно перемешивания на протяжении процедуры регулировки. После этого всю смесь фильтровали через 0,2 мкм фильтр. Фильтрат смешивали с ацетонитрилом (класса ВЭЖХ) в соотношении примерно 72:28 водный: ацетонитрил по объему.

(2) Разбавитель пробы.

Около 250 мл ацетонитрила (класса ВЭЖХ), приблизительно 740 мл очищенной воды и около 10 мл концентрированной HCl смешивали в 1 л мерной колбе.

(3) Жидкость в приемнике.

Около 100 мл коммерчески доступного стандартизированного раствора 1N HCl разбавляли до приблизительно 1000 мл высокоочищенной водой Milli-Q.

(4) Стандарты.

Стандарты имиквимода готовили, как описано в разделах "Разбавитель пробы" и "Жидкость в приемнике", для испытания стабильности и приемника в тестах высвобождения из мембраны. Вначале готовили основной раствор имиквимода путем растворения около 25 мг имиквимода в приблизительно 50 мл растворителя (разбавителя пробы или жидкости в приемнике) до получения концентрации приблизительно 500 мкг/мл в разбавителе пробы или жидкости в приемнике.

Указанный в табл. 11 диапазон калибровки готовили для каждого анализа ВЭЖХ.

Таблица 11
Подготовка калибровочных стандартов

Объем основного раствора (мл)	Объем разбавителя	Конечная концентрация тестируемого образца (мкг/мл)
10	0	500
5	5	250
4	6	200
2	8	100
1	9	50
0,5	9,5	25
0,2	9,8	10
0,1	9,9	5

(5) Стандарт сочетания.

Также готовили следующий стандартный комбинационный раствор: приблизительно 500 мг метилпарабена и около 50 мг пропилпарабена взвешивали в одну мерную колбу 250 мл и разбавляли до нужного объема описанным выше разбавителем образца для получения раствора парабенов. Кроме того, около 500 мг имиквимода и около 200 мг бензилового спирта также взвешивали в одну мерную колбу 100 мл, затем приблизительно 10 мл раствора парабенов переносили в колбу с имиквимодом/бензиловым спиртом, добавляли разбавитель до требуемого объема и подвергали действию ультразвука для достижения полного растворения.

(6) Стандарты примесей.

Стандарты примесей готовили отдельно при концентрации около 50 мкг/мл в разбавителе образца и анализировали в каждом проводимом анализе ВЭЖХ. Стандарты примесей, включенные в каждый анализ ВЭЖХ, таковы:

N-пропил имиквимод N-метил имиквимод 4-гидроксиимиквимод 4-хлоримиквимод.

Таблица 12

	Композиция имиквимода 2,5%						Композиция имиквимода 3,75%					
	235	236	237	238	239	240	241	242	243	244	181	245
	% мас/мас	% мас/мас	% мас/мас	% мас/мас	% мас/мас	% мас/мас	% мас/мас	% мас/мас	% мас/мас	% мас/мас	% мас/мас	% мас/мас
Вспомогательные вещества												
Изостеариновая кислота	15	10	15	10	15	15	15	20	15	20	15	20
Цетиловый спирт	2	4	4	2	2	4	2	2	2	2	4	4
Стеариловый спирт	2	2	2	2,4	2,4	2,4	2	2	2,4	2,4	2,4	2,4
Белый вазелин	3,4	3,4	2,8	2,8	3,4	2,8	3,4	2,8	3,4	2,8	2,8	3,4
Полисорбат 60	3,8	3,8	3	3,8	3	3,8	3	3,8	3	3	3	3,8
Сорбитмоностеарат	0,2	1	1	1	1	0,2	1	1	0,2	0,2	1	1
Глицерин	3	1	3	3	1	1	3	1	1	3	1	3
Ксантановая камедь	0,3	0,3	0,7	0,3	0,7	0,3	0,3	0,7	0,7	0,3	0,3	0,7
Очищенная вода	65,58	69,78	63,78	69,98	66,78	65,78	64,33	60,73	66,33	60,33	64,53	55,73
Бензиловый спирт	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Метилпарабен	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Пропилпарабен	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Имиквимод	2,50	2,50	2,50	2,50	2,50	2,50	3,75	3,75	3,75	3,75	3,75	3,75
Общее количество (г)	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
Значения HLB	14,4	12,8	12,4	12,8	12,4	14,4	12,4	12,8	14,3	14,3	12,4	12,8

Пятнадцать указанных в табл. 13 композиций имиквимода 2,5% мас./мас. готовили в виде партий по 100 г. Оценивали микроскопические и макроскопические характеристики каждой из пятнадцати композиций, как описано ниже.

Таблица 13

Композиции имиквимода	246	110	116	247	117	248	249	250	113	251	252	253	254	120	121
	% мас/мас	% мас/ мас													
Вспомогательные вещества															
Изостеариновая кислота	15,00	15,00	15,00	10,00	15,00	15,00	10,00	25,00	15,00	15,00	10,00	12,5	12,5	25,00	25,00
Цетиловый спирт	2,20	2,20	2,20	2,20	2,20	2,20	2,20	2,20	2,20	2,20	2,20	2,20	2,20	2,70	2,20
Стеариловый спирт	3,10	3,10	3,10	3,10	3,10	3,10	3,10	3,10	3,10	3,10	3,10	3,10	3,10	3,80	3,10
Белый вазелин	15,50	3,00	6,00	8,50	6,00	6,00	8,50	3,00	6,00	6,00	5,00	5,00	5,00	3,00	3,00
Полисорбат 60	3,40	3,40	3,40	3,40	3,00	4,25	3,00	3,40	3,00	3,00	3,40	3,40	3,00	3,40	3,40
Сорбитмоностеарат	0,60	0,60	0,60	0,60	1,00	0,75	1,00	0,60	1,00	1,00	0,60	0,60	1,00	0,60	0,60
Глицерин	2,00	2,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	2,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	2,00	2,00
Ксантановая камедь	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,75	1,00	0,50	0,50	0,50	0,50	1,00
Очищенная вода	52,98	65,48	59,48	61,98	59,48	58,48	61,98	55,48	59,23	58,98	65,48	62,98	62,98	54,28	54,98
Бензиловый спирт	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
Метилпарабен	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
Пропилпарабен	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Имиквимод	2,50	2,50	2,50	2,50	2,50	2,50	2,50	2,50	2,50	2,50	2,50	2,50	2,50	2,50	2,50
Общее количество (г)	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
Значения НЛВ	13,4	13,4	13,4	13,4	12,4	13,4	12,4	13,4	12,4	12,4	13,4	13,4	12,4	13,4	13,4

Таблица 14

Композиции имиквимода 2,5%	110	116	117	250	254	120	121	235	123	124	125	126
	% мас/мас	% мас/ мас										
Вспомогательные вещества												
Изостеариновая кислота	15,00	15,00	15,00	25,00	12,5	25,00	25,00	15	20,00	20,00	20,00	20,00
Цетиловый спирт	2,20	2,20	2,20	2,20	2,20	2,70	2,20	2	2,20	2,20	2,20	2,20
Стеариловый спирт	3,10	3,10	3,10	3,10	3,10	3,80	3,10	2	3,10	3,10	3,10	3,10
Белый вазелин	3,00	6,00	6,00	3,00	5,00	3,00	3,00	3,4	5,00	3,00	5,00	3,00
Полисорбат 60	3,40	3,40	3,00	3,40	3,00	3,40	3,40	3,8	3,40	3,40	3,40	3,40
Сорбитмоностеарат	0,60	0,60	1,00	0,60	1,00	0,60	0,60	0,2	0,60	0,60	0,60	0,60
Глицерин	2,00	5,00	5,00	2,00	5,00	2,00	2,00	3	2,00	5,00	5,00	2,00
Ксантановая камедь	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	1,00	0,3	0,50	0,50	0,50	0,50
Очищенная вода	65,48	59,48	59,48	55,48	62,98	54,28	54,98	65,58	58,48	57,48	55,48	60,48
Бензиловый спирт	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2	2,00	2,00	2,00	2,00
Метилпарабен	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,2	0,20	0,20	0,20	0,20
Пропилпарабен	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Имиквимод	2,50	2,50	2,50	2,50	2,50	2,50	2,50	2,50	2,50	2,50	2,50	2,50
Итого	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
Значения НЛВ	13,4	13,4	12,4	13,4	12,4	13,4	13,4	14,4	13,4	13,4	13,4	13,4

Таблица 15

Композиции имиквимода 3,75%	182	188	189	183	184	255	193	245	195	256	197
	% мас/ мас										
Вспомогательные вещества											
Изостеариновая кислота	20,00	20,00	20,00	25,00	18,75	25,00	25,00	20	20,00	20,00	20,00
Цетиловый спирт	2,20	2,20	2,20	2,20	2,20	2,70	2,20	4	2,20	2,20	2,20
Стеариловый спирт	3,10	3,10	3,10	3,10	3,10	3,80	3,10	2,4	3,10	3,10	3,10
Белый вазелин	3,00	6,00	6,00	3,00	5,00	3,00	3,00	3,4	5,00	3,00	5,00
Полисорбат 60	3,40	3,40	3,00	3,40	3,00	3,40	3,40	3,8	3,40	3,40	3,40
Сорбитмоностеарат	0,60	0,60	1,00	0,60	1,00	0,60	0,60	1	0,60	0,60	0,60
Глицерин	2,00	5,00	5,00	2,00	5,00	2,00	2,00	3	2,00	5,00	5,00
Ксантановая камедь	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	1,00	1,00	0,7	0,50	0,50	0,50
Очищенная вода	59,23	53,23	53,23	54,23	55,48	53,73	53,73	55,73	57,23	58,23	54,23
Бензиловый спирт	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2	2,00	2,00	2,00
Метилпарабен	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,2	0,20	0,20	0,20
Пропилпарабен	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Имиквимод	3,75	3,75	3,75	3,75	3,75	3,75	3,75	3,75	3,75	3,75	3,75
Итого	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
Значения НЛВ	13,4	13,4	12,4	13,4	12,4	13,4	13,4	12,8	13,4	13,4	13,4

В табл. 16 указаны композиции крема Aldara® (имиквимод 5%) и крема имиквимода 1%. В табл. 16 также указаны четыре композиции плацебо: Pbo1, Pbo2, Pbo3 и Pbo4.

Таблица 16

Композиции	3M Aldara® (5% без упаковки)	257 (1%)	Плацебо			
			Pbo1	Pbo2	Pbo3	Pbo4
	% мас/ мас	% мас/ мас	% мас/ мас	% мас/ мас	% мас/ мас	% мас/ мас
Вспомогательные вещества						
Изостеариновая кислота	25,00	25,00	20,00	20,00	20,00	20,00
Цетиловый спирт	2,20	2,40	2,20	2,20	2,20	2,20
Стеариловый спирт	3,10	3,40	3,10	3,10	3,10	3,10
Белый вазелин	3,00	3,00	5,00	3,00	5,00	3,00
Полисорбат 60	3,40	3,40	3,40	3,40	3,40	3,40
Сорбитмоностеарат	0,60	0,60	0,60	0,60	0,60	0,60
Глицерин	2,00	2,00	2,00	5,00	5,00	2,00
Ксантановая камедь	0,50	0,50	0,60	0,60	0,50	0,50
Очищенная вода	52,98	58,48	80,98	59,98	57,98	62,98
Бензиловый спирт	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
Метилпарабен	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
Пропилпарабен	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Имиквимод	5,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Итого	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
Значения HLP	13,37	13,37	13,37	13,37	13,37	13,37

(C) Однородность/гомогенность.

После производства 1 кг партии, как описано в Примере 23, 3×150 мг образцы (сверху, из середины и снизу) были взяты из каждой 1 кг партии, используя пипетку с положительным смещением, экстрагированы и проанализированы, как описано в разделе "Содержание имиквимода".

(D) Подготовка образцов для определения стабильности.

Каждую из 1 кг партий разделяли на следующие части и помещали в 21 стеклянную емкость для порошка объемом 60 мл:

5×50 г (25°C/60% относительной влажности t=0 ч, 1 месяц, 2 месяца, 3 месяца, 6 месяцев);

5×50 г (30°C/65% относительной влажности t=0 ч, 1 месяц, 2 месяца, 3 месяца, 6 месяцев);

5×50 г (40°C/75% относительной влажности t=0 ч, 1 месяц, 2 месяца, 3 месяца, 6 месяцев);

1×60 г (образец PET, при температуре 2-8°C);

1×20 г (при температуре 2-8°C);

1×20 г (при температуре -20°C).

Оставшуюся часть композиции делили на 3 дополнительных аликвоты, и каждую хранили при 25°C/60%RH, 30°C/65%RH и 40°C/75% RH.

Все партии характеризовали на основе протоколов, приведенных в разделе "Протокол оценки композиций". После извлечения аликвоты из соответствующих условий определения стабильности в каждый момент времени оставшуюся аликвоту каждого образца помещали в холодильник при температуре 2-8°C для дальнейшего использования в случае необходимости.

После 1 месяца проверки стабильности контролировали содержание бензилового спирта в композициях. Это выполняли для всех последующих временных точек. Композиции плацебо анализировали с помощью ВЭЖХ. Таким образом, для t=0 нет данных измерений содержания бензилового спирта в композициях плацебо Pbo1, Pbo2 и Pbo3.

(E) Протокол оценки композиций.

Для оценки композиций использовали следующие протоколы:

(1) макроскопический внешний вид.

Макроскопический внешний вид определяли путем визуальной оценки физических характеристик, которые включали внешний вид и текстуру каждого крема. Макроскопический внешний вид определяли для каждого момента времени (t=0, 1, 2, 3 и 6 месяцев) для образцов проверки стабильности при 25°C следующим образом:

используя средний плоский нож Granton®, небольшое количество образца (приблизительно от 1 до 2 г) извлекали из емкости и помещали на поверхность большого плоского ножа Granton®.

Затем средним плоским ножом Granton® равномерно распределяли крем по поверхности большого плоского ножа Granton®. Нож перемещали вперед и назад до достижения визуального равномерного слоя крема на большом плоском ноже Granton®.

Записывали данные визуальной проверки: наличие комочков, неравномерностей, легкость распределения по поверхности.

(2) Микроскопический внешний вид.

Композиции рассматривали под световым микроскопом (Leica DME FD198536 Light Microscope)

для определения размеров частиц, однородности и отсутствия твердых частиц. Цифровые изображения для каждой композиции были получены для каждого момента времени ($t=0, 1, 2, 3$ и 6 месяцев) для образцов проверки стабильности при 25°C следующим образом:

микроскоп настроили таким образом, чтобы цифровая камера (Nikon Cool Pix 4500 digital camera) была прикреплена к объективу переноса изображения микроскопа, а объектив $40\times$ был установлен для просмотра образцов. Установки камеры: Размер изображения: 1280×960 пикселей, Качество изображения: высокое.

Маленькую каплю исследуемой композиции помещали на предметное стекло микроскопа (предметные стекла для микроскопа марки Fisher, кат. № 7101) с помощью микрошпателя. Затем на предметное стекло микроскопа помещали покровное стекло (покровные стекла для микроскопа марки Fisher, ширина: $22-32$ мм, толщина: $0,13-0,17$ мм).

После этого предметное стекло с композицией помещали под $40\times$ объектив. Используя ручку точной настройки светового микроскопа, настраивали резкость изображения.

После получения четкого вида делали снимки ($\times 400$ увеличение).

Размеры частиц полученных композиций определяли с помощью сетки (Olympus, Объективный микрометр, $0,01$ мм). Общую однородность и размеры частиц измеряли по шкале калиброванной сетки, изображенной на фиг. 55. Для оценки однородности и размеров частиц выбирали пять случайных мест на каждом стекле с каждой композицией.

(3) Содержание имиквимода.

Содержание имиквимода в каждой композиции измеряли для каждого момента времени ($t=0, 1, 2, 3$ и 6 месяцев) для образцов проверки стабильности при 25 и 40°C . Образцы для проверки стабильности при 30°C извлекали из шкафа в соответствующий момент времени и помещали на хранение при приблизительно $2-8^{\circ}\text{C}$ для дальнейшего использования:

Около 150 мг композиции извлекали из каждой пробы и переносили в 50 мл мерную колбу.

Около $30 - 40$ мл разбавителя (около 250 мл ацетонитрила (класса ВЭЖХ), приблизительно 740 мл очищенной воды и около 10 мл концентрированной HCl смешивали в 1 л мерной колбе) затем добавляли в мерную колбу, содержащую аликвоту композиции.

Затем образец перемешивали вихревой мешалкой в течение примерно 1 мин, или пока композиция полностью не диспергировалась в разбавителе (согласно визуальным наблюдениям).

После этого образец подвергали воздействию ультразвука в течение приблизительно 5 мин, а затем давали остыть до комнатной температуры.

Затем образец дополняли до нужного объема разбавителем и перемешивали, переворачивая мерную колбу.

После этого проводили фильтрацию через $0,45$ мм фильтр непосредственно в 2 мл флакон ВЭЖХ и закрывали обжимной крышкой.

Затем образец анализировали путем ВЭЖХ с использованием метода, описанного в разделе "Аналитический метод - исследование с помощью ВЭЖХ" выше, стандартных растворов, описанных выше в разделах "Стандарт сочетания" и "Стандарты примесей". Этот метод также позволяет определять и измерять содержание бензилового спирта.

(4) Сопутствующие вещества/продукты распада.

После извлечения и анализа, как описано выше в разделе "Содержание имиквимода", хроматограммы для каждой композиции сравнивали с полученными для описанных выше стандартов примесей, чтобы определить присутствие пиков, соответствующих продуктам распада. Поскольку консерванты имеют время удержания, сходное с продуктами распада, хроматограммы рассматривали при длине волны поглощения 318 нм, при которой консерванты не поглощают, чтобы подтвердить отсутствие продуктов распада.

(5) Измерения pH.

pH композиций измеряли для каждого момента времени ($t=0, 1, 2, 3$ и 6 месяцев). Протоколы измерения pH.

Небольшой образец композиции наносили на поверхность полосы бумаги для определения pH (бумага для определения pH марки Fisher: FB33045, диапазон pH $0,5-5,5$) и равномерно распределяли шпателем по поверхности.

Бумагу для определения pH с нанесенной на нее композицией оставляли на 10 минут, чтобы крем впитался в бумагу (что подтверждается изменением цвета).

Затем определяли pH композиции путем сравнения цвета полоски бумаги для определения pH с образцовыми цветами (цветовой диаграммой) из комплекта бумаги для определения pH марки Fisher.

(6) Вязкость по кривой потока (Реологические измерения CVO по Болину).

Реологические показатели композиций измеряли для каждого момента времени ($t=0, 1, 2, 3$ и 6 месяцев) для образцов проверки стабильности при 25°C .

(7) Реологический метод колебаний (CVO по Болину).

Значения пересечений и G^I образцов для определения стабильности ICH измеряли для всех образ-

цов $t=0$. См., например, табл. 18 и 26. Точка "пересечения" - это показатель упругой структуры композиции. Высокое значение точки пересечения означает, что для разрушения композиции требуется большая сила. Следовательно, такая композиция крема будет иметь большую долгосрочную стабильность. Значение G^1 - это мера упругой части композиции. Большое значение G^1 соответствует более жесткой композиции, которая легче "восстанавливается" после приложенного усилия сдвига.

(8) Измерения вязкости (по Брукфильду).

Вязкость композиций измеряли для каждого момента времени ($t=0, 1, 2, 3$ и 6 месяцев) для образцов проверки стабильности при 25°C.

(9) Протокол испытания эффективности консерванта.

Тест эффективности консерванта проводили для композиций 110, 126, Pbo4 и 182, которые хранили при приблизительно 2-8°C и приблизительно 40°C в течение приблизительно 3 месяцев. Испытание эффективности консерванта проводили в соответствии с процедурой, описанной в связи с методикой, изложенной в USP 2007 и EP 2007. Временные точки, в которые проводили тестирование инокулированных образцов: 0, 24, 48 ч, 7, 14, 21 и 28 дней.

Подтверждение метода осуществляли с использованием культур *Staphylococcus aureus* (золотистого стафилококка), чтобы подтвердить нейтрализующее влияние бульона D/E. Для подтверждения нейтрализации консервантов использовали композиции 110 и 182.

II. Исследования высвобождения тестируемого компонента через синтетические мембраны.

(A) Контроль *in vitro* профилей высвобождения через синтетические мембраны.

Высвобождение имиквимода из 13 композиций ($n=4$ для каждой) сравнивали, используя метод, основанный на принципах FDA, рекомендаций SUPAC-SS. Тестируемые композиции включали: 1 кг образец неупакованного крема 3M Aldara® (имиквимод 5%), крем в пакетиках Aldara® (имиквимод 5%) (коммерческий продукт), 1 кг партия крема Graceway Aldara® (имиквимод 5%) и композиции 257 (1%), 123, 250, 125, 110, 182, 195, 256, 197 и 183.

Протокол исследований: синтетическую мембрану (микропористая полиэтиленовая пленка 3M № 9711 CoTran™) устанавливали на небольшой элемент Франца (см. фиг. 56) с жидкостью в приемнике (0,1 N HCl), чтобы обеспечить условия погружения (уравновешивание в течение минимум 30 мин до дозирования). Бесконечную дозу композиции (от 230 до 250 мкл дозировали с помощью калиброванной пипетки с положительным смещением) наносили на мембрану (с помощью пипетки, чтобы аккуратно распределить по поверхности) и измеряли диффузию имиквимода с течением времени ($n=4$ для каждой композиции). Вскорости 200 мкл жидкости приемника извлекали с помощью 250 мкл шприца Гамильтона в каждый момент времени (0, 15, 30, 60, 120 и 240 мин) и анализировали ВЭЖХ методом, описанным в разделе "Аналитический метод - Исследование с помощью ВЭЖХ". Пробу жидкости приемника извлекали в каждый момент времени и заменяли свежей, предварительно нагретой (32°C) жидкостью приемника.

III. Исследование проникновения сквозь кожу *in vitro* (A), аналитические способы.

(1) Подробное описание жидкостного сцинтилляционного метода.

Образцы помещали в сцинтилляционный флакон и добавляли около 4 мл сцинтилляционной смеси (Hiionic-fluor). Флакон закрывали крышкой и встряхивали с помощью вихревой мешалки до смешивания образца со сцинтилляционной смесью. Затем сцинтилляционные флаконы загружали в стойки перед анализом на сцинтилляционном счетчике, используя указанные ниже настройки.

Модель сцинтилляционного счетчика: Beckman LS 5000 CE.

Изотоп:	C ¹⁴
Время счета:	5 мин.
Режим расчета:	SL DPM
Образцы для счета:	1 раз
Дублирование:	1
Монитор гашения:	Да

(B) Радиоактивная чистота имиквимода ¹⁴C 1. Получение исходного раствора.

Меченный радиоактивным изотопом материал:

исходный раствор имиквимода (¹⁴C). Исходный материал с удельной активностью около 57 мКи/ммоль с радиохимической чистотой около 99,2% поставляется в виде порошка в боросиликатном флаконе, содержащем несколько доз, с дополнительной завинчивающейся крышкой.

Рабочие исходные растворы готовят путем добавления 1 мл изостеариновой кислоты в порошок имиквимода с помощью иглы и шприца, введенного через мембрану флакона. Флакон надежно закрывали крышкой и встряхивали с помощью вихревой мешалки до растворения имиквимода в изостеариновой кислоте. Также проверяли однородность. Таким образом получали исходный раствор с показателем около 1000 Ки/мл.

(C) Подготовка композиций.

Способ получения около 100 г партии радиоактивного материала:

стеклянный контейнер и насадку с лопастной мешалкой помещали на весы и записывали массу.

Количество имиквимода, необходимого для композиции, добавляли по массе. Также в контейнер добавляли оставшуюся изостеариновую кислоту (минус 1,38 г) и бензиловый спирт.

Всю смесь нагревали в водяной бане при температуре около $55\pm 5^\circ\text{C}$ при перемешивании небольшим верхним миксером (IKA®-Werke Lab Egg) и лопастной насадкой.

Цетиловый спирт, стеариловый спирт, белый вазелин, полисорбат 60 и сорбитмоностеарат добавляли в емкость и перемешивали приблизительно при $55\pm 5^\circ\text{C}$ до полного перехода масляной фазы в раствор.

Примерно 200 мл воды нагревали в емкости до приблизительно $55\pm 5^\circ\text{C}$ при перемешивании магнитной мешалкой.

Около 50 мл нагретой воды переносили в емкость и помещали в водяную баню, которую поддерживали при температуре около $55\pm 5^\circ\text{C}$, добавляли половину глицерина, метилгидроксипарабены и пропилгидроксипарабены (причем метил- и пропилпарабены взвешивали на чашке весов первыми) в воду и перемешивали при температуре около $55\pm 5^\circ\text{C}$ (это водная фаза).

Оставшийся глицерин добавляли в 28 мл флакон с ксантановой камедью и смешивали с помощью небольшого верхнего миксера (IKA®-Werke Lab Egg) с лопастной насадкой в течение приблизительно 10 мин.

После этого смесь глицерина и ксантановой камеди добавляли в водоворот водной фазы, используя около 5 мл аликвоту нагретой воды для промывки емкости в водную фазу.

Перемешивание водной фазы продолжали в течение, по меньшей мере, приблизительно 5 мин.

Водную фазу переносили в масляную фазу, увеличивая скорость перемешивания в процессе добавления.

Смесь перемешивали на высокой скорости, поддерживая температуру на уровне около $55\pm 5^\circ\text{C}$ в течение 30 мин.

Емкость удаляли из миксера и гомогенизировали 1 см насадкой в течение примерно 3 мин.

Перемешивание продолжали при охлаждении до 35°C . Общую массу крема достигали путем добавления подогретой воды. Смесь переносили в миксер с верхней мешалкой и охлаждали, продолжая перемешивание до приблизительно 25°C .

Затем композиции распределяли порциями во флаконы с завинчивающимися крышками и запечатывали пленкой Parafilm®, которую располагали вокруг крышки.

Около 9,862 г композиции взвешивали и помещали во флакон, а затем помещали в водяную баню при приблизительно 5°C . Затем около 138 мг меченого радиоактивным изотопом раствора добавляли в композицию, и композицию перемешивали шпателем в процессе охлаждения.

(D) Контроль однородности.

После приготовления композиций проводили следующий тест:

для каждой из композиций три аликвоты (из верхней, средней и нижней части партии) приблизительно 5 мг точно взвешивали и помещали в сцинтилляционный флакон, в который добавляли приблизительно 4 мл сцинтилляционной смеси. Затем все образцы количественно исследовали в жидкостном сцинтилляционном счетчике ("LSC") для подтверждения однородности в пределах $\pm 10\%$.

(E) Исследование с использованием элемента Франца.

Способ включает использование кожи человека полной толщины, помещенной в элементе Франца, с добавлением около 0,01N соляной кислоты в качестве жидкости приемника для обеспечения условий погружения. Дозу композиции, эквивалентную приблизительно 10 мг/см^2 , наносили на мембрану и измеряли диффузию имиквимода с течением времени. Использовали кожу человека, полученную в результате косметической операции по уменьшению. Подкожный жир удаляли механически при подготовке участка кожи для изучения. Композиции (6ч) наносили на поверхность мембраны, используя пипетку с положительным смещением. Исследование проводили в виде нескольких экспериментов. Два донора кожи использовали в случайном порядке и применяли во всех экспериментах, чтобы протестировать каждую композицию на коже обоих доноров. Каждый эксперимент состоял из двух случайным образом выбранных композиций ($n=6$ элементов на композицию) и двух композиций компаратора ($n=6$ элементов на компаратор). Области приемника в элементе Франца заполняли жидкостью приемника и элементы фиксировали в водяной бане, которую поддерживали при приблизительно 37°C . Содержимое приемника непрерывно перемешивали небольшими магнитными мешалками. В моменты времени $t=1, 8$ и 24 ч образцы жидкости приемника брали из приемника, заменяли свежей жидкостью приемника и анализировали с помощью сцинтилляционного счетчика.

(F) Баланс масс.

В конце эксперимента проводили эксперимент с балансом масс, в котором определяли количество ^{14}C имиквимода, оставшегося в отсеке донора, на поверхности, в роговом слое (SC), эпидермисе, дерме и приемнике. Этот метод включает удаление SC с помощью липкой ленты и обработку оставшегося слоя эпидермиса и дермы с использованием стандартных процедур. Протокол исследования баланса масс.

Неабсорбированная доза: поверхность каждого отсека донора элемента Франца осторожно протирали ватным тампоном, делая 5 движение по часовой стрелке и против часовой стрелки. Эту процедуру

повторяли 4 раза, используя попеременно смоченные (жидкостью приемника) и сухие ватные тампоны. Ватные тампоны помещали в сцинтилляционную смесь перед анализом. С поверхности кожи снимали две полоски, считали их непоглощенной частью композиции и включали в общую поверхностную активность. Роговой слой (SC) удаляли, тщательно очищая мембрану с помощью клейкой ленты Scotch (десять раз). Ленты помещали в сцинтилляционный флакон, в который перед анализом добавляли 4 мл сцинтилляционной смеси. Эпидермальный слой: оставшуюся часть эпидермиса (после обработки липкой лентой) тщательно отделяли от дермы с помощью скальпеля. Эпидермис помещали в стеклянный флакон, содержащий 2 мл Soluene 350, и инкубировали при температуре около 50°C в течение около 72 ч перед анализом LSC. Оставшийся слой кожи помещали в стеклянный флакон, содержащий приблизительно 2 мл Soluene 350, и инкубировали при температуре около 50°C в течение около 72 ч до анализа LSC.

(G) Анализ данных.

Статистический анализ ANOVA при 95% доверительном уровне использовали для анализа данных, полученных в экспериментах с высвобождением через мембрану и проникновением через кожу.

Пример статистического анализа ANOVA.

Уровень	N	Среднее	Стандартное отклонение	Индивидуальные средние значения объединенных отклонений	95% ДИ на основе стандартных отклонений
Композиция X	4	4605,5	626,9		
Композиция Y	4	1862,8	185,9	(---*---)	(---*---)
Композиция Z	4	1845,6	206,4	(---*---)	(---*---)

+-----+-----+-----+-----+
0 1500 3000 4500

При этом, нет статистической значимости ($p > 0,05$) у двух перекрывающихся гистограмм (например, Y и Z), а значительная разница ($P \leq 0,05$) определяется по двум гистограммам, которые не перекрываются (например, X и Y, X и Z). Ширина каждой гистограммы является отражением объединенных стандартных отклонений всех наборов данных.

IV. Результаты и их обсуждение.

(A) Анализ продуктов распада.

Было обнаружено, что консерванты (бензиловый спирт, метилпарабен и пропилпарабен) не определяются в композициях имиквимода при длине волны приблизительно 318 нм. Таким образом, анализ композиций имиквимода при этой длине волны позволяет обнаружить продукты распада (если имеются) при наличии консервантов. Однако никаких продуктов распада не определяли при приблизительно 318 нм во всех протестированных композициях имиквимода вплоть до испытываемых на стабильность по истечении 6 месяцев хранения при приблизительно 25°C и приблизительно 40°C.

В табл. 17 и на фиг. 57 приведены сводные результаты. Простой микроскопический анализ композиций имиквимода позволили выявить композиции с неоднородными размерами частиц и крупными скоплениями материала. Итоговые данные и состав композиций с более низким содержанием имиквимода приведены в табл. 13 и табл. 14.

Таблица 17

	246	110	116	247	117	248	249	250	113	251	252	253	254	120	121
	% мас/мас	% мас/мас	% мас/мас	% мас/мас	% мас/мас	% мас/мас	% мас/мас	% мас/мас	% мас/мас	% мас/мас	% мас/мас	% мас/мас	% мас/мас	% мас/мас	% мас/мас
Вязкость (визуальная оценка)	высокая	высокая	высокая	высокая	высокая	высокая	высокая	низкая	высокая	высокая	высокая	Средняя-высокая	высокая	очень высокая	средняя-низкая
Внешний вид (шпатель)	комковатый	однородный	однородный	однородный	однородный	однородный	однородный	однородный	слегка текстурированный	текстурированный	однородный	однородный	матовый, однородный	матовый, однородный	однородный
pH	5	5	5	5	4,5	4,5	5	4	5	5	5	5	5	4,5	4,5
G' (Па)	3639	1150,5	1504	1093	1740,5	5235	1364,5	171,5	642	943	626,5	567	2285,5	5231	304,5
пересечение (α')	29,5	14,5	20,5	16	21,5	нет	21,5	13	21,5	29,25	19	15	21,5	20,5	29,75
Микроскоп	очень плохой	OK	хороший	плохой	хороший	очень плохой	плохой	хороший	плохой	плохой	OK	плохой	OK	OK	хороший

Таблица 18

Физические характеристики 12 композиций с более низким содержанием имиквимода, т.е. композиций 181, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244 и 245

	235	236	237	238	239	240	241	242	243	244	181	245
	% мас/мас	% мас/мас	% мас/мас	% мас/мас	% мас/мас	% мас/мас	% мас/мас	% мас/мас	% мас/мас	% мас/мас	% мас/мас	% мас/мас
Вспомогательные вещества												
Изостеариновая кислота	15	10	15	10	15	15	15	20	15	20	15	20
Цетиловый спирт	2	4	4	2	2	4	2	2	2	2	4	4
Стеариловый спирт	2	2	2	2,4	2,4	2,4	2	2	2,4	2,4	2,4	2,4
Великий вазелин	3,4	3,4	2,8	2,8	3,4	2,8	3,4	2,8	3,4	2,8	2,8	3,4
Полисорбат 60	3,8	3,8	3	3,8	3	3,8	3	3,8	3	3	3	3,8
Сорбитмоностеарат	0,2	1	1	1	1	0,2	1	1	0,2	0,2	1	1
Глицерин	3	1	3	3	1	1	3	1	3	1	3	1
Ксантановая камель	0,3	0,3	0,7	0,3	0,7	0,3	0,3	0,7	0,7	0,3	0,3	0,7
Очищенная вода	65,58	69,78	63,78	69,98	66,78	65,78	64,33	60,73	66,33	60,33	86,53	55,73
Вензидловый спирт	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Метилпарабен	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Пропилпарабен	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Имиквимод	2,50	2,50	2,50	2,50	2,50	2,50	3,75	3,75	3,75	3,75	3,75	3,75
Общее количество (г)	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
Значения HLB	14,39	12,78	12,35	12,78	12,35	14,39	12,35	12,78	14,26	14,26	12,35	12,78
Модификация:	мульти	мульти	мульти	мульти	мульти	мульти	мульти	мульти	мульти	мульти	мульти	мульти
Вязкость	низкая/средняя	высокая	высокая	средняя	средняя/высокая	высокая	Средняя-высокая	Средняя	Средняя-низкая	Средняя-высокая	Очень высокая	Высокая
pH	4,7	4,7	4,7	6	4,7	4,7	5,0	4,7	4,7	4,5	4,7	4,5
пересечение микроскоп	294,37	1327,65	639,345	467,78	532,61	924,075	116,18	416,65	0767	65,425	2514,25	1280,05
	9,5	25,25	10,5	17,75	12	25,5	13,75	19,5	нет	11,75	36	22,5
Внешний вид/Шпатель	очень плохой	ОК, но частицы?	плохой	хороший, но частицы?	плохой	плохой - частицы?	хороший, с пузырьками	очень хороший	ОК	хороший	очень хороший	хороший
	глянцевый, очень малая текстура, матовый, не разглаживается	гладкий, матовый, слегка взрированный	незначительная текстура, матовый, не разглаживается	глянцевый, однородный	очень глянецкий и очень однородный	однородный, матовый	глянцевый, слегка текстурированный, с некоторой азрашкой	глянцевый, текстурированный, с некоторой азрашкой	глянецкий, слегка текстурированный, сильно азрированный	глянецкий, очень мало текстурированный	однородный, матовый	глянецкий, однородный с некоторой азрашкой

(В) Увеличение объемов и стабильность ИСН.

1. Однородность.

Указанные в табл. 19 композиции 245, 121 и 193 демонстрировали признаки разделения фаз. Все другие композиции в табл. 19 демонстрировали хорошую однородность, их разделили впоследствии на субаликвоты и использовали при тестировании стабильности, как описано в разделе "Подготовка образцов для определения стабильности".

Таблица 19

Результаты проверки однородности 1 кг партий, где пробы брали из верхней, средней и нижней частей партии для сравнения однородности

Композиция	% восстановления	% CV
Партия 3M Aldara® 5%	102,69 ± 2,29	2,23
257 (1%)	100,29 ± 0,68	0,68
197	96,81 ± 2,15	2,22
183	97,56 ± 0,48	0,50
245	91,08 ± 12,80	14,06
182	97,68 ± 0,73	0,75
189	98,32 ± 0,92	0,94
184	98,37 ± 1,61	1,63
193	97,21 ± 0,22	0,23
188	98,95 ± 2,48	2,51
195	99,66 ± 0,70	0,70
255	99,46 ± 0,49	0,49
256	98,80 ± 0,75	0,76
Graceway Aldara® 5% имиквимод	102,74 ± 1,26	1,23
110	101,43 ± 0,63	0,62
116	100,39 ± 0,18	0,18
117	100,49 ± 0,64	0,64
250	99,98 ± 0,37	0,37
254	98,70 ± 0,21	0,21
120	100,02 ± 0,34	0,34
121	106,22 ± 0,09	0,09
Композиция	% восстановления	% CV
235	101,04 ± 0,21	0,21
123	101,75 ± 0,28	0,28
124	95,00 ± 0,32	0,34
125	101,12 ± 0,12	0,12
126	102,37 ± 0,58	0,57
Pbo1	н/п	н/п
Pbo2	н/п	н/п
Pbo3	н/п	н/п
Pbo4	н/п	н/п

(С) Стабильность.

1. Стабильность имиквимода в композициях.

Согласно данным в табл. 20 имиквимод в композициях стабилен и при приблизительно 25°C, и приблизительно 40°C в течение приблизительно шести месяцев, хотя результаты для трех и шести месяцев при около 25°C и около 40°C выглядят согласованно выше, чем для предыдущих моментов времени. Это может быть связано с малым испарением воды из емкостей.

Кроме того, все образцы соответствуют коммерчески доступному образцу крема Aldara® (имиквимод 5%). Продукты распада не обнаруживали ни в одном из образцов, указанных в табл. 20, при любой из температур и в любой из временных точек при анализе с использованием длины волны около 318 нм. С учетом спецификаций композиций количество имиквимода, получаемого (восстанавливаемого) из образцов, указанных в табл. 20, составляет приблизительно 90-110% мас./мас., что подтверждает то, что образцы соответствуют их целевой спецификации. Другими словами и в качестве примера: количество имиквимода, получаемого из предпочтительных 2,5% композиций имиквимода согласно настоящему изобретению составит между приблизительно 2,25% и приблизительно 2,75% мас./мас, а количество имиквимода, получаемого из предпочтительных 3,75% композиций имиквимода согласно настоящему изобретению составит между приблизительно 3,38% и приблизительно 4,12% мас./мас. Таким образом, в соответствии с настоящим изобретением, количество имиквимода, получаемого из предпочтительных композиций, составит приблизительно 100%±10% мас./мас количества, соответствующего номинальной концентрации.

Таблица 20

Процент имиквимода, получаемого из композиций, в сравнении с теоретическим, при хранении композиции при 25°C и 40°C в течение 6 месяцев. Выделенные серым цветом области показывают временные точки, для которых не проводили тестирование вследствие отклонения/пропуска композиций (n=3±стандартное отклонение)

Композиция имиквимода	t=0		t=1 месяц 25°C		t=1 месяц 40°C		t=2 месяца 25°C		t=2 месяца 40°C		t=3 месяца 25°C		t=3 месяца 40°C		t=6 месяцев 25°C		t=6 месяцев 40°C	
	Среднее	Стандартное отклонение (SD)	Среднее	Стандартное отклонение (SD)	Среднее	Стандартное отклонение (SD)	Среднее	Стандартное отклонение (SD)	Среднее	Стандартное отклонение (SD)	Среднее	Стандартное отклонение (SD)	Среднее	Стандартное отклонение (SD)	Среднее	Стандартное отклонение (SD)	Среднее	Стандартное отклонение (SD)
Aldara® 5%	100,38	± 0,25	100,69	± 0,10	100,4	± 0,34	100,58	± 0,10	101,40	± 0,29	104,12	± 0,23	104,12	± 0,79	106,78	± 4,44	105,41	± 0,40
257 (1%)	100,29	± 0,12	104,16	± 0,18	104,9	± 2,41	102,31	± 0,44	102,42	± 0,10	103,16	± 0,21	105,19	± 0,21	107,09	± 1,43	103,16	± 3,59
137	96,81	± 0,17	91,74	± 0,20	97,22	± 0,33	96,28	± 0,14	101,47	± 0,22	102,49	± 0,30	102,49	± 0,32	100,39	± 1,04	101,11	± 2,46
184	93,49	± 0,41	99,13	± 0,32	97,43	± 2,73	99,43	± 0,27	100,03	± 0,09	100,08	± 1,09	100,78	± 1,38	100,75	± 1,82	102,18	± 1,33
245	95,70	± 0,21	101,01	± 0,01	98,43	± 0,13	98,08	± 0,37	98,07	± 0,10	101,48	± 0,17	101,39	± 1,55	102,31	± 1,16	99,32	± 2,28
189	98,73	± 0,19	100,97	± 0,17	99,10	± 0,25	99,10	± 0,25	99,10	± 0,25	99,10	± 0,25	99,10	± 0,25	99,10	± 0,25	99,10	± 0,25
184	100,09	± 0,08	101,71	± 0,14	96,98	± 0,20												
184	100,38	± 0,07	99,39	± 0,17	97,04	± 0,21												
135	99,19	± 0,32	99,13	± 0,07	97,84	± 0,25	101,13	± 0,10	101,13	± 0,10	103,00	± 0,15	106,25	± 0,99	106,84	± 1,38	106,28	± 1,22
235	98,87	± 0,42	100,87	± 0,02	98,73	± 0,17	99,74	± 0,07	99,38	± 0,24	101,74	± 0,37	101,71	± 0,44	103,41	± 2,00	105,35	± 0,25
156	97,58	± 0,03	100,06	± 0,21	98,08	± 0,12	99,74	± 0,07	99,38	± 0,24	101,74	± 0,37	101,71	± 0,44	103,41	± 2,00	105,35	± 0,25
Средняя Aldara® 5%	98,42	± 0,11	102,32	± 0,28	96,46	± 0,18	101,45	± 0,04	101,02	± 0,10	103,58	± 0,19	103,44	± 0,15	101,70	± 0,79	103,20	± 1,85
110	101,06	± 0,28	102,17	± 0,25	99,48	± 0,18	101,44	± 0,09	99,02	± 0,14	102,72	± 0,44	103,38	± 0,38	102,42	± 1,16	102,38	± 2,82
116	96,43	± 0,25	99,15	± 0,13	96,37	± 0,09												
137	99,80	± 0,13	102,06	± 0,16	98,42	± 0,09												
180	97,41	± 0,11	101,48	± 0,06	99,27	± 0,08	99,28	± 0,20	99,74	± 0,13	101,51	± 0,35	103,32	± 2,42	102,45	± 0,30	101,14	± 2,23
234	98,23	± 0,27	99,15	± 0,03	97,11	± 0,23												
110	99,79	± 0,27	100,52	± 0,03	99,20	± 0,17												
121																		
135	99,25	± 0,25	102,40	± 0,20	100,7	± 0,11												
123	96,71	± 0,17	101,49	± 0,10	99,22	± 0,14	102,08	± 0,24	101,11	± 0,27	103,27	± 0,31	102,35	± 0,47	105,49	± 1,11	102,34	± 1,44
124	93,17	± 0,07	96,28	± 0,04														
125	98,37	± 0,23	102,37	± 0,29	99,11	± 0,10	99,89	± 0,21	100,58	± 0,09	103,28	± 0,76	104,87	± 2,65	102,48	± 1,27	103,87	± 1,37
136	102,37	± 0,06	102,44	± 0,43	104,1	± 0,06	100,00	± 0,33	101,32	± 0,40	99,28	± 1,25	96,73	± 0,55	101,95	± 0,33	103,80	± 1,79
Pbo4	0	± 0	0	± 0	0	± 0	0	± 0	0	± 0	0	± 0	0	± 0	0	± 0	0	± 0
Pbo1	0	± 0	0	± 0	0	± 0	0	± 0	0	± 0	0	± 0	0	± 0	0	± 0	0	± 0
Pbo2	0	± 0	0	± 0	0	± 0	0	± 0	0	± 0	0	± 0	0	± 0	0	± 0	0	± 0
Pbo3	0	± 0	0	± 0	0	± 0	0	± 0	0	± 0	0	± 0	0	± 0	0	± 0	0	± 0

* Анализировали образец 30°C, поскольку образец 40°C имел признаки разделения фаз.

2. Стабильность бензилового спирта в композициях.

Согласно данным в табл. 21 было обнаружено, что содержание бензилового спирта снижается со временем в процессе испытаний стабильности. Наибольшие потери наблюдались в группе плацебо: Pbo4 (1,08±0,02% мас./мас.), Pbo1 (1,01±0,03% мас./мас.), Pbo2 (1,04±0,08% мас./мас.) и Pbo3 (1,11±0,00% мас./мас.) и активной композиции 257 (1%) (1,37±0,01% мас./мас.), в которой наблюдалось уменьшение содержания бензилового спирта при температуре около 40°C в течение 6 месяцев от начального уровня 2,0% мас./мас. Указанный диапазон для бензилового спирта в композициях крема Aldara® (имиквимод 5%) (от 1,0 до 2,1% мас./мас.) находится в пределах спецификации крема Aldara® (имиквимод 5%). Снижение содержания бензилового спирта в композициях, возможно, является результатом образования сложного эфира (бензиллизостеарата), т.е. реакции между наполнителями - бензиловым спиртом и изо-стеариновой кислотой.

Таблица 21

Процент бензилового спирта, получаемого из композиций при их хранении при 25°C и 40°C в течение 6 месяцев. Выделенные серым цветом области показывают временные точки, для которых не проводили тестирование вследствие отклонения/пропуска композиций (N=3±стандартное отклонение)

Композиция бензилового спирта	T=0		T=1 месяц 25°C		T=1 месяц 40°C		T=2 месяца 25°C		T=2 месяца 40°C		T=3 месяца 25°C		T=3 месяца 40°C		T=6 месяцев 25°C		T=6 месяцев 40°C	
	Среднее	Стандартное отклонение (SD)	Среднее	Стандартное отклонение (SD)	Среднее	Стандартное отклонение (SD)	Среднее	Стандартное отклонение (SD)	Среднее	Стандартное отклонение (SD)	Среднее	Стандартное отклонение (SD)	Среднее	Стандартное отклонение (SD)	Среднее	Стандартное отклонение (SD)	Среднее	Стандартное отклонение (SD)
Aldara® 5%	2,11 ± 0,02	2,04 ± 0,01	1,96 ± 0,01	2,04 ± 0,01	1,94 ± 0,01	2,04 ± 0,01	1,84 ± 0,06	1,88 ± 0,02	1,67 ± 0,02	1,76 ± 0,05	1,41 ± 0,05							
257 (1%)	2,08 ± 0,03	2,01 ± 0,03	1,96 ± 0,02	2,00 ± 0,04	1,97 ± 0,03	2,00 ± 0,04	1,97 ± 0,03	1,94 ± 0,03	1,90 ± 0,03	1,80 ± 0,01	1,70 ± 0,01							
187	2,05 ± 0,01	2,03 ± 0,01	1,93 ± 0,01	2,00 ± 0,01	1,91 ± 0,01	2,00 ± 0,01	1,81 ± 0,00	1,79 ± 0,00	1,78 ± 0,00	1,56 ± 0,02	1,46 ± 0,04	1,24 ± 0,01						
245	2,11 ± 0,00	2,17 ± 0,00	1,95 ± 0,01	2,11 ± 0,04	1,97 ± 0,00	2,14 ± 0,04	1,97 ± 0,00	1,94 ± 0,01	1,87 ± 0,04	1,85 ± 0,03	1,48 ± 0,05							
182	2,13 ± 0,01	2,05 ± 0,01	1,95 ± 0,01	2,07 ± 0,02	1,95 ± 0,02	2,07 ± 0,03	1,95 ± 0,03	1,89 ± 0,01	1,74 ± 0,02	1,80 ± 0,01	1,48 ± 0,01							
189	2,09 ± 0,01	2,03 ± 0,00	1,92 ± 0,00	2,05 ± 0,02	1,87 ± 0,03	2,05 ± 0,02	1,87 ± 0,03	1,84 ± 0,01	1,68 ± 0,01	1,76 ± 0,01	1,44 ± 0,01							
256	2,09 ± 0,01	2,03 ± 0,00	1,92 ± 0,00	2,05 ± 0,02	1,87 ± 0,03	2,05 ± 0,02	1,87 ± 0,03	1,84 ± 0,01	1,68 ± 0,01	1,76 ± 0,01	1,44 ± 0,01							
Graceway Aldara® 5%	2,08 ± 0,01	2,05 ± 0,01	1,94 ± 0,01	2,04 ± 0,02	1,92 ± 0,02	2,04 ± 0,02	1,92 ± 0,02	1,87 ± 0,02	1,75 ± 0,01	1,78 ± 0,04	1,72 ± 0,02							
118	2,11 ± 0,01	2,06 ± 0,01	1,82 ± 0,05															
117	2,05 ± 0,01	2,00 ± 0,01	1,78 ± 0,07	1,84 ± 0,01	1,84 ± 0,01	1,94 ± 0,01	1,87 ± 0,01	1,74 ± 0,01	1,47 ± 0,03	1,60 ± 0,02	1,12 ± 0,02							
254	2,11 ± 0,00	2,10 ± 0,01	1,97 ± 0,02															
120	2,10 ± 0,00	2,10 ± 0,02	1,92 ± 0,02															
121	2,11 ± 0,01	2,05 ± 0,01	1,82 ± 0,01															
122	2,08 ± 0,01	1,89 ± 0,01	1,82 ± 0,00	2,02 ± 0,01	1,82 ± 0,01	1,85 ± 0,01	1,85 ± 0,01	1,84 ± 0,01	1,70 ± 0,04	1,63 ± 0,04	1,33 ± 0,02							
124	2,09 ± 0,02	2,02 ± 0,01	1,89 ± 0,01	1,84 ± 0,02	1,65 ± 0,02	1,80 ± 0,02	1,64 ± 0,04	1,70 ± 0,04	1,64 ± 0,04	1,31 ± 0,01	1,08 ± 0,02							
Pbo4	1,93 ± 0,02	1,83 ± 0,03	1,50 ± 0,03	1,83 ± 0,01	1,53 ± 0,00	1,81 ± 0,01	1,53 ± 0,00	1,81 ± 0,01	1,59 ± 0,01	1,71 ± 0,01	1,08 ± 0,02							
Pbo1		1,82 ± 0,01	1,65 ± 0,00	1,85 ± 0,00	1,87 ± 0,01	1,70 ± 0,00	1,89 ± 0,01	1,63 ± 0,03	1,55 ± 0,04	1,58 ± 0,03	1,01 ± 0,03							
Pbo2		1,83 ± 0,01	1,65 ± 0,00	1,87 ± 0,01	1,70 ± 0,00	1,89 ± 0,01	1,63 ± 0,03	1,55 ± 0,04	1,58 ± 0,03	1,01 ± 0,03								
Pbo3		1,87 ± 0,01	1,81 ± 0,01	2,09 ± 0,00	1,81 ± 0,00	2,12 ± 0,04	1,70 ± 0,00	1,73 ± 0,01	1,11 ± 0,00									

* Анализировали образец 30°C, поскольку образец 40°C имел признаки разделения фаз.

(D) Микроскопическая стабильность композиций.

Данные в табл. 22 указывают на отсутствие изменений в размерах частиц ни в одной из протестированных композиций при температуре около 25°C в течение приблизительно 6 месяцев. Кроме того, и со ссылкой на фотографии под микроскопом, представленные на фиг. 63А-С и 64; кристаллов не обнаружено. Для полноты и справки фотографии композиций, которые были отклонены после одного месяца проверки стабильности, показаны на фиг. 65А-В.

Таблица 22

Результаты проверки размеров частиц в композициях при исследовании под микроскопом при 25°C в течение 6 месяцев

Композиция	Размер частиц (мкм)				
	T=0	t=1 месяц	t=2 месяца	t=3 месяца	t=6 месяцев
3M Aldara® 5%	<10	<10	<10	<10	<10
GRACEWAY Aldara® 5%	<10	<10	<10	<10	<10
257 (1%)	<10	<10	<10	<10	<10
110	<10	<10	<10	<10	<10
250	<10	<10	<10	<10	<10
182	<10	<10	<10	<10	<10
195	10	10	10	10	10
123	10	10	10	10	10
125	10	10	10	10	10
256	10	10	10	10	10
197	10	10	10	10	10
183	10	10	10	10	10
126	<10	<10	<10	<10	<10
Pbo1	<10	<10	<10	<10	<10
Pbo2	<10	<10	<10	<10	<10
Pbo3	<10	<10	<10	<10	<10
Pbo4	<10	<10	<10	<10	<10

(E) Макроскопическая стабильность композиций.

Данные в табл. 23 указывают на отсутствие очевидных физических изменений в композициях, которые тестировали в рамках программы проверки стабильности на протяжении шести месяцев, за исключением плацебо, которые стали значительно менее вязкими. См. также табл. 24-26.

Таблица 23

Макроскопический внешний вид при хранении композиций имиквимода при приблизительно 25°C в течение приблизительно 6 месяцев

Композиция имиквимода	Тест внешнего вида с использованием шпателя (только образец 25°C)					Визуальная вязкость (только образец 25°C)				
	t = 0	t=1 месяц	t=2 месяца	t=3 месяца	t=6 месяцев	t=0	t=1 месяц	t=2 месяца	t=3 месяца	t=6 месяцев
3M Aldara® 5% имиквимод	Глянцевый, очень однородный	Глянцевый, очень однородный	Глянцевый, очень однородный	Глянцевый, очень однородный	Глянцевый, очень однородный	Высокая	Средняя-высокая	Средняя	Средняя-высокая	Средняя
Scaceway Aldara® 5% имиквимод	Глянцевый, очень однородный	Глянцевый, очень однородный	Глянцевый, очень однородный	Глянцевый, очень однородный	Глянцевый, очень однородный	Высокая	Высокая	Средняя-высокая	Высокая	Средняя
257 (18)	Глянцевый и однородный	Глянцевый и однородный	Глянцевый, очень однородный	Глянцевый, очень однородный	Глянцевый, очень однородный	Средняя	Средняя-высокая	Средняя-высокая	Средняя-высокая	Низкая вязкость
110	Глянцевый, очень мало текстурированный	Глянцевый, очень мало текстурированный	Глянцевый, слегка текстурированный	Глянцевый, слегка текстурированный	Глянцевый, слегка текстурированный	Высокая	Высокая	Высокая	Высокая	Средняя
250	Глянцевый и однородный, с некоторой аэрацией	Глянцевый и текстурированный	Глянцевый, очень мало текстурированный	Глянцевый, очень мало текстурированный	Глянцевый, очень мало текстурированный	Средняя	Средняя-высокая	Средняя-высокая	Средняя-высокая	Средняя
182	Очень глянцевый и однородный	Очень глянцевый и однородный	Очень глянцевый и однородный	Очень глянцевый и однородный	Очень глянцевый и однородный	Высокая	Средняя-высокая	Средняя-высокая	Средняя-высокая	Высокая
185	Глянцевый, слегка текстурированный	Глянцевый, слегка текстурированный	Глянцевый, очень мало текстурированный	Глянцевый, слегка текстурированный	Глянцевый, слегка текстурированный	Высокая	Высокая	Средняя-высокая	Средняя-высокая	Высокая
123	Глянцевый и однородный	Глянцевый, слегка текстурированный	Глянцевый, слегка текстурированный, сплавленный	Глянцевый, слегка текстурированный, сплавленный	Глянцевый, слегка текстурированный	Средняя-высокая	Средняя-высокая	Средняя-высокая	Высокая	Средняя
124	Глянцевый и однородный	Глянцевый и однородный	Глянцевый, однородный, с незначительной аэрацией	Глянцевый, однородный	Глянцевый, слегка текстурированный	Средняя	Средняя	Средняя	Средняя-высокая	Низкая
256	Глянцевый, слегка текстурированный	Глянцевый, слегка текстурированный	Глянцевый, слегка текстурированный	Глянцевый, слегка текстурированный	Глянцевый, слегка текстурированный	Средняя-высокая	Средняя-высокая	Средняя-высокая	Средняя-высокая	Высокая
197	Глянцевый, слегка текстурированный	Глянцевый, очень мало текстурированный	Глянцевый и текстурированный	Глянцевый и слегка текстурированный	Глянцевый и слегка текстурированный	Средняя	Средняя-высокая	Высокая	Высокая	Высокая
183	Глянцевый, однородный, с незначительной аэрацией	Глянцевый и однородный	Глянцевый и однородный	Глянцевый и однородный	Глянцевый и однородный	Высокая	Средняя-высокая	Средняя-высокая	Средняя-высокая	Низкая
126	Глянцевый, очень мало текстурированный	Однородный, слегка текстурированный, глянцевый	Глянцевый и однородный	Слегка текстурированный, искривленный	Глянцевый	Средняя	Средняя	Средняя	Средняя	Низкая вязкость
Pbo1	Глянцевый и однородный	Очень глянцевый и однородный	Очень глянцевый и однородный	Очень глянцевый и однородный	Глянцевый и однородный	Низкая	Средняя-низкая	Средняя-низкая	Низкая	Низкая
Pbo2	Глянцевый и однородный	Глянцевый и однородный	Глянцевый и однородный	Глянцевый, очень мало текстурированный	Глянцевый и однородный	Средняя-низкая	Средняя	Средняя-низкая	Средняя-низкая	Низкая
Pbo3	Глянцевый и однородный	Глянцевый и однородный	Глянцевый, очень мало текстурированный, но сплавленный	Глянцевый, очень мало текстурированный, но сплавленный	Глянцевый и однородный	Низкая	Средняя-низкая	Средняя-низкая	Средняя-низкая	Средняя
Pbo4	Глянцевый и однородный	Глянцевый и однородный	Глянцевый и однородный	Глянцевый и однородный	Однородный крем, очень искривленный	Средняя-низкая	Средняя	Средняя-низкая	Низкая	Низкая

Таблица 24

Данные стабильности для 10 композиций: 116, 117, 120, 124, 188, 184, 189, 235, 254 и 255, отклоненных после 1 месяца проверки стабильности по результатам теста со шпателем, визуальной оценки вязкости и размеров частиц (с помощью микроскопа)

Композиция	Тест со шпателем		Визуальная оценка вязкости		Размер основной массы частиц (мкм)	
	T=0	T=1 месяц	T=0	T=1 месяц	T=0	T=1 месяц
116	Глянцевый, текстурированный	Глянцевый, текстурированный	Средняя	Средняя-высокая	10	10
117	Глянцевый, слегка текстурированный	Глянцевый, слегка текстурированный	Средняя-высокая	Средняя-высокая	<10	<10
254	Однородный, матовый	Однородный, матовый	Высокая	Средняя-высокая	<10	<10
120	Однородный, матовый, с некоторой аэрацией	Однородный, матовый	Очень высокая	Очень высокая	<10	<10
235	Глянцевый, текстурированный, но разглаживается	Глянцевый, очень мало текстурированный, но разглаживается	Средняя-низкая	Средняя	<50	<50
188	Глянцевый и текстурированный	Глянцевый и текстурированный	Средняя-низкая	Высокая	<10	<10
189	Глянцевый, очень мало текстурированный	Глянцевый, слегка текстурированный	Высокая	Очень высокая	<10	<10
184	Глянцевый, слегка текстурированный	Глянцевый, слегка текстурированный	Высокая	Высокая	<10	<10
255	Глянцевый и однородный	Глянцевый и однородный	Высокая	Высокая	10	<10
124	Глянцевый, очень мало текстурированный	Глянцевый, очень мало текстурированный	Средняя-высокая	Средняя-высокая	<10	<10

Таблица 25

Данные стабильности pH 10 композиций имиквимода: 116, 117, 120, 124, 188, 184, 189, 235, 254 и 255, которые были отклонены после 1 месяца проверки стабильности

Идентификатор композиции	pH	
	T=0	T=1 месяц
116	5,0	4,7
117	4,5	4,5
254	4,7	4,7
120	4,5	4,5
235	4,5	4,5
188	4,7	4,7
189	4,7	4,7
184	4,7	4,7
255	4,5	4,5
124	4,5	4,5

Таблица 26

Данные стабильности вязкости 10 композиций имиквимода: 116, 117, 120, 124, 188, 184, 189, 235, 254 и 255, которые были отклонены после 1 месяца проверки стабильности

Идентификатор композиции	Пересечение	G'	Вязкость по Брукфильду (сП)		Вязкость по Болину (сП)	
			T=0	T=1 месяц	T=0	T=1 месяц
116	9,0	478	601867	63500	15350	13300

117	14,0	1151	1216667	1281000	17250	15600
254	10,3	1399	1476667	1423000	19050	19000
120	15,3	884	1416667	1393000	20250	20900
235	6,0	134	245333	313000	6350	5700
188	14,0	708	1141333	1254000	20350	20750
189	34,8	1037	1344333	1463000	18700	18550
184	23,0	1054	1475667	1350000	20200	21600
255	16,0	1488	2483333	1334000	21150	25150
124	7,0	561	849000	663000	14400	14250

(F) Результаты стабильности вязкости по Брукфильду композиций.

Данные в табл. 27 указывают на то, что измеренные значения вязкости по Брукфильду значительно различаются, наблюдаются колебания результатов измерений в течение приблизительно 6 месяцев при хранении при около 25°C. Различия в результатах также наблюдаются при изменении шпинделя или скорости его вращения. Хотя большинство композиций изучали с использованием одних и тех же параметров и шпинделя, композиции плацебо (Pbo1, Pbo2, Pbo3 и Pbo4) дают результаты измерения крутящего момента ниже порога, необходимого для точных измерений, поэтому данные не являются точными. Предпринимались попытки изменить установки и шпиндели, однако результаты сильно различались и, следовательно, являлись ненадежными. См. также табл. 24-26.

Таблица 27

Измерения вязкости и реологических параметров композиций имиквимода, которые хранили при 25°C в течение 6 месяцев

Композиция Идентификатор	G (Па)	Пересечение (о)	Вязкость по Брукфильду (сП)				Вязкость по Болину (сП) (на основе метода 3М)					
	t=0	t=0	t=0	t=1 мес.	t=2 мес.	t=3 мес.	t=6 мес.	t=0	t=1 мес.	t=2 мес.	t=3 мес.	t=6 мес.
3М Aldara® 5% имиквимод	507	12,5	660333	623000	337000	428833	166233	15700	17300	17600	13296	12833
Grasemaу Aldara® 5% имиквимод	716	10,5	1108667	1109000	587667	768566	252033	18250	20250	19900	18697	15100
257 (1%)	352	10,52	642667	600000	220333	351566	*	13600	15050	11500	6075	3139
110	782	11,5	87100	119000	782333	619300	366067	16250	16400	18000	16368	14076
250	320	9	695333	816000	557333	394166	141400	13700	16400	14950	10587	5890
182	702	8,5	693067	1097000	904667	523033	273233	18050	17850	18550	16820	13691
195	692	15	1141333	1293000	779333	618133	381700	17000	17600	16500	16208	14696
123	510	10,8	804000	773000	386333	701500	199933	15800	16250	15200	13095	9587
125	485	8,5	603000	707000	429667	412133	127067	14900	17050	15300	12069	8301
256	667	7,3	1126000	958000	697667	757523	249500	19400	18300	18750	15453	12379
197	646	14	1082667	1377000	613667	607366	274400	17750	17850	17600	15861	13524
183	719	10,3	693333	839000	596000	332900	188000	18700	19100	18600	15906	12120
126	AP	.	430100	235066	228104	212500	105720	16783	12739	14749	10856,5	8789,5
PBO1	306	11	85000	*	.	*	*	12100	14450	7500	7969	2508,3
PBO2	263	13	79500	14200	13950	9100	6452,5	2617,6
PBO3	305	11,5	117000	12200	13850	9000	8395	3256,5
PBO4	.	.	227800	10350	7953	5511	3550	2247

* Результаты ненадежны и не представлены, поскольку крутящий момент был вне диапазона (в связи с низкой вязкостью) вискозиметра Брукфильда при использовании настроек и шпинделя для всех других образцов. Исследовали другие шпиндели и настройки, однако результаты значительно отличались от предыдущих.

** Отсутствуют зарегистрированные измерения, поскольку тест требовался только для первоначального выбора и разработки композиций.

(G) Результаты определения вязкости для Болина.

Также, как показано в табл. 27, результаты определения вязкости по Болину отличаются от результатов вязкости по Брукфильду и кажутся более последовательными для всех композиций. Снижение вязкости наблюдается для композиции 257 (1%) и плацебо - Pbo1-4 в ходе 6 месяцев исследования стабильности. Вязкость уменьшилась приблизительно на 50%. Все композиции соответствуют диапазону спецификаций для композиции крема Aldara® (имиквимод 5%) (2000 до 35000 сП). См. также табл. 24-26.

(H) Стабильность pH композиций.

Данные в табл. 28 говорят о том, что спецификации всех протестированных композиций соответствуют спецификациям крема Aldara® (имиквимод 5%) (pH от 4,0 до 5,5). Небольшое изменение pH наблюдается в течение 6-месячного периода для всех композиций. См. также табл. 24-26.

Таблица 28

pH композиций имиквимода при хранении при приблизительно 25°C и приблизительно 40°C в течение 6 месяцев. Серые области указывают на то, что тестирование не проводили

Композиция	pH									
	t=0		t=1 мес.		t=2 мес.		t=3 мес.		t=6 мес.	
	25°C	25°C	40°C	25°C	40°C	25°C	40°C	25°C	40°C	
3M Aldara® 5% ИМИКВИМОД	4,5	4,5		4,5	4,5	4,5	4,7	4,3	4,1	
Graceway Aldara® 5% ИМИКВИМОД	4,5	4,5		4,5	4,5	4,5	4,5	4,3	4,5	
257 (1%)	4,2	4,5		4,5	4,5	4,5	4,1	4,1	3,9	
110	5	4,7		4,7	4,7	4,7	4,4	4,5	4,3*	
250	4,2	4,2		4,2	4,5	4,2	4	4,2	4,1	
182	4,5	4,5		4,5	4,5	4,5	4,6	4,3	4,3	
195	4,7	4,5		4,5	4,5	4,5	4,7	4,5	4,5	
123	4,5	4,7		4,7	4,7	4,7	4,3	4,1	4,3	
125	4,5	4,5		4,5	4,5	4,5	4,2	4,1	4,1	
256	4,7	4,7		4,7	4,7	4,7	4,4	4,3	4,3	
197	4,5	4,7		4,7	4,7	4,7	4,6	4,5	4,3	
183	4,5	4,5		4,5	4,5	4,5	4,2	4,5	4,1	
126	4,2	4,3	4,3	4,3	4,3	4,3	4,3	4,1	4,1	
Pbo1	4,5	4,5		4,5	4,5	4,2	4,5	4,0	4,0	
Pbo2	4,5	4,5		4,2	4,2	4,2	4,2	4,1	4,1	
Pbo3	4,5	4,5		4,5	4,2	4,2	4,2	4,2	4,2	
Pbo4	4,5	4,2	4,5	4,2	4,2	4,1	4,1	4,0	4,0	

* Анализировали образец 30°C, поскольку образец 40°C имел признаки разделения фаз.

(I) Тест эффективности консерванта.

В табл. 29 приведены конечные количества жизнеспособных организмов из инокуляций в композициях.

Таблица 29

Количество жизнеспособных организмов из инокуляций организмов, сделанных в композиции имиквимода

Организм	Mimi для 182 и 110	Cfu/мл для 126 и Pbo4
<i>Staphylococcus aureus</i> (Золотистый стафилококк)	2,4E+08	3,1E+08
<i>Escherichia coli</i> (Кишечная палочка)	1,7E+08	2,1E+08
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (Синегнойная палочка)	9,0E+07	1,1E+08
<i>Candida Albicans</i> (Кандида белеющая)	1,0E+08	1,1E+08
<i>Aspergillus niger</i> (Аспергилл черный)	1,7E+07	1,6E+08

В табл. 30 приведено количество колониеобразующих единиц (cfu) *Staphylococcus aureus* после проведения теста PET с использованием двух композиций, которые хранили при приблизительно 2 - 8°C.

Таблица 30

Количество жизнеспособных *Staphylococcus aureus* из инокуляций организмов, сделанных в композиции имиквимода, после теста ПЕТ

Композиция имиквимода	Жидкость суспензии	Разведение	Количество жизнеспособных организмов (сфу/мл)
110	D/E бульон	1 мл в 9 мл	2,20E+08
		0,1 мл в 0,9 мл	2,80E+08
	Раствор Рингера	1 мл в 9 мл	1,00E+03
		0,1 мл в 0,9 мл	1,50E+03
182	D/E бульон	1 мл в 9 мл	2,30E+08
		0,1 мл в 0,9 мл	2,60E+08
	Раствор Рингера	1 мл в 9 мл	1,00E+03
		0,1 мл в 0,9 мл	1,40E+03

Тест эффективности консерванта ("ПЕТ") представляет собой процедуру, которая используется для демонстрации антимикробной активности композиции при использовании той или иной системы консервантов. В табл. 31 приведено количество клеток, полученных из инокулированных композиций в различные моменты времени. Данные показывают, что достаточное сокращение присутствует в композициях при около 2-8°C и около 40°C, что соответствует требованиям USP и EP.

Таблица 31

Количество колониеобразующих единиц (сфу/мл) для каждого организма, полученных из композиций имиквимода за период 28 дней

Композиция	Организм	Количество полученных организмов (сфу/мл)							Пройден/ Не пройден
		0 ч	24 ч	48 ч	7 дней	19 дней	21 день	28 дней	
Pbo4 ХРАНЕНИЕ: 2 - 8°C	<i>S. aureus</i>	3,10E+05	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	ПРОЙДЕН
	<i>E. coli</i>	5,00E+03	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	ПРОЙДЕН
	<i>Ps. aeruginosa</i>	9,00E+03	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	ПРОЙДЕН
	<i>a albicans</i>	5,00E+04	1,80E+03	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	ПРОЙДЕН
	<i>A. niger</i>	1,60E+05	6,00E+03	2,50E+03	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	ПРОЙДЕН
Pbo4 ХРАНЕНИЕ: 40°C	<i>S. aureus</i>	1,70E+06	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	ПРОЙДЕН
	<i>E. coli</i>	6,00E+03	0,00E+00	6,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	ПРОЙДЕН
	<i>Ps. aeruginosa</i>	1,30E+04	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	ПРОЙДЕН
	<i>C. albicans</i>	2,60E+04	4,10E+03	1,30E+03	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	ПРОЙДЕН
	<i>A. niger</i>	3,00E+05	1,70E+04	3,30E+03	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	ПРОЙДЕН
126 ХРАНЕНИЕ: 2 - 8°C	<i>S. aureus</i>	5,70E+04	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	ПРОЙДЕН
	<i>E. coli</i>	1,20E+06	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	ПРОЙДЕН
	<i>Ps. aeruginosa</i>	1,40E+04	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	ПРОЙДЕН
	<i>C. albicans</i>	3,50E+04	5,00E+03	4,00E+02	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	ПРОЙДЕН
	<i>A. niger</i>	1,00E+05	2,10E+04	2,50E+03	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	ПРОЙДЕН
126 ХРАНЕНИЕ: 40°C	<i>S. aureus</i>	2,10E+04	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	ПРОЙДЕН
	<i>E. coli</i>	5,00E+05	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	ПРОЙДЕН
	<i>Ps. aeruginosa</i>	1,50E+04	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	ПРОЙДЕН
	<i>C. albicans</i>	3,80E+04	3,60E+03	2,50E+03	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	ПРОЙДЕН
	<i>A. niger</i>	1,00E+05	2,90E+03	1,60E+03	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	ПРОЙДЕН
110 ХРАНЕНИЕ: 2 - 8°C	<i>S. aureus</i>	1,00E+06	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	ПРОЙДЕН
	<i>E. coli</i>	7,00E+05	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	ПРОЙДЕН
	<i>Ps. aeruginosa</i>	8,00E+04	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	ПРОЙДЕН
	<i>C. albicans</i>	8,00E+05	2,60E+04	7,00E+03	7,00E+01	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	ПРОЙДЕН
	<i>A. niger</i>	6,00E+04	9,00E+04	2,30E+04	7,00E+03	3,70E+02	0,00E+00	0,00E+00	ПРОЙДЕН
110 ХРАНЕНИЕ: 40°C	<i>S. aureus</i>	6,00E+05	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	ПРОЙДЕН
	<i>E. coli</i>	8,00E+04	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	ПРОЙДЕН
	<i>Ps. aeruginosa</i>	7,00E+05	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	ПРОЙДЕН
	<i>C. albicans</i>	1,60E+05	1,50E+04	4,00E+03	2,20E+02	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	ПРОЙДЕН
	<i>A. niger</i>	7,00E+04	6,00E+04	2,50E+04	1,90E+04	1,90E+02	0,00E+00	0,00E+00	ПРОЙДЕН
182 ХРАНЕНИЕ: 2 - 8°C	<i>S. aureus</i>	1,70E+06	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	ПРОЙДЕН
	<i>E. coli</i>	1,70E+06	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	ПРОЙДЕН
	<i>Ps. aeruginosa</i>	7,00E+05	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	ПРОЙДЕН
	<i>C. albicans</i>	3,00E+05	2,10E+04	1,90E+03	3,00E+03	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	ПРОЙДЕН
	<i>A. niger</i>	4,00E+05	5,00E+03	2,40E+03	3,00E+03	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	ПРОЙДЕН
182 ХРАНЕНИЕ: 40°C	<i>S. aureus</i>	1,50E+06	0,00E+00	0,00E+130	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	ПРОЙДЕН
	<i>E. coli</i>	1,10E+06	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	ПРОЙДЕН
	<i>Ps. aeruginosa</i>	6,00E+05	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	ПРОЙДЕН
	<i>C. albicans</i>	7,00E+05	3,00E+04	3,00E+03	7,00E+03	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	ПРОЙДЕН
	<i>A. niger</i>	7,00E+05	6,00E+03	2,70E+03	1,70E+03	1,20E+02	0,00E+00	0,00E+00	ПРОЙДЕН

(J) Исследования высвобождения тестируемого компонента через синтетические мембраны

На фиг. 58 проиллюстрирована зависимость между концентрациями имиквимода, присутствующего в композиции, и высвобожденным количеством. Это подтверждается результатами, представленными на фиг. 59, и соответствующим статистическим анализом, из которого видно, что чем выше концентрация имиквимода в композиции, тем больше высвобождение имиквимода. Однако композиция 183 (3,75% мас/мас имиквимода) дает статистически (при уровне достоверности 95%) большее совокупное высвобождение имиквимода при сравнении с 2,5% мас./мас. композициями. Все композиции 5% мас./мас., т.е.

партия крема Aldara® (имиквимод 5%), партия крема Graceway Aldara® (имиквимод 5%) и крем в пакетиках Aldara® (имиквимод 5%) обеспечивали значительно ($p < 0,05$) большие количества имиквимода, высвобождаемые в течение 3 ч, по сравнению с композициями имиквимода 1, 2,5 и 3,75% мас./мас. Не существует статистического различия ($p > 0,05$) в общем совокупном количестве имиквимода, высвобождаемом из любой из 3,75% мас./мас. композиций имиквимода; аналогично, нет статистического различия ($p > 0,05$) для 2,5% мас./мас. композиций имиквимода.

Статистический анализ ANOVA (95% доверительный уровень): среднее общее совокупное количество, высвобожденное ($\text{мкг}/\text{см}^2$) через 3 ч (по результатам, представленным на фиг. 58):

Источник	DF	SS	MS	F	P
Композиция	12	86439222	7203268	19,40	0,000
Ошибка	39	14484370	371394		
Итого	51	100923592			

S = 609,4 R-Sq = 85,65% R-Sq (adj) = 81,23%

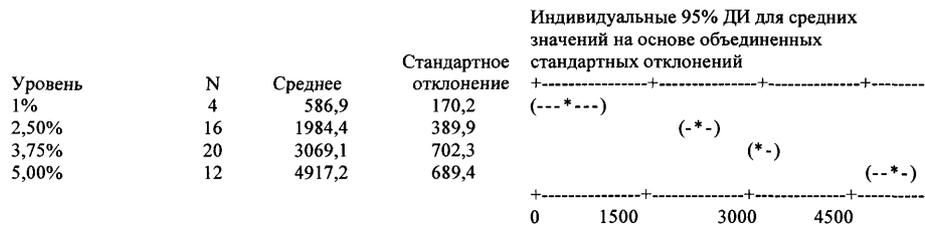


Объединенное стандартное отклонение = 609,4

Статистический анализ ANOVA (95% доверительный уровень): среднее общее совокупное количество, высвобожденное ($\text{мкг}/\text{см}^2$) через 3 ч для каждой концентрации имиквимода в тестированных композициях (по результатам, представленным на фиг. 59)

Источник	DF	SS	MS	F	P
Композиция	3	83957708	27985903	79,18	0,000
Ошибка	48	16965878	353456		
Итого	51	100923586			

S = 594,5 R-Sq = 83,19% R-Sq (adj) = 82,14%



Объединенное стандартное отклонение = 594,5

Данные скорости высвобождения, представленные в табл. 32, показывают, что чем выше количество имиквимода в композиции, тем больше скорость его высвобождения. Аналогично результатам общего проникшего количества отсутствует статистическая разница ($p > 0,05$) между результатами для 2,5% мас./мас композиций имиквимода (табл. 32 и фиг. 67) и 3,75% мас./мас. композиций имиквимода (табл. 32 и фиг. 68). См. также фиг. 66 и 69.

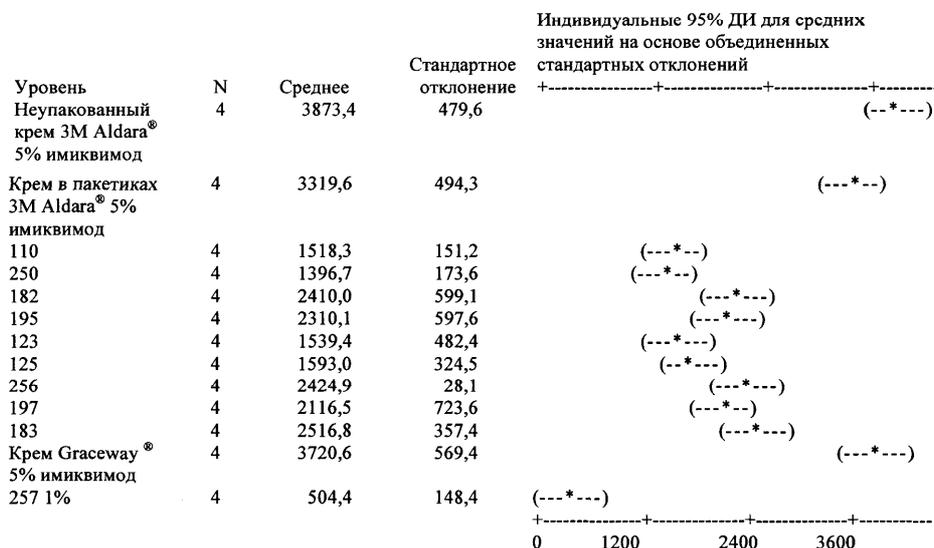
Таблица 32

Сравнение среднего потока имиквимода ($\text{мкг}/\text{см}^2$) в течение 3 ч при проведении тестов высвобождения через мембрану (среднее \pm стандартное отклонение, где $N=4$), которые представлены как функция $\sqrt{\text{времени}}$ от 15 мин до 3 час.

Поток $\sqrt{\text{время}}$	
Композиции	Среднее \pm стандартное отклонение
Graceway Aldara® 5% имиквимод	3720,65 \pm 569,38
Неупакованный крем 3М Aldara® 5% имиквимод	3873,38 \pm 479,64
Крем в пакетиках 3М Aldara® 5% имиквимод	3319,56 \pm 494,32
257 (1%)	504,40 \pm 148,43
123 (2,5%)	1539,39 \pm 482,36
250 (2,5%)	1396,68 \pm 173,65
125 (2,5%)	1592,98 \pm 324,51
110 (2,5%)	1518,29 \pm 151,17
182 (3,75%)	2410,03 \pm 599,08
195 (3,75%)	2310,06 \pm 597,59
256 (3,75%)	2424,87 \pm 28,09
197 (3,75%)	2116,53 \pm 723,60
183 (3,75%)	2516,84 \pm 357,41

Статистический анализ ANOVA (95% доверительный уровень): среднее количество имиквимода ($\text{мкг}/\text{см}^2$), высвобожденного в течение 3 ч при проведении тестов высвобождения через мембрану (среднее \pm стандартное отклонение, где $n=4$), которое представлено как функция $\sqrt{\text{времени}}$ от 15 мин до 3 ч (по результатам, приведенным в табл. 32)

Источник	DF	SS	MS	F	P
Композиция	12	45353042	3779420	19,05	0,000
Ошибка	39	7739267	198443		
Итого	51	53092309			
S = 445,5	R-Sq = 85,42%	R-Sq (adj) = 80,94%			



Объединенное стандартное отклонение = 445,5

Статистический анализ ANOVA (95% доверительный уровень).

Сравнение среднего количества имиквимода, которое высвобождается ($\text{мкг}/\text{см}^2$) в течение 3 ч в случае использования крема 3М Aldara® 5% имиквимод, 1 кг партия, крема 3М Aldara® 5% имиквимод, в пакетиках, крема Graceway Aldara® 5% имиквимод, 1 кг партия и композиции 257-1% композиции имиквимода (среднее \pm стандартное отклонение, где $n=4$) - см. фиг. 66

Источник	DF	SS	MS	F	P
Композиция	3	57378855	19126285	54,74	0,000
Ошибка	12	4192460	349372		
Итого	15	61571315			

S = 591,1 R-Sq = 93,19% R-Sq (adj) = 91,49%

Уровень	N	Среднее	Стандартное отклонение	Индивидуальные значения	95% ДИ на основе объединенных стандартных отклонений	95% ДИ для средних объединенных
Aldara 3M 5%	4	5332,8	734,2			(---*---)
Aldara, пакетик	4	4605,5	626,9			(---*---)
MedPharm Aldara	4	4813,3	660,7			(---*---)
U2F 1%	4	586,9	170,2	(---*---)		

0 1600 3200 4800

Объединенное стандартное отклонение = 591,1

Статистический анализ ANOVA (95% доверительный уровень): Сравнение среднего количества имиквимода, которое высвобождается (мкг/см²) за 3 часа в случае использования 2,5% композиций имиквимода: 123, 250, 125 и 110 (среднее±стандартное отклонение, где n=4) - см. фиг. 67

Источник	DF	SS	MS	F	P
Композиция	3	274778	91593	0,55	0,659
Ошибка	12	2004990	167083		
Итого	15	2279769			

S = 408,8 R-Sq = 12,05% R-Sq (adj) = 0,00%

Уровень	N	Среднее	Стандартное отклонение	Индивидуальные значения	95% ДИ на основе объединенных стандартных отклонений	95% ДИ для средних объединенных
GW002	4	1862,8	185,9			(-----*-----)
GW008	4	1845,6	206,4			(-----*-----)
GW037	4	2094,9	674,6			(-----*-----)
GW039	4	2134,1	369,0			(-----*-----)

1500 1800 2100 2400

Объединенное стандартное отклонение = 408,8

Статистический анализ ANOVA (95% доверительный уровень). Сравнение среднего количества имиквимода, которое высвобождается (мкг/см²) за 3 ч в случае использования 3,75% композиций имиквимода: 182, 195, 256, 197 и 183 (среднее±стандартное отклонение, где n=4) - см. фиг. : 68

Источник	DF	SS	MS	F	P
Композиция	4	1084063	271016	0,49	0,743
Ошибка	15	8286917	552461		
Итого	19	9370981			

S = 743,3 R-Sq = 11,57% R-Sq (adj) = 0,00%

Уровень	N	Среднее	Стандартное отклонение	Индивидуальные значения	95% ДИ на основе объединенных стандартных отклонений	95% ДИ для средних объединенных
GW030	4	3161,3	774,9			(-----*-----)
GW033	4	3046,2	988,2			(-----*-----)
GW040	4	2918,7	59,5			(-----*-----)
GW041	4	2766,0	929,1			(-----*-----)
GW042	4	3453,2	564,4			(-----*-----)

2400 3000 3600 4200

Объединенное стандартное отклонение = 743,3

Как указано для фиг. 69 в кратком описании чертежей, фиг. 69 иллюстрирует сравнение среднего количества имиквимода, которое высвобождается (мкг/см²) за 3 ч в случае использования следующих композиций имиквимода: 2,5% (▲), 3,75% (●), крем 3M Aldara® имиквимод, партия (■), крем Graceway Aldara® имиквимод, 1 кг партия (■) и композиция 257 (■) (среднее±стандартное отклонение, где n=4).

На основании этих результатов в можно сделать вывод, что чем больше количество имиквимода в композиции, тем быстрее и больше высвобождение общего количества имиквимода, что указывает на то, что высвобождаемое количество и скорость высвобождения из композиций зависят от концентрации.

(К) Исследование проникновения сквозь кожу in vitro.

(1) Однородность.

Вначале получали композиции (партиями около 100 г), а затем смешивали их с меченым радиоактивным изотопом материалом. Партии готовили, пропуская добавление приблизительно 1,38 г изостеариновой кислоты, которую добавляли с меченым радиоактивным изотопом имиквимодом. Однородность испытываемых композиций - см. табл. 33 - измеряли, как описано в разделе "Контроль однородности"

(см. выше). Все композиции отвечали критерию (<10% CV).

Таблица 33

Однородность радиоактивности для композиций имиквимода

Композиция	% CV
Крем Graceway Aldara® 5% имиквимод	0,93
Крем 3М Aldara® 5% имиквимод	1,50
182	0,80
195	2,39
256	1,17
197	0,07
183	1,54
110	0,71
250	2,53
123	1,89
125	1,53
126	2,55
257 (1%)	2,30

(2) Исследование с использованием элемента Франца.

Приведенные в табл. 34 данные указывают фактическое количество имиквимода, полученного из разных матриц при использовании различных композиций. Соответствующие графики приведены на фиг. 60. Фиг. 61 иллюстрирует общее количество имиквимода из разных композиций, полученное из эпидермиса, дермы и приемника жидкости вместе взятых.

Таблица 34

Количество имиквимода, полученное после исследования баланса масс

Композиции	Процент имиквимода	Повторы (n)	Количество полученного имиквимода ± SEM (мкг)										Общий процент восстановления	
			Жидкость в приемнике		Неабсорбированная доза		Роговой слой		Эпидермис		Дерма			
Крем Graceway Aldara® 5% имиквимод	5%	6	0,03	± 0,01	127,06	± 9,58	80,78	± 11,67	2,90	± 0,72	2,76	± 0,70	85,24	± 5,15
Крем 3М Aldara® 5% имиквимод	5%	4	0,05	± 0,03	132,75	± 17,62	74,37	± 10,59	6,60	± 1,91	3,96	± 0,41	86,92	± 4,16
182 3,75%	3,75%	6	0,08	± 0,06	85,75	± 3,93	46,85	± 5,51	3,65	± 0,85	6,94	± 2,22	76,25	± 1,82
195 3,75%	3,75%	4	0,08	± 0,07	74,19	± 6,90	57,41	± 11,46	7,06	± 2,29	2,47	± 0,87	75,16	± 5,12
256 3,75%	3,75%	5	0,16	± 0,06	71,73	± 7,22	33,41	± 4,77	1,99	± 0,71	9,03	± 2,37	61,91	± 3,95
197 3,75%	3,75%	5	0,06	± 0,03	110,54	± 6,22	41,61	± 6,54	2,21	± 0,36	2,53	± 0,91	83,54	± 3,92
183 3,75%	3,75%	4	0,02	± 0,01	113,84	± 11,63	40,99	± 6,99	3,26	± 0,53	5,11	± 2,32	86,88	± 6,68
110 2,5%	2,5%	6	0,00	± 0,00	52,92	± 3,96	33,96	± 3,43	3,25	± 0,70	2,32	± 0,44	73,82	± 4,64
250 2,5%	2,5%	5	0,00	± 0,00	82,46	± 2,94	28,30	± 3,67	2,35	± 0,68	1,17	± 0,30	91,25	± 3,93
123 2,5%	2,5%	5	0,01	± 0,01	68,33	± 3,18	35,93	± 10,40	4,20	± 1,69	1,80	± 0,32	88,04	± 7,95
125 2,5%	2,5%	6	0,02	± 0,01	72,82	± 3,92	28,88	± 4,41	1,12	± 0,42	1,52	± 0,42	83,32	± 2,44
126 2,5%	2,5%	5	0,01	± 0,00	64,00	± 5,27	29,59	± 4,97	2,36	± 0,40	4,44	± 1,62	80,15	± 6,61
257 1%	1%	4	0,01	± 0,00	28,88	± 4,60	12,49	± 3,75	0,42	± 0,14	1,54	± 1,05	86,98	± 3,40

Единственными данными, исключенными из приведенных в табл. 34, на фиг. 60 и фиг. 61, являются очевидные выбросы, связанные с дефектами клеток.

Средние данные для композиций 5, 1, 3,75 и 2,5% мас./мас., указывающие количество имиквимода, полученного из неабсорбированной фракции в роговом слое, эпидермисе, дерме и приемнике жидкости, вместе взятых, приведены на фиг. 62. Эти данные показывают, что существует линейная зависимость высвобождения дозы между количеством нанесенного имиквимода и количеством имиквимода, полученного из каждой из матриц. В табл. 35 приведены данные стабильности калибровочных стандартов в использованной жидкости приемника, а в табл. 36-40 - статистический анализ.

Таблица 35

Стабильность калибровочных стандартов в использованной жидкости приемника (хранились в предназначенных для ВЭЖХ флаконах с обжимной крышкой при каждом значении температуры). (Восстановление сравнивали с T=0)

Стандарт (мкг/мл)	Использованная жидкость приемника:	% восстановления из использованной		
		Холодил	Комнатн ая	37°С
105,5	Полная толщина + плацебо	88,242	88,546	91,704
84,4		84,561	84,421	85,629
52,75		91,776	92,027	93,779
42,2		83,976	84,144	86,439
21,1		84,584	85,162	88,000
10,55		88,307	86,897	90,798
5,275		90,260	87,973	86,134
105,5		Полная толщина	90,545	92,275
84,4	98,841		99,790	101,01
52,75	92,317		92,152	95,282
42,2	95,103		95,805	95,939
21,1	91,876		91,968	93,847
10,55	94,989		93,522	97,826
5,275	94,586		95,232	90,611
105,5	Эпидермальный лист + плацебо		83,833	84,515
84,4		95,620	96,033	98,178
52,75		85,635	88,169	86,906
42,2		93,077	92,904	95,095
21,1		101,831	105,389	105,21
10,55		84,046	85,095	89,945
5,275		88,881	86,540	86,828
105,5		Эпидермальный лист	90,465	92,089
84,4	81,350		82,276	82,694
52,75	87,669		89,096	90,943
42,2	85,716		86,340	89,641
21,1	95,828		97,098	97,470
10,55	93,180		94,971	97,099
5,275	88,938		91,447	85,995

Таблицы 36-40. Статистический анализ количества имиквимода, полученное после исследования баланса масс.

Статистический анализ ANOVA (95% доверительный уровень): Количество имиквимода, который был получен (восстановлен) после исследования баланса масс из жидкости приемника (по результатам, представленным на фиг. 60), указано в табл. 36.

Таблица 36

Источник	DF	SS	MS	F	P
CI	14	0,12075	0,01006	1,84	0,066
Ошибка	52	0,28455	0,00547		
Итого	64	0,40530			
S = 0,07397		R-Sq = 29,79%		R-Sq (adj) = 13,59%	

Уровень	N	Среднее	Стандартное отклонение	Индивидуальные 95% ДИ для средних значений на основе объединенных стандартных отклонений
Крем 3М Aldara® 5% имиквимод	4	0,05250	0,05909	(-----*-----)
110 2,5%	6	0,00000	0,00000	(-----*-----)
250 2,5%	5	0,00400	0,00894	(-----*-----)
182 3,75%	6	0,07833	0,14400	(-----*-----)
195 3,75%	4	0,08250	0,14500	(-----*-----)
123 2,5%	5	0,01200	0,01095	(-----*-----)
125 2,5%	6	0,02333	0,02503	(-----*-----)
256 3,75%	5	0,15600	0,14064	(-----*-----)
197 3,75%	5	0,05800	0,06611	(-----*-----)
183 3,75%	4	0,01750	0,01708	(-----*-----)
126	5	0,00600	0,00894	(-----*-----)
Крем Graceway Aldara® 5% имиквимод	6	0,02833	0,03312	(-----*-----)
257 (1%)	4	0,00500	0,00577	(-----*-----)

0,000 0,080 0,160 0,240

Объединенное стандартное отклонение = 0,07397

Статистический анализ ANOVA (95% доверительный уровень). Количество имиквимода, который был получен (восстановлен) после исследования баланса масс из неабсорбированной части (по результатам, представленным на фиг. 60), указано в табл. 37.

Таблица 37

Источник	DF	SS	MS	F	P
CI	12	50777	4231	16,83	0,000
Ошибка	52	13071	251		
Итого	64	63848			
S = 15,85		R-Sq = 79,53%		R-Sq (adj) = 74,80%	

Уровень	N	Среднее	Стандартное отклонение	Индивидуальные значения на основе объединенных стандартных отклонений	95% ДИ для средних значений на основе объединенных стандартных отклонений
Крем 3М Aldara® 5% имиквимод	4	132,75	35,25		(----*----)
110 2,5%	6	52,93	9,69	(---*---)	
250 2,5%	5	82,46	6,57	(----*----)	
182 3,75%	6	85,75	9,63	(--*---)	
195 3,75%	4	74,19	13,80	(---*---)	
123 2,5%	5	68,33	7,10	(----*----)	
125 2,5%	6	72,82	9,61	(---*---)	
256 3,75%	5	71,73	16,15	(---*---)	
197 3,75%	5	110,54	13,91		(---*---)
183 3,75%	4	113,85	23,27		(----*----)
126	5	63,98	11,78	(---*---)	
Крем Graceway Aldara® 5% имиквимод	6	127,06	23,46		(--*---)
257 (1%)	4	28,88	9,20	(---*---)	

35 70 105 140

Объединенное стандартное отклонение = 15,85

Статистический анализ ANOVA (95% доверительный уровень). Количество имиквимода, который был получен (восстановлен) после исследования баланса масс из Stratum corneum (рогового слоя) (по результатам, представленным на фиг. 60), указано в табл. 38.

Таблица 38

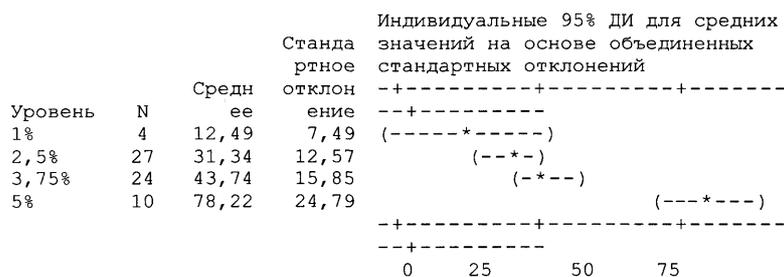
Источник	DF	SS	MS	F	P
CI	12	21479	1790	6,72	0,000
Ошибка	52	13848	266		
Итого	64	35327			
S = 16,32		R-Sq = 60,80%		R-Sq (adj) = 51,75%	

Уровень	N	Среднее	Стандартное отклонение	Индивидуальные значения на основе объединенных стандартных отклонений	95% ДИ для средних значений на основе объединенных стандартных отклонений
Крем 3М Aldara® 5% имиквимод	4	74,38	21,17		(----*----)
110 2,5%	6	33,96	8,41	(----*----)	
250 2,5%	5	28,30	8,21	(----*----)	
182 3,75%	6	46,85	13,50	(----*----)	
195 3,75%	4	57,41	22,92	(----*----)	
123 2,5%	5	35,93	23,25	(----*----)	
125 2,5%	6	28,88	10,80	(----*----)	
256 3,75%	5	33,41	10,67	(----*----)	
197 3,75%	5	41,61	14,62	(----*----)	
183 3,75%	4	41,00	13,97	(----*----)	
126	5	29,59	11,11	(----*----)	
Крем Graceway Aldara® 5% имиквимод	6	80,78	28,60		(----*----)
257 (1%)	4	12,49	7,49	(----*----)	

0 25 50 75

Объединенное стандартное отклонение = 16,32

Статистический анализ ANOVA (95% доверительный уровень). Количество имиквимода, который был получен (восстановлен) после исследования баланса масс из эпидермиса (по результатам, представленным на фиг. 60), указано в табл. 39.

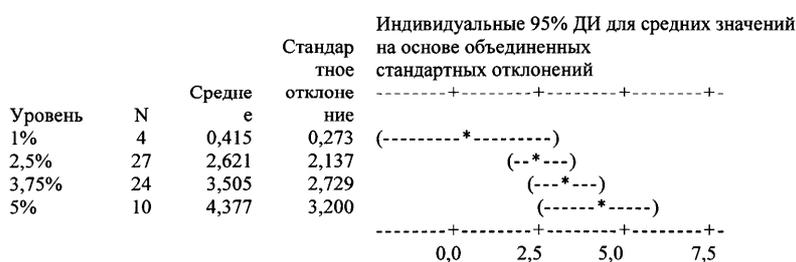


Объединенное стандартное отклонение = 15,98

Статистический анализ ANOVA (95% доверительный уровень). Общее количество имиквимода, который был получен (восстановлен) при указанной концентрации имиквимода из каждой из матриц эпидермиса (по результатам, представленным на фиг. 62) в табл. 44.

Таблица 44

Источник	DF	SS	MS	F	P
CI	3	55,25	18,42	2,94	0,040
Ошибка	61	382,32	6,27		
Итого	64	437,57			
S = 2,504			R-Sq = 12,63%		R-Sq (adj) = 8,33%

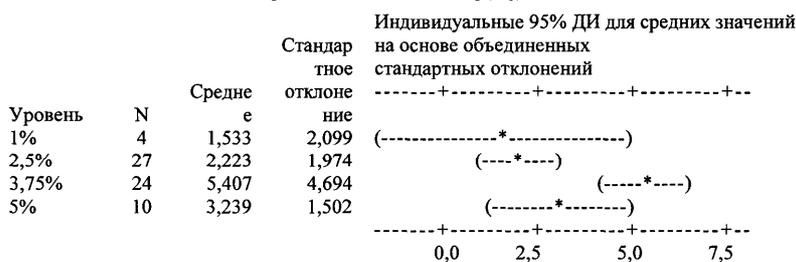


Объединенное стандартное отклонение = 2,504

Статистический анализ ANOVA (95% доверительный уровень). Общее количество имиквимода, который был получен (восстановлен) при указанной концентрации имиквимода из каждой из матриц дермы (по результатам, представленным на фиг. 62) в табл. 45.

Таблица 45

Источник	DF	SS	MS	F	P
CI	3	147,4	49,1	4,67	0,005
Ошибка	61	641,7	10,5		
Итого	64	789,1			
S = 3,243			R-Sq = 18,68%		R-Sq (adj) = 14,68%



Объединенное стандартное отклонение = 3,243

Статистический анализ ANOVA (95% доверительный уровень): Общее количество имиквимода, который был получен (восстановлен) при указанной концентрации имиквимода из каждой из матриц жидкости приемника (по результатам, представленным на фиг. 62) в табл. 46.

Таблица 46

Источник	DF	SS	MS	F	P
CI	3	0,07047	0,02349	4,28	0,008
Ошибка	61	0,33483	0,00549		
Итого	64	0,40530			
S = 0,07409		R-Sq = 17,39%		R-Sq (adj) = 13,32%	

Уровень	N	Средне е	Стандар тное отклоне ние	Индивидуальные 95% ДИ для средних значений на основе объединенных стандартных отклонений	
				(-----*-----)	(-----*-----)
1%	4	0,00500	0,00577	(-----*-----)	(-----*-----)
2,5%	27	0,00926	0,01542	(-----*-----)	(-----*-----)
3,75%	24	0,08083	0,11632	(-----*-----)	(-----*-----)
5%	10	0,03800	0,04392	(-----*-----)	(-----*-----)

-0,050 0,000 0,050 0,100

Объединенное стандартное отклонение = 0,07409

В приведенных ниже табл. 47-59 подытожены результаты для композиций 126, 182 и Рво4.

Таблица 47

Стабильность имиквимода в композициях. Процент имиквимода, получаемого из композиций, в сравнении с теоретическим, при хранении композиций при 25°C и 40°C в течение 6 месяцев

Композиция	t = 0 ч	t = 1 мес.		t = 2 мес.		t = 3 мес.		t = 6 мес.	
		25°C	40°C	25°C	40°C	25°C	40°C	25°C	40°C
182	96,76 ± 0	102,01 ±	98,46 ±	99,00 ±	98,07 ±	101,48 ±	104,39 ±	102,91 ±	99,12 ±
	25	0,01	0,15	0,12	0,10	0,27	1,55	1,16	0,45
Рво4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
126	102,37 ±	102,84 ±	104,11 ±	100,02 ±	101,32 ±	99,28 ±	98,43 ±	101,95 ±	103,02 ±
	0,58	0,45	0,04	0,95	0,40	3,25	0,55	0,37	1,89

Таблица 48

Стабильность имиквимода в композициях. Идентификация имиквимода при хранении композиций при 25°C и 40°C в течение 6 месяцев (с подтверждением ВЭЖХ)

Композиция	T = 0	T = 1 мес.		T = 2 мес.		T = 3 мес.		T = 6 мес.	
		25°C	40°C	25°C	40°C	40°C	40°C	25°C	40°C
182	Соответствует								
126	Соответствует								
GW030 P	Соответствует								

Таблица 49

Стабильность бензилового спирта в композициях. Количество бензилового спирта, получаемого из композиций при их хранении при 25°C и 40°C в течение 6 месяцев

Композиция	t = 0 ч	t = 1 мес.		t = 2 мес.		t = 3 мес.		t = 6 мес.	
		25°C	40°C	25°C	40°C	25°C	40°C	25°C	40°C
182	2,17 ± 0,00	2,17 ± 0,00	1,95 ± 0,01	2,11 ± 0,04	1,97 ± 0,00	1,94 ± 0,01	1,82 ± 0,04	1,85 ± 0,03	1,48 ± 0,05
Рво4	1,93 ± 0,02	1,83 ± 0,06	1,90 ± 0,03	1,91 ± 0,01	1,53 ± 0,00	1,81 ± 0,01	1,39 ± 0,01	1,71 ± 0,01	1,08 ± 0,02
126	2,00 ± 0,02	2,02 ± 0,01	1,89 ± 0,01	1,86 ± 0,02	1,65 ± 0,02	2,00 ± 0,04	1,70 ± 0,04	2,01 ± 0,03	1,55 ± 0,02

Таблица 50

Стабильность бензилового спирта в композициях. Идентификация бензилового спирта при хранении композиций при 25°C и 40°C в течение 6 месяцев (с подтверждением ВЭЖХ)

Композиции	T = 0	T = 1 мес.		T = 2 мес.		T = 3 мес.		T = 6 мес.	
		25°C	40°C	25°C	25°C	40°C	40°C	25°C	40°C
182	Соответствует								
126	Соответствует								
РВ04	Соответствует								

Таблица 51

Стабильность метилпарабенов в композициях. Количество метилпарабенов, получаемых из композиций при их хранении при 25°C и 40°C в течение 6 месяцев

Композиции	t = 0 ч	t = 1 мес.		t = 2 мес.		t = 3 мес.		t = 6 мес.	
		25°C	40°C	25°C	40°C	25°C	40°C	25°C	40°C
182	0,18 ± 0,001	0,18 ± 0,001	0,19 ± 0,001	0,20 ± 0,001	0,20 ± 0,000	0,19 ± 0,000	0,20 ± 0,004	0,19 ± 0,002	0,19 ± 0,001
РВ04	0,19 ± 0,00	0,19 ± 0,003	0,18 ± 0,002	0,20 ± 0,001	0,20 ± 0,000	0,20 ± 0,001	0,20 ± 0,001	0,20 ± 0,001	0,20 ± 0,002
126	0,20 ± 0,002	0,20 ± 0,001	0,19 ± 0,000	0,19 ± 0,001	0,21 ± 0,00	0,21 ± 0,001	0,20 ± 0,001	0,20 ± 0,001	0,20 ± 0,001

Таблица 52

Стабильность метилпарабенов в композициях.

Идентификация метилпарабенов при хранении композиций при 25°C и 40°C в течение 6 месяцев (с подтверждением ВЭЖХ)

Композиции	T = 0	T = 1 мес.		T = 2 мес.		T = 3 мес.		T = 6 мес.	
		25°C	40°C	25°C	25°C	40°C	40°C	25°C	40°C
182	Соответствует								
126	Соответствует								
РВ04	Соответствует								

Таблица 53

Стабильность пропилпарабенов в композициях. Количество пропилпарабенов, получаемых из композиций при их хранении при 25°C и 40°C в течение 6 месяцев

Композиции	t = 0 ч	t = 1 мес.		t = 2 мес.		t = 3 мес.		t = 6 мес.	
		25°C	40°C	25°C	40°C	25°C	40°C	25°C	40°C
182	0,019 ± 0,000	0,020 ± 0,001	0,018 ± 0,000	0,018 ± 0,000	0,018 ± 0,000	0,021 ± 0,002	0,022 ± 0,001	0,019 ± 0,000	0,019 ± 0,0010
РВ04	0,018 ± 0,001	0,018 ± 0,001	0,16 ± 0,001	0,19 ± 0,000	0,020 ± 0,000	0,020 ± 0,002	0,020 ± 0,002	0,018 ± 0,000	0,020 ± 0,001
126	0,018 ± 0,000	0,019 ± 0,001	0,021 ± 0,001	0,018 ± 0,000	0,019 ± 0,001	0,020 ± 0,001	0,010 ± 0,001	0,020 ± 0,000	0,020 ± 0,001

Таблица 54

Стабильность пропилпарабенов в композициях.

Идентификация пропилпарабенов при хранении композиций при 25°C и 40°C в течение 6 месяцев (с подтверждением ВЭЖХ)

Композиции	T = 0	T = 1 мес.		T = 2 мес.		T = 3 мес.		T = 6 мес.	
		25°C	40°C	25°C	25°C	40°C	40°C	25°C	40°C
182	Соответствует								
126	Соответствует								
РВ04	Соответствует								
	стует								

Таблица 55

Микроскопическая стабильность композиций. Результаты проверки размеров частиц в композициях при исследовании под оптическим микроскопом при 25°C в течение 6 месяцев

Композиция	Размер частиц (мкм)				
	t = 0	t=1 мес.	t=2 мес.	t=3 мес.	t=6 мес.
182	<10	<10	<10	<10	<10
PBO4	<10	<10	<10	<10	<10
126	<10	<10	<10	<10	<10

Таблица 56

Стабильность pH композиций. Результаты проверки pH каждой из композиций при их хранении при 25°C и 40°C в течение 6 месяцев. Серые области указывают на то, что тестирование не проводили

Композиция	pH									
	t=0		t=1 мес.		t=2 мес.		t=3 мес.		t=6 мес.	
	25°C	40°C	25°C	40°C	25°C	40°C	25°C	40°C	25°C	40°C
182	4,5	4,5		4,5	4,5	4,5	4,6	4,3	4,3	
PBO4	4,5	4,2	4,5	4,2	4,2	4,1	4,1	4,0	4,0	
126	4,2	4,3	4,3	4,3	4,3	4,3	4,3	4,1	4,1	

Таблица 57

Макроскопическая стабильность композиций. Результаты проверки макроскопического внешнего вида композиций при их хранении при 25°C и 40°C в течение 6 месяцев

Композиция	Тест внешнего вида с использованием шпателя (только образец 25°C)					Визуальная вязкость (только образец 25°C)				
	t=0	t=1 мес.	t=2 мес.	t=3 мес.	t=6 мес.	t=0	t=1 мес.	t=2 мес.	t=3 мес.	t=6 мес.
182	Очень глянцевый и однородный	Очень глянцевый и однородный	Очень глянцевый и однородный	Очень глянцевый и однородный	Очень глянцевый и однородный	Высокая	Средняя-высокая	Средняя-высокая	Средняя-высокая	Высокая
126	Глянцевый, очень мало текстурированный	Однородный, слегка текстурированный, глянцевый	Глянцевый и однородный	Слегка текстурированный, искрящийся	Глянцевый	Средняя	Средняя	Средняя	Средняя	Низкая вязкость
PBO4	Глянцевый и однородный	Глянцевый и однородный	Глянцевый и однородный	Глянцевый и однородный	Однородный крем, очень искрящийся	Средняя-низкая	Средняя	Средняя-низкая	Низкая	Низкая

Таблица 58

Вязкость по Брукфильду и Болину Результаты определения вязкости и реологических измерений для композиций при их хранении при 25°C и 40°C в течение 6 месяцев.

Идентификатор композиции	G* (Па)	Пересечение (o*)	Вязкость по Брукфильду (сП)					Вязкость по Болину (сП) (на основе метода 3M)				
	t=0	t=0	t=0	t=1 мес.	t=2 мес.	t=3 мес.	t=6 мес.	t=0	t=1 мес.	t=2 мес.	t=3 мес.	t=6 мес.
182	702	8,5	693067	1097000	904667	523033	273233	18050	17850	18550	16820	13691
126	**	**	430100	235066	228104	212500	105720	16783	12739	14749	10856,5	8789,5
PBO4	**	**	227800	*	*	*	*	10350	7953	5511	3550	2247

* Результаты не приведены, поскольку крутящий момент был вне диапазона (в связи с низкой вязкостью) вискозиметра Брукфильда при использовании настроек и шпинделя, которые использовались для всех других образцов. Исследовали другие шпиндели и настройки, однако результаты значительно отличались от предыдущих.

** Зарегистрированные измерения отсутствуют.

Таблица 59

Идентификация 4-гидрокси имикувимода при хранении композиций при 25°C и 40°C в течение 6 месяцев (с подтверждением ВЭЖХ при 318 нм)

Композиции	t=0	t=1 мес.		t=2 мес.		t=3 мес.		t=6 мес.	
	25°C	25°C	40°C	25°C	40°C	25°C	40°C	25°C	40°C
182	NMT 0,1% мас/мас								
PBO4	NMT 0,1% мас/мас								
126	NMT 0,1% мас/мас								

Пример 24.

Четыре рандомизированных, двойных слепых, многоцентровых, контролируемых плацебо клинических исследования, фаза 3.

Данный пример 24 представляет четыре (фаза 3) рандомизированных, двойных слепых, многоцентровых, контролируемых плацебо клинических исследования, сравнивающих эффективность и безопасность применения крема 3,75% имикувимода согласно примеру 23 и 2,5% имикувимода согласно примеру 23 с плацебо при лечении типичных видимых или пальпируемых очагов актинического кератоза на лице или лысеющей части головы. Пациентов, которых признавали годными для участия на этапе отбора, случайным образом распределяли в соотношении 1:1:1 в группы, использующие крем 2,5% имикувимода, 3,75% имикувимода или плацебо один раз в день в течение циклов лечения. Исследования GW01-0702 и GW01-0704 являются дублирующими исследованиями 2-недельных циклов лечения, в которых 2-недельные циклы лечения разделены двумя неделями отдыха (без лечения), а исследования GW01-0703 и GW01-0705 являются дублирующими исследованиями 3-недельных циклов лечения, в которых 3-недельные циклы лечения разделены двумя неделями отдыха (без лечения). См. схемы в табл. 60 ниже. Критерии включения в исследование и конечные точки одинаковы для всех четырех исследований. Каждое исследование имеет одинаковую длительность наблюдения после лечения. Первичная конечная точка для всех четырех исследований была определена, как 8 недель после последнего применения лекарства. Таким образом, четыре клинических исследования (фаза 3) двух композиций (2,5% и 3,75% кремы имикувимода) и одно фармакокинетическое исследование (пример 25) одной композиции крема 3,75% имикувимода проводили для лечения актинического кератоза на лице и лысеющей части головы. См. также окончательное обозначение и монография о продукте, которые подаются одновременно с этой заявкой и включены в нее во всей своей полноте путем ссылки. Также путем ссылки во всей своей полноте сюда включены следующие исследования, которые определены следующим образом: (1) спонсор и компания, предоставившая информацию: Graceway Pharmaceuticals, LLC, Название исследования: "Safety and Effectiveness Study of Imiquimod Creams for Treatment of Actinic Keratoses [Aks]" (исследование безопасности и эффективности кремов имикувимода для лечения актинического кератоза [Aks]), гос. идентификатор клинических испытаний № NCT00605176; (2) спонсор и компания, предоставившая информацию: Graceway Pharmaceuticals, LLC, Название исследования: "Safety and Effectiveness Study of Imiquimod Creams for Treatment of Actinic Keratoses [Aks]" (исследование безопасности и эффективности кремов имикувимода для лечения актинического кератоза [Aks]), гос. идентификатор клинических испытаний № NCT00603798; и (3) спонсор и компания, предоставившая информацию: Graceway Pharmaceuticals, LLC, Название исследования: "Follow-up Study to Evaluate Sustained Clearance Rates of Actinic Keratoses up to One Year" (последующее наблюдение для оценки устойчивости показателей устранения очагов актинического кератоза на протяжении до одного года), гос. идентификатор клинических испытаний № NCT00668733. Четыре клинических исследования (фаза 3) двух композиций (2,5% и 3,75% кремы имикувимода) и одно фармакокинетическое исследование (пример 25) подытожены следующим образом:

в примере 25 описано фармакокинетическое исследование, которое проводили в условиях максимального использования (Исследование GW01-0706).

Четыре рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых клинических исследования (фаза 3) (отличающихся только по длительности лечения и интервалов), характеризуются следующим образом:

1. исследования GW01-0702 и GW01-0704 (курс с 2-недельным циклом лечения): два идентичных исследования, оценивающих крем 2,5% имикувимода, 3,75% имикувимода или плацебо, который наносится ежедневно в течение двух 2-недельных циклов лечения. Первый цикл лечения состоит из двух недель ежедневного лечения, за которыми следуют две недели отсутствия лечения, а второй цикл лечения состоит из двух дополнительных недель ежедневного лечения, за которыми следуют восемь недель наблюдения после лечения (общая продолжительность исследования 14 недель); и

2. исследования GW01-0703 и GW01-0705 (курс с 3-недельным циклом лечения): два идентичных

исследования, оценивающих крем 2,5% имиквимода, 3,75% имиквимода или плацебо, который наносится ежедневно в течение двух 3-недельных циклов лечения. Первый цикл лечения состоит из трех недель ежедневного лечения, за которыми следуют три недели отсутствия лечения, а второй цикл лечения состоит из трех дополнительных недель ежедневного лечения, за которыми следуют восемь недель наблюдения после лечения (общая продолжительность исследования 17 недель).

Клинические исследования отображены в табл. 61 ниже. Все 4 исследования фазы 3 проводили в отдельных центрах исследования, чтобы обеспечить независимые подтверждения безопасности и эффективности. Результаты этих исследований оценивали, и они основаны на полученных результатах безопасности и эффективности во всех четырех исследованиях.

Таблица 61

Итоговые данные исследований использования имиквимода в случаях актинического кератоза

Номер исследования/ Состояние	Количество субъектов	Лечение	Краткое описание исследования/ Комментарии
GW01-0706	19	<ul style="list-style-type: none"> • Два 250 мг пакета 3,75% имиквимода наносили на все лицо или лысеющую часть головы ежедневно в течение 3 недель 	<ul style="list-style-type: none"> • Фармакокинетическое исследование проводили в условиях максимального использования пациентами с АК. Исследования разработаны таким образом, чтобы продемонстрировать установившиеся условия.
GW01-0702	242	<ul style="list-style-type: none"> • До двух 250 мг упаковок крема наносили на все лицо и лысеющую часть головы • Крем 2,5% имиквимода каждый день в течение двух 2-недельных циклов лечения • Крем 3,75% имиквимода каждый день в течение двух 2-недельных циклов лечения • Плацебо каждый день в течение двух 2-недельных циклов лечения 	<ul style="list-style-type: none"> • Фаза 3 исследования курса лечения с 2-недельными циклами (2 недели лечения, 2 недели без лечения, а затем 2 недели лечения). • Первичная конечная точка - полное излечение через 8 недель после лечения (неделя 14, окончание исследования - EOS)
GW01-0704	237	<ul style="list-style-type: none"> • Такое же лечение, как в Исследовании 02 	<ul style="list-style-type: none"> • Исследование продублировано 02 в независимых исследовательских центрах.

GW01-0703	240	<ul style="list-style-type: none"> • До двух 250 мг упаковок крема наносили на все лицо и лысеющую часть головы • 2,5% имиквимод каждый день в течение двух 3-недельных циклов лечения • 3,75% имиквимод каждый день в течение двух 3-недельных циклов лечения • Плацебо каждый день в течение двух 3-недельных циклов лечения 	<ul style="list-style-type: none"> • Фаза 3 исследования курса лечения с 3-недельными циклами (3 недели лечения, 3 недели без лечения, а затем 3 недели лечения). • Первичная конечная точка - полное излечение через 8 недель после лечения (неделя 17, окончание исследования - EOS)
GW01-0705	250	<ul style="list-style-type: none"> • Такое же лечение, как в Исследовании 03 	<ul style="list-style-type: none"> • Исследование 03 (фаза 3) продублировано в независимых исследовательских центрах.

Все четыре исследования фазы 3 являются рандомизированными, двойными слепыми, многоцентровыми, контролируемыми плацебо исследованиями, сравнивающими эффективность и безопасность применения крема 3,75% имиквимода и 2,5% имиквимода с плацебо при лечении типичных видимых или пальпируемых очагов актинического кератоза на лице или лысеющей части головы. Пациентов, которых признавали годными для участия на этапе отбора, случайным образом распределяли в соотношении 1:1:1 в группы, использующие крем 3,75% имиквимода, 2,5% имиквимода или плацебо один раз в день в течение циклов лечения. В исследованиях GW01-0702 и GW01-0704 изучали два 2-недельных цикла лечения, разделенных двумя неделями без лечения, а исследования GW01-0703 и GW01-0705 изучали два 3-недельных цикла лечения, разделенных тремя неделями без лечения.

Исследования GW01-0702 и GW01-0704 проводились одновременно в соответствии с идентичными протоколами. В общей сложности около 479 пациентов рандомизировали в соотношении 1:1:1 (приблизительно по 240 в каждой группе), чтобы примерно 450 пациентов прошли полную программу участия в исследовании.

Группы исследования.

Крем 2,5% имиквимода Крем 3,75% имиквимода Крем плацебо.

К участию в исследовании допускали лиц, достигших 18-летнего возраста, с приблизительно 5-20 типичными видимыми или пальпируемыми очагами актинического кератоза (АК) на участке площадью свыше 25 см² на лице или лысеющей части головы. Областью лечения могло быть или все лицо, за исключением ушей, или лысеющая часть головы, но не то и другое. Помимо основного диагноза пациенты должны были иметь общее хорошее состояние здоровья, у них не должно было быть условий и состояний, которые могли бы подвергнуть их неоправданному риску во время исследования. Пациенты не должны были использовать крем имиквимода на лице или коже головы в течение 1 г. перед началом участия в исследовании, также как и других лекарств, которые могли взаимодействовать с препаратами, используемыми в исследовании, в течение определенного времени перед началом участия в исследовании.

Рандомизированный, не имеющий обозначений ("слепой") исследуемый продукт применяли в 2 циклах лечения длительностью по 2 недели каждый, разделенных 2-недельным периодом без лечения. Во время циклов лечения пациенты наносили исследуемый крем один раз в день тонким слоем на всю область лечения. Допускалось нанесение максимум 2 упаковок (т.е. до 500 мг) для каждой дозы. Исследуемый крем наносили перед сном и приблизительно через 8 ч смывали мягким мылом и водой.

На протяжении 2 курсов лечения по 2 недели было запланировано 9 посещений клиники пациентами:

- посещение 1, первоначальная оценка;
- посещение 2, исходное состояние, цикл 1 - начало лечения;
- посещение 3, неделя 1
- посещение 4, неделя 2, завершение цикла 1;
- посещение 5, неделя 4, цикл 2 - начало лечения;
- посещение 6, неделя 5;
- посещение 7, неделя 6, завершение цикла 2 (завершение лечения);
- посещение 8, неделя 10, последующее наблюдение;
- посещение 9, неделя 14, завершение исследования, первичная конечная точка эффективности.

Цель исследований состояла в сравнении эффективности и безопасности крема 2,5% имиквимода и 3,75% имиквимода с плацебо при лечении актинического кератоза путем нанесения крема один раз в

день в течение двух 2-х недельных циклов лечения, разделенных 2 неделями без лечения.

Два дополнительных исследования фазы 3 - GW01-0703 и GW01-0705 - проводили одновременно в соответствии с идентичными протоколами. Эти исследования также рандомизированные, двойные слепые, многоцентровые, контролируемые плацебо испытания, идентичные базовым исследованиям во всех отношениях, за исключением продолжительности курсов лечения и соответствующих различий в графике посещений. Планируемое количество участников, методология рандомизации, критерии допуска к участию в исследовании и композиции исследуемого препарата такие же, как и в двух исследованиях фазы 3 GW01-0702 и GW01-0704.

Как и в исследованиях GW01-0702 и GW01-0704, рандомизированные, не имеющие обозначений ("слепые") исследуемые продукты применяли в двух 2-недельных циклах лечения, однако в исследованиях GW01-0703 и GW01-0705 длительность циклов лечения составляла три недели, и эти циклы были разделены 3-недельным периодом без лечения.

На протяжении двух курсов лечения по три недели было запланировано 11 посещений клиники пациентами:

- посещение 1, первоначальная оценка;
- посещение 2, исходное состояние, цикл 1 - начало лечения;
- посещение 3, неделя 1;
- посещение 4, неделя 2;
- посещение 5, неделя 3, завершение цикла 1;
- посещение 6, неделя 6, цикл 2 - начало лечения;
- посещение 7, неделя 7;
- посещение 8, неделя 8;
- посещение 9, неделя 9, завершение цикла 2 (завершение лечения);
- посещение 10, неделя 13, последующее наблюдение;
- посещение 11, неделя 17, завершение исследования, первичная конечная точка эффективности.

Таким образом, проводили две пары 2 одинаковых исследований фазы 3 (четыре исследования), касающихся эффективности и безопасности четырех и шести недель лечения актинического кератоза композициями имиквимода. См. табл. 62. Каждая пара оценивает различные схемы лечения, и каждое отдельное исследование охватывает две концентрации имиквимода, т.е. 2,5% и 3,75% композиции имиквимода в сравнении с плацебо (двойное слепое исследование).

Таблица 62

Четыре клинических испытания

2x2x2 недели	• GW01-0702		
	• 2,5%	(N=81)	L2
	• 3,75%	(N=81)	H2
2x2x2 недели	• Носитель	(N=80)	V
	• GW01-0704		
	• 2,5%	(N=79)	L2
	• 3,75%	(N=79)	H2
	• Носитель	(N=79)	V

3x3x3 недели	• GW01-0703		
	• 2,5%	(N=82)	L3
	• 3,75%	(N=80)	H3
	• Носитель	(N=78)	V
3x3x3 недели	• GW01-0705		
	• 2,5%	(N=82)	L3
	• 3,75%	(N=82)	H3
	• Носитель	(N=82)	V

Схемы исследований представлены в общем виде в табл. 63 ниже.

Таблица 63

Схемы исследований

2 цикла + 8 недель последующего наблюдения

Цикл 1**Цикл 2**

Ежедневное лечение	Без лечения Период отдыха	Ежедневное лечение	Без лечения Последующее наблюдение
2 или 3 недели	2 или 3 недели	2 или 3 недели	8 недель – Конечная точка Определяется в конце недели 14 для исследования 2x2x2 и недели 17 для исследования 3x3x3

Одобренный FDA курс лечения актинического кератоза кремом Aldara® (имиквимод 5%) отличается от указанных и предполагает нанесение крема два раза в неделю в течение 16 недель, а конечная точка определяется в конце недели 24.

Основные критерии включения в состав участников этих четырех исследований: (1) возраст 18 лет или старше; (2) 5-20 очагов АК в области лечения; (3) площадь области лечения превышает 25 см², и (4) областью лечения является все лицо или лысеющая часть головы, но не то и другое. Для справки: одобренная FDA область лечения кремом Aldara® (имиквимод 5%) имеет площадь 25 см², а число очагов АК в области лечения составляет, как правило, от 4 до 8.

Основные меры эффективности для этих четырех исследований - это уменьшение количества очагов АК от исходного уровня до уровня при окончании исследования (неделя 14 или 17):

первичные: полное излечение (да/нет)*;

вторичные: по меньшей мере 75% снижение количества очагов АК;

(частичное излечение: да/нет)*;

вторичные: процент уменьшения количества очагов АК анализировали как непрерывную переменную;

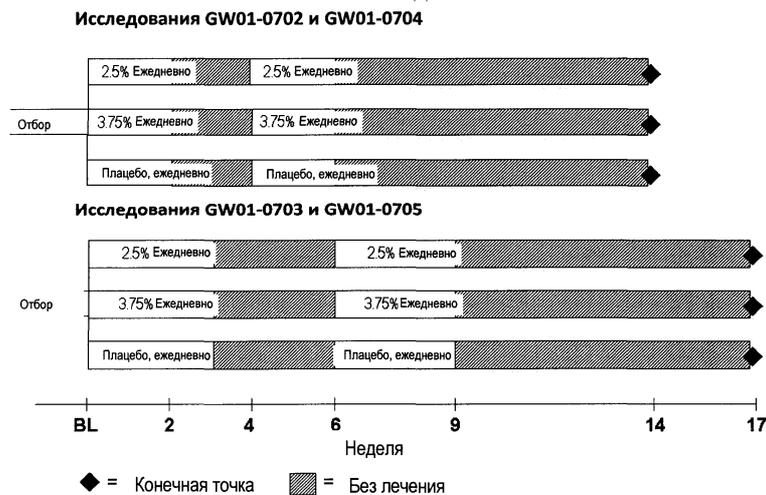
все устраненные очаги АК, включая вновь возникающие субклинические очаги.

Протокол для двух пар идентичных исследований третьей фазы (4 исследования) включает: (1) разрешаются непредусмотренные схемой лечения периоды отдыха любой длительности; (2) участники должны придерживаться первоначального графика исследования независимо от периодов отдыха или пропущенных доз; и (3) участники применяют композицию имиквимода в ходе цикла 2 независимо от показателей излечения в цикле 1.

Основные меры безопасности в исследованиях включают: (1) неблагоприятные явления; (2) местные кожные реакции (LSR), в т.ч. (а) площадь под кривой (AUCsum) и (б) эритема (в т.ч. сильная), (3) периоды отдыха; и (4) прекращение участия в исследовании.

Схемы приведены в табл. 64 ниже.

Таблица 64
Схемы исследований



Суммарный показатель LSR AUC sum определяется следующим образом:

(1) LSR (шкала 0 - 3)

- Эритема
- Отек
- Выделение жидкости/ экссудат
- Образование струпьев/ корки
- Расслоение/ отслаивание/ сухость
- Эрозия/ язвы*

(2) AUC_{sum}

- Сумма индивидуальных показателей LSR
- За период исследования (14 или 17 недель; включает 4 или 6 недель лечения)

* Шкала 0 - 2

Данные об участниках исследования подытожены в табл. 65.

Участники исследования:

- (1) 969 пациентов с АК участвовали в 4 исследованиях;
 (2) 646 участников случайным образом распределили в группы, применявшие крем с активным веществом - имиквимодом;
 160 - группа, использующая крем 2,5% имиквимода, 2-недельные циклы;
 160 - группа, использующая крем 3,75% имиквимода, 2-недельные циклы;
 164 - группа, использующая крем 2,5% имиквимода, 3-недельные циклы;
 162 - группа, использующая крем 3,75% имиквимода, 3-недельные циклы; и
 (3) пациенты участвовали в исследовании в 51 центре, которые территориально распределены по США; причем:
 среднее количество участников в каждом центре: 18 диапазон: 2-34.

Таблица 65

	Генеральная совокупность				
	L2 2,5% 2 нед. (N=160)	H2 3,75% 2 нед. (N=160)	L3 2,5% 3 нед. (N=164)	H 3,75% 3 нед. (N=162)	V Носитель (N=323)
Возраст, Среднее (Диапазон)	64 (39-90)	64 (36-89)	66 (33-87)	64 (40-90)	64 (37-89)
Пол, % мужчин	<u>79</u>	<u>83</u>	<u>78</u>	<u>76</u>	<u>82</u>
Раса % белых	100	100	<u>100</u>	<u>99</u>	99
Область лечения, % Лицо/Лысеющая часть головы	73/27	<u>76/2</u>	70/30	<u>71/2</u>	75/25
Тип кожи, % I, II и III	<u>84</u>	<u>87</u>	<u>88</u>	<u>90</u>	<u>86</u>
Исходное количество, Среднее/Срединное	10,9/10,0	11,0/11,0	10,6/10,0	11,1/9,0	10,8/10,0

Итоговые данные воздействия лекарства и соблюдения режима приведены в табл. 66 "Воздействие лекарства/соблюдение режима".

Таблица 66

	Воздействие лекарства/Соблюдение режима				
	L2 2,5% 2 нед. (N=160)	H2 3,75% 2 нед. (N=160)	L3 2,5% 3 нед. (N=164)	H 3,75% 3 нед. (N=162)	V Носитель (N=323)
Среднее количество упаковок, использованных при каждом применении	1,71	1,62	1,68	1,67	1,70
Количество (%) участников, не соблюдавших режим*	2 (1,3)	9 (5,6)	69 (3,7)	9 (5,6)	14 (4,4)

Полученные результаты эффективности и безопасности приведены на фиг. 1-24 и 51-52:

(1) для всех групп лечения активным веществом наблюдаются статистически значимые отличия от носителя по всем мерам эффективности; и

(2) отсутствуют последовательные статистически значимые различия между группами лечения 2,5% и 3,75% (*) в каждом из исследований;

* частичное излечение значительно отличается между L2 и H2 в исследовании GW01-0704, но не в исследовании GW01-0702;

* процент снижения между L2 и H2 в PP исследования GW01-0704 и PP исследования GW01-0702, не в группе ИТТ;

* процент снижения между L3 и H3 в PP исследования GW01-0705, не в группе ИТТ и не в исследовании GW01-07023.

Генеральная совокупность для первичного анализа определяли перспективно для анализа. Первичной генеральной совокупностью, анализируемой по показателям эффективности и безопасности, является группа намеренных пройти лечение пациентов ("ИТТ"), включающая всех рандомизированных участников. Группа протокола ("PP") включает участников, которые завершили участие в исследовании без нарушений протокола.

Участников удаляли из группы PP, если выполнено одно из следующих условий:

несоответствие критериям включения/исключения;

принятие лекарств/прохождение лечения, запрещенного для участников исследования;

несоблюдение графика посещений;
несоблюдение режима лечения.

Исследователи определяли области обработки для исследования на начальном этапе (все лицо или лысеющая часть головы, но не то и другое одновременно). Пациентов просили наносить тонкий слой исследуемого препарата в области лечения в количестве до двух упаковок (до 500 мг) продукта, избегая участков вокруг глаз, губ и ноздрей. В процессе исследования участники посещали клинику для проведения измерений параметров эффективности и безопасности.

Очаги актинического кератоза возникают на фоне поврежденной кожи ультрафиолетовыми лучами и, поэтому, как правило, наблюдаются на обширных участках или областях кожи, подверженных воздействию солнечных лучей. Кремы наносили на все лицо или лысеющую часть головы, а не только на 5-20 отдельных очагов, которые имели участники исследования. Нанесение на все лицо или лысину представляет собой четкие инструкции для пациента относительно области лечения, без указания точных местоположений очагов. Кроме того, нанесение средства на все лицо или лысеющую часть кожи головы позволяет лечить субклинические или только появляющиеся повреждения. Использовали кремы с двумя концентрациями имиквимода (2,5% и 3,75%) и сравнивали их с плацебо для каждого режима исследования, что давало возможность непосредственного сравнения концентраций применительно к результатам исследования.

Как указывалось выше, для этих исследований третьей фазы выбраны циклы лечения длительностью две или три недели. Наблюдения показали, что значительное число пациентов, использовавших крем 5% имиквимода два или три раза в неделю, обычно делали перерыв, как правило, на 4-6 неделе лечения. Потребность в периоде отдыха обычно возникает после усиления признаков и симптомов местных кожных реакций на ~2-3 неделе. Цикл лечения (два цикла по три раза в неделю в течение четырех недель подряд), кажется, уменьшает, но не устраняет полностью необходимость в периодах отдыха у пациентов. Данные исследования фазы 3 изучают ежедневное дозирование (в течение двух или трех недель) с последующим интервалом в две-три недели без лечения, после которого повторяется двух или трехнедельный цикл лечения. Это "период отсутствия лечения", как ожидается, наступает после первого наступления признаков и симптомов, которые указывают на начало фармакодинамического действия лечения имиквимодом.

Пациентов просили наносить крем в течение второго цикла лечения, независимо от степени устранения очагов после первоначального цикла лечения. Это соответствует инструкциям в листке-вкладыше в упаковке Aldara®, который предусматривает полные 16 недель лечения, независимо от промежуточного отклика на лечение. Использование двух циклов лечения обеспечивает единую точку оценки для всех пациентов через 8 недель после окончания второго цикла лечения, независимо от первоначальной реакции на лечение. Ожидается, что двухцикловой курс лечения окажет положительное влияние на "субклинические" очаги. Предыдущие исследования показали, что эти очаги могут стать заметными примерно через две недели лечения. Второй цикл лечения обладает потенциалом для лечения как остаточных клинически заметных очагов АК, так и субклинических очагов.

Очаги АК подсчитывают при посещениях клиники для определения одной первичной (полное излечение) и двух вторичных (частичное излечение, процент уменьшения количества очагов АК) конечных точек эффективности. Достижение первичной конечной точки эффективности - полного излечения - означает, что у пациента исчезли все очаги в области лечения, независимо от того, были ли они обнаружены на начальном этапе или позже.

Первичная переменная эффективности - это состояние пациента в смысле полного устранения очагов АК в конце исследования (EOS; 8 недель после последней дозировки препарата). Посещения EOS проводили в неделю 14 для исследований GW01-0702/GW01-0704 и в неделю 17 для исследований GW01-0703/GW01-0705. Полное излечение определено как отсутствие клинически видимых или пальпируемых очагов АК в области лечения.

Вторичные переменные эффективности:

состояние пациента в смысле частичного устранения очагов АК в EOS, которое определено как, по меньшей мере, 75% снижение количества очагов АК в области лечения по сравнению с исходным уровнем;

процент изменения (снижения) от исходного уровня до уровня EOS в количестве очагов АК, определяемом исследователем.

Статистические методы анализа эффективности одни и те же во всех четырех исследованиях фазы 3.

Анализ эффективности проводили для группы ITT и PP. В случае первичной переменной эффективности вмененные значения приняты вместе отсутствующих точек данных, используя последние наблюдения, которые переносили вперед (LOCF, первичный анализ), с учетом всех пропущенных наблюдений как неудач (анализ чувствительности) и используя только наблюдаемые случаи (вспомогательный анализ). Анализ группы PP использовали только в наблюдаемых случаях. Для анализа вторичных переменных эффективности использовали только метод LOCF применительно к группе ITT и только наблюдаемым случаям в группе PP. Все данные промежуточных посещений (до EOS/Досрочное прекращение)

анализировали в их номинальных временных точках.

Допустимое окно посещения на этапе EOS - это любой момент времени спустя более 42 дней после даты последней дозы (или последнего отдыха). Пациентов, не явившихся на посещение EOS, исключали из группы PP. В группе ITT данные пациентов, которые не приходили в клинику в течение "окна" EOS, анализировали с применением LOCF.

Все попарные сравнения лечения активным веществом и плацебо выполняли с использованием модифицированной Хохбергом процедуры Бонферрони. Если какой-либо тест являлся значимым на 0,025 уровне значимости, его считали значительным. Если оба теста являлись значимыми на 0,05 уровне значимости, оба теста считали значительными. Группы лечения 3,75% и 2,5% имиквимода сравнивали между собой при уровне значимости 0,05, если хотя бы одна из этих групп лечения оказывалась отличной от плацебо в соответствии с тестом Хохберга.

Таким образом, показатели полного излечения, частичного излечения, изменения количества очагов АК по сравнению с исходным уровнем и процент изменения количества очагов АК по сравнению с исходным уровнем анализировали с помощью статистики Кочрена-Мантела-Хензеля (CMH) со стратификацией по центру.

Если хотя бы одна из групп лечения активным веществом оказывается лучше плацебо по первичной переменной эффективности (полное излечение), сравнивали вторичные переменные эффективности (частичное излечение) каждой из групп лечения активным веществом и плацебо с использованием модифицированной Хохбергом процедуры Бонферрони. Если вторичная переменная эффективности (частичное излечение) оказывается лучше плацебо в одной из групп лечения активным веществом, тестировали вторичную переменную эффективности (процент снижения). Третичные переменные эффективности тестировали без поправки на кратность при номинальном уровне 5%.

Для получения данных, по меньшей мере, 6 пациентов на центр на группу лечения исследовательские центры с менее чем 18 участниками объединяли по принципу географической близости. Точный состав этих "центров анализа" определяли и документировали до того, как исследование переставало быть слепым. Стратификация для анализа CMH основана на центрах анализа, а не на фактических центрах исследования.

При первичном анализе показателей полного излечения применяли статистику Бреслоу-Дея 10% уровень гетерогенности отношений вероятностей для разных центров анализа. После обнаружения статистической значимости в этом тесте проводили исследующие анализы для характеристики источника гетерогенности.

Первичную переменную эффективности подытоживали без статистической проверки по частоте успеха, центру исследования, центру анализа, полу, возрастной подгруппе, подгруппе исходного количества очагов и области лечения (лицо или лысеющая часть головы).

Пациенты, у которых обнаруживали большее число очагов АК в любое время после - начального этапа по сравнению с исходным уровнем, представляли особый интерес, поскольку новые очаги могли представлять субклинические поражения, присутствующие, но не обнаруженные при начальном посещении. Пропорция пациентов, у которых обнаруживали новые очаги во время лечения, представляли по группе лечения и первичную переменную эффективности подытоживали в этой подгруппе участников.

Все меры безопасности анализировали с помощью набора данных ITT. Безопасность оценивали по набору неблагоприятных явлений, которые полностью характеризовали по интенсивности, серьезности и связи с исследуемым препаратом. Кроме того, местные кожные реакции (LSR) являлись ожидаемыми неблагоприятными явлениями, связанными с фармакодинамическим действием препарата, поэтому исследователь оценивал LSR при каждом посещении в рамках исследования. Шесть LSR (эритема, отек, выделение жидкости/экссудат, расслоение/отслаивание/сухость, образование струпьев/корки и эрозия/язвы) оценивал исследователь при каждом посещении в рамках исследования по шкале 0-3 масштаба (кроме эрозии/язвы, которые оценивали по шкале 0-2). Собирали данные, относящиеся к периодам отдыха. Основные показатели жизнедеятельности и лабораторные данные определяли перед исследованием или при начальном посещении и в конце исследования.

Нежелательные явления (АЕ) кодировали с использованием Медицинского словаря для регулирующих органов (Medical Dictionary for Regulatory Activities - MedDRA) Связанные с лечением АЕ подытоживали для каждой группы лечения по общему показателю возникновения, по меньшей мере, одного явления, возникновения по классу органов, по классу органов и предпочтительному термину. Связанные с лечением АЕ также подытоживали по степени тяжести и связи с исследуемым продуктом. Показатели возникновения АЕ подытоживали по полу, возрастной подгруппе, подгруппе исходного количества очагов и месту расположения области лечения (лицо или лысеющая часть головы). Серьезные АЕ и прекращение участия из-за АЕ перечислены для каждого участника.

Интенсивность каждого типа местной кожной реакции (LSR) (эритема, отек, выделение жидкости/экссудат, расслоение/отслаивание/сухость, образование струпьев/корки и эрозия/язвы) и наиболее интенсивные реакции (после исходного уровня) для каждого типа подытожены по частоте и средним показателям по группам лечения и посещению в рамках исследования. Суммарную оценку LSR вычисляли при каждом посещении в рамках исследования и рассчитывали 3 области под кривой (AUC, в днях):

от исходного уровня до начала цикла лечения 2, от начала цикла лечения 2 до окончания исследования (EOS) и от исходного уровня до EOS. Эти значения сравнивали попарно между группами лечения, используя наименьшие значимые различия Фишера в 1-направленном дисперсионном анализе (группа лечения).

Число и процент по группам лечения пациентов, которым требовался период отдыха (1 или несколько, по циклу лечения и в целом), анализировали с помощью статистики СМН. Аналогичный анализ подытоживал количество и процент участников по группам лечения: (1) которым требовался период отдыха в обоих циклах лечения, (2) которым требовался период отдыха только в цикле 1, и (3) которым требовался период отдыха только в цикле 2. Количество дней лечения, пропущенных из-за периодов отдыха, и количество дней лечения перед началом первого периода отдыха анализировали с помощью непараметрических методов СМН для каждого цикла лечения и в целом.

Клинические лабораторные значения перечислены, а значения частот в отклонениях, соответствующих тревожному состоянию, табулированы.

Предварительные результаты каждого из клинических исследований фазы 3 подытожены в приведенных ниже разделах, причем результаты попарно представлены для идентичных исследований (GW01-0702/GW01-0704 и GW01-0703/GW01-0705). В общей сложности 969 пациентов участвовали в четырех исследованиях фазы 3. Исследования фазы 3 проводили в пятьдесят одном центре в США. Количество участников, включенных в наборы данных ИТТ, приведены в табл. 67.

Таблица 67

Количество участников, включенных в наборы данных ИТТ

Исследование	3,75% IMiQ	2,5% IMiQ	Плацебо	В целом
GW01-0702	81	81	80	242
GW01-0704	79	79	79	237
<i>Объединенные исследования курса лечения с 2-недельным циклом</i>	160	160	159	479
Исследование	3,75% IMiQ	2,5% IMiQ	Плацебо	В целом
GW01-0703	80	82	78	240
GW01-0705	82	82	86	250
<i>Объединенные исследования курса лечения с 3-недельным циклом</i>	162	164	164	490

Исследования курса лечения с двухнедельными циклами.

Предварительные данные исследований курса лечения с двухнедельными циклами (GW01-0702 и GW01-0704) представлены ниже.

Распределение участников исследований GW01-0702 и GW01-0704 табулировано в табл. 68.

Таблица 68

Распределение участников; исследования курса лечения с двухнедельными циклами	GW01-0702			GW01-0704		
	2,5% IMIQ	3,75% IMIQ	Плацебо	2,5% IMIQ	3,75% IMIQ	Плацебо
Общее количество участников, n (%)						
Рандомизированы	81	81	80	79	79	79
Завершили участие в исследовании ^a	78 (96,3)	74 (91,4)	75 (93,8)	76 (96,2)	75 (94,9)	75 (94,9)
Прекратили участие в исследовании	3 (3,7)	7 (8,6)	5 (6,3)	3 (3,8)	4 (5,1)	4 (5,1)
Причины прекращения участия в исследовании, n (% ^b)						
По причинам, связанным с безопасностью (АЕ)						
Требование исследователя	0	0	0	0	0	0
Требование участника (не АЕ)	1 (1,2)	3 (3,7)	2 (2,5)	1 (1,3)	1 (1,3)	2 (2,5)
Несоблюдение режима	0	0	0	0	1 (1,3)	0
Параллельное прохождение другого лечения	0	1 (1,2)	0	0	0	1 (1,3)
Не участвовали в программе последующего наблюдения	1 (1,2)	2 (2,5)	1 (1,3)	1 (1,3)	0	0 (0,0)
Другое (не АЕ)	0	0	0	1 (1,3)	1 (1,3)	0

АЕ = неблагоприятное явление; IMIQ = имиквимод
 а: Включает участников, которые завершили оба периода лечения и период последующего наблюдения после лечения.
 б: Процент рандомизированных участников.

Демографические данные участников приведены в табл. 69, а исходное число очагов АК для каждого исследования указано в табл. 70.

Таблица 69

Демографические данные - исследования курса лечения с двухнедельными циклами; группа ITT

	GW01-0702			GW01-0704		
	2,5% IMIQ (N=81)	3,75% IMIQ (N=81)	Плацебо (N=80)	2,5% IMIQ (N=79)	3,75% IMIQ (N=79)	Плацебо (N=79)
Возраст, лет						
Среднее	± 63,7	± 63,8	± 63,6	± 65,0	± 65,3	± 65,0 ± 9,5
стандартное отклонение	10,7	11,1	8,3	10,3	10,0	
Срединное значение	63,3	63,9	63,4	64,4	65,3	63,7
Минимум, максимум	43,8, 88,7	36,5, 89,8	42,7, 83,1	39,6, 90,0	36,3, 86,4	46,4, 89,1
Пол, n (%)						
Мужской	59 (72,8)	69 (85,2)	70 (87,5)	68 (86,1)	63 (79,7)	60 (75,9)
Женский	22 (27,2)	12 (14,8)	10 (12,5)	11 (13,9)	16 (20,3)	19 (24,1)
Раса, n (%)						
Белая	81 (100)	81 (100)	80 (100)	79 (100)	79 (100)	78 (98,7)
Другая (не белая)	0	0	0	0	0	1 (1,3)
Этническое происхождение, n (%)						
Латиноамериканское	4 (4,9)	5 (6,2)	5 (6,3)	0	1 (1,3)	0
Нелатиноамериканское	77 (95,1)	76 (93,8)	75 (93,8)	79 (100)	78 (98,7)	79 (100)
Тип кожи по Фицпатрику, n (%)						
I	9 (11,1)	5 (6,2)	6 (7,5)	20 (25,3)	17 (21,5)	13 (16,5)
II	35 (43,2)	43 (53,1)	25 (31,3)	27 (34,2)	31 (39,2)	33 (41,8)
III	23 (28,4)	17 (21,0)	37 (46,3)	20 (25,3)	26 (32,9)	26 (32,9)
IV	11 (13,6)	15 (18,5)	11 (13,8)	11 (13,9)	5 (6,3)	5 (6,3)
V	3 (3,7)	1 (1,2)	1 (1,3)	1 (1,3)	0	2 (2,5)
Расположение области лечения, n (%)						
Лицо	61 (75,3)	66 (81,5)	60 (75,0)	56 (70,9)	55 (69,9)	59 (74,7)
Лысеющая часть головы	20 (24,7)	15 (18,5)	20 (25,0)	23 (29,1)	24 (30,4)	20 (25,3)

SD = стандартное отклонение; IMIQ = имиквимод
 Тип кожи по Фицпатрику: I = легко обгорает, никогда не загорает, II = легко обгорает, загорает минимально с трудом, III = умеренно обгорает, загорает умеренно и равномерно, IV = минимально обгорает, загорает умеренно и равномерно; V = редко обгорает, хорошо загорает; VI = никогда не обгорает, хорошо загорает.

Таблица 70

Исходное количество очагов актинического кератоза - исследования курса лечения с двухнедельными циклами; группа ITT

	GW01-0702			GW01-0704		
	2,5% IMIQ (N=81)	3,75% IMIQ (N=81)	Плацебо (N=80)	2,5% IMIQ (N=79)	3,75% IMIQ (N=79)	Плацебо (N=79)
Значения исходного уровня						
Среднее (SD)	11,11 (4,42)	10,89 (4,90)	11,74 (4,77)	10,77 (4,44)	11,16 (4,81)	10,82 (4,64)
Срединное значение	10	9	10	10	11	10
Минимум, максимум	5, 20	5, 20	5, 20	5, 20	5, 29	5, 20
Значение P по сравнению с плацебо ^a	0,376	0,256	н/п	0,864	0,542	н/п
Значение P по сравнению с кремом 3,75% имиквимода ^a	0,818	н/п	н/п	0,688	н/п	н/п

SD = стандартное отклонение
^a Значения P получены из теста Кочрена-Мантела-Хензеля, стратифицированного по центрам анализа, рассматривая по 2 группы лечения одновременно.

Участники исследований GW01-0702 и GW01-0704 осуществляли прием исследуемого препарата; более 91% участников соблюдали режим дозирования. Соблюдение определяется как применение более чем 75% предписанных доз; дни "отдыха" рассматриваются как дни применения.

Первичные и вторичные результаты эффективности для исследований GW01-0702 и GW01-0704 представлены в табл. 71, 72 и 73. Первичная переменная эффективности - это показатель полного излечения на этапе EOS (неделя 14). Вторичные переменные эффективности - это показатель частичного излечения (по меньшей мере 75% снижение количества очагов АК по сравнению с исходным уровнем) на

этапе EOS и процент изменения количества очагов АК при сравнении исходного уровня и уровня EOS. Обе группы лечения активным веществом демонстрируют более высокую эффективность, чем плацебо, которая является статистически значимой для всех первичных и вторичных конечных точек.

Таблица 71

ITT (LOCF) - показатели полного излечения на этапе EOS для отдельных исследований с двухнедельными циклами лечения

Исследование	3,75% IMIQ	2,5% IMIQ	Плацебо
GW01-0702	25,9% (21/81)	23,5% (19/81)	2,5% (2/80)
GW01-0704	45,6% (36/79)	38,0% (30/79)	10,1% (8/79)
Объединенные	35,6% (57/160)	30,6% (49/160)	6,3% (10/159)

Таблица 72

ITT (LOCF) - показатели частичного излечения на этапе EOS для отдельных исследований с двухнедельными циклами лечения

Исследование	3,75% IMIQ	2,5% IMIQ	Плацебо
GW01-0702	45,7% (37/81)	42,0% (34/81)	18,8% (15/80)
GW01-0704	73,4% (58/79)	54,4% (43/79)	26,6% (21/79)
Объединенные	59,4% (95/160)	48,1% (77/160)	22,6% (36/159)

Таблица 73

ITT (LOCF) - срединное значение процента изменения количества очагов АК на этапе EOS по сравнению с исходным уровнем для отдельных исследований с двухнедельными циклами лечения

Исследование	3,75% IMIQ	2,5% IMIQ	Плацебо
GW01-0702	-72,7%	-60,0%	-21,1%
GW01-0704	-90,9%	-76,5%	-30,0%
Объединенные	-81,8%	-71,8%	-25,0%

Показатели возникновения по выбранным параметрам безопасности для объединенных исследований с двухнедельными циклами лечения приведены в табл. 74.

Таблица 74

Итоговые показатели возникновения по выбранным параметрам безопасности (объединенные исследования с двухнедельными циклами лечения)

	3,75% IMIQ (N=160)	2,5% IMIQ (N=160)	Плацебо (N=159)
Досрочно прекратили участие в исследовании по причинам безопасности, n (%)	2 (1,3%)	1 (0,6%)	3 (1,9%)
Связанные с лечением АЕ, n (%)	31 (19,4%)	19 (11,9%)	4 (2,5%)
Периоды отдыха, n (%)	17 (10,6%)	11 (6,9%)	0 (0%)

Наиболее распространенные неблагоприятные явления, связанные с лечением, указаны в табл. 75 ниже.

Таблица 75

Частота возникновения наиболее распространенных*, связанных с лечением неблагоприятных явлений (объединенные исследования с двухнедельными циклами лечения)

Термин MedDRA	3,75% IMIQ (N=160)	2,5% IMIQ (N=160)	Плацебо (N=159)
Зуд в месте применения	7 (4,4%)	6 (3,8%)	1 (0,6%)
Боль в месте применения	5 (3,1%)	2 (1,3%)	0%
Раздражение в месте применения	5 (3,1%)	4 (2,5%)	0%
Усталость	4 (2,5%)	0%	0%
Головная боль	4 (2,5%)	1 (0,6%)	2 (1,3%)
Головокружение	3 (1,9%)	0%	0%
Лимфаденопатия	3 (1,9%)	3 (1,9%)	0%
Тошнота	3 (1,9%)	1 (0,6%)	0%
Высокая температура	2 (1,3%)	0%	0%
Отек в месте применения	2 (1,3%)	0%	0%
Артралгия	2 (1,3%)	0%	0%
* > 1% в группе лечения 3,75% имиквимодом			

В каждом из исследований курсов лечения с двухнедельными циклами LSR, как представляется, зависят от дозы. Комбинированный AUC оценок LSR_{sum} составляет 272, 242 и 140 для группы 3,75% имиквимода, 2,5% имиквимода и плацебо, соответственно. Эритема является наиболее интенсивной LSR во время циклов лечения, а в среднем все LSR возвращаются к исходному уровню при первом наблюдении после курса лечения (в течение двух или четырех недель после циклов 1 и 2, соответственно). Комбинированная частота возникновения тяжелой эритемы составляет 26,3%, 14,4% и 0% для группы 3,75% имиквимода, 2,5% имиквимода и плацебо, соответственно.

У 12 участников наблюдались 15 серьезных нежелательных явлений в исследованиях курса лечения с двухнедельными циклами. Побочные эффекты одного пациента считали связанными с лечением (диарея с последующей тошнотой/усталостью, о которых сообщали в группе лечения 3,75%).

В исследованиях двухнедельных циклов лечения оба крема - 2,5% и 3,75% имиквимода - продемонстрировали значительную эффективность лечения АК, которая последовательно оказывалась значительно более высокой, чем у крема-плацебо, с тенденцией к большей эффективности в группе 3,75%. Оба продукта хорошо переносятся, как свидетельствуют показатели неблагоприятных явлений, способности участников продолжать свое участие в исследовании, частоты периодов отдыха и соблюдения режима лечения. Оба продукта с активным веществом приводили к усилению местных кожных реакций в сравнении с плацебо. В случае применения обоих кремов с активным веществом LSR быстро уменьшались после завершения каждого цикла лечения, и эти LSR связаны с относительно небольшим количеством реакций в месте применения, о которых было сообщено.

Исследования курса лечения с трехнедельными циклами.

Предварительные данные исследований курса лечения с трехнедельными циклами (GW01-0703 и GW01-0705) представлены ниже.

Распределение участников исследований GW01-0703 и GW01-0705 приведено в табл. 76.

Таблица 76

Распределение участников; исследования курса лечения с трехнедельными циклами

	GW01-0703			GW01-0705		
	2,5% IMIQ	3,75% IMIQ	Плацебо	2,5% IMIQ	3,75% IMIQ	Плацебо
Общее количество участников, n (%)						
Рандомизированы	82	80	78	82	82	86
Завершили участие в исследовании ^a	77 (93,9)	76 (95,0)	73 (93,6)	80 (97,6)	76 (92,7)	81 (94,2)
Прекратили участие в исследовании	5 (6,1)	4 (5,0)	5 (6,4)	2 (2,4)	6 (7,3)	5 (5,8)
Причины прекращения участия в исследовании, n (% ^b)						
По причинам, связанным с безопасностью (АЕ)						
Требование исследователя	0	0	0	0	0	0
Требование участника (не АЕ)	3 (3,7)	2 (2,5)	4 (5,1)	0	2 (2,4)	0
Несоблюдение режима	1 (1,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0	0	0
Параллельное прохождение другого лечения	0	0	0	0	0	0
Не участвовали в программе последующего наблюдения	0	0	0	0 (0,0)	1 (1,2)	1 (1,2)
Другое (не АЕ)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,3)	1 (1,2)	1 (1,2)	3 (3,5)

АЕ = неблагоприятное явление; IMIQ = имиквимод

a: Включает участников, которые завершили оба периода лечения и период последующего наблюдения после лечения.

b: Процент рандомизированных участников.

Демографические данные участников приведены в табл. 77, а исходное число очагов АК для каждого исследования указано в табл. 78.

Таблица 77

Демографические данные - исследования курса лечения с трехнедельными циклами; группа ITT

	GW01-0703			GW01-0705		
	2,5% IMIQ (N=82)	3,75% IMIQ (N=80)	Плацебо (N=78)	2,5% IMIQ (N=82)	3,75% IMIQ (N=82)	Плацебо (N=86)
Возраст, лет						
Среднее ± стандартное отклонение	65,7 ± 10,4	64,5 ± 10,8	63,0 ± 10,1	66,4 ± 10,0	64,1 ± 9,7	64,4 ± 11,5
Срединное значение	66,7	64,0	63,6	65,9	63,7	65,8
Минимум, максимум	33,3, 84,2	40,3, 85,5	39,8, 83,8	45,4, 87,3	41,6, 90,9	37,9, 87,0
Пол, n (%)						
Мужской	62 (75,6)	63 (78,8)	63 (80,8)	66 (80,5)	60 (73,2)	72 (83,7)
Женский	20 (24,4)	17 (21,3)	15 (19,2)	16 (19,5)	22 (26,8)	14 (16,3)
Раса, n (%)						
Белая	82 (100)	78 (97,5)	77 (98,7)	82 (100,0)	82 (100,0)	86 (100,0)
Другая (не белая)	0	2 (2,5)	1 (1,3)	0	0	0
Этническое происхождение, n (%)						
Латиноамериканское	2 (2,4)	1 (1,3)	0 (0,0)	6 (7,3)	6 (7,3)	6 (7,0)
Нелатиноамериканское	80 (97,6)	79 (98,8)	78 (100)	76 (92,7)	76 (92,7)	80 (93,0)
Тип кожи по Фицпатрику, n (%)						
I	8 (9,8)	11 (13,8)	11 (14,1)	12 (14,6)	11 (13,4)	12 (14,0)
II	35 (42,7)	31 (38,8)	28 (35,9)	28 (34,1)	47 (57,3)	39 (45,3)
III	28 (34,1)	24 (30,0)	26 (33,3)	33 (40,2)	21 (25,6)	23 (26,7)
IV	9 (11,0)	13 (16,3)	10 (12,8)	8 (9,8)	3 (3,7)	9 (10,5)
V	2 (2,4)	1 (1,3)	3 (3,8)	1 (1,2)	0	3 (3,5)
Расположение области лечения, n (%)						
Лицо	63 (76,8)	54 (67,5)	60 (76,9)	52 (63,4)	61 (74,4)	62 (72,1)
Лысеющая часть кожи головы	19 (23,2)	26 (32,5)	18 (23,1)	30 (36,6)	21 (25,6)	24 (27,9)

SD = стандартное отклонение; IMIQ = имиквимод

Тип кожи по Фицпатрику: I = легко обгорает, никогда не загорает, II = легко обгорает, загорает минимально с трудом, III = умеренно обгорает, загорает умеренно и равномерно, IV = минимально обгорает, загорает умеренно и равномерно; V = редко обгорает, хорошо загорает; VI = никогда не обгорает, хорошо загорает.

Таблица 78

Исходное количество очагов актинического кератоза - исследования курса лечения с трехнедельными циклами; группа ITT

Значения исходного уровня	GW01-0703			GW01-0705		
	2,5% IMIQ (N=82)	3,75% IMIQ (N=80)	Плацебо (N=78)	2,5% IMIQ (N=82)	3,75% IMIQ (N=82)	Плацебо (N=86)
Среднее (SD)	10,74 (4,45)	11,99 (5,47)	11,24 (4,70)	10,43 (4,05)	10,26 (4,12)	9,49 (3,67)
Срединное значение	10	11	10	9	9	8
Минимум, максимум	5, 20	5, 23	5, 20	5, 20	5, 20	5, 20
Значение P по сравнению с плацебо ^a	0,408	0,359	н/п	0,094	0,197	н/п
Значение P по сравнению с кремом 3,75% имиквиода ^a	0,113	н/п	н/п	0,776	н/п	н/п

SD = стандартное отклонение

^a Значения P получены из теста Кочрена-Мантела-Хензеля, стратифицированного по центрам анализа, рассматривая по 2 группы лечения одновременно.

Участники исследований GW01-0703 и GW01-0705 осуществляли прием исследуемого препарата; более 92% участников соблюдали режим дозирования. Соблюдение определяется как применение более чем 75% предписанных доз; дни "отдыха" рассматриваются как дни применения.

Первичные и вторичные результаты эффективности для исследований GW01-0703 и GW01-0705 представлены в табл. 79, 80 и 81. Первичная переменная эффективности - это показатель полного излечения на этапе EOS (неделя 17). Вторичные переменные эффективности - это показатель частичного излечения (по меньшей мере 75% снижение количества очагов АК по сравнению с исходным уровнем) на этапе EOS и процент изменения количества очагов АК при сравнении исходного уровня и уровня EOS. Обе группы лечения активным веществом демонстрируют более высокую эффективность, чем плацебо, которая является статистически значимой для всех первичных и вторичных конечных точек.

Таблица 79

ITT (LOCF) - показатели полного излечения на этапе EOS для отдельных исследований с трехнедельными циклами лечения

Исследование	3,75% IMIQ	2,5% IMIQ	Плацебо
GW01-0703	32,5% (26/80)	23,2% (19/82)	5,1% (4/78)
GW01-0705	35,4% (29/82)	26,8% (22/82)	5,8% (5/86)
Объединенные	34,0% (55/162)	25% (41/164)	5,5% (9/164)

Таблица 80

ITT (LOCF) - показатели частичного излечения на этапе EOS для отдельных исследований с трехнедельными циклами лечения

Исследование	3,75% IMIQ	2,5% IMIQ	Плацебо
GW01-0703	56,3% (45/80)	46,3% (38/82)	11,5% (9/78)
GW01-0705	51,2% (42/82)	39,0% (32/82)	14,0% (12/86)
Объединенные	53,7% (87/162)	42,7% (70/164)	12,8% (21/164)

Таблица 81

ITT (LOCF) - среднее значение процента изменения количества очагов АК на этапе EOS по сравнению с исходным уровнем для отдельных исследований с трехнедельными циклами лечения

Исследование	3,75% IMIQ	2,5% IMIQ	Плацебо
GW01-0703	-82,3%	-66,7%	-23,6%
GW01-0705	-78,9%	-66,7%	-22,5%
Объединенные	-80,0%	-66,7%	-23,6%

Показатели возникновения по выбранным параметрам безопасности для объединенных исследований с трехнедельными циклами лечения приведены в табл. 82.

Таблица 82

Итоговые показатели возникновения по выбранным параметрам безопасности (объединенные исследования с трехнедельными циклами лечения)

	3,75% IMIQ (N=162)	2,5% IMIQ (N=164)	Плацебо (N=164)
Досрочно прекратили участие в исследовании по причинам безопасности, n (%)	4 (2,5%)	2 (1,2%)	1 (0,6%)
Связанные с лечением АЕ, n (%)	60 (37,0%)	44 (26,8%)	4 (2,4%)
Периоды отдыха, n (%)	44 (27,2%)	28 (17,1%)	0 (0%)

Наиболее распространенные неблагоприятные явления, связанные с лечением, указаны в табл. 83.

Таблица 83

Частота возникновения наиболее распространенных*, связанных с лечением неблагоприятных явлений (объединенные исследования с трехнедельными циклами лечения)

Термин MedDRA	3,75% IMIQ (N=162)	2,5% IMIQ (N=164)	Плацебо (N=164)
Боль в месте применения	15 (9,3%)	11 (6,7%)	0%
Зуд в месте применения	14 (8,6%)	12 (7,3%)	1 (0,6%)
Похожее на грипп заболевание	12 (7,4%)	6 (3,7%)	0%
Раздражение в месте применения	9 (5,6%)	6 (3,7%)	1 (0,6%)
Усталость	7 (4,3%)	5 (3,0%)	0%
Кровотечение в месте применения	5 (3,1%)	2 (1,2%)	0%
Лимфаденопатия	5 (3,1%)	4 (2,4%)	0%
Высокая температура	5 (3,1%)	0%	0%
Головная боль	4 (2,5%)	4 (2,4%)	0%
Хейлит	3 (1,9%)	1 (0,6%)	1 (0,6%)
Миалгия	3 (1,9%)	0%	0%
Дискомфорт в месте применения	2 (1,2%)	0%	0%
Эритема в месте применения	2 (1,2%)	0%	0%
Озноб	2 (1,2%)	1 (0,6%)	0%
Дисфония	2 (1,2%)	0%	0%
Инфекция простого герпеса	2 (1,2%)	2 (1,2%)	0%
Опоясывающий герпес	2 (1,2%)	0%	0%
Летаргия	2 (1,2%)	0%	0%
Тошнота	2 (1,2%)	1 (0,6%)	0%
* > 1% в группе лечения 3,75% имиквимодом			

В каждом из исследований курсов лечения с трехнедельными циклами LSR, как представляется, зависят от дозы. Комбинированный AUC оценок LSR_{sum} составляет 413, 372 и 189 для группы 3,75% имиквимода, 2,5% имиквимода и PMB 369573.1 плацебо, соответственно. Эритема является наиболее интенсивной LSR во время циклов лечения, а в среднем все LSR возвращаются к исходному уровню при первом наблюдении после курса лечения. Комбинированная частота возникновения тяжелой эритемы составляет 44,7%, 28,2% и 0% для группы 3,75% имиквимода, 2,5% имиквимода и плацебо, соответственно.

13 участников сообщили о 18 серьезных нежелательных явлениях в исследованиях курса лечения с трехнедельными циклами. Один из этих побочных эффектов считали связанным с лечением (в группе лечения 3,75% было сообщено о панцитопении; следует обратить внимание на то, что у этого пациента панцитопения была в анамнезе).

В исследованиях трехнедельных циклов лечения оба крема - 2,5% и 3,75% имиквимода - продемонстрировали значительную эффективность лечения АК, которая последовательно оказывалась значительно более высокой, чем у крема-плацебо, с тенденцией к большей эффективности при использовании крема с более высокой концентрацией. Показатели прекращения участия по какой-либо причине, а также по соображениям безопасности являются низкими во всех группах лечения, поэтому кремы имиквимода могут рассматриваться как "хорошо переносимые". Тем не менее, большее количество участников, которых лечили кремами 2,5% или 3,75% крема имиквимода, нуждались в периодах отдыха в течение предполагаемых двух 3-недельных циклов лечения. Периоды отдыха и другие меры переносимости лечения (связанные с лечением нежелательные явления, реакции в месте применения, LSR) демонстрируют зависящий от дозы эффект, причем самые высокие показатели возникновения обнаруживаются в группе лечения 3,75% с 3-недельным циклом лечения.

Выбор оптимальной дозы/режима для подачи заявки на одобрение препарата для продажи требует сравнения преимуществ и рисков для каждой дозы/каждого режима, которые изучаются. Исследования GW01-0702 и GW01-0704 являются дублирующими исследованиями двух 2-недельных курсов лечения (также называются "исследования с двухнедельными циклами лечения"); исследования GW01-0703 и GW01-0705 являются дублирующими исследованиями двух 3-недельных курсов лечения (также называются "исследования с трехнедельными циклами лечения"). Данные четырех исследований фазы 3 объединены в виде идентичных пар (GW01-0702/GW01-0704 и GW01-0703/GW01-0705).

Идентичные пары исследований, каждая из которых включает 3 группы лечения, рассматриваются в анализе выбора дозы/режима:

курс лечения с двухнедельными циклами (исследования GW01-0702 и GW01-0704);

3,75% имиквимод 2,5% имиквимод плацебо;
курс лечения с трехнедельными циклами (исследования GW010703 и GW01-0705);
3,75% имиквимод 2,5% имиквимод плацебо.

Для изучения влияния концентрации препарата на эффективность четыре группы лечения имиквимодом (2,5% и 3,75%, 2-недельный и 3-недельный режимы) могут быть объединены по концентрации, независимо от режима лечения. Данные для 2,5% имиквимода (группы с 2- и 3-недельными циклами лечения) в сравнении с 3,75% имиквимода (группы с 2- и 3-недельными циклами лечения) оценивали в плане влияния концентрации на эффективность (см. табл. 84 ниже). Предварительная оценка говорит в пользу 3,75% концентрации для всех трех конечных точек эффективности: полное излечение, частичное излечение и процент уменьшения количества очагов АК по сравнению с исходным уровнем. Предварительная оценка показывает, что два режима (2-недельные и 3-недельные циклы лечения) являются сравнимыми с точки зрения конечных точек эффективности. Кроме того, все четыре используемых режима дозирования демонстрируют статистически и клинически значимую эффективность в плане уменьшения количества очагов АК в целевой группе.

Таблица 84

Анализ первичных и вторичных конечных точек эффективности (объединенные исследования)

Параметр	Курс лечения с 2-недельными циклами			Курс лечения с 3-недельными циклами		
	3,75%	2,5%	Плацебо	3,75%	2,5%	Плацебо
Полное излечение на этапе EOS						
n/N, (%)	57/160 (35,6)	49/160 (30,6)	10/159 (6,3)	55/162 (34,0)	41/164 (25,0)	9/164 (5,5)
95% доверительный интервал	28,2, 43,6	23,6, 38,4	3,1, 11,3	26,7, 41,8	18,6, 32,3	2,5, 10,2
Частичное излечение на этапе EOS						
n/N, (%)	95/160 (59,4)	77/160 (48,1)	36/159 (22,6)	87/162 (53,7)	70/164 (42,7)	21/164 (12,8)
95% доверительный интервал	51,3, 67,1	40,2, 56,2	16,4, 29,9	45,7, 61,6	35,0, 50,6	8,1, 18,9
Процент уменьшения количества очагов АК на этапе EOS по сравнению с исходным уровнем						
N	160	160	159	162	164	164
Срединное значение	-81,8	-71,8	-25,0	-80,0	-66,7	-23,6
Среднее (SD)	-68,7 (43,4)	-59,2 (41,6)	-27,6 (52,1)	-64,3 (43,0)	-57,0 (45,4)	-24,5 (47,0)
95% доверительный интервал	-75,4, -61,9	-65,7, -52,7	-35,7, -19,4	-71,0, 57,7	-64,0, 50,0	-31,7, 17,2

Как указано в настоящем описании, результаты эффективности двух 2-цикловых режимов лечения, т.е. 2×2×2 недели и 3×3×3 недели, позволяют предположить, что дополнительные дозы, представленные в курсе лечения с 3-недельными циклами, не обеспечивают какую-либо дополнительную эффективность по сравнению с курсом лечения с 2-недельными циклами. Этот вывод согласуется с ранговыми показателями 3,75% продукта для всех конечных точек эффективности во всех четырех отдельных исследованиях фазы 3. Таким образом, с точки зрения эффективности крем 3,75% имиквимода при ежедневном нанесении в течение двух 2-недельных циклов лечения может считаться предпочтительным сочетанием дозы и режима для лечения актинического кератоза.

Также учитывали безопасность для всех четырех режимов дозирования. Поскольку более длительный 3-недельный курс лечения (с большим воздействием лекарства) не демонстрирует дополнительной эффективности, считается, что выбор 3-недельного режима должен быть основан на улучшенном профиле безопасности.

Как и в случае эффективности, данные безопасности рассматривали при объединении идентичных исследований (GW01-0702/GW01-0704 и GW01-0703/GW01-0705).

Основные результаты безопасности приведены выше. Они включают:

- частота прекращения участия в исследовании;
- частота прекращения участия в исследовании по причинам безопасности (АЕ);
- частота периодов отдыха;
- частота возникновения связанных с лечением АЕ;
- AUC оценок LSRsum.

За исключением LSR (которые оцениваются исследователем), эти меры отражают симптомы, которые испытывает участник, или действия, которые предпринимает исследователь для обеспечения безопасности участника (например, прекращение участия, периоды отдыха, побочные эффекты, включая LSR, требующие медицинского вмешательства).

Как видно из табл. 85, показатели прекращения участия в четырех исследованиях фазы 3 по всем причинам (включая безопасность) являются низкими во всех группах лечения, что подтверждает общую хорошую переносимость всех режимов дозирования. Проверка показателей периодов отдыха и связанных с лечением АЕ показывает, что режимы лечение с 3-недельными циклами относительно менее хорошо переносятся, чем оба курса лечения с 2-недельными циклами.

Таблица 85
Выбранные параметры безопасности (объединенные исследования)

	Объединенные исследования курсов лечения с 2-недельными циклами			Объединенные исследования курсов лечения с 3-недельными циклами		
	3,75% IMiQ (N=160)	2,5% IMiQ (N=160)	Плацебо (N=159)	3,75% IMiQ (N=162)	2,5% IMiQ (N=164)	Плацебо (N=164)
Досрочное прекращение участия в исследовании (по любой причине)	11 (6,9%)	6 (3,8%)	9 (5,7%)	10 (6,2%)	7 (4,3%)	10 (6,1%)
Досрочно прекратили участие в исследовании по причинам безопасности, n (%)	2 (1,3%)	1 (0,6%)	3 (1,9%)	4 (2,5%)	2 (1,2%)	1 (0,6%)
Связанные с лечением АЕ, n (%)	31 (19,4%)	19 (11,9%)	4 (2,5%)	60 (37,0%)	44 (26,8%)	4 (2,4%)
Периоды отдыха, n (%)	17 (10,6%)	11 (6,9%)	0 (0%)	44 (27,2%)	28 (17,1%)	0 (0%)

Для курса лечения с 2-недельными циклами кремы 2,5% и 3,75% имиквимода демонстрируют сходные уровни переносимости. Хотя, в целом, частота возникновения связанных с лечением нежелательных явлений в курсах лечения с 2-недельными циклами демонстрирует дозозависимую тенденцию (см. выше 85), наиболее распространенными, связанными с лечением АЕ являются реакции в месте применения (см. табл. 75 и 83). Изучение отдельных, связанных с лечением АЕ демонстрирует низкие показатели для всех отдельных терминов, независимо от группы дозирования. Сообщали о АЕ, которые могут отражать системные фармакологические эффекты активации цитокинов имиквимодом (например, усталость); однако системные АЕ наблюдаются с малой частотой.

В дополнение к приведенным выше данным о неблагоприятных явлениях исследователи оценивали физические признаки ожидаемых местных кожных реакций (LSR), используя шесть шкал оценки при каждом посещении клиники в рамках исследования. Оценки суммировали, а затем интегрировали по длительности исследования как AUC оценок LSR_{sum}. AUC оценок LSR_{sum} для всех четырех групп лечения представлены в табл. 86.

Таблица 86
Итоговые данные AUC оценок LSR_{sum} (объединенные по исследованиям)

	3,75% IMiQ	2,5% IMiQ	Плацебо
Объединенные исследования курсов лечения с 2-недельными циклами	272	242	140
Объединенные исследования курсов лечения с 3-недельными циклами	413	372	189

Различия в AUC оценок LSR_{sum} для разных режимов лечения являются заметными. Обратите внимание на то, что оценки для курсов лечения с 3-недельными циклами (в т.ч. плацебо) отражают более длительное дозирование и исследование, обусловленное схемой этих исследований. Тем не менее, данные указывают на явное увеличение AUC оценок LSR_{sum} для обеих доз в группах лечения с 3-недельными циклами. Оценки для обеих групп лечения с 2-недельными курсами ниже, чем для курсов лечения с 3-недельными циклами, при относительно небольшом увеличении AUC 3,75% оценок LSR_{sum} по сравнению с группой лечения 2,5% имиквимода в исследовании курсов лечения с 2-недельными циклами.

Что касается параметров безопасности, похоже, что короткий курс лечения с 2-недельными циклами относительно лучше переносится, чем курс лечения с 3-недельными циклами. В курсах лечения с 2-недельными циклами обе дозы хорошо переносились, хотя показатели и оценки безопасности немного говорят в пользу концентрации 2,5%.

Как уже обсуждалось, курсы лечения с 3-недельными циклами, независимо от концентрации про-

дукта, демонстрируют менее благоприятный профиль безопасности по сравнению с курсами лечения с 2-недельными циклами, который не компенсируется преимуществами в плане эффективности. В курсах лечения с 2-недельными циклами композиция 2,5% имиквимода, похоже, имеет немного лучший профиль безопасности, чем 3,75% продукт, хотя оба продукта хорошо переносятся. Тем не менее, 3,75% продукт последовательно демонстрирует увеличение эффективности по сравнению с 2,5% продуктом.

При первичном анализе эффективности ИТТ недостающие наблюдения (из-за досрочного прекращения участия) восполнялись с использованием данных последнего наблюдения, переносимых вперед (LOCF). Исходные данные переносятся вперед, если для этого пациента отсутствуют данные после начального этапа (исходного уровня). Чувствительность первичного результата к методам восполнения данных (вменения) исследовали в каждом отдельном отчете о клинических исследованиях. Результаты оказались устойчивыми к изменениям в методологии вменения. Результаты анализа PP также оказались полностью согласующимися с результатами анализа ИТТ.

В случаях, когда исследователь сообщал о "неопределенном" количестве очагов АК, пациента считали не излечившимся (и не частично излечившимся), а вместо отсутствующего значения использовали численное значение количества очагов.

Демографические и базовые характеристики совокупностей исследования эффективности по группам лечения во всех 4 исследованиях фазы 3, попарно объединенных по принципу идентичной схемы исследования (т.е. GW01-0702 и GW01-0704 объединены в одну пару, а GW01-0703 и GW01-0705 объединены во вторую пару). Количества и проценты по группе лечения и в целом представлены для рандомизированных участников, участников, включенных в группу ИТТ, участников, которые прошли всю программу исследования, участников, которые прекратили участие в исследовании в целом и по причинам такого прекращения.

Возраст, рост, вес и исходное количество очагов у пациентов подытоживали в виде среднего, стандартного отклонения, срединного значения и диапазона по группам лечения. Пол, расу, этническую принадлежность, тип кожи по Фицпатрику, место расположения области лечения (лицо или лысеющая часть кожи головы) и предыдущее лечение АК характеризовали распределением частот по группам лечения.

Описательная статистика (среднее, стандартное отклонение, срединное значение и диапазон) используется для обобщения данных использования продукта и его воздействия для группы ИТТ по группам лечения. Меры воздействия исследуемого препарата для каждого цикла лечения и в целом включают общую продолжительность лечения (дата последней дозы минус дата первой дозы плюс 1, за исключением периода без лечения), общее количество применений, общее количество использованных упаковок, общее количество нанесенного активного вещества и среднее число упаковок, используемых при каждом применении. В отчет включали число и процент участников по группам лечения, которые выполнили менее 75% необходимых применений (меньше 21 применений и/или дней отдыха в курсе лечения с 2-недельными циклами и меньше 32 применений и/или дней отдыха в курсе лечения с 3-недельными циклами).

Первичной переменной эффективности, перспективно определенной для всех исследований, является состояние участника в отношении полного устранения очагов АК на этапе окончания исследования. Это определено как отсутствие клинически видимых или пальпируемых очагов АК в области лечения.

Вторичные переменные эффективности:

состояние пациента в смысле частичного устранения очагов АК на этапе окончания исследования (EOS), которое определено как, по меньшей мере, 75% снижение количества очагов АК в области лечения по сравнению с исходным уровнем;

процент изменения от исходного уровня до уровня окончания исследования в количестве очагов АК, определяемом исследователем.

Сравнительный и комплексный анализ эффективности был сосредоточен на первичной и вторичных переменных эффективности. Комплексные и сравнительные итоговые данные представлены для первичной временной точки окончания исследования. Исследования рассматривали отдельно и с попарным объединением идентичных исследований: GW01-0702 и GW01-0704 - курс лечения с 2-недельными циклами; GW01-0703 и GW01-0705 - курс лечения с 3-недельными циклами.

В запланированных статистических анализах, перспективно определенных и представленных, все попарные сравнения лечения активным веществом и плацебо выполняли с использованием модифицированной Хохбергом процедуры Бонферрони. Если какой-либо тест являлся значимым на 0,025 уровне значимости, его считали значительным. Если оба теста являлись значимыми на 0,05 уровне значимости, оба теста считали значительными. Группы лечения 3,75% и 2,5% имиквимода сравнивали между собой при уровне значимости 0,05, если хотя бы одна из этих групп лечения оказывалась отличной от плацебо в соответствии с тестом Хохберга.

Таким образом, показатели полного излечения, частичного излечения, изменения количества очагов АК по сравнению с исходным уровнем и процент изменения количества очагов АК по сравнению с исходным уровнем анализировали с помощью статистики Кочрена-Мантела-Хензеля (СМН) со стратификацией по центру.

При первичном анализе показателей полного излечения применяли статистику Бреслоу-Дея 10%

уровень гетерогенности отношений вероятностей для разных центров анализа. Результаты статистической значимости в этих тестах для любого из исследований отсутствуют.

Для характеристики и изучения эффективности предлагаемого продукта в представляющих интерес подгруппах данные из двух базовых исследований объединяли и анализировали по возрасту, полу, типу кожи по Фицпатрику, области лечения и исходному количеству очагов. В каждом случае группу ИТ делили на две подгруппы на основе населения на основе конкретных, представляющих интерес ковариат. В случае возраста подгруппы рассматривали в разрезе младше 65 лет или 65 лет и старше. Для типа кожи и исходного количества очагов выбирали подгруппы выше или ниже приблизительного срединного значения ковариаты (сочетание I и II, сочетание III, IV, V и VI) в случае типа кожи; меньше или равно 10 и свыше 10 - в случае исходного количества очагов). Значения P для показателей полного излечения и частичного излечения рассчитывали, используя обобщенную линейную модель (PROC GENMOD), с предполагаемым полиномиальным распределением (DIST=MULT) и кумулятивной logit-функцией связи (LINK=CLOGIT), учитывая влияние лечения, подгруппы и взаимодействия. Значения P для процента уменьшения получали из дисперсионного анализа (PROC GLM), включающего влияние лечения, подгруппы и взаимодействия. Аналогичный анализ представлен для подгруппы пациентов, у которых наблюдали увеличение количества очагов АК в любой момент времени после базового уровня. Эта подгруппа охарактеризована в нынешней маркировке Aldara® как пациенты, имеющие "субклинические очаги". В этих четырех исследованиях видно, что подавляющее большинство участников включены в эту подгруппу

Интенсивности LSR подытоживали в каждом исследовании по значениям частоты и средней оценке по группам лечения и посещениям для каждого типа LSR:

эритема (0=отсутствует, 1=от слабого до небольшого покраснения, 2=умеренное покраснение, 3=сильное покраснение);

отек (0=отсутствует, 1=едва видимое или пальпируемое опухание/уплотнение, 2=легко пальпируемое опухание/уплотнение, 3=сильное опухание/уплотнение);

выделение жидкости/экссудат (0=отсутствует, 1=минимальный экссудат, 2=умеренный экссудат, 3=сильный экссудат);

расслоение/отслаивание/сухость (0=отсутствует, 1=слабая сухость/расслоение, 2=умеренная сухость/расслоение, 3=сильная сухость/расслоение);

образование струпьев/корки (0=отсутствует, 1=корки, 2=серозные корки, 3=струпья);

эрозия/язвы (0=отсутствует, 1=эрозия, 2=язвы).

Наиболее интенсивная реакция (после этапа исходного уровня) для каждого типа также представлена распределением частот и средней оценкой по группам лечения.

Суммарную оценку LSR sum рассчитывали для каждого посещения в рамках исследования (сумма шести оценок). Три области под кривой (AUC, в днях, с использованием трапецидальной аппроксимации) рассчитывали для каждого участника: от исходного уровня до начала цикла лечения 2, от начала цикла лечения от 2 до окончания исследования и от исходного уровня до окончания исследования. Эти значения сравнивали попарно между группами лечения, используя наименьшие значимые разности Фишера в однонаправленном дисперсионном анализе (группа лечения). Пациентов, которые прекратили участие в исследовании, включали в анализ, используя LOCF. Подробное описание расчета AUC приведено в отчетах о клинических исследованиях.

Также представлен объединенный анализ со значениями P, полученными из дисперсионного анализа (PROC GLM), включающего влияние концентрации, режима и взаимодействия. При расчете AUC за период исследования следует отметить, что длительность исследований GW01-0702 и GW01-0704 составляет 14 недель, а исследований GW01-0703 и GW01-0705 - 17 недель. Еще три недели в AUC для исследований GW01-0703 и GW01-0705 соответствуют двум дополнительным неделям лечения и одной дополнительной неделе без лечения между циклами лечения. Тем не менее, за участниками всех четырех исследований наблюдали в течение восьми недель после последнего сеанса лечения, чтобы подождать, пока местные кожные реакции не исчезнут. Таким образом, сравнение AUC LSR между 14-недельными исследованиями и 17-недельными исследованиями без корректировки позволяет оценить относительную продолжительность, а также тяжесть местных кожных реакций, появляющихся при каждом из четырех режимов дозирования.

Число и процент участников по группам лечения, при объединении GW01-0702 с GW01-0704 и GW01-0703 с GW01-0705 представлены для каждого из следующих показателей безопасности:

необходимость в периоде отдыха;

досрочное прекращение участия в исследовании по любой причине;

досрочное прекращение участия в исследовании по соображениям безопасности;

любое неблагоприятное явление;

любое связанное с лечением явление;

реакция в месте применения;

любое серьезное неблагоприятное явление;

любое сильное неблагоприятное явление;

частота возникновения потребности в периоде отдыха у участников была рассчитана для каждой группы лечения по циклу 1, циклу 2 и в целом.

Нежелательные явления (АЕ) кодировали с использованием терминологии MedDRA (версия 11). Связанные с лечением неблагоприятные явления суммировали для каждой группы лечения (при попарном объединении четырех исследований фазы 3) по:

n (%) пациентов в порядке убывания частоты возникновения в группе 3,75% режима лечения с 2-недельными циклами, неблагоприятные явления с показателем возникновения >1% в группе 3,75% режима лечения с 2-недельными циклами;

n (%) пациентов в порядке убывания частоты возникновения в группе 3,75% режима лечения с 2-недельными циклами, неблагоприятные явления, которые связаны с лечением по мнению исследователя;

n (%) пациентов в порядке убывания частоты возникновения в группе 3,75% режима лечения с 2-недельными циклами, неблагоприятные явления, оцененные как серьезные;

n (%) пациентов в порядке убывания частоты возникновения в группе 3,75% режима лечения с 2-недельными циклами, все реакции в месте применения.

Показатели возникновения неблагоприятных явлений подытоживали по полу, возрастной подгруппе, типу кожи, исходному количеству очагов и месту расположения области лечения (лицо или лысеющая часть головы). В случае возраста подгруппы рассматривали в разрезе младше 65 лет или 65 лет и старше. Для типа кожи и исходного количества очагов выбирали подгруппы выше или ниже приблизительного срединного значения ковариаты (сочетание I и II, сочетание III, IV, V и VI в случае типа кожи; меньше или равно 10 и свыше 10 - в случае исходного количества очагов).

Серьезные АЕ и АЕ, которые привели к прекращению участия в исследовании, перечислены по пациентам.

Показатели частоты отклонений, соответствующих тревожному состоянию (от нормального до высокого, от низкого до нормального и т.д.), от этапа отбора до окончания исследования приведены в виде таблиц по группам лечения для каждого лабораторного параметра при попарном объединении четырех исследований фазы 3.

Пример 25.

Открытое, одноцентровое, нерандомизированное фармакокинетическое (РК) исследование.

Проводили открытое, одноцентровое, нерандомизированное фармакокинетическое (РК) исследование взрослых пациентов с диагнозом актинический кератоз ("АК"). Это РК исследования призвано количественно оценить фармакокинетический профиль имиквимода и его метаболитов после 3 недель (21 дня) ежедневного применения композиции 3,75% имиквимода согласно примеру взрослыми пациентами с диагностированным актиническим кератозом (АК). Исследование проводили в условиях максимального использования (доза, продолжительность, тяжесть заболевания и площадь нанесения) в группе участников, имеющих, по меньшей мере, 10 очагов АК в области нанесения. Областью нанесения являлось все лицо (исключая ноздри, красные части губ, области вокруг глаз и уши) и/или вся лысеющая часть головы; площадь области составляла примерно 200 см². Если площадь облысения на голове менее 200 см², в область обработки включали лоб так, чтобы площадь области лечения составляла около 200 см². Суточная доза составляет 2 упаковки крема 3,75% имиквимода крем в течение трех недель подряд.

Таким образом, РК исследование проводили в условиях максимального использования: (1) по меньшей мере 10 клинически типичных видимых или пальпируемых очагов АК в области лечения (область облысения на голове или лицо), (2) нанесение содержимого 2 полных упаковок (250 мг композиции в упаковке) композиции 3,75% имиквимода один раз в день в течение 21 дня (режим максимального дозирования); и (3) область кожи площадью около 200 см² всего лица или облысения на голове (максимальная площадь лечения).

Пациенты оставались в исследовательском центре на ночь в начале лечения (день 1, 1-я доза) и в конце лечения (день 21, последняя доза) для получения данных 24-часового РК профиля сыворотки. При посещениях с пребыванием в клинике в начале (день 1) и конце лечения (день 20-21) брали РК образцы сыворотки перед получением дозы и в запланированные моменты времени на протяжении 24 ч после введения дозы. В конце лечения (день 21) брали дополнительные РК образцы приблизительно через 48 и 72 ч после применения. Одинарные образцы сыворотки для РК анализа минимальных концентраций получали в день 7 и день 14 (утром перед применением).

Неблагоприятные явления, учет исследуемого препарата и соблюдение режима дозирования изучали при каждом посещении. Обычные клинические лабораторные исследования (химический анализ сыворотки, гематология и анализ мочи) проводили на этапе отбора, в день 1 (перед дозировкой) и в конце исследования при посещениях клиники.

Девятнадцать пациентов (14 мужчин/5 женщин) включили в состав участников исследования, 18 из них прошли программу исследования полностью. Одна женщина досрочно прекратила участие в исследовании из-за одновременно появившихся побочных эффектов (умеренные боли в теле и умеренная усталость), поэтому для нее отсутствуют данные РК профиля для дня 21 (установившийся режим). Из 19 допущенных к участию в исследовании пациентов 15 наносили исследуемый препарат на все лицо, а остальные - на облысение на голове (которое также могла включать область лба, если площадь лысины

составляла $<200 \text{ см}^2$).

В общей сложности для 19 участников были получены фармакокинетические профили (отбор проб в течение 24 ч) после первой дозировки, для 18 участников получены фармакокинетические профили (отбор проб в течение 72 ч) в день 21. Один участник пропустил дозу в день 20 и поэтому был исключен из анализа для дня 21 (для 17 пациентов имелись адекватные данные для анализа в 21-й день AUC_{0-24} , C_{max} и T_{max}). Минимальные концентрации в сыворотке получали в дни 7, 14, 21 и 22.

Минимальные концентрации в дни 7 и 14 получены в ходе амбулаторного лечения, а минимальные концентрации в дни 21 и 22 получены при введении дозы пациентам в клиническом исследовательском центре. Минимальные концентрации имиквимода сведены в табл. 87.

Таблица 87

Итоговые данные минимальных концентраций имиквимода (нг/мл); пациенты с попарными ненулевыми данными

	N	Геометрическое среднее	Геометрическое среднее	Отношение средних геометрических	Доверительный интервал 90%	
		методом наименьших квадратов	методом наименьших квадратов			
		Тест	Справка			
День 14/7	15	0,1391	0,1277	1,0888	(0,7933 1,4946)	-
День 21/14	16	0,1791	0,1344	1,3328	(0,9193 1,9325)	-
День 22/21	16	0,1671	0,1791	0,9331	(0,6612 1,3169)	-

Концентрации имиквимода в сыворотке являются относительно низкими у пациентов, которых ежедневно наносили крем 3,75% имиквимода согласно примеру 23 в течение до 21 дня. Хотя сывороточные концентрации двух метаболитов имиквимода (S 26704 и S 27700 вместе) измеряли на протяжении всего исследования, очень немногие образцы имели концентрации выше нижнего предела количественного анализа (LLOQ). Таким образом, эти данные недостаточны для оценки.

Отношение минимальных концентраций рассматривали для определения того, достигнуты ли условия устойчивого состояния, на протяжении 21 дней местного лечения кремом 3,75% имиквимода. В условиях устойчивого состояния при лечении минимальные концентрации, помимо изменчивости, демонстрируют стабильное постоянное значение (т.е. существенно не увеличивающееся со временем, о чем свидетельствует соотношение значительно >1). При рассмотрении изменчивости минимальных концентраций имиквимода (наблюдаемые значения $CV\%$ колебались в диапазоне 47,6-58,0%) отношение $<1,43$ (после логарифмического преобразования) предварительно выбрано как индикатор достижения устойчивого состояния. Все три отношения отвечали данному критерию. Этот анализ отношений минимальных значений (т.е. используя только данные пациентов с попарными ненулевыми данными) также подтверждается анализом, который включает всех пациентов с попарными данными при замене нулевых (BQL - "ниже предела количественного анализа") значений величинами 0,025 нг/мл ($1/2 \text{ LLOQ}$).

Фармакокинетические параметры одной дозы и устойчивого состояния при ежедневном применении крема 3,75% имиквимода подытожены в табл. 88 и табл. 89.

Таблица 88

Предварительные, соответствующие устойчивому состоянию (день 21) фармакокинетические переменные для имиквимода

	AUC ₀₋₂₄ (нг·час/мл)	C _{max} (нг/мл)	T _{max} (час)	λ _z (ч ⁻¹)	T _{1/2} (час)
N	17	17	17	15	15
Геометрическое среднее	5,029	0,274	6,623	0,027	26,11
Среднее	5,974	0,323	7,356	0,029	29,26
Стандартное отклонение	3,088	0,159	3,500	0,014	16,98
CV (Коэффициент вариации) %	51,7%	49,2%	47,6%	48,5%	58,0%
Срединное значение	7,019	0,350	9	0,0271	25,56
Мин.	1,139	0,069	4	0,0082	9,72
Макс.	11,800	0,588	16	0,0713	84,06

Таблица 89

Фармакокинетика одной дозы и устойчивого состояния для крема 3,75% имиквимода согласно примеру 23 (исследование GW01-0706)

Параметр	Среднее (SD)			
	N ^c	День 1	N ^d	День 21
C _{max} (нг/мл)	17	0,136 (0,059)	17	0,323 (0,159)
C _{min} (нг/мл) ^a	–	н/п	17	0,199 (0,109)
T _{max} (ч) ^b	17	9,0 (4,0-24,03)	17	9,0 (4,0-16,0)
AUC ₀₋₂₄ (нг·ч/мл)	17	1,831 (0,889)	17	5,974 (3,088)
AUC _{0-t} (нг·ч/мл)	17	1,679 (1,056)	–	н/п
AUC _{0-inf} (нг·ч/мл)	11	4,443 (1,309)	–	н/п
λ _z (1/ч)	11	0,0450 (0,0219)	15	0,0294 (0,0142)
T _{1/2} (ч)	10	19,818 (10,125)	15	29,260 (16,979)
R _{AUC}	–	н/п	15	3,873 (2,153)
R _{Cmax}	–	н/п	15	2,810 (1,514)
λ _{zEFF} (ч ⁻¹)	–	н/п	15	0,0235 (0,0229)
T _{1/2EFF} (ч)	–	н/п	15	55,339 (36,380)

н/п = неприменимо

^a -Концентрация перед дозировкой (t=0)

^b Медиана (минимум-максимум)

^c Для пациентов 001-601 и 001-618 данные были ниже уровня количественной оценки (BLQ), поэтому рассчитать параметры PK было невозможно

^d Для пациента 001-619 отсутствуют данные концентрации в день 21; пациента 001-608 исключили из-за пропущенной дозы в день 20

Пик воздействия (C_{max}) и общее воздействие (AUC₀₋₂₄) для имиквимода выше в день 21, чем в день 1 при анализе всех пациентов в фармакокинетической группе. Средние отношения накопления R_{Cmax} и R_{AUC} для всех пациентов из фармакокинетической группы составляли около 2,810 и около 3,873, соответственно. Профиль концентрации в сыворотке в день 21 является относительно плоским на интервале дозировки, а среднее значение C_{max} (0,323±0,159 нг/мл) меньше двукратной величины среднего значения C_{min} (0,199±0,109 нг/мл). Средний эффективный период полужизни для накопления составляет около 55,3 часов, а средняя наблюдаемая длительность полужизни составляет около 29,3 ч в день 21. Анализ минимальных концентраций с течением времени показывают, что условия устойчивого состояния достигаются между днем 7 и днем 14, что соответствует времени устойчивого состояния, спрогнозированному на основе наблюдаемой длительности полувыведения (примерно 6 дней) и эффективного периода полужизни для накопления (примерно 12 дней).

При сравнении женщин и мужчин, которые наносили крем 3,75% имиквимода согласно примеру 23 на лицо, сывороточная фармакокинетика имиквимода очень сходная для обеих групп в день 21. При сравнении нанесения на кожу головы и лицо участниками-мужчинами C_{max} и AUC₀₋₂₄ имиквимода ниже в день 21 у пациентов, которые наносили исследуемый препарат на область облысения, чем те, которые наносили крем на лицо. Анализ подгрупп ограничен широкой изменчивостью данных, малыми общими показателями и большими различиями в размерах групп (сравнение женщин/мужчин: 4 против 10 участников, нанесение на кожу головы/лицо: 3 против 10 участников).

При условиях максимального использования, ежедневного использования и достижения устойчивого состояния средняя (SD) пиковая концентрация имиквимода в сыворотке составила около 0,323 (0,159) нг/мл, а медиана времени до пиковой концентрации - приблизительно 9 ч. Сравнение средних концен-

траций Стах и средних минимальных концентраций указывает на относительно плоскую зависимость концентрации от времени на протяжении интервала дозирования. Наблюдаемый период полувыведения составил в среднем около 29,26 ч (диапазон 9,72-84,06 ч).

Считается, что в данном исследовании устойчивое состояние достигается к дню 14 или второй неделе ежедневного дозирования. Участники данного исследования наносили 2 упаковки (500 мг крема - 250 мг/упаковка; 18,75 мг имиквимода) ежедневно в течение 3 недель на все лицо или лысеющую часть головы, средняя пиковая концентрация имиквимода в сыворотке (C_{max}) составляет около 0,323 нг/мл. В предыдущем исследовании крема 5% имиквимода у пациентов, получивших 2 упаковки (500 мг крема; 25 мг имиквимода) для нанесения на кожу головы 3 раза в неделю в течение 16 недель, средняя пиковая концентрация имиквимода в сыворотке (C_{max}) составила 0,2 нг/мл. У пациентов, получивших шесть упаковок (1500 мг крема; 75 мг имиквимода) для нанесения на кисти и предплечья 3 раза в неделю в течение 16 недель, показатель (C_{max}) составил 3,5 нг/мл. Эти результаты приведены в табл. 90.

Таблица 90

Средняя пиковая концентрация имиквимода в сыворотке у взрослых после введения последней местной дозы крема Aldara® (имиквимод 5%) в течение недели 16 (актинический кератоз)

Количество нанесенного крема Aldara® (имиквимод 5%)	Средняя пиковая концентрация имиквимода в сыворотке [C_{max}]
12,5 мг (1 уп.)	0,1 нг/мл
25 мг (2 уп.)	0,2 нг/мл
75 мг (6 уп.)	3,5 нг/мл

Источник: ныне используемый вкладыш в упаковке Aldara®: раздел 12.3, фармакокинетика: таблица 10.

Фармакокинетические данные доступны из трех исследований пациентов с АК: одно с использованием композиции 3,75% имиквимода согласно примеру 23 (исследование GW01-0706) и два исследования с использованием доступного на рынке крема Aldara® (имиквимод 5%) (исследования 1520-IMIQ и исследование 1402-IMIQ). Дозировка, длительность лечения, место нанесения и область лечения представлены в итоговом виде в табл. 91.

Таблица 91

Итоговые данные дозировки, места нанесения и площади области обработки для исследований GW01-0706, 1520-IMIQ и 1402-IMIQ

Дозировка в исследовании	Еженедельная доза (имиквимод)	Длительность	N _a	Место	Площадь
Исследование GW01-0706 (крем 3,75% имиквимода)	131,25 мг	21 дней	17	Лицо или кожа головы	200 см ²
2 упаковки (18,75 мг) ежедневно					
Исследование 1520-IMIQ (крем 5% имиквимода) 6 упаковок (75 мг) 2 раза в неделю	150 мг	16 нед. ^d	13	NS	> 25% BSA
Исследование 1402-IMIQ (крем 5% имиквимода) 1 уп. (12,5 мг) 3 раза в неделю 2 уп. (25 мг) 3 раза в неделю 6 уп. (75 мг) 3 раза в неделю	37,5 мг 75 мг 225 мг	16 нед. 16 нед. 16 нед.	23 11 24	Лицо Кожа головы Руки/ предплечья ^b	25 см ² >25 см ² NS ^c
NS = не указано; BSA = площадь поверхности тела					
^a Количество участников в группе РК в устойчивом состоянии					
^b Наносили на дорсальную поверхность предплечий и кистей рук, 3 упаковки на каждую сторону					
^c Не указано, оценивается в диапазоне 300-400 см ² на основании описания протокола					
^d Данные одного 16-недельного курса лечения, пациенты могли проходить до 3 циклов лечения в течение 18 месяцев.					

Хотя исследования 1402-IMIQ и GW01-0706 в первую очередь являлись фармакокинетическими исследованиями, данные исследования 1520-IMIQ представляют собой данные долгосрочного и широкомасштабного испытания безопасности (551 участников), и фармакокинетические данные были получены

из подгруппы пациентов, которая представляет тех из них, которые испытывали максимальное воздействие имиквимода (6 упаковок 5% крема наносили два раза в неделю на >25% площади поверхности тела). Участники данного исследования могли проходить до трех 16-недельных циклов лечения в течение 18 месяцев периода исследования. В исследовании 1520-IMIQ 71,9% пациентов (396 из 551) в группе безопасности пошли программу участия в исследовании. Пациенты в группе безопасности участвовали в исследовании в среднем 466,9 дней и наносили в среднем (по оценке) 214,6 упаковок исследуемого препарата (2682,5 мг имиквимода). В начале исследования медиана предписанной дозы составляла около 3,3 упаковок два раза в неделю, и 380 из 551 пациентов (69%) получали дозу из 3 и более упаковок два раза в неделю, а 182 участника испытали максимальное воздействие - 6 упаковок два раза в неделю.

На основании общего количества препарата, введенного в течение одной недели лечения, еженедельная доза композиции с более низким содержанием имиквимода - 3,75% согласно примеру 23 и новый двухнедельный 2-цикловой режим дозирования (2 упаковки в день или 131,25 мг имиквимода в неделю) похож на еженедельную дозу, которая использовалась в исследовании 1520-IMIQ, и находится между двумя высшими дозами, которые использовались в исследовании 1402-IMIQ. Кроме того, новый двухнедельный 2-цикловой режим дозирования позволяет обрабатывать большие площади (около 200 см²), чем ранее одобренные схемы лечения АК на лице и лысеющей части головы (25 см²). Системное воздействие в устойчивом состоянии подытожено в табл. 92.

Таблица 92

Итоговые данные системного воздействия в устойчивом состоянии после нанесения крема 3,75% или 5% имиквимода [среднее (SD) уровень имиквимода в сыворотке C_{max} и AUC₀₋₂₄]

	C _{max} (нг/мл)		AUC (нгч/мл)	
	Среднее (SD)	Отношение ^a	Среднее (SD)	Отношение ^a
Исследование GW01-0706 2 уп. (18,75 мг) ежедневно на лицо/кожу головы	0,323 (0,159)		5,974 (3,088)	
Исследование 1520-IMIQ^b 6 уп. (75 мг) 2 раза в неделю на > 25% BSA	0,958 (1,18)	2,96	24,3 (26,9)	4,07
Исследование 1402-IMIQ 1 уп. (12,5 мг) 3 раза в неделю на лицо	0,120 (0,0629)	0,37	2,06 (1,70)	0,34
2 уп. (25 мг) 3 раза в неделю на кожу головы	0,214 (0,0968)	0,66	4,89 (4,41)	0,82
6 уп. (75 мг) 3 раза в неделю на кисти/предплечья ^c	1,35 (0,841)	4,18	29,1 (17,1)	4,87
6 уп. (75 мг) 3 раза в неделю на кисти/предплечья ^d	3,53 (6,52)	10,92	55,4 (76,0)	9,27
уп. = упаковка; BSA = площадь поверхности тела				
^a Режим 5% имиквимода/режим 3,75% имиквимода				
^b Данные месяца 4				
^c Данные из Harrison <i>et al.</i> , 2004 ¹ (с отбрасыванием сильно отличающихся значений: >5X SD от соответствующих средних значений)				
^d Данные из отчета 1402-IMIQ ² , которые включал сильно отличающиеся значения				

Среднее C_{max} и AUC в исследовании GW01-0706 в устойчивом состоянии существенно ниже, чем данные, которые получали после введения высоких доз, используемых в крупном исследовании безопасности (6 упаковок, 75 мг, два раза в неделю, исследование 1520-IMIQ). Основываясь на этих результатах, считается, что новый режим лечения, т.е. композиция 3,75% имиквимода согласно примеру 23, применяемая ежедневно в двухнедельной 2-цикловой схеме дозирования (2 упаковки в день или 131,25 мг имиквимода в неделю), имеет примерно 3-4-кратный запас безопасности системного воздействия относительно воздействия высоких доз в исследовании 1520-IMIQ. Таким образом, эти результаты показывают, что целевая доза крема 3,75% имиквимода согласно примеру 23 имеет меньшее системное воздействие, чем наблюдается в группе высокой дозы крема 5% имиквимода в долгосрочном исследовании безопасности 1520-IMIQ.

Фармакокинетические профили были получены после введения однократной дозы и повторяющихся доз крема 3,75% имиквимода в исследовании GW01-0706 (см. табл. 89 выше). Средние (SD) отношения накопления, которые рассчитываются исходя из C_{max} и AUC₀₋₂₄, составляют около 2,810 (1,514) и около 3,873 (2,153), соответственно. Средний эффективный период полужизни для накопления составляет около 55,3 ч, а средняя наблюдаемая длительность полужизни составляет около 29,3 ч в день 21. Анализ минимальных концентраций с течением времени показывает, что условия устойчивого состояния достигаются между днем 7 и днем 14.

Вкратце, количество имиквимода, который всасывается в системный кровоток после местного применения крема 3,75% имиквимода согласно примеру 23 на лице и/или коже головы раз в день в течение до 21 дней, низко; пиковые и общие концентрации имиквимода в сыворотке увеличены приблизительно

в 3-4 раза в период между днем 1 и днем 21. Устойчивое состояние достигалось ко дню 14. C_{max} и AUC_{0-24} в день 21 похожи у участников женского и мужского пола и меньше у участников-мужчин, которые наносили крем 3,75% имиквимода согласно примеру 23 на лысеющую часть кожи головы, чем на лицо.

Таким образом, средняя пиковая концентрация имиквимода в сыворотке, которая наблюдается при ежедневном применении продукта 3,75% имиквимода (около 0,323 нг/мл), оказывается в пределах средних пиковых концентраций имиквимода в сыворотке, которые ранее наблюдались для крема Aldara® (имиквимод 5%).

Пример 26.

Мета-анализ - эффективность, неблагоприятные явления, местные реакции кожи и периоды отдыха.

Мета-анализ проводили по четырем клиническим исследованиям, описанным в примере 24. Данные для крема Aldara® (имиквимод 5%) приведены для целей сравнения. См., например, фиг. 25-30. Конечно, данные Aldara® касались намного меньших областей нанесения и меньшего количества очагов АК при лечении, чем в клинических исследованиях, описанных в примере 24.

Теперь рассмотрим фиг. 25 и 25А, которые иллюстрируют объединенные показатели устранения очагов актинического кератоза, т.е. показатели полного и частичного излечения для композиций 2,5% и 3,75% имиквимода согласно примеру 23, которые использовались в краткосрочной терапии (2×2×2 недели и 3×3×3 недели), примерно столь же эффективны, как и лечение кремом Aldara® (имиквимод 5%), несмотря на то, что крем Aldara® наносили два раза в неделю в течение 16 недель на области лечения, площадь которых не превышает приблизительно 25 см² и которые содержат не более чем приблизительно 4-8 очагов АК.

На фиг. 26 проиллюстрированы показатели полного излечения для композиций 2,5% и 3,75% имиквимода согласно примеру 23, которые использовались в краткосрочной терапии (2×2×2 недели и 3×3×3 недели) и примерно столь же эффективны, как и лечение кремом Aldara® (имиквимод 5%), несмотря на то, что крем Aldara® наносили два раза в неделю в течение 16 недель на области лечения, площадь которых не превышает приблизительно 25 см² и которые содержат не более чем приблизительно 4-8 очагов АК.

На фиг. 27 проиллюстрированы показатели частичного излечения для композиций 2,5% и 3,75% имиквимода согласно примеру 23, которые использовались в краткосрочной терапии (2×2×2 недели и 3×3×3 недели) и примерно столь же эффективны, как и лечение кремом Aldara® (имиквимод 5%), несмотря на то, что крем Aldara® наносили два раза в неделю в течение 16 недель на области лечения, площадь которых не превышает приблизительно 25 см² и которые содержат не более чем приблизительно 4-8 очагов АК.

На фиг. 28 и 28А-В проиллюстрировано сравнение неблагоприятных явления между композициями 2,5% и 3,75% имиквимода согласно примеру 23, которые использовались в краткосрочной терапии (2×2×2 недели и 3×3×3 недели), и лечением кремом Aldara® (имиквимод 5%), который наносили два раза в неделю в течение 16 недель на области лечения, площадь которых не превышает приблизительно 25 см² и которые содержат не более чем приблизительно 4-8 очагов, для лечения актинического кератоза. Как показано на фиг. 28 и 28А-В, наблюдается более высокий процент реакций в месте применения и инфекций верхних дыхательных путей при лечении кремом Aldara® (имиквимод 5%) по сравнению с композициями с более низким содержанием имиквимода - 2,5% и 3,75%, которые используются в непродолжительных курсах, т.е. 2×2×2 и 3×3×3 недели, несмотря на то, что композиции 2,5% и 3,75% имиквимода согласно примеру 23 наносили ежедневно на области лечения площадью намного больше 25 см².

На фиг. 29 приведена частота возникновения тяжелых местных кожных реакций - эритемы - при использовании композиций 2,5% и 3,75% имиквимода согласно примеру 23 в непродолжительных курсах лечения 2×2×2 недели, которая оказывается сравнимой с лечением кремом Aldara® (имиквимод 5%), но выше в случае курса лечения 3×3×3 недели.

На фиг. 30 приведена частота периодов отдыха при использовании композиций 2,5% и 3,75% имиквимода согласно примеру 23 в непродолжительных курсах лечения 2×2×2 недели, которая оказывается ниже, чем в случае лечения кремом Aldara® (имиквимод 5%), но выше в случае курса лечения 3×3×3 недели.

Пример 27.

Сравнение четырех клинических исследований, описанных в примере 24, и Aldara®.

Сравнительный анализ проводили по четырем клиническим исследованиям, описанным в примере 24, и Aldara®. См., например, фиг. 28, 28А-В и 36-42. Как указано выше, лечение Aldara® затрагивает гораздо меньшие области лечения и меньшее количество очагов АК при лечении, чем в клинических исследованиях, описанных в примере 24.

Что касается фиг. 28 и 28А-В, см. пример 27.

Теперь рассмотрим фиг. 36 и 36А, которые иллюстрируют показатели полного излечения при использовании композиций 2,5% и 3,75% имиквимода согласно примеру 23 в курсах лечения 2×2×2 недели и курсах лечения 3×3×3 недели в соответствии с примером 24. Результаты по схемам лечения (циклы

лечения 2 недели или 3 недели) оказались сопоставимыми. Реакция на дозу композиций 2,5% и 3,75% имиквимода согласно примеру 23 является очевидной, независимо от режима (циклы лечения 2 недели или 3 недели).

Теперь рассмотрим фиг. 37 и 37А, которые иллюстрируют показатели частичного излечения при использовании композиций 2,5% и 3,75% имиквимода согласно примеру 23 в курсах лечения 2×2×2 недели и курсах лечения 3×3×3 недели в соответствии с примером 24. Результаты по схемам лечения (циклы лечения 2 недели или 3 недели) оказались сопоставимыми. Реакция на дозу композиций 2,5% и 3,75% имиквимода согласно примеру 23 является очевидной, независимо от режима (циклы лечения 2 недели или 3 недели).

Теперь рассмотрим фиг. 38 и 38А, которые иллюстрируют объединенный показатель процента снижения срединного значения очагов АК при использовании композиций 2,5% и 3,75% имиквимода согласно примеру 23 в курсах лечения 2×2×2 недели и курсах лечения 3×3×3 недели в соответствии с примером 24. Результаты по схемам лечения (циклы лечения 2 недели или 3 недели) оказались сопоставимыми. Реакция на дозу композиций 2,5% и 3,75% имиквимода согласно примеру 23 является очевидной, независимо от режима (циклы лечения 2 недели или 3 недели).

Теперь рассмотрим фиг. 39, которая иллюстрирует, что процент участников, которые воспользовались, по меньшей мере, одним периодом отдыха во время лечения композициями 2,5% и 3,75% имиквимода согласно примеру 23 в курсах лечения 2×2×2 в соответствии с примером 24, ниже, чем в случае использования крема Aldara® (имиквимод 5%).

Теперь рассмотрим фиг. 39А, где выбранные параметры безопасности для комбинированных 2×2×2 или 3×3×3 исследований показывают, что связанные с безопасностью события менее благоприятны в исследованиях 3×3×3, чем в исследованиях 2×2×2.

Теперь рассмотрим фиг. 40, которая иллюстрирует процент местных кожных реакций (LSR) у участников с тяжелыми LSR при использовании композиций 2,5% и 3,75% имиквимода согласно примеру 23 в курсах лечения 2×2×2 недели в соответствии с примером 24. В целом, показатели частоты возникновения тяжелых LSR относительно низки, а в случае крема Aldara® (имиквимод 5%) наиболее распространенной тяжелой LSR является эритема.

Теперь рассмотрим фиг. 41, которая иллюстрирует частоту возникновения неблагоприятных явлений при использовании композиций 2,5% и 3,75% имиквимода согласно примеру 23 в курсах лечения 2×2×2 недели в соответствии с примером 24. Наиболее распространенным побочным эффектом являются реакции в месте применения, которые наблюдаются с меньшей частотой, чем при использовании крема Aldara® (имиквимод 5%).

Теперь рассмотрим фиг. 41, которая иллюстрирует частоту возникновения связанных с лечением неблагоприятных явлений в комбинированных исследованиях 2×2×2 или 3×3×3. Данные показывают, что побочные эффекты менее благоприятны в исследованиях 3×3×3, чем в исследованиях 2×2×2.

Теперь рассмотрим фиг. 42, где приведены результаты анализа преимущества/риска для (1) обеих композиций 2,5% и 3,75% имиквимода согласно примеру 23, используемых в курсах лечения 2×2×2 недели в соответствии с примером 24, и (2) крема Aldara® (имиквимод 5%) при лечении актинического кератоза. Как видно из результатов анализа полного излечения, частичного излечения и срединных значений процентов уменьшения, композиция 3,75 имиквимода обеспечивает преимущество в виде дополнительно эффективности по сравнению с композицией 2,5% имиквимода. Композиция 3,75% имиквимода обеспечивает эффективность, сравнимую с кремом Aldara® (имиквимод 5%), как это определено по показателям частичного излечения и срединных значений процентов уменьшения, несмотря на различие в размерах областей лечения и начального количества очагов АК в исследованиях композиций 3,75% и 5% имиквимода. Что касается рисков, частота возникновения случаев тяжелой эритемы и периодов отдыха при использовании композиций 2,5%, 3,75% и 5% (Aldara®) имиквимода, в целом, сходна (различие в пределах примерно 10%). Как отмечено в оценке преимуществ, эти результаты получены, несмотря на различие в размерах областей лечения и начального количества очагов АК в исследованиях композиций 2,5%, 3,75% и 5% имиквимода. Третьей мерой риска являлась частота возникновения реакций в месте применения, которая оказалась низкой в случаях использования композиций 2,5% и 3,75% имиквимода и, как минимум, в 3 раза выше при использовании крема Aldara® (имиквимод 5%).

Пример 28.

Восемь отдельных клинических случаев - четыре клинических случая двухнедельного 2-циклового лечения и четыре клинических случая трехнедельного 2-циклового лечения.

Данный пример 28 содержит описание восьми клинических случаев, в которых пациентов с диагнозом актинический кератоз лечили композициями с более низким содержанием имиквимода - 2,5% или 3,75% согласно примеру 23 в соответствии со схемой лечения два цикла, 2 недели лечения ×2 недели без лечения ×2 недели лечения или два цикла, 3 недели лечения ×3 недели без лечения ×3 недели лечения, как описано здесь. См., например, фиг. 43-50, где приведены итоговые результаты.

В клиническом случае, представленном на фиг. 43, у 39-летнего белого мужчины на момент начала

лечения было 11 очагов АК на лысеющей части головы. В соответствии с настоящим изобретением всю область облысения ежедневно обрабатывали одной дозой композиции 2,5% имиквимода в соответствии с примером 23. Композиция 2,5% имиквимода была упакованы в отдельные пакетики в количестве 250 мг/упаковка. Среднее количество упаковок, используемых 39-летним белым мужчиной для каждого ежедневного нанесения, составило 1,25 упаковок. В течение двухциклового, 2×2×2-недельного периода лечения этот 39-летний белый мужчина не пропустил ни одной дозы и не использовал незапланированные периоды отдыха.

На фиг. 43 показано, что 39-летнего белого мужчину лечили следующим образом: в течение первого цикла лечения одну дозу (в среднем 1,25 упаковок) композиции 2,5% имиквимода наносили на всю область облысения на голове один раз в день в течение 14 дней; в течение следующих 14 дней лечение приостанавливали; во время второго цикла лечения терапию проводили так же, как и во время первого цикла. По окончании второго цикла за состоянием 39-летнего белого мужчины наблюдали еще 8 недель. На протяжении всех 14 недель состояние 39-летнего белого мужчины контролировали на предмет полного или частичного излечения, местных кожных реакций, в т.ч. эритема, и неблагоприятных явлений (а) на начальном этапе, (b) в неделю 2, (c) неделю 6, (d) неделю 10 и (e) неделю 14.

На фиг. 43 на начальном этапе, перед началом лечения, количество очагов АК составило 11, а оценка местной кожной реакции (эритема) - 0. В неделю 2 количество очагов АК - IND (не определено), а оценка местной кожной реакции (эритема) - 2. В неделю 6 количество очагов АК - по-прежнему IND (не определено), а оценка местной кожной реакции (эритема) снизилась до 1. В неделю 14 количество очагов АК - 0 (полное излечение), а оценка местной кожной реакции (эритема) вернулась к нормальному или исходному уровню. В качестве связанного с лечением неблагоприятного явления зарегистрировали лимфаденопатию.

Данный клинический случай подытожен на фиг. 43, которая демонстрирует эффективность без ограничивающих лечение местных кожных реакций или неблагоприятных явлений, а также показывает, что общее или полное излечение достигается при нанесении композиции 2,5% имиквимода согласно примеру 23 на всю облысевшую область головы пациента, которому поставлен диагноз актинического кератоза, в соответствии со схемой лечения: два цикла, 2×2×2 недели. Данный пример 28, описанный на фиг. 43, также демонстрирует уникальную бимодальную или двухпиковую модель оценок местных кожных реакций (эритема) в течение 2-циклового, 2×2×2-недельного курса лечения, которая наблюдается при использовании непродолжительных схем лечения в соответствии с настоящим изобретением.

В клиническом случае, представленном на фиг. 44, у 74-летнего белого мужчины с типом кожи по Фицпатрику III на момент начала лечения было 8 очагов АК на лысеющей части головы. В соответствии с настоящим изобретением всю область облысения ежедневно обрабатывали одной дозой композиции 2,5% имиквимода в соответствии с примером 23. Композиция 2,5% имиквимода была упакованы в отдельные пакетики в количестве 250 мг/упаковка. Среднее количество упаковок, используемых 74-летним белым мужчиной для каждого ежедневного нанесения, составило 2,0 упаковок. В течение двухциклового, 2×2×2-недельного периода лечения этот 74-летний белый мужчина не пропустил ни одной дозы и не использовал незапланированные периоды отдыха.

На фиг. 44 показано, что 74-летнего белого мужчину лечили следующим образом: в течение первого цикла лечения одну дозу (в среднем 2,0 упаковок) композиции 2,5% имиквимода наносили на всю область облысения на голове один раз в день в течение 14 дней; в течение следующих 14 дней лечение приостанавливали; во время второго цикла лечения терапию проводили так же, как и во время первого цикла. По окончании второго цикла за состоянием 74-летнего белого мужчины наблюдали еще 8 недель. На протяжении всех 14 недель состояние 74-летнего белого мужчины контролировали на предмет полного или частичного излечения, местных кожных реакций, в т.ч. эритема, и неблагоприятных явлений (а) на начальном этапе, (b) в неделю 2, (c) неделю 4, (d) неделю 6, (e) неделю 10 и (f) неделю 14.

На фиг. 44 на начальном этапе, перед началом лечения, количество очагов АК составило 8, а оценка местной кожной реакции (эритема) - 0, исходная оценка -0. В неделю 2 количество очагов АК - 19, а оценка местной кожной реакции (эритема) - 2. В неделю 4 количество очагов АК уменьшилось до 12, а оценка местной кожной реакции (эритема) снизилась до 1. В неделю 6 количество очагов АК увеличилось до 33, а оценка местной кожной реакции (эритема) возросла до 3. В неделю 10 количество очагов АК уменьшилось до 1, а оценка местной кожной реакции (эритема) составила 0. В неделю 14 количество очагов АК - до 2 (частичное излечение), а оценка местной кожной реакции (эритема) осталась на уровне 0, что соответствует исходному уровню. О неблагоприятных явлениях не сообщалось.

Данный клинический случай подытожен на фиг. 44, которая демонстрирует эффективность без ограничивающих лечение местных кожных реакций или неблагоприятных явлений, а также показывает, что уменьшение количества очагов АК (частичное излечение) приблизительно на 75% по сравнению с исходным уровнем достигается при нанесении композиции 2,5% имиквимода согласно примеру 23 на всю облысевшую область головы пациента, которому поставлен диагноз актинического кератоза, в соответствии со схемой лечения: два цикла, 2×2×2 недели. Данный пример 28, описанный на фиг. 44, является еще одним примером уникальной бимодальной или двухпиковой модели оценок местных кожных ре-

акций (эритема) в течение 2-циклового, 2×2×2-недельного курса лечения, которая наблюдается при использовании непродолжительных схем лечения в соответствии с настоящим изобретением.

В клиническом случае, представленном на фиг. 45, у 66-летней белой женщины с типом кожи по Фицпатрику II на момент начала лечения было 9 очагов АК на лице. В соответствии с настоящим изобретением все лицо ежедневно обрабатывали одной дозой композиции 3,75% имиквимода в соответствии с примером 23. Композиция 3,75% имиквимода была упакованы в отдельные пакетики в количестве 250 мг/упаковка. Среднее количество упаковок, используемых 66-летней белой женщиной для каждого ежедневного нанесения, составило 1,26 упаковок. В течение двухциклового, 2×2×2-недельного периода лечения эта 66-летняя белая женщина пропустила дозу в день 29 и сделала перерывы в дни 11, 12, 13 и 14.

На фиг. 45 показано, что 66-летнюю белую женщину лечили следующим образом: в течение первого цикла лечения одну дозу (в среднем 1,26 упаковок) композиции 3,75% имиквимода наносили на все лицо один раз в день в течение 14 дней; в течение следующих 14 дней лечение приостанавливали; во время второго цикла лечения терапию проводили так же, как и во время первого цикла. По окончании второго цикла за состоянием 66-летней белой женщины наблюдали еще 8 недель. На протяжении всех 14 недель состояние 66-летней белой женщины контролировали на предмет полного или частичного излечения, местных кожных реакций, в т.ч. эритема, и неблагоприятных явлений (а) на начальном этапе, (b) в неделю 2, (c) неделю 6 и (d) неделю 14.

На фиг. 45 на начальном этапе, перед началом лечения, количество очагов АК составило 9, а оценка местной кожной реакции (эритема) - 0. В неделю 2 количество очагов АК - IND (не определено), а оценка местной кожной реакции (эритема) - 2. В неделю 6 количество очагов АК - по-прежнему IND (не определено), а оценка местной кожной реакции (эритема) снизилась до 1. В неделю 14 количество очагов АК составило 0 (полное излечение), а оценка местной кожной реакции (эритема) осталась на уровне 1. Головокружение, покалывание на лице, загар (легкий) зарегистрировали как связанные с лечением побочные эффекты.

Данный клинический случай подытожен на фиг. 45, которая демонстрирует эффективность без ограничивающих лечение местных кожных реакций или неблагоприятных явлений, а также показывает, что полное излечение достигается при нанесении композиции 3,75% имиквимода согласно примеру 23 на все лицо пациента, которому поставлен диагноз актинического кератоза, в соответствии со схемой лечения: два цикла, 2×2×2 недели. Данный пример 28, описанный на фиг. 45, также демонстрирует уникальную бимодальную или двухпиковую модель оценок местных кожных реакций (эритема) в течение 2-циклового, 2×2×2-недельного курса лечения, которая наблюдается при использовании непродолжительных схем лечения в соответствии с настоящим изобретением.

В клиническом случае, представленном на фиг. 46, у 73-летнего белого мужчины с типом кожи по Фицпатрику II на момент начала лечения было 9 очагов АК на лице. В соответствии с настоящим изобретением все лицо ежедневно обрабатывали одной дозой композиции 3,75% имиквимода в соответствии с примером 23. Композиция 3,75% имиквимода была упакованы в отдельные пакетики в количестве 250 мг/упаковка. Среднее количество упаковок, используемых 73-летним белым мужчиной для каждого ежедневного нанесения, составило 1,18 упаковок. В течение двухциклового, 2×2×2-недельного периода лечения этот 73-летний белый мужчина не пропустил ни одной дозы и не использовал незапланированные периоды отдыха.

На фиг. 46 показано, что 73-летнего белого мужчину лечили следующим образом: в течение первого цикла лечения одну дозу (в среднем 1,18 упаковок) композиции 3,75% имиквимода наносили на все лицо один раз в день в течение 14 дней; в течение следующих 14 дней лечение приостанавливали; во время второго цикла лечения терапию проводили так же, как и во время первого цикла. По окончании второго цикла за состоянием 73-летнего белого мужчины наблюдали еще 8 недель. На протяжении всех 14 недель состояние 73-летнего белого мужчины контролировали на предмет полного или частичного излечения, местных кожных реакций, в т.ч. эритема, и неблагоприятных явлений (а) на начальном этапе, (b) в неделю 2, (c) неделю 4, (d) неделю 6, (e) неделю 10 и (f) неделю 14.

На фиг. 46 на начальном этапе, перед началом лечения, количество очагов АК составило 9, а оценка местной кожной реакции (эритема) - 0. В неделю 2 количество очагов АК - 22, а оценка местной кожной реакции (эритема) - 3. В неделю 4 количество очагов АК уменьшилось до 3, а оценка местной кожной реакции (эритема) снизилась до 0. В неделю 6 количество очагов АК увеличилось до 5, а оценка местной кожной реакции (эритема) возросла до 2. В неделю 10 количество очагов АК уменьшилось до 2, а оценка местной кожной реакции (эритема) составила 0. В неделю 14 количество очагов АК оставалось на уровне 2 (частичное излечение), а оценка местной кожной реакции (эритема) осталась на уровне 0, что соответствует исходному уровню. О неблагоприятных явлениях не сообщалось.

Данный клинический случай подытожен на фиг. 46, которая демонстрирует эффективность без ограничивающих лечение местных кожных реакций или неблагоприятных явлений, а также показывает, что уменьшение количества очагов АК (частичное излечение) более чем приблизительно на 75% по сравнению с исходным уровнем достигается при нанесении композиции 3,75% имиквимода согласно

примеру 23 на все лицо пациента, которому поставлен диагноз актинического кератоза, в соответствии со схемой лечения: два цикла, 2×2×2 недели. Данный пример 28, описанный на фиг. 46, является еще одним примером уникальной бимодальной или двухпиковой модели оценок местных кожных реакций (эритема) в течение 2-циклового, 2×2×2-недельного курса лечения, которая наблюдается при использовании непродолжительных схем лечения в соответствии с настоящим изобретением.

В клиническом случае, представленном на фиг. 47, у 70-летнего белого мужчины на момент начала лечения было 10 очагов АК на лице. В соответствии с настоящим изобретением все лицо ежедневно обрабатывали одной дозой композиции 2,5% имиквимода в соответствии с примером 23. Композиция 2,5% имиквимода была упакованы в отдельные пакетики в количестве 250 мг/упаковка. Среднее количество упаковок, используемых 70-летним белым мужчиной для каждого ежедневного нанесения, составило 2,0 упаковок. В течение двухциклового, 3×3×3-недельного периода лечения этот 70-летний белый мужчина не пропустил ни одной дозы и не использовал незапланированные периоды отдыха.

На фиг. 47 показано, что 70-летнего белого мужчину лечили следующим образом: в течение первого цикла лечения одну дозу (в среднем 2,0 упаковок) композиции 2,5% имиквимода наносили на все лицо один раз в день в течение 21 дней; в течение следующих 21 дней лечение приостанавливали; во время второго цикла лечения терапию проводили так же, как и во время первого цикла. По окончании второго цикла за состоянием 70-летнего белого мужчины наблюдали еще 8 недель. На протяжении всех 17 недель состояние 70-летнего белого мужчины контролировали на предмет полного или частичного излечения, местных кожных реакций, в т.ч. эритема, и неблагоприятных явлений (а) на начальном этапе, (b) в неделю 3, (c) неделю 9 и (d) неделю 17.

На фиг. 47 на начальном этапе, перед началом лечения, количество очагов АК составило 10, а оценка местной кожной реакции (эритема) - 1. В неделю 3 количество очагов АК - IND (не определено), а оценка местной кожной реакции (эритема) - 3. В неделю 9 количество очагов АК увеличилось до 13, однако оценка местной кожной реакции (эритема) осталась на уровне 3. В неделю 17 количество очагов АК уменьшилось до 5 (частичное излечение), а оценка местной кожной реакции (эритема) вернулась к уровню 1, что соответствует нормальному или исходному уровню. Неблагоприятные явления не зарегистрированы.

Данный клинический случай подытожен на фиг. 47, которая демонстрирует эффективность без ограничивающих лечение местных кожных реакций или неблагоприятных явлений, а также показывает, что частичное излечение достигается при нанесении композиции 2,5% имиквимода согласно примеру 23 на все лицо пациента, которому поставлен диагноз актинического кератоза, в соответствии со схемой лечения: 2 цикла, 3×3×3 недели. Данный пример 28, описанный на фиг. 47, также демонстрирует уникальную бимодальную или двухпиковую модель оценок местных кожных реакций (эритема) в течение 2-циклового, 3×3×3-недельного курса лечения, которая наблюдается при использовании непродолжительных схем лечения в соответствии с настоящим изобретением.

В клиническом случае, представленном на фиг. 48, у 65-летней белой женщины на момент начала лечения было 7 очагов АК на лице. В соответствии с настоящим изобретением все лицо ежедневно обрабатывали одной дозой композиции 2,5% имиквимода в соответствии с примером 23. Композиция 2,5% имиквимода была упакованы в отдельные пакетики в количестве 250 мг/упаковка. Среднее количество упаковок, используемых 65-летней белой женщиной для каждого ежедневного нанесения, составило 1,69 упаковок. В течение двухциклового, 3×3×3-недельного периода лечения эта 65-летняя белая женщина не пропустила ни одной дозы и не использовала незапланированные периоды отдыха.

На фиг. 48 показано, что 65-летнюю белую женщину лечили следующим образом: в течение первого цикла лечения одну дозу (в среднем 1,69 упаковок) композиции 2,5% имиквимода наносили на все лицо один раз в день в течение 21 дней; в течение следующих 21 дней лечение приостанавливали; во время второго цикла лечения терапию проводили так же, как и во время первого цикла. По окончании второго цикла за состоянием 65-летней белой женщины наблюдали еще 8 недель. На протяжении всех 17 недель состояние 65-летней белой женщины контролировали на предмет полного или частичного излечения, местных кожных реакций, в т.ч. эритема, и неблагоприятных явлений (а) на начальном этапе, (b) в неделю 3, (c) неделю 9 и (d) неделю 17.

На фиг. 48 на начальном этапе, перед началом лечения, количество очагов АК составило 7, а оценка местной кожной реакции (эритема) - 1. В неделю 3 количество очагов АК составило 1, однако оценка местной кожной реакции (эритема) осталась на уровне 1. В неделю 9 количество очагов АК и оценка местной кожной реакции (эритема) снизились до 0. В неделю 17 количество очагов АК оставалось на уровне 0 (полное излечение), а оценка местной кожной реакции (эритема) осталась на уровне 0, что ниже нормального или исходного уровня. Зарегистрированные неблагоприятные явления не связаны с лечением.

Данный клинический случай подытожен на фиг. 48, которая демонстрирует эффективность без ограничивающих лечение местных кожных реакций или неблагоприятных явлений, а также показывает, что полное излечение достигается при нанесении композиции 2,5% имиквимода согласно примеру 23 на все лицо пациента, которому поставлен диагноз актинического кератоза, в соответствии со схемой лече-

ния: 2 цикла, 3×3×3 недели. Данный пример 28, описанный на фиг. 48, также демонстрирует уникальную бимодальную или двухпиковую модель оценок местных кожных реакций (эритема) в течение 2-циклового, 3×3×3-недельного курса лечения, которая наблюдается при использовании непродолжительных схем лечения в соответствии с настоящим изобретением.

В клиническом случае, представленном на фиг. 49, у 79-летнего белого мужчины на момент начала лечения было 14 очагов АК на лице. В соответствии с настоящим изобретением все лицо ежедневно обрабатывали одной дозой композиции 3,75% имиквимода в соответствии с примером 23. Композиция 3,75% имиквимода была упакованы в отдельные пакетики в количестве 250 мг/упаковка. Среднее количество упаковок, используемых 79-летним белым мужчиной для каждого ежедневного нанесения, составило 1,14 упаковок. В течение двухциклового, 3×3×3-недельного периода лечения этот 79-летний белый мужчина не пропустил ни одной дозы и не использовал незапланированные периоды отдыха.

На фиг. 49 показано, что 79-летнего белого мужчину лечили следующим образом: в течение первого цикла лечения одну дозу (в среднем 1,14 упаковок) композиции 3,75% имиквимода наносили на все лицо один раз в день в течение 21 дней; в течение следующих 21 дней лечение приостанавливали; во время второго цикла лечения терапию проводили так же, как и во время первого цикла. По окончании второго цикла за состоянием 79-летнего белого мужчины наблюдали еще 8 недель. На протяжении всех 17 недель состояние 79-летнего белого мужчины контролировали на предмет полного или частичного излечения, местных кожных реакций, в т.ч. эритема, и неблагоприятных явлений (а) на начальном этапе, (b) в неделю 3, (c) неделю 9 и (d) неделю 17.

На фиг. 49 на начальном этапе, перед началом лечения, количество очагов АК составило 14, а оценка местной кожной реакции (эритема) - 1. В неделю 3 количество очагов АК составило до 16, а оценка местной кожной реакции (эритема) возросла до 3. Однако в неделю 9 количество очагов АК уменьшилось до 6, а оценка местной кожной реакции (эритема) снизилась до 2. В неделю 17 количество очагов АК составило 0 (полное излечение), а оценка местной кожной реакции (эритема) упала до уровня 0, т.е. ниже нормального или исходного уровня. О неблагоприятных явлениях не сообщалось.

Данный клинический случай подытожен на фиг. 49, которая демонстрирует эффективность без ограничивающих лечение местных кожных реакций или неблагоприятных явлений, а также показывает, что полное излечение достигается при нанесении композиции 3,75% имиквимода согласно примеру 23 на все лицо пациента, которому поставлен диагноз актинического кератоза, в соответствии со схемой лечения: 2 цикла, 3×3×3 недели. Данный пример 28, описанный на фиг. 49, также демонстрирует уникальную бимодальную или двухпиковую модель оценок местных кожных реакций (эритема) в течение 2-циклового, 3×3×3-недельного курса лечения, которая наблюдается при использовании непродолжительных схем лечения в соответствии с настоящим изобретением.

В клиническом случае, представленном на фиг. 50, у 78-летнего белого мужчины на момент начала лечения было 8 очагов АК на лысеющей части головы. В соответствии с настоящим изобретением всю область облысения ежедневно обрабатывали одной дозой композиции 3,75% имиквимода в соответствии с примером 23. Композиция 3,75% имиквимода была упакованы в отдельные пакетики в количестве 250 мг/упаковка. Среднее количество упаковок, используемых 78-летним белым мужчиной для каждого ежедневного нанесения, составило 2,0 упаковок. В течение двухциклового, 3×3×3-недельного периода лечения этот 78-летний белый мужчина не пропустил ни одной дозы и не использовал незапланированные периоды отдыха.

На фиг. 50 показано, что 78-летнего белого мужчину лечили следующим образом: в течение первого цикла лечения одну дозу (в среднем 2,0 упаковок) композиции 3,75% имиквимода наносили на всю область облысения на голове один раз в день в течение 21 дней; в течение следующих 21 дней лечение приостанавливали; во время второго цикла лечения терапию проводили так же, как и во время первого цикла. По окончании второго цикла за состоянием 78-летнего белого мужчины наблюдали еще 8 недель. На протяжении всех 17 недель состояние 78-летнего белого мужчины контролировали на предмет полного или частичного излечения, местных кожных реакций, в т.ч. эритема, и неблагоприятных явлений (а) на начальном этапе, (b) в неделю 3, (c) неделю 9 и (d) неделю 17.

На фиг. 50 на начальном этапе, перед началом лечения, количество очагов АК составило 8, а оценка местной кожной реакции (эритема) - 1. В неделю 3 количество очагов АК - IND (не определено), а оценка местной кожной реакции (эритема) - 3. В неделю 9 количество очагов АК составило до 2, а оценка местной кожной реакции (эритема) снизилась до 1. В неделю 17 количество очагов АК и оценка местной кожной реакции (эритема) составили 0. Все зарегистрированные неблагоприятные явления не связаны с лечением.

Данный клинический случай подытожен на фиг. 50, которая демонстрирует эффективность без ограничивающих лечение местных кожных реакций или неблагоприятных явлений, а также показывает, что полное излечение достигается при нанесении композиции 3,75% имиквимода согласно примеру 23 на всю облысевшую часть головы пациента, которому поставлен диагноз актинического кератоза, в соответствии со схемой лечения: 2 цикла, 3×3×3 недели. Данный пример 28, описанный на фиг. 50, является еще одним примером уникальной бимодальной или двухпиковой модели оценок местных кожных реак-

ций (эритема) в течение 2-циклового, 3×3×3-недельного курса лечения, которая наблюдается при использовании непродолжительных схем лечения в соответствии с настоящим изобретением. Указанные в примере 23 композиции 126 и 182, в которых жирной кислотой является isa, использовали в примерах 24-28 и на фиг. 1-54, приведенных и описанных выше. Кроме того, композиции isa 126 и 182 прошли тесты РЕТ при хранении при температуре около 40°C в течение приблизительно 3 месяцев.

Полное раскрытие упомянутых здесь патентов, патентных материалов и публикаций (всех и каждого по отдельности) включено сюда во всей полноте путем ссылки. В случае противоречия решающее значение имеет описание настоящего изобретения, включая определения. Специалисту в данной области техники будут понятны изменения и модификации, которые можно внести в настоящее изобретение, не выходя за рамки его объема и сущности. Иллюстрирующие варианты воплощения и примеры приведены только в качестве примеров и не должны ограничивать объемы данного изобретения. Объем изобретения ограничен только приведенной далее формулой изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Композиция с низким содержанием имиквимода для лечения актинического кератоза, которая содержит от 2.5 до 3.75 мас.% имиквимода и фармацевтически приемлемый носитель для имиквимода, содержащий жирную кислоту.

2. Композиция по п.1, где содержание имиквимода составляет 2.5 мас.%.

3. Композиция по п.2, где композиция находится в форме крема, и 250 мг крема содержит 6,25 мг имиквимода.

4. Композиция по п.2, где композиция находится в форме крема, и 500 мг крема содержит 12,5 мг имиквимода.

5. Композиция по п.1, где содержание имиквимода составляет 3.75 мас.%.

6. Композиция по п.5, где композиция находится в форме крема, и 250 мг крема содержит 9,375 мг имиквимода.

7. Композиция по п.5, где композиция находится в форме крема, и 500 мг крема содержит 18,75 мг имиквимода.

8. Композиция по п.1, где жирная кислота выбирается из группы, состоящей из пальмитиновой кислоты, линолевой кислоты, стеариновой кислоты, изостеариновой кислоты, неочищенной олеиновой кислоты, олеиновой кислоты высокой степени очистки и их смесей.

9. Композиция по п.8, где жирная кислота представляет собой изостеариновую кислоту.

10. Композиция по п.1, где жирная кислота присутствует в количестве между 5 и 30 мас.%.

11. Композиция по п.1, которая дополнительно содержит, по меньшей мере, одно средство, выбранное из группы, состоящей из смягчающего средства, эмульгатора, загустителя, консервирующего средства, солюбилизирующего средства, увлажняющего средства и средства, способствующего проникновению.

12. Композиция по любому из пп.1-11, где композиция имиквимода находится в форме крема.

13. Композиция по любому из пп.1-11, где композиция не содержит продуктов распада, при хранении при 25°C/60%RH, 30°C/65%RH и 40°C/75%RH, в течение одного, двух, трех и шести месяцев, и при анализе при длине волны 318 нм.

14. Композиция по любому из пп.1-11, где композиция выбирается из группы композиций имиквимода, содержащих имиквимод в количестве от 2,5 до 3,75 мас.%, перечисленных в табл. 9.

15. Способ лечения субъекта, у которого диагностирован актинический кератоз (АК), содержащий нанесение композиции имиквимода по любому из пп.1-14 на обрабатываемую область один раз в день, продолжительностью до двух недель с завершением первого цикла, перерыв продолжительностью до двух недель, в течение которых имиквимод не наносится, нанесение указанной композиции с более низким содержанием имиквимода на обрабатываемую область один раз в день, продолжительностью до двух недель с завершением второго цикла и достижением по меньшей мере частичного очищения очагов АК поражения.

16. Способ по п.15, содержащий нанесение композиции имиквимода по любому из пп.1-14 на обрабатываемую область один раз в день в течение двух недель с завершением первого цикла, перерыв продолжительностью в течение двух недель, в течение которых имиквимод не наносится, нанесение композиции с более низким содержанием имиквимода по любому из пп.1-14 на обрабатываемую область один раз в день в течение двух недель с завершением второго цикла и достижением по меньшей мере частичного очищения очагов АК поражения.

17. Способ по п.15, где способ содержит:

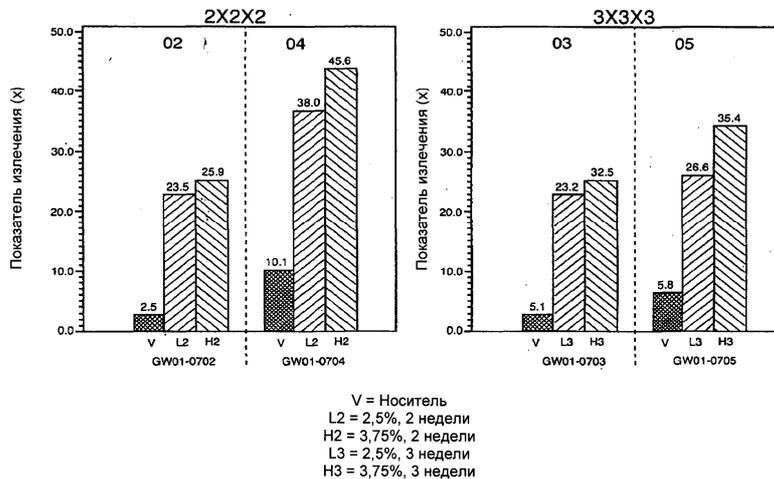
(а) местное нанесение композиции имиквимода один раз в день на все лицо или на лысеющую часть головы иммунокомпетентного взрослого пациента в течение первого двухнедельного периода лечения; и

(б) местное нанесение композиции имиквимода один раз в день на все лицо или на лысеющую часть головы иммунокомпетентного взрослого пациента в течение второго двухнедельного периода; и где первый и второй периоды разделены одно- или двухнедельным периодом без обработки, в ходе которого указанная композиция имиквимода не применяется иммунокомпетентным взрослым пациентом, и

где курс лечения завершается через 6 недель.

18. Способ по п.17, где наносится 250-500 мг композиции имиквимода.
19. Способ по п.17, где композиция имиквимода не удаляется с кожи в течение 8 ч.
20. Способ по п.17, где композиция имиквимода содержит имиквимод в количестве 2.5 мас. %.
21. Способ по п.20, где ежедневно наносится от 6.25 до 12.5 мг имиквимода.
22. Способ по п.20, где от 87.5 до 175 мг имиквимода наносится в течение каждого из первого двухнедельного периода лечения и второго двухнедельного периода лечения.
23. Способ по п.17, где композиция имиквимода содержит имиквимод в количестве 3.75 мас. %.
24. Способ по п.23, где ежедневно наносится от 9.37 до 18.8 мг имиквимода.
25. Способ по п.23, где от 131.2 до 263.5 мг имиквимода наносится в течение каждого из первого двухнедельного периода лечения и второго двухнедельного периода лечения.
26. Способ по любому из пп.17-25, где актинический кератоз является клинически типичным, видимым или осязательным.
27. Способ по любому из пп.17-25, где композиция имиквимода наносится на все лицо.
28. Способ по любому из пп.17-25, где композиция имиквимода наносится на лысеющую часть головы.
29. Способ по любому из пп.17-25, где все лицо оставляет по меньшей мере 200-250 см².
30. Способ по любому из пп.17-25, где композиция имиквимода не удаляется всю ночь.

Меры эффективности: Показатели полного излечения по исследованиям



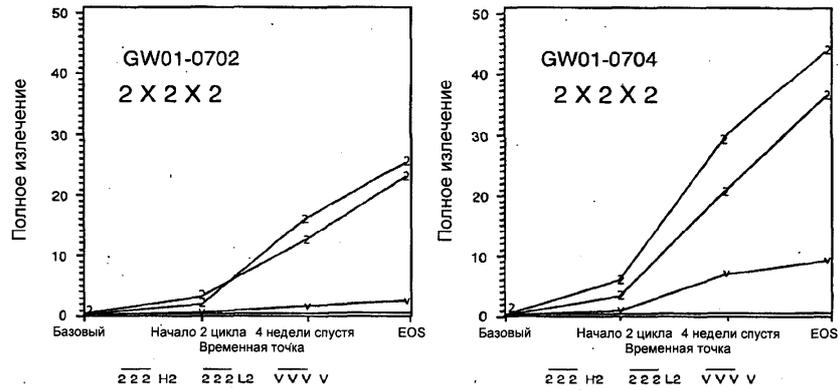
Фиг. 1

Итоговые значения первичной и вторичных конечных точек эффективности для 2-недельных циклов лечения группы ИТТ

	GW01-0702			GW01-0704		
	3,75% (N=81)	2,5% (N=81)	Плацебо (N=80)	3,75% (N=79)	2,5% (N=79)	Плацебо (N=79)
Полное излечение в конце исследования	21/81 (25,9)	19/81 (23,5)	2/80 (2,5)	36/79 (45,6)	30/79 (38,0)	8/79 (10,1)
95% доверительный интервал	16,8, 36,9	14,8, 34,2	0,3, 8,7	34,3, 57,2	27,3, 49,6	4,5, 19,0
Значение P по сравнению с плацебо	< 0,001**	< 0,001**	—	< 0,001**	< 0,001**	—
Значение P по сравнению с кремом 2,5% имиквимода	0,777	—	—	0,358	—	—
Частичное излечение в конце исследования	37/81 (45,7)	34/81 (42,0)	15/80 (18,8)	58/79 (73,4)	43/79 (54,4)	21/79 (26,6)
95% доверительный интервал	34,6, 57,1	31,1, 53,5	10,9, 29,0	62,3, 82,7	42,8, 65,7	17,3, 37,7
Значение P по сравнению с плацебо	< 0,001**	< 0,001**	—	< 0,001**	< 0,001**	—
Значение P по сравнению с кремом 2,5% имиквимода	0,693	—	—	0,014**	—	—
Процент изменения количества очагов АК От исходного уровня до завершения исследования						
N	81	81	80	79	79	79
Среднее (Стандартное отклонение)	-59,7 (44,4)	-52,8 (42,4)	-22,7 (55,3)	-77,9 (40,5)	-65,9 (40,0)	-32,5 (48,5)
Срединное значение	-72,7	-60,0	-21,1	-90,9	-76,5	-30,0
Минимум, максимум	-100,0 – 100,0	-100,0 – 75,0	-100,0 – 300,0	-100,0 – 188,9	-100,0 – 90,0	-100,0 – 91,7
Значение P по сравнению с плацебо	< 0,001**	< 0,001**	—	< 0,001**	< 0,001**	—
Значение P по сравнению с кремом 2,5% имиквимода	0,336	—	—	0,060	—	—

Фиг. 1А

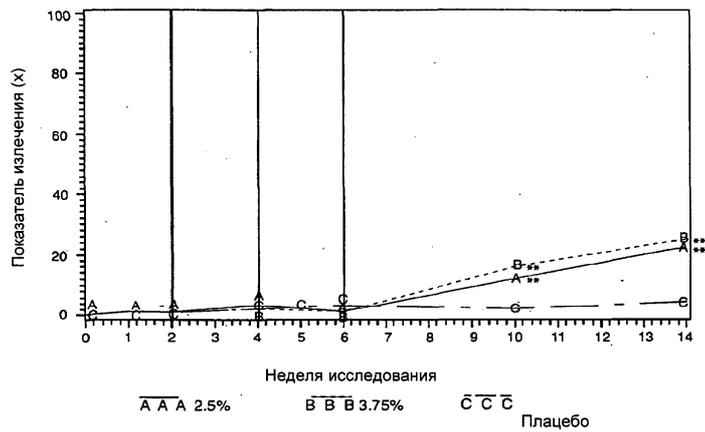
Меры эффективности: Полное излечение по временным точкам



V = Носитель
 L2 = 2,5%, 2 недели
 H2 = 3,75%, 2 недели
 L3 = 2,5%, 3 недели
 H3 = 3,75%, 3 недели

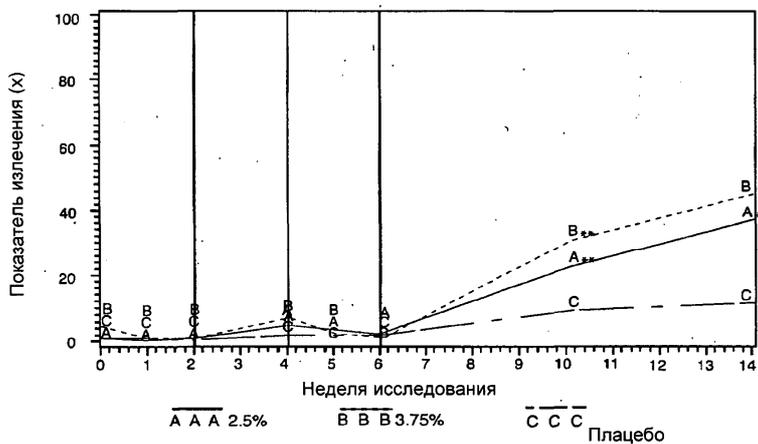
Фиг. 2

Показатель полного излечения по неделям исследования для группы ITT



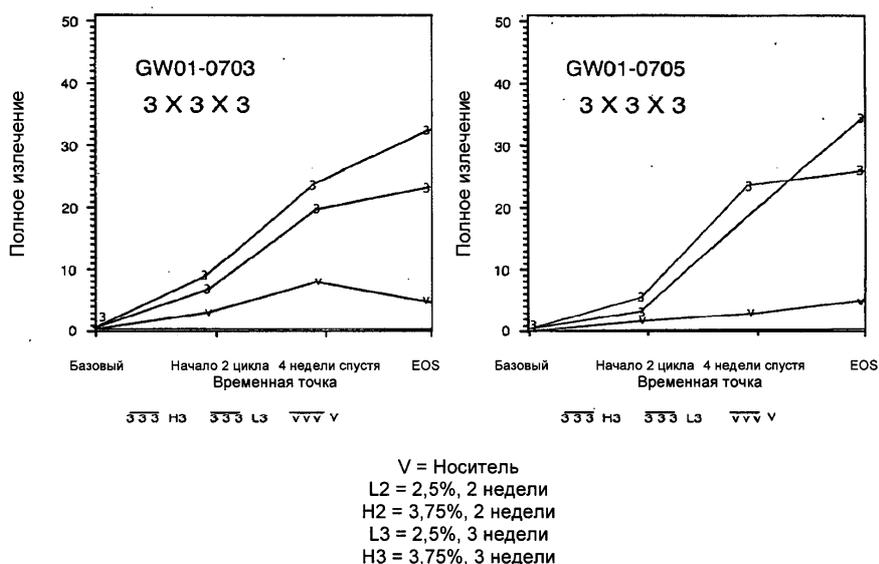
Фиг. 2А

Показатель полного излечения по неделям исследования
 Группа ITT



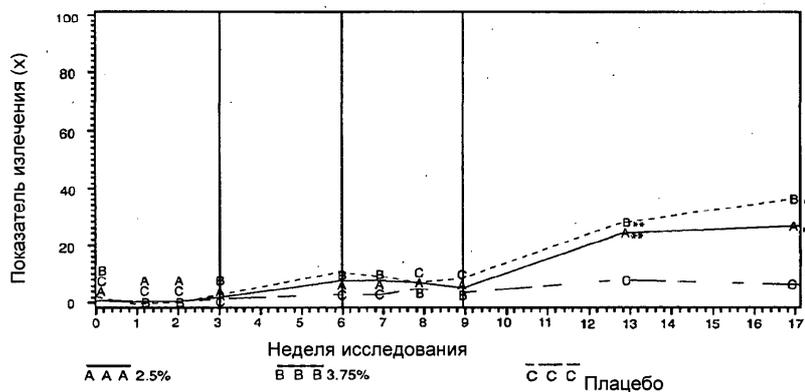
Фиг. 2В

Меры эффективности: Полное излечение по временным точкам



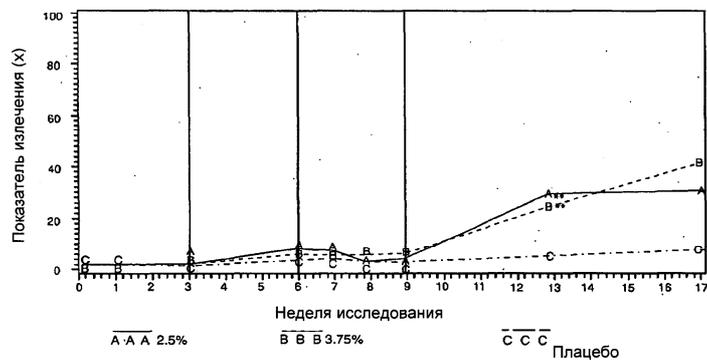
Фиг. 3

Показатель полного излечения по неделям исследования Группа ITT



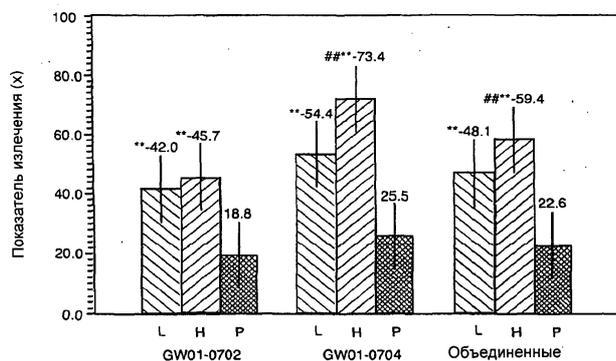
Фиг. 3А

Показатель полного излечения по неделям исследования для группы ITT



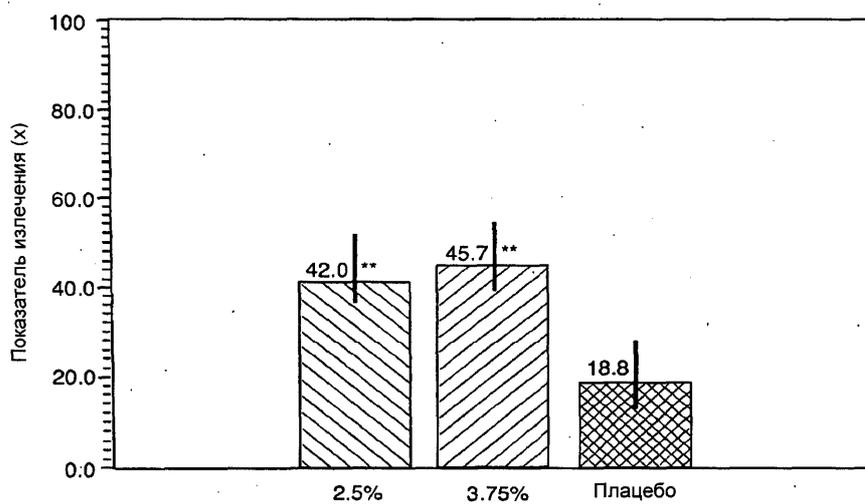
Фиг. 3В

Показатели частичного излечения в конце исследования при использовании 2-недельного циклического курса лечения у группы ITT



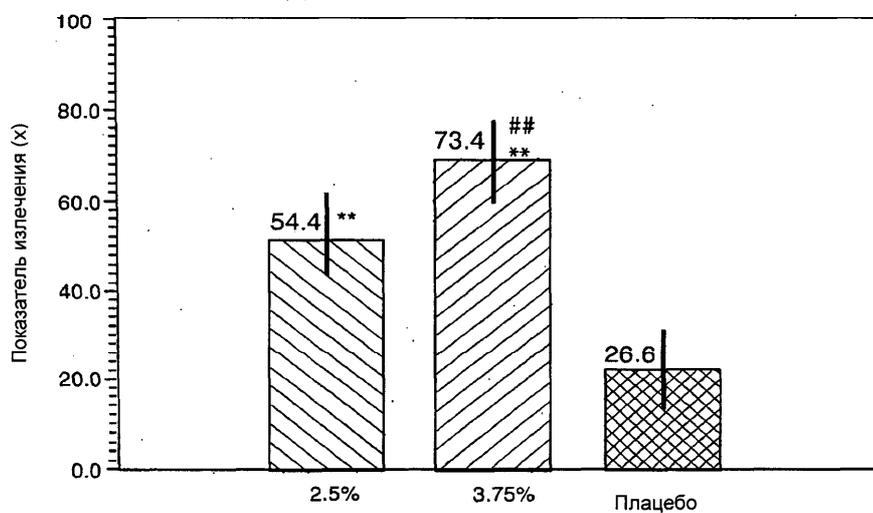
Фиг. 4А

Показатель частичного излечения в неделю 14
Группа ITT



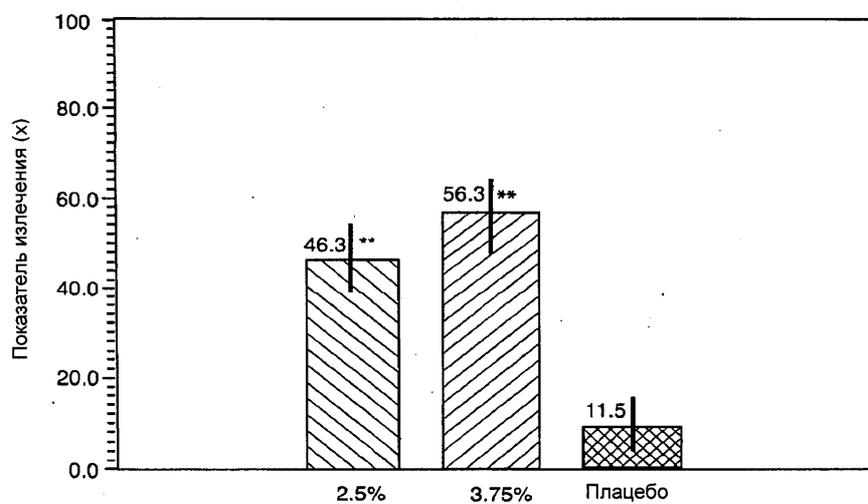
Фиг. 4В

Показатель частичного излечения в неделю 14
Группа ITT



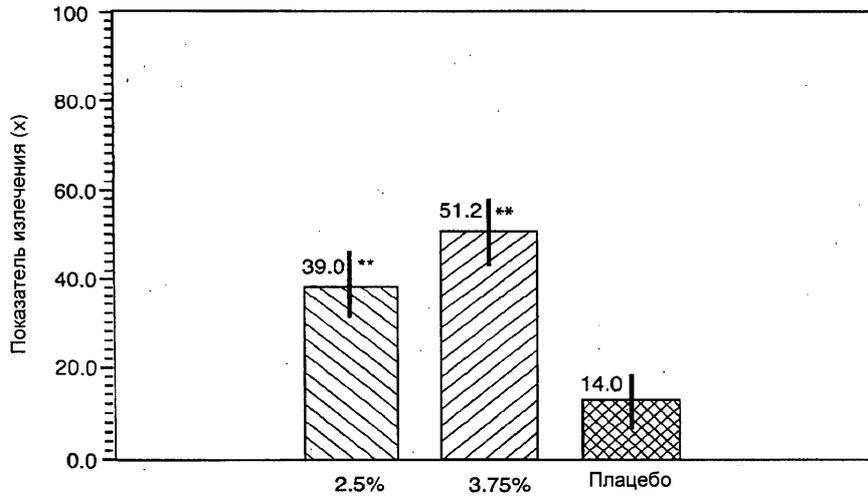
Фиг. 4С

Показатель частичного излечения в неделю 17
Группа ITT



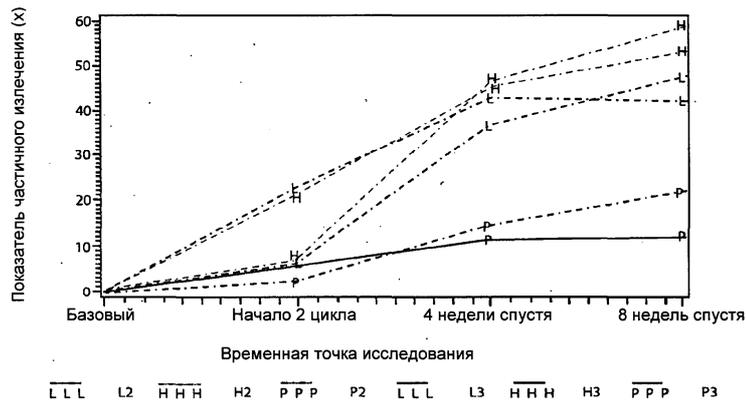
Фиг. 4D

Показатель частичного излечения в неделю 17



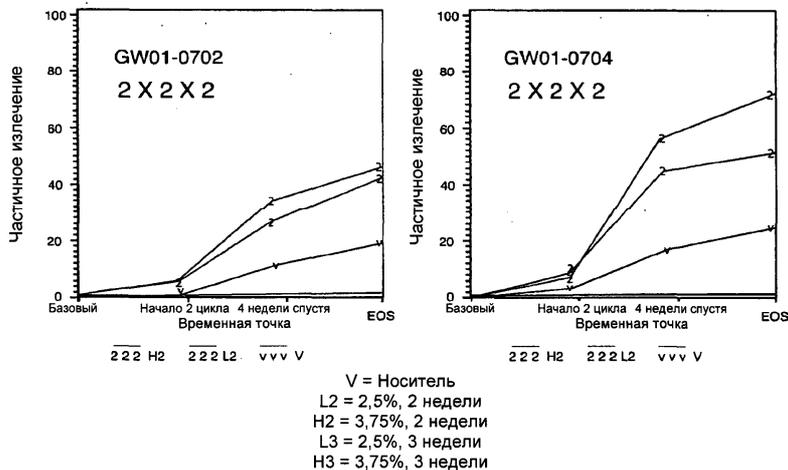
Фиг. 4Е

Показатель частичного излечения по временным точкам объединенных исследований для группы ITT



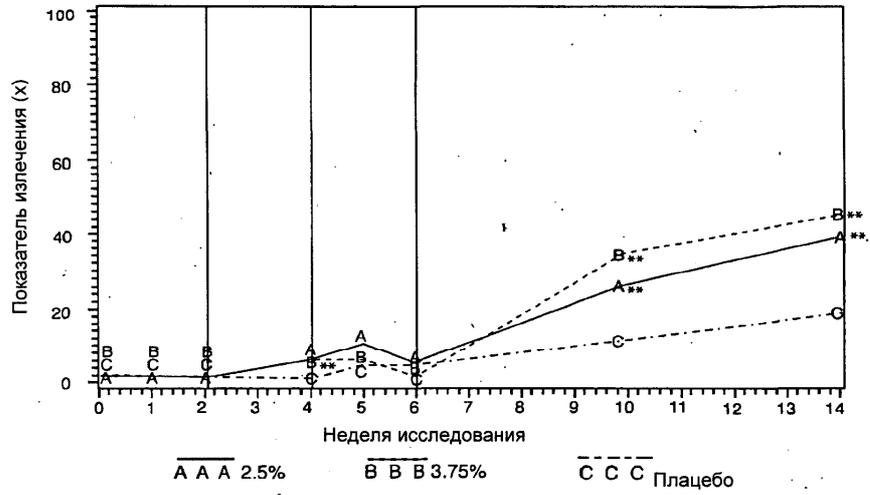
Фиг. 4F

Меры эффективности: Частичное излечение по временным точкам



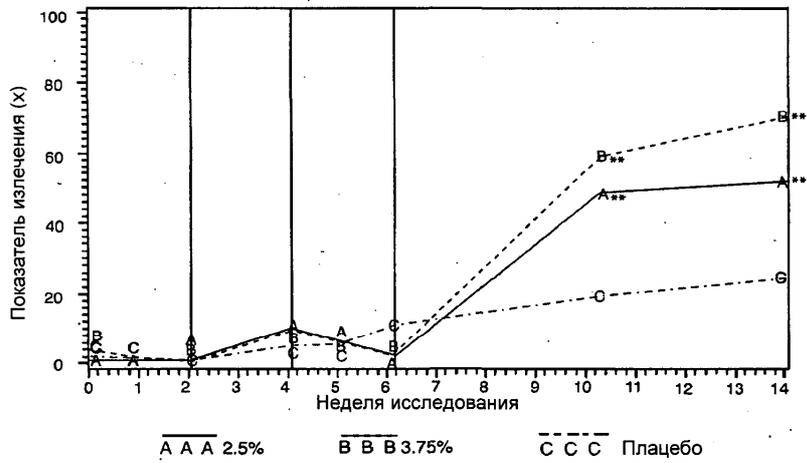
Фиг. 5

Показатель частичного излечения по неделям исследования
Группа ITT



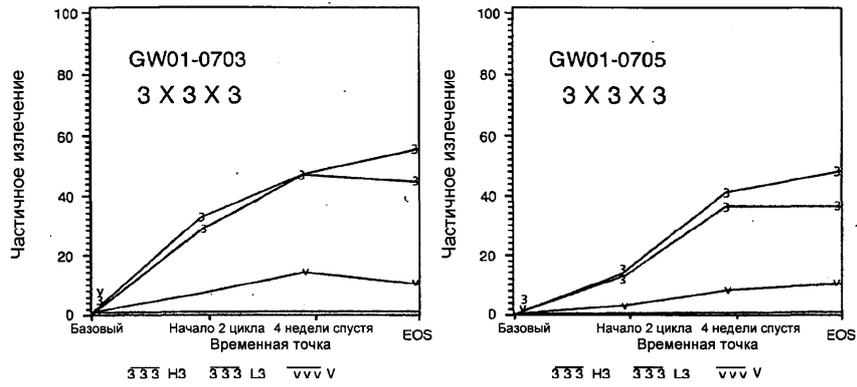
Фиг. 5А

Показатель частичного излечения по неделям исследования
Группа ITT



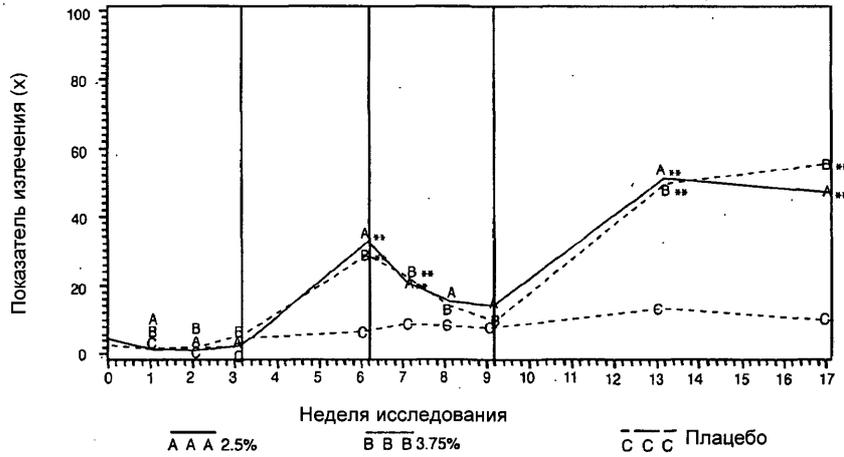
Фиг. 5В

Меры эффективности: Частичное излечение по временным точкам



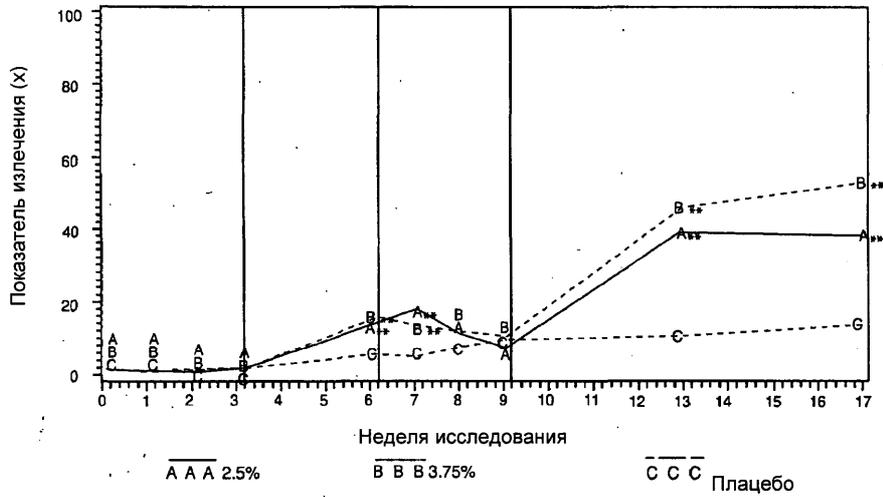
V = Носитель
 L2 = 2,5%, 2 недели
 H2 = 3,75%, 2 недели
 L3 = 2,5%, 3 недели
 H3 = 3,75%, 3 недели
 Фиг. 5С

Показатель частичного излечения по неделям исследования
 Группа ITT



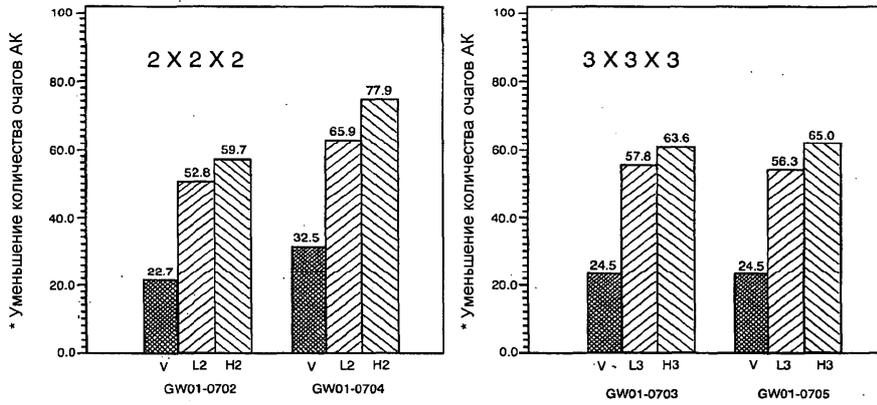
Фиг. 6А

Показатель частичного излечения по неделям исследования Группа ITT



Фиг. 6В

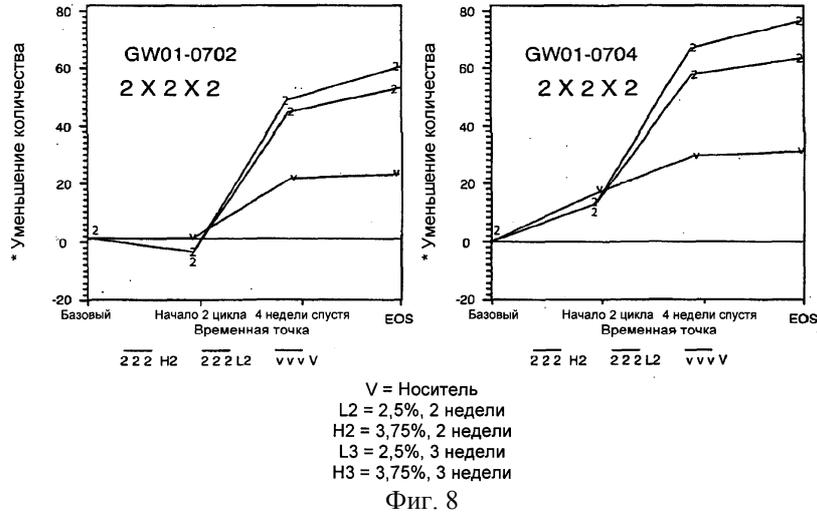
Меры эффективности: Средний % изменения по сравнению с исходным уровнем, по исследованиям



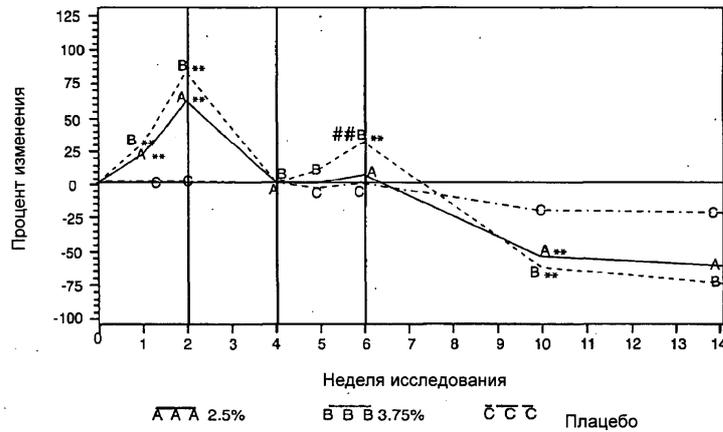
V = Носитель
 L2 = 2,5%, 2 недели
 H2 = 3,75%, 2 недели
 L3 = 2,5%, 3 недели
 H3 = 3,75%, 3 недели

Фиг. 7

Меры эффективности: Средний % изменения по сравнению с исходным уровнем, по временным точкам

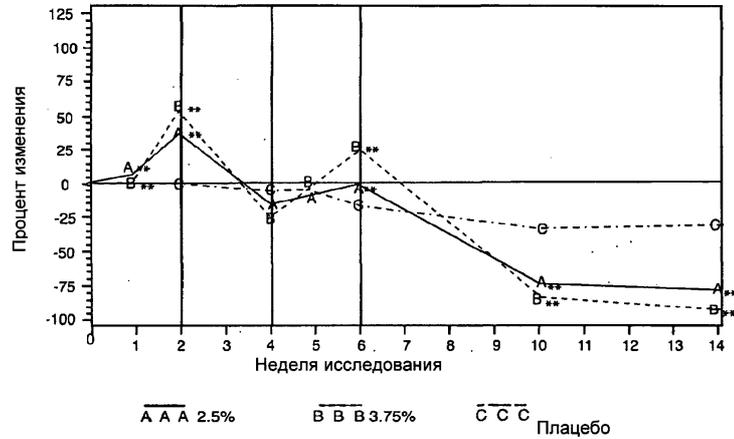


Срединное значение процентного изменения количества очагов АК по сравнению с исходным уровнем по неделям исследования
Группа ИТТ



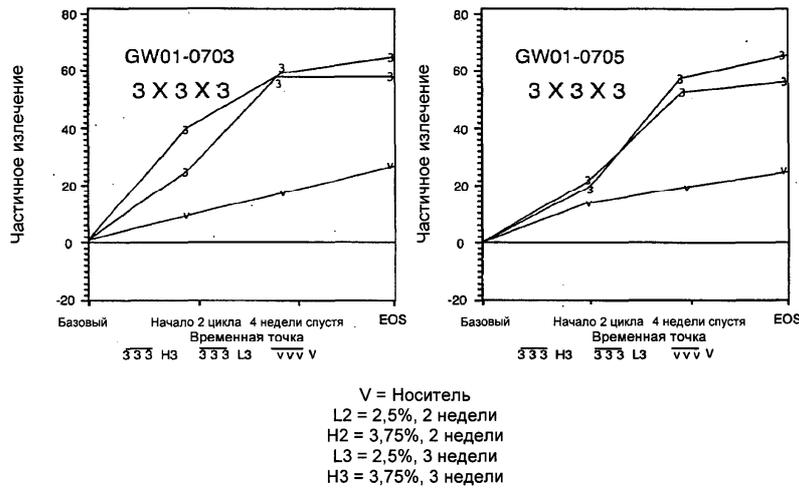
Фиг. 8А

Срединное значение процентного изменения количества очагов АК по сравнению с исходным уровнем по неделям исследования
Группа ИТТ



Фиг. 8В

Меры эффективности: Средний % изменения по сравнению с исходным уровнем, по временным точкам



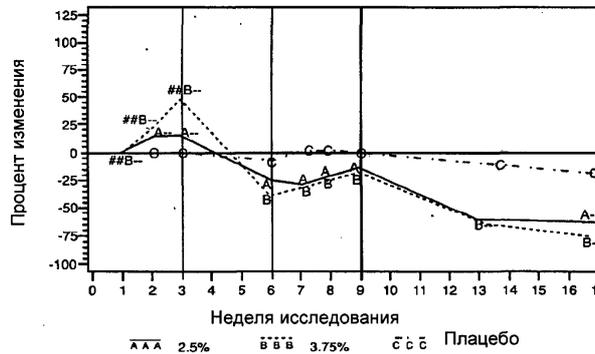
Фиг. 9

Срединное значение процентного изменения количества очагов АК по сравнению с исходным уровнем по неделям исследования
Группа ИТТ



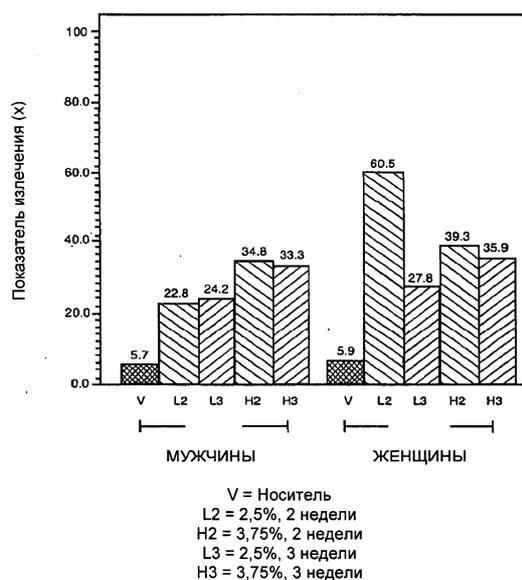
Фиг. 9А

Срединное значение процентного изменения количества очагов АК по сравнению с исходным уровнем по неделям исследования
Группа ИТТ



Фиг. 9В

Меры эффективности: Показатели излечения в зависимости от пола пациента



Фиг. 10

Итоговые значения первичной и вторичных конечных точек эффективности Подгруппы - по признаку пола Объединенные исследования курсов лечения с 2-недельными циклами (GW01-0702 и GW01-0704, группа ITT)

	Мужчины				Женщины		
	3,75% (N=132)	2,5% (N=127)	Плацебо (N=130)		3,75% (N=28)	2,5% (N=33)	Плацебо (N=29)
Полное излечение в конце исследования, n (%)	46/132 (34,8)	29/127 (22,8)	6/130 (4,6)		11/28 (39,3)	20/33 (60,6)	4/29 (13,8)
95% доверительный интервал	26,8, 43,6	15,9, 31,1	1,7, 9,8		21,5, 59,4	42,1, 77,1	3,9, 31,7
Значение P (доза)	-	-	-	< 0,001	-	-	-
Значение P (подгруппа)	-	-	-	0,002	-	-	-
Значение P (взаимодействие)	-	-	-	0,044	-	-	-
Частичное излечение в конце исследования, n (%)	79/132 (59,8)	55/127 (43,3)	26/130 (20,0)		16/28 (57,1)	22/33 (66,7)	10/29 (34,5)
95% доверительный интервал	51,0, 68,3	34,5, 52,4	13,5, 27,9		37,2, 75,5	48,2, 82,0	17,9, 54,3
Значение P (доза)	-	-	-	< 0,001	-	-	-
Значение P (подгруппа)	-	-	-	0,031	-	-	-
Значение P (взаимодействие)	-	-	-	0,164	-	-	-
Процент изменения количества очагов АК на этапе завершения исследования по сравнению с исходным уровнем							
N	132	127	130		28	33	29
Срединное значение	-80,9	-66,7	-22,2		-88,2	-100,0	-50,0
Среднее (стандартное отклонение)	-69,1 (42,6)	-54,2 (42,5)	-24,8 (52,7)		-66,9 (47,5)	-78,7 (31,3)	-39,7 (48,2)
Значение P (доза)	-	-	-	< 0,001	-	-	-
Значение P (подгруппа)	-	-	-	0,021	-	-	-
Значение P (взаимодействие)	-	-	-	0,118	-	-	-

Фиг. 10А

**Сводные данные первичной переменной эффективности - показателя полного
излечения в неделю 17 (завершение исследования)
Анализ подгруппы n/N(%)**

	Крем имиквимода		Плацебо (N=78)	Объединенные (N=240)
	2,5% (N=82)	3,75 (N=80)		
Пол				
Мужчины	15/62 (24,2)	21/63 (33,3)	4/63 (6,3)	40/188 (21,3)
Женщины	4/20 (20,0)	5/17 (29,4)	0/15 (0,0)	9/52 (17,3)
Возраст				
<65	6/37 (16,2)	19/44 (43,2)	3/44 (6,8)	28/125 (22,4)
>=65	13/45 (28,9)	7/36 (19,4)	1/34 (2,9)	21/115 (18,3)
Тип кожи				
Тип I или II	12/43 (27,9)	12/42 (28,6)	2/39 (5,1)	26/124 (21,0)
Тип III, IV или V	7/39 (17,9)	14/38 (36,8)	2/39 (5,1)	23/116 (19,8)
Исходное количество очагов				
<=10	15/48 (31,3)	18/40 (45,0)	3/40 (7,5)	36/128 (28,1)
>10	4/34 (11,8)	8/40 (20,0)	1/38 (2,6)	13/112 (11,6)
Область обработки				
Лицо	16/63 (25,4)	20/54 (37,0)	1/60 (1,7)	37/177 (20,9)
Кожа головы	3/19 (15,8)	6/26 (23,1)	3/18 (16,7)	12/63 (19,0)

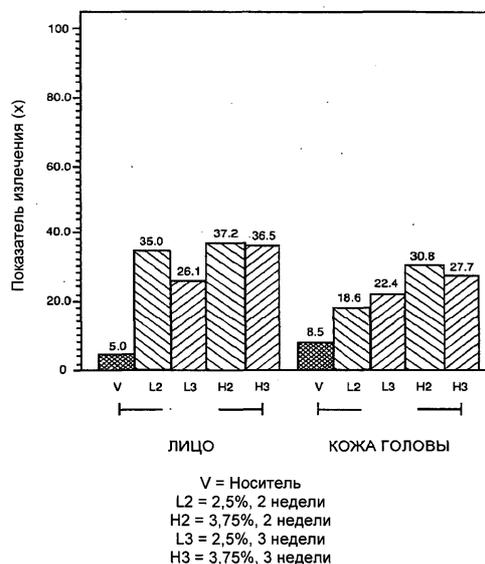
Фиг. 10В

**Сводные данные первичной переменной эффективности - показателя полного
излечения в неделю 17 (завершение исследования)
Анализ подгруппы n/N(%)**

	Крем имиквимода		Плацебо (N=86)	Объединенные (N=250)
	2,5% (N=82)	3,75 (N=82)		
Пол				
Мужчины	16/66 (24,2)	20/60 (33,3)	5/72 (6,9)	41/198 (20,7)
Женщины	6/16 (37,5)	9/22 (40,9)	0/14 (0,0)	15/52 (28,8)
Возраст				
<65	9/38 (23,7)	19/50 (38,0)	2/42 (4,8)	30/130 (23,1)
>=65	13/44 (29,5)	10/32 (31,3)	3/44 (6,8)	26/120 (21,7)
Тип кожи				
Тип I или II	12/40 (30,0)	22/58 (37,9)	5/51 (9,8)	39/149 (26,2)
Тип III, IV или V	10/42 (23,8)	7/24 (29,2)	0/35 (0,0)	17/101 (16,8)
Исходное количество очагов				
<=10	17/50 (34,0)	19/51 (37,3)	4/59 (6,8)	40/160 (25,0)
>10	5/32 (15,6)	10/31 (32,3)	1/27 (3,7)	16/90 (17,8)
Область обработки				
Лицо	14/52 (26,9)	22/61 (36,1)	3/62 (4,8)	39/175 (22,3)
Кожа головы	8/30 (26,7)	7/21 (33,3)	2/24 (8,3)	17/75 (22,7)

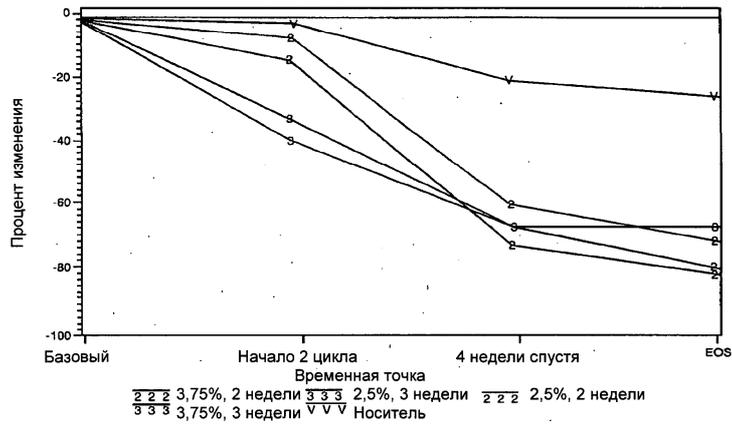
Фиг. 10С

Меры эффективности: Показатели излечения в зависимости от области лечения



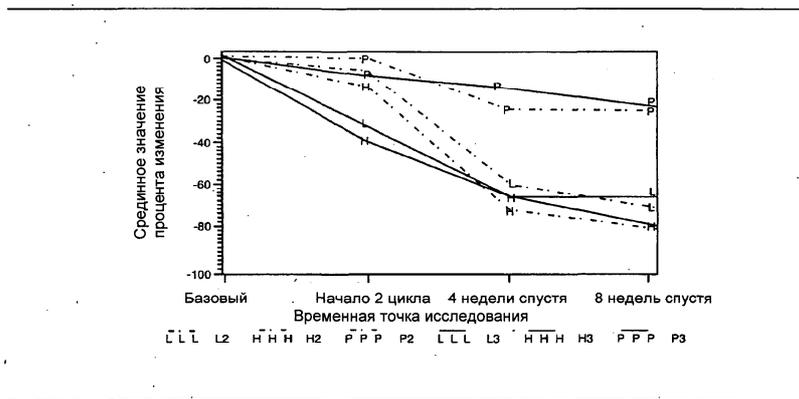
Фиг. 11

Меры эффективности: Процент изменения по сравнению с исходным уровнем
Срединные значения



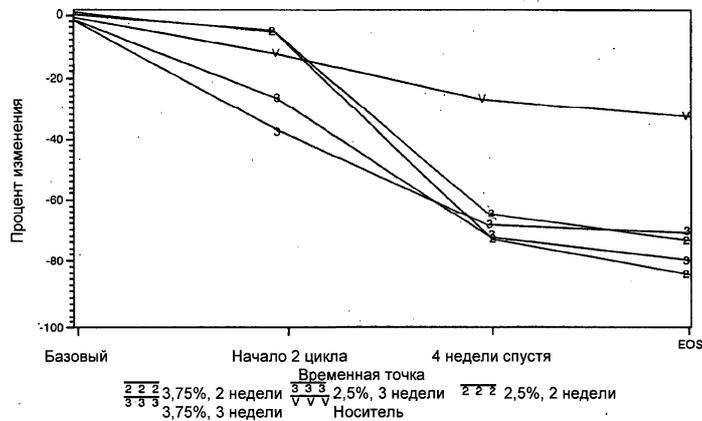
Фиг. 12

Срединное значение процента изменения в количестве очагов АК по сравнению с исходным уровнем по временным точкам исследования для объединенных исследований, группа ИТТ



Фиг. 12А

Меры эффективности: Средний процент изменения по сравнению с исходным уровнем



Фиг. 13

**Сводные данные о проценте изменения в количестве очагов АК по сравнению с
исходным уровнем
По посещениям
Объединенные исследования, группа ITT**

	Курс лечения с 2-недельными циклами			Курс лечения с 3-недельными циклами		
	3,75% (N=160)	2,5% (N=160)	Плацебо (N=159)	3,75% (N=162)	2,5% (N=164)	Плацебо (N=164)
Неделя 1						
N	160	160	159	162	164	164
Среднее (Стандартное отклонение)	56,1 (86,2)	44,2 (72,2)	4,5 (29,2)	47,5 (103,1)	22,8 (54,2)	4,4 (24,4)
Срединное значение	19,1	14,3	0,0	0,0	0,0	0,0
Минимум, максимум	-66,7 – 533,3	-40,0 – 400,0	-80,0 – 133,3	-33,3 – 771,4	-66,7 – 290,0	-55,6 – 183,3
Значение P по сравнению с плацебо	< 0,001**	< 0,001**	-	< 0,001**	< 0,001**	-
Значение P по сравнению с кремом 2,5% имиквимода	0,235	-	-	0,006**	-	-
Неделя 2						
N	160	160	159	162	164	164
Среднее (Стандартное отклонение)	109,0 (141,3)	76,7 (102,3)	6,4 (42,9)	113,0 (185,8)	55,4 (98,1)	6,0 (30,8)
Срединное значение	66,7	40,0	0,0	26,4	15,2	0,0
Минимум, максимум	-66,7 – 950,0	-60,0 – 511,1	-72,7 – 190,9	-33,3 – 1042,9	-57,1 – 537,5	-83,3 – 150,0
Значение P по сравнению с плацебо	< 0,001**	< 0,001**	-	< 0,001**	< 0,001**	-
Значение P по сравнению с кремом 2,5% имиквимода	0,025**	-	-	0,006**	-	-

Фиг. 13А

**Сводные данные о проценте изменения в количестве очагов АК по сравнению с
исходным уровнем
По посещениям
Объединенные исследования, группа ITT**

	Курс лечения с 2-недельными циклами			Курс лечения с 3-недельными циклами		
	3,75% (N=160)	2,5% (N=160)	Плацебо (N=159)	3,75% (N=162)	2,5% (N=164)	Плацебо (N=164)
Неделя 3						
N	-	-	-	162	164	164
Среднее (Стандартное отклонение)	-	-	-	123,8 (195,6)	70,2 (116,4)	3,2 (38,5)
Срединное значение	-	-	-	43,7	21,1	0,0
Минимум, максимум	-	-	-	-100,0 – 1042,9	-100,0 – 537,5	-100,0 – 233,3
Значение P по сравнению с плацебо	-	-	-	< 0,001**	< 0,001**	-
Значение P по сравнению с кремом 2,5% имиквимода	-	-	-	0,006**	-	-
Неделя 4						
N	160	160	159	-	-	-
Среднее (Стандартное отклонение)	-3,4 (61,2)	-2,4 (55,2)	-7,4 (39,6)	-	-	-
Срединное значение	-13,4	-5,6	0,0	-	-	-
Минимум, максимум	-100,0 – 250,0	-100,0 – 162,5	-100,0 – 142,9	-	-	-
Значение P по сравнению с плацебо	0,478	0,333	-	-	-	-
Значение P по сравнению с кремом 2,5% имиквимода	0,806	-	-	-	-	-

Фиг. 13В

**Сводные данные о проценте изменения в количестве очагов АК по сравнению с
исходным уровнем
По посещениям
Объединенные исследования, группа ITT**

	Курс лечения с 2-недельными циклами			Курс лечения с 3-недельными циклами		
	3,75% (N=160)	2,5% (N=160)	Плацебо (N=159)	3,75% (N=162)	2,5% (N=164)	Плацебо (N=164)
Неделя 5						
N	160	160	159	-	-	-
Среднее (Стандартное отклонение)	14,0 (77,5)	1,3 (59,4)	-3,9 (50,7)	-	-	-
Срединное значение	0,0	0,0	-5,0	-	-	-
Минимум, максимум	-100,0 – 412,5	-100,0 – 287,5	-100,0 – 260,0	-	-	-
Значение P по сравнению с плацебо	0,015**	0,413	-	-	-	-
Значение P по сравнению с кремом 2,5% имиквимода	0,102	-	-	-	-	-
Неделя 6						
N	160	160	159	162	164	164
Среднее (Стандартное отклонение)	66,8 (148,2)	34,3 (104,1)	-10,3 (46,6)	-21,1 (102,9)	-29,4 (53,3)	-10,5 (36,4)
Срединное значение	29,0	0,0	-7,1	-40,0	-33,3	-8,3
Минимум, максимум	-100,0 – 933,3	-100,0 – 583,3	-100,0 – 228,6	-100,0 – 900,0	-100,0 – 187,5	-100,0 – 137,5
Значение P по сравнению с плацебо	< 0,001**	< 0,001**	-	< 0,001**	< 0,001**	-
Значение P по сравнению с кремом 2,5% имиквимода	0,024**	-	-	0,006**	-	-

Фиг. 13С

**Сводные данные о проценте изменения в количестве очагов АК по сравнению с
исходным уровнем
По посещениям
Объединенные исследования, группа ITT**

	Курс лечения с 2-недельными циклами			Курс лечения с 3-недельными циклами		
	3,75% (N=160)	2,5% (N=160)	Плацебо (N=159)	3,75% (N=162)	2,5% (N=164)	Плацебо (N=164)
Неделя 7						
N	-	-	-	162	164	164
Среднее (Стандартное отклонение)	-	-	-	-5,1 (122,9)	-25,5 (54,7)	-5,9 (40,9)
Срединное значение	-	-	-	-33,3	-29,3	0,0
Минимум, максимум	-	-	-	-100,0 – 900,0	-100,0 – 180,0	-100,0 – 160,0
Значение P по сравнению с плацебо	-	-	-	< 0,001**	< 0,001**	-
Значение P по сравнению с кремом 2,5% имиквимода	-	-	-	0,006**	-	-
Неделя 8						
N	-	-	-	162	164	164
Среднее (Стандартное отклонение)	-	-	-	23,6 (151,2)	-6,9 (85,3)	-7,5 (44,9)
Срединное значение	-	-	-	-20,0	-20,5	0,0
Минимум, максимум	-	-	-	-100,0 – 742,9	-100,0 – 600,0	-100,0 – 165
Значение P по сравнению с плацебо	-	-	-	< 0,001**	< 0,001**	-
Значение P по сравнению с кремом 2,5% имиквимода	-	-	-	0,006**	-	-

Фиг. 13D

**Сводные данные о проценте изменения в количестве очагов АК по сравнению с
исходным уровнем
По посещениям
Объединенные исследования, группа ITT**

	Курс лечения с 2-недельными циклами			Курс лечения с 3-недельными циклами		
	3,75% (N=160)	2,5% (N=160)	Плацебо (N=159)	3,75% (N=162)	2,5% (N=164)	Плацебо (N=164)
Неделя 9						
N	-	-	-	162	164	164
Среднее (Стандартное отклонение)	-	-	-	48,1 (180,6)	13,7 (144,3)	-12,8 (42,8)
Срединное значение	-	-	-	-14,3	-17,9	-7,4
Минимум, максимум	-	-	-	-100,0 – 957,1	-100,0 – 1442,9	-100,0 – 180,0
Значение P по сравнению с плацебо	-	-	-	< 0,001**	< 0,001**	-
Значение P по сравнению с кремом 2,5% имиквимода	-	-	-	0,006**	-	-
Неделя 10						
N	160	160	159	-	-	-
Среднее (Стандартное отклонение)	-58,2 (47,7)	-52,3 (42,3)	-25,7 (44,8)	-	-	-
Срединное значение	-72,7	-40,0	-25,0	-	-	-
Минимум, максимум	-100,0 – 188,9	-100,0 – 120,0	-100,0 – 220,0	-	-	-
Значение P по сравнению с плацебо	< 0,001**	< 0,001**	-	-	-	-
Значение P по сравнению с кремом 2,5% имиквимода	0,216	-	-	-	-	-

Фиг. 13E

**Сводные данные о проценте изменения в количестве очагов АК по сравнению с
исходным уровнем
По посещениям
Объединенные исследования, группа ITT**

	Курс лечения с 2-недельными циклами			Курс лечения с 3-недельными циклами		
	3,75% (N=160)	2,5% (N=160)	Плацебо (N=159)	3,75% (N=162)	2,5% (N=164)	Плацебо (N=164)
Неделя 13						
N	-	-	-	162	164	164
Среднее (Стандартное отклонение)	-	-	-	-58,0 (44,9)	-54,9 (46,7)	-17,7 (46,0)
Срединное значение	-	-	-	-66,7	-66,7	-14,3
Минимум, максимум	-	-	-	-100,0 – 160	-100,0 – 192,9	-100,0 – 180,0
Значение P по сравнению с плацебо	-	-	-	< 0,001**	< 0,001**	-
Значение P по сравнению с кремом 2,5% имиквимода	-	-	-	0,006**	-	-
Неделя 14						
N	160	160	159	-	-	-
Среднее (Стандартное отклонение)	-68,7 (43,4)	-59,2 (41,6)	-27,6 (52,1)	-	-	-
Срединное значение	-81,8	-71,8	-25,0	-	-	-
Минимум, максимум	-100,0 – 188,9	-100,0 – 90,0	-100,0 – 300,0	-	-	-
Значение P по сравнению с плацебо	< 0,001**	< 0,001**	-	-	-	-
Значение P по сравнению с кремом 2,5% имиквимода	0,048**	-	-	-	-	-

Фиг. 13F

**Сводные данные о проценте изменения в количестве очагов АК по сравнению с
исходным уровнем
По посещениям
Объединенные исследования, группа ITT**

	Курс лечения с 2-недельными циклами			Курс лечения с 3-недельными циклами		
	3,75 (N=160)	2,5% (N=160)	Плацебо (N=159)	3,75% (N=162)	2,5% (N=164)	Плацебо (N=164)
Неделя 17	-	-	-	-	-	-
N	-	-	-	162	164	164
Среднее (Стандартное отклонение)	-	-	-	-64,3 (43,0)	-57,0 (45,4)	-24,5 (47,0)
Срединное значение	-	-	-	-80,0	-66,7	-23,6
Минимум, максимум	-	-	-	-100,0 – 160	-100,0 – 183,3	-100,0 – 200,0
Значение P по сравнению с плацебо	-	-	-	< 0,001**	< 0,001**	-
Значение P по сравнению с кремом 2,5% имиквимода	-	-	-	0,006**	-	-

Фиг. 13G

**Сводные данные о вызванных лечением неблагоприятных явлениях n (%) у
пациентов в порядке убывания частоты в группе 3,75% двухнедельного
циклического лечения, в случаях, когда исследователь считает, что
неблагоприятные явления связаны с лечением
Объединенные исследования, группа ITT**

	Курс лечения с 2-недельными циклами			Курс лечения с 3-недельными циклами		
	3,75% (N=160)	2,5% (N=160)	Плацебо (N=159)	3,75% (N=162)	2,5% (N=164)	Плацебо (N=164)
Любое связанное с лечением неблагоприятное явление	31 (19,4%)	19 (11,9%)	4 (2,5%)	60 (37,0%)	44 (26,8%)	4 (2,4%)
Зуд в месте применения	7 (4,4)	6 (3,8)	1 (0,6)	14 (8,6)	12 (7,3)	1 (0,6)
Раздражение в месте применения	5 (3,1)	4 (2,5)	0	9 (5,6)	6 (3,7)	1 (0,6)
Боль в месте применения	5 (3,1)	2 (1,3)	0	15 (9,3)	11 (6,7)	0
Усталость	4 (2,5)	0	0	7 (4,3)	5 (3,0)	0
Головная боль	4 (2,5)	1 (0,6)	2 (1,3)	4 (2,5)	4 (2,4)	0
Головокружение	3 (1,9)	0	0	0	0	0
Лимфаденопатия	3 (1,9)	3 (1,9)	0	5 (3,1)	4 (2,4)	0
Тошнота	3 (1,9)	1 (0,6)	0	2 (1,2)	1 (0,6)	0
Отек в месте применения	2 (1,3)	0	0	1 (0,6)	3 (1,8)	0
Артралгия	2 (1,3)	0	0	0	1 (0,6)	0
Боль	2 (1,3)	0	0	0	0	0
Высокая температура	2 (1,3)	0	0	5 (3,1)	0	0
Анорексия	1 (0,6)	0	0	0	0	0
Парестезия в месте применения	1 (0,6)	0	1 (0,6)	0	0	0
Шрам в месте применения	1 (0,6)	0	0	0	0	0
Озноб	1 (0,6)	0	0	2 (1,2)	1 (0,6)	0

Фиг. 14A

**Сводные данные о вызванных лечением неблагоприятных явлениях n (%) у
пациентов в порядке убывания частоты в группе 3,75% двухнедельного
циклического лечения, в случаях, когда исследователь считает, что
неблагоприятные явления связаны с лечением
Объединенные исследования, группа ITT**

	Курс лечения с 2-недельными циклами			Курс лечения с 3-недельными циклами		
	3,75% (N=160)	2,5% (N=160)	Плацебо (N=159)	3,75% (N=162)	2,5% (N=164)	Плацебо (N=164)
Пониженный аппетит	1 (0,6)	0	0	0	0	0
Дерматит	1 (0,6)	0	0	0	0	0
Диарея	1 (0,6)	0	0	0	0	0
Инфекция простого герпеса	1 (0,6)	0	0	2 (1,2)	2 (1,2)	0
Воспаление	1 (0,6)	0	0	0	0	0
Похожее на грипп заболевание	1 (0,6)	4 (2,5)	0	12 (7,4)	6 (3,7)	0
Летаргия	1 (0,6)	1 (0,6)	0	2 (1,2)	0	0
Скелетно-мышечная ригидность	1 (0,6)	1 (0,6)	0	0	0	0
Зуд	1 (0,6)	0	0	1 (0,6)	0	0
Сыпь папулезная	1 (0,6)	0	0	0	0	0
Солнечный ожог	1 (0,6)	0	0	0	0	0
Инфекция верхних дыхательных путей	1 (0,6)	0	1 (0,6)	0	0	0
Афтозный стоматит	0	1 (0,6)	0	0	1 (0,6)	0
Сухость в месте применения	0	1 (0,6)	0	0	0	0
Инфекция в месте применения	0	1 (0,6)	0	0	1 (0,6)	0
Хейлит	0	3 (1,9)	0	3 (1,9)	1 (0,6)	1 (0,6)
Миалгия	0	1 (0,6)	0	3 (1,9)	0	0
Герпес на губах	0	1 (0,6)	0	1 (0,6)	2 (1,2)	0

Фиг. 14B

**Сводные данные о вызванных лечением неблагоприятных явлениях n (%) у пациентов в порядке убывания частоты в группе 3,75% двухнедельного циклического лечения, в случаях, когда исследователь считает, что неблагоприятные явления связаны с лечением
Объединенные исследования, группа ITT**

	Курс лечения с 2-недельными циклами			Курс лечения с 3-недельными циклами		
	3,75% (N=160)	2,5% (N=160)	Плацебо (N=159)	3,75% (N=162)	2,5% (N=164)	Плацебо (N=164)
Ощущение дискомфорта в животе	0	0	0	0	1 (0,6)	0
Необычные ощущения в глазу	0	0	0	0	0	1 (0,6)
Беспокойство	0	0	0	0	1 (0,6)	0
Тревожное расстройство	0	0	0	0	1 (0,6)	0
Кровотечение в месте применения	0	0	0	5 (3,1)	2 (1,2)	0
Жжение в месте применения	0	0	0	0	1 (0,6)	0
Дерматит в месте применения	0	0	0	1 (0,6)	0	0
Изменение цвета в месте применения	0	0	0	1 (0,6)	0	0
Дискомфорт в месте применения	0	0	0	2 (1,2)	0	0
Эритема в месте применения	0	0	0	2 (1,2)	0	0
Шелушение в месте применения	0	0	0	0	1 (0,6)	0
Сверхчувствительность в месте применения	0	0	0	1 (0,6)	2 (1,2)	0
Реакция светочувствительности в месте применения	0	0	0	0	1 (0,6)	0
Реакция в месте применения	0	0	0	1 (0,6)	1 (0,6)	0
Струп в месте применения	0	0	0	1 (0,6)	0	0
Пузырьки в месте применения	0	0	0	1 (0,6)	0	0
Повышение уровня глюкозы в крови	0	0	0	1 (0,6)	1 (0,6)	0
Чувство жжения	0	0	0	0	1 (0,6)	0

Фиг. 14C

**Сводные данные о вызванных лечением неблагоприятных явлениях n (%) у пациентов в порядке убывания частоты в группе 3,75% двухнедельного циклического лечения, в случаях, когда исследователь считает, что неблагоприятные явления связаны с лечением
Объединенные исследования, группа ITT**

	Курс лечения с 2-недельными циклами			Курс лечения с 3-недельными циклами		
	3,75% (N=160)	2,5% (N=160)	Плацебо (N=159)	3,75% (N=162)	2,5% (N=164)	Плацебо (N=164)
Нарушение внимания	0	0	0	0	1 (0,6)	0
Дисгевзия	0	0	0	0	1 (0,6)	0
Дисфония	0	0	0	2 (1,2)	0	0
Раздражение глаз	0	0	0	1 (0,6)	0	1 (0,6)
Прилив крови к лицу	0	0	0	0	1 (0,6)	0
Гастроэнтерит	0	0	0	1 (0,6)	0	0
Опоясывающий герпес	0	0	0	2 (1,2)	0	0
Повышенная чувствительность	0	0	0	0	1 (0,6)	0
Импетиго	0	0	0	0	2 (1,2)	0
Грипп	0	0	0	1 (0,6)	1 (0,6)	0
Отек губ	0	0	0	0	1 (0,6)	0
Боль в губах	0	0	0	0	1 (0,6)	0
Олущение губ	0	0	0	0	1 (0,6)	0
Мышечные спазмы	0	0	0	1 (0,6)	0	0
Скелетно-мышечная боль	0	0	0	1 (0,6)	0	0
Боль кожи	0	0	0	1 (0,6)	0	0
Панцитопения	0	0	0	1 (0,6)	0	0
Периорбитальный отек	0	0	0	1 (0,6)	2 (1,2)	0

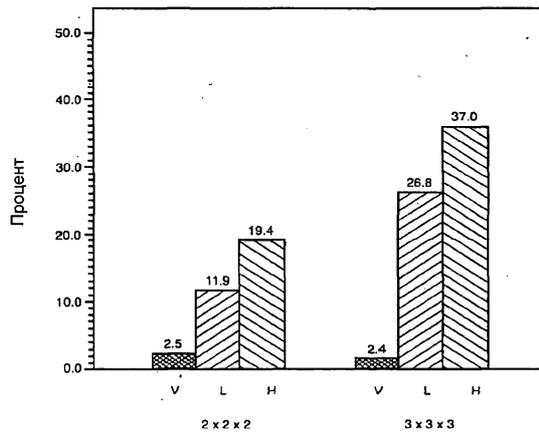
Фиг. 14D

**Сводные данные о вызванных лечением неблагоприятных явлениях n (%) у пациентов в порядке убывания частоты в группе 3,75% двухнедельного циклического лечения, в случаях, когда исследователь считает, что неблагоприятные явления связаны с лечением
Объединенные исследования, группа ITT**

	Курс лечения с 2-недельными циклами			Курс лечения с 3-недельными циклами		
	3,75% (N=160)	2,5% (N=160)	Плацебо (N=159)	3,75% (N=162)	2,5% (N=164)	Плацебо (N=164)
Сыпь эритематозная	0	0	0	0	1 (0,6)	0
Раздражение кожи	0	0	0	1 (0,6)	0	0
Ощущение стянутости кожи	0	0	0	1 (0,6)	0	0
Расстройства сна	0	0	0	0	1 (0,6)	0
Болезненность при дотрагивании	0	0	0	0	1 (0,6)	0
Вирусная кожная инфекция	0	0	0	1 (0,6)	0	0
Нерезкость зрения	0	0	0	1 (0,6)	0	0

Фиг. 14E

Меры безопасности: Связанные с лечением неблагоприятные явления



V = Носитель
L = 2,5%
H = 3,75%

Фиг. 15

Сводные данные о местных кожных реакциях (LSR) самой высокой степени тяжести во время исследования

В целом

Объединенные исследования, группа ITT

	Курс лечения с 2-недельными циклами			Курс лечения с 3-недельными циклами		
	3,75% (N=160)	2,5% (N=160)	Плацебо (N=159)	3,75% (N=162)	2,5% (N=164)	Плацебо (N=164)
Эритема						
N	159	160	159	161	163	162
0 = Отсутствует	5 (3,1)	6 (3,8)	35 (22,0)	3 (1,9)	3 (1,8)	13 (8,0)
1 = От слабого до небольшого покраснения	22 (13,8)	41 (25,6)	92 (57,9)	19 (11,8)	26 (16,0)	106 (65,4)
2 = Умеренное покраснение	92 (57,9)	90 (56,3)	32 (20,1)	67 (41,6)	88 (54,0)	43 (26,5)
3 = Сильное покраснение	40 (25,2)	23 (14,4)	0 (0,0)	72 (44,7)	46 (28,2)	0 (0,0)
> 0 (любая реакция)	154 (96,3%)	154 (96,3%)	124 (78,0%)	158 (97,5%)	160 (97,6%)	149 (90,9%)
Средняя оценка (стандартное отклонение)	2,05 (0,72)	1,81 (0,72)	0,98 (0,65)	2,29 (0,75)	2,09 (0,71)	1,19 (0,56)
Отек						
N	159	160	159	161	163	162
0 = Отсутствует	39 (24,5)	59 (36,9)	128 (80,5)	37 (23,0)	43 (26,4)	126 (77,8)
1 = Едва видимое или пальпируемое опухание/ уплотнение	64 (40,3)	56 (35,0)	29 (18,2)	53 (32,9)	60 (36,8)	33 (20,4)
2 = Легко пальпируемое опухание/ уплотнение	47 (29,6)	39 (24,4)	2 (1,3)	50 (31,1)	48 (29,4)	3 (1,9)
3 = Сильное опухание/ уплотнение	9 (5,7)	6 (3,8)	0 (0,0)	21 (13,0)	12 (7,4)	0 (0,0)
> 0 (любая реакция)	120 (75,0%)	101 (63,1%)	31 (19,5%)	124 (76,5%)	120 (73,2%)	36 (22,0%)
Средняя оценка (стандартное отклонение)	1,16 (0,86)	0,95 (0,87)	0,21 (0,44)	1,34 (0,98)	1,18 (0,91)	0,24 (0,47)

Фиг. 16А

Сводные данные о местных кожных реакциях (LSR) самой высокой степени тяжести во время исследования

В целом

Объединенные исследования, группа ITT

	Курс лечения с 2-недельными циклами			Курс лечения с 3-недельными циклами		
	3,75% (N=160)	2,5% (N=160)	Плацебо (N=159)	3,75% (N=162)	2,5% (N=164)	Плацебо (N=164)
Выделение жидкости/ экссудат						
N	159	160	159	161	163	162
0 = Отсутствует	78 (49,1)	97 (60,6)	153 (96,2)	51 (31,7)	72 (44,2)	148 (91,4)
1 = Минимальный экссудат	54 (34,0)	46 (28,8)	6 (3,8)	60 (37,3)	44 (27,0)	14 (8,6)
2 = Умеренный экссудат	18 (11,3)	15 (9,4)	0 (0,0)	34 (21,1)	35 (21,5)	0 (0,0)
3 = Сильный экссудат	9 (5,7)	2 (1,3)	0 (0,0)	16 (9,9)	12 (7,4)	0 (0,0)
> 0 (любая реакция)	81 (50,6%)	63 (39,4%)	6 (3,8%)	110 (67,9%)	91 (55,5%)	14 (8,5%)
Средняя оценка (стандартное отклонение)	0,74 (0,87)	0,51 (0,72)	0,04 (0,19)	10,9 (0,96)	0,92 (0,97)	0,09 (0,28)
Расслоение/ отслаивание/ сухость						
N	159	160	159	161	163	162
0 = Отсутствует	12 (7,5)	19 (11,9)	36 (22,6)	4 (2,5)	8 (4,9)	18 (11,1)
1 = Слабая сухость/расслоение	72 (45,3)	78 (48,8)	89 (56,0)	60 (37,3)	66 (40,5)	107 (66,0)
2 = Умеренная сухость/расслоение	62 (39,0)	56 (35,0)	32 (20,1)	76 (47,2)	71 (43,6)	37 (22,8)
3 = Сильная сухость/расслоение	13 (8,2)	7 (4,4)	2 (1,3)	21 (13,0)	18 (11,0)	0 (0,0)
> 0 (любая реакция)	147 (91,9%)	141 (88,1%)	123 (77,4%)	157 (96,9%)	155 (94,5%)	144 (87,8%)
Средняя оценка (стандартное отклонение)	1,48 (0,75)	1,32 (0,74)	1,00 (0,69)	1,71 (0,72)	1,61 (0,75)	1,12 (0,57)

Фиг. 16В

Сводные данные о местных кожных реакциях (LSR) самой высокой степени тяжести во время исследования

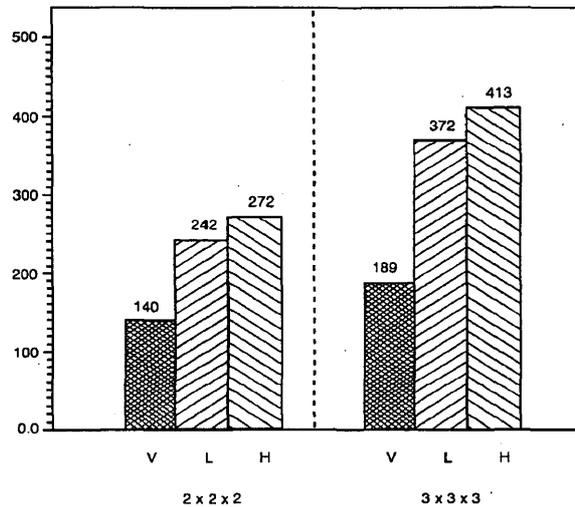
В целом

Объединенные исследования, группа ITT

	Курс лечения с 2-недельными циклами			Курс лечения с 3-недельными циклами		
	3,75% (N=160)	2,5% (N=160)	Плацебо (N=159)	3,75% (N=162)	2,5% (N=164)	Плацебо (N=164)
Образование струпуев/ корки						
N	159	160	159	161	163	162
0 = Отсутствует	10 (6,3)	25 (15,6)	87 (54,7)	8 (5,0)	12 (7,4)	96 (59,3)
1 = Корки	46 (28,9)	54 (33,8)	67 (42,1)	35 (21,7)	49 (30,1)	58 (35,8)
2 = Серозные корки	81 (50,9)	66 (41,3)	5 (3,1)	62 (38,5)	65 (39,9)	8 (4,9)
3 = Струпья	22 (13,8)	15 (9,4)	0 (0,0)	56 (34,8)	37 (22,7)	0 (0,0)
> 0 (любая реакция)	149 (93,1%)	135 (84,4%)	72 (45,3%)	153 (94,4%)	151 (92,1%)	66 (40,2%)
Средняя оценка (стандартное отклонение)	1,72 (0,78)	1,44 (0,87)	0,48 (0,56)	2,03 (0,88)	1,78 (0,88)	0,46 (0,59)
Эрозия/ язвы						
N	159	160	159	161	163	162
0 = Отсутствует	60 (37,7)	76 (47,5)	145 (91,2)	33 (20,5)	44 (27,0)	149 (92,0)
1 = Эрозия	82 (51,6)	69 (43,1)	14 (8,8)	79 (49,1)	80 (49,1)	13 (8,0)
2 = Язвы	17 (10,7)	15 (9,4)	0 (0,0)	49 (30,4)	39 (23,9)	0 (0,0)
> 0 (любая реакция)	99 (61,9%)	84 (52,5%)	14 (8,8%)	128 (79,0%)	119 (72,6%)	13 (7,9%)
Средняя оценка (стандартное отклонение)	0,73 (0,64)	0,62 (0,65)	0,09 (0,28)	1,10 (0,71)	0,97 (0,72)	0,08 (0,27)

Фиг. 16С

Меры безопасности: Суммарная оценка LSR AUC Sum



V = Носитель
L = 2,5%
H = 3,75%

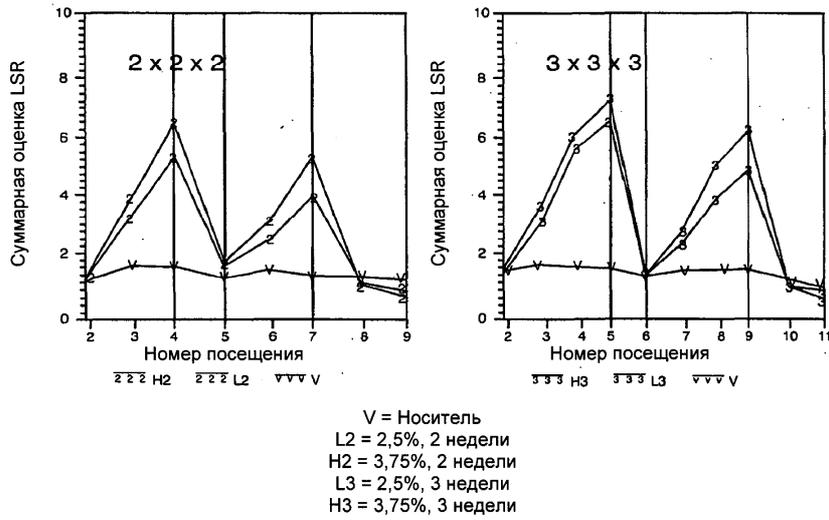
Фиг. 17

Сводные данные о местных кожных реакциях (LSR) - площади под кривой суммарной оценки LSR (дни) для объединенных исследований и группы ITT

	Курс лечения с 2-недельными циклами			Курс лечения с 3-недельными циклами		
	3,75% (N=160)	2,5% (N=160)	Плацебо (N=159)	3,75% (N=162)	2,5% (N=164)	Плацебо (N=164)
AUC _{stef}						
N	148	158	153	152	155	160
Среднее (Стандартное отклонение)	272,0 (123,0)	242,5 (126,2)	139,8 (104,1)	413,5 (187,7)	372,0 (180,6)	188,6 (136,7)
Минимум, максимум	0,0 – 709,4	0,0 – 593,6	0,0 – 376,5	0,0 – 1176	14,0 – 911,5	0,0 – 847,0
Значение P (доза)				< 0,001		
Значение P (режим)				< 0,001		
Значение P (центр анализа)				< 0,001		

Фиг. 17А

Меры безопасности: Суммарная оценка LSR по временным точкам



Фиг. 18

Среднее значение суммарной оценки LSR по временным точкам режимов лечения с 2-недельными циклами, группа ITT



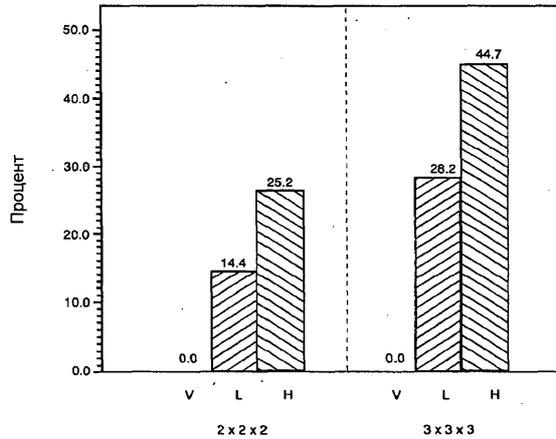
Фиг. 18А

Среднее значение суммарной оценки LSR по временным точкам режимов лечения с 3-недельными циклами, группа ITT



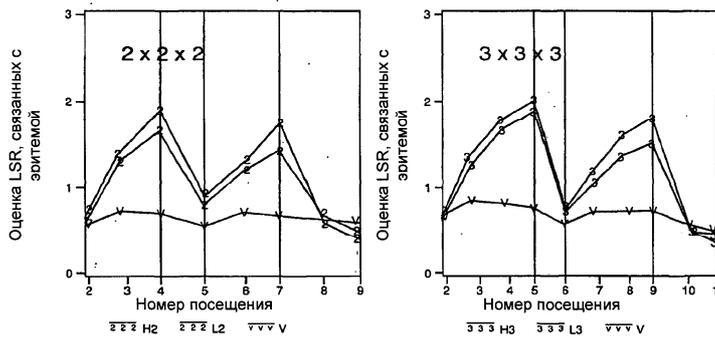
Фиг. 18В

Меры безопасности: Частота возникновения сильных LSR, связанных с эритемой



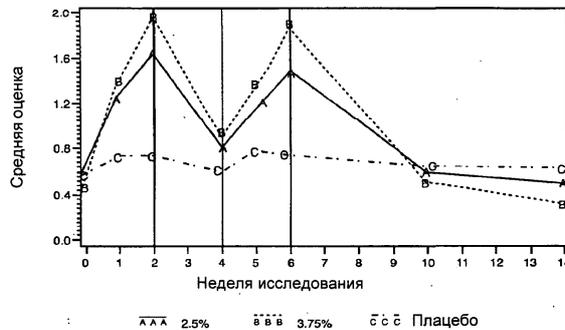
V = Носитель
L = 2,5%
H = 3,75%
Фиг. 19

Меры безопасности: Средняя оценка LSR, связанных с эритемой, по временным точкам



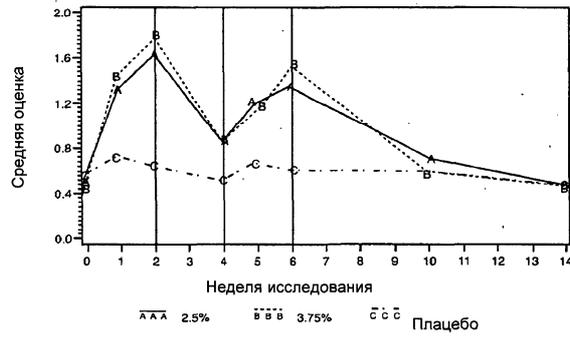
V = Носитель
L2 = 2,5%, 2 недели
H2 = 3,75%, 2 недели
L3 = 2,5%, 3 недели
H3 = 3,75%, 3 недели
Фиг. 20

Средняя оценка LSR по неделям исследования для случаев эритемы в группе ITT



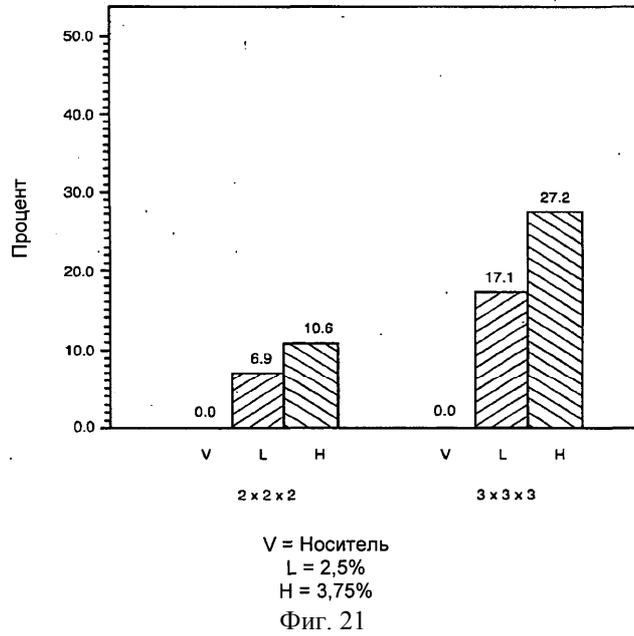
Фиг. 20А

Средняя оценка LSR по неделям исследования для случаев эритемы в группе ITT

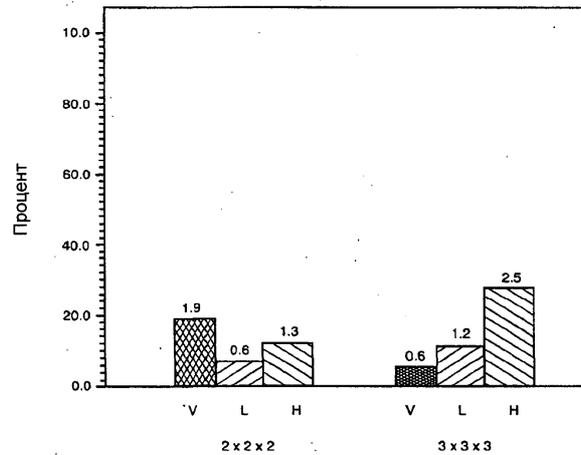


Фиг. 20В

Меры безопасности: Частота периодов отдыха



Меры безопасности: Частота прекращения участия в исследовании по причинам безопасности



V = Носитель
L = 2,5%
H = 3,75%

Фиг. 22

Сводка параметров безопасности Комбинированные исследования - группа ITT

	Курс лечения с 2-недельными циклами			Курс лечения с 3-недельными циклами		
	3,75%	2,5%	Плацебо	3,75%	2,5%	Плацебо
Общее количество участников	160	160	159	162	164	164
Необходимость в периоде отдыха	17 (10,5)	11 (6,9)	0 (0,0)	44 (27,2)	28 (17,1)	0 (0,0)
Досрочное прекращение участия в исследовании по любой причине	11 (6,9)	6 (3,8)	9 (5,7)	10 (6,2)	7 (4,3)	10 (6,1)
Досрочное прекращение участия в исследовании по соображениям безопасности	2 (1,3)	1 (0,6)	3 (1,9)	4 (2,5)	2 (1,2)	1 (0,6)
Любое неблагоприятное явление	77 (48,1)	70 (43,8)	53 (33,3)	97 (59,9)	82 (50,0)	53 (32,3)
Любое связанное с лечением явление	31 (19,4)	19 (11,9)	4 (2,5)	60 (37,0)	44 (26,8)	4 (2,4)
Реакция в месте применения	17 (10,6)	10 (6,3)	2 (1,3)	39 (24,1)	28 (17,1)	5 (3,0)
Любое серьезное неблагоприятное явление	5 (3,1)	5 (3,1)	2 (1,3)	7 (4,3)	4 (2,4)	2 (1,2)
Любое сильное неблагоприятное явление	6 (3,8)	8 (5,0)	2 (1,3)	9 (5,6)	6 (3,7)	0 (0,0)
Любая сильная LSR	54 (33,8)	33 (20,6)	2 (1,3)	89 (54,9)	68 (41,5)	0 (0,0)

Фиг. 23

Улучшение состояния фотоповреждения по сравнению с исходным

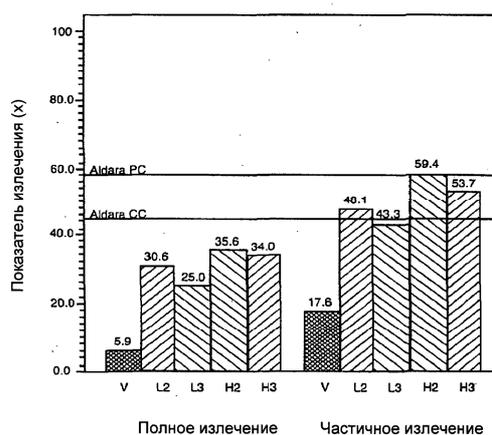
Исследование	2,5% Imiq	3,75% Imiq	Pbo
1	1,45	1,85	0,80
2	1,63	2,03	0,66

3 = Значительное улучшение
2 = Заметное улучшение
1 = Незначительное улучшение
0 = Без изменений по сравнению с исходным уровнем

-1 = Немного хуже
-2 = Заметное ухудшение
-3 = Значительное ухудшение

Фиг. 24

Мета-анализ эффективности: Объединенные показатели излечения



Справочные уровни соответствуют показателям полного и частичного излечения для Aldara, которые указаны в листке-вкладыше в упаковке Aldara.

V = Носитель
L2 = 2,5%, 2 недели
H2 = 3,75%, 2 недели
L3 = 2,5%, 3 недели
H3 = 3,75%, 3 недели

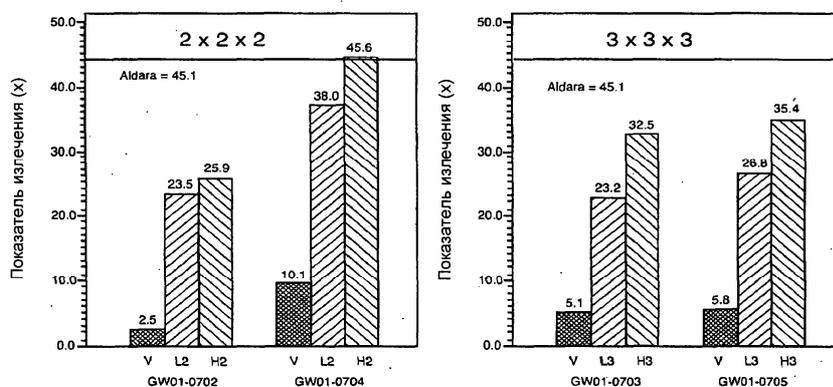
Фиг. 25

Итоговые данные первичной и вторичных конечных точек эффективности для объединенных исследований, с анализом в рамках курса Группа ГТТ

	Курс лечения с 2-недельными циклами			Курс лечения с 3-недельными циклами		
	3,75% (N=160)	2,5% (N=160)	Плацебо (N=159)	3,75% (N=162)	2,5% (N=164)	Плацебо (N=164)
Полное излечение в конце исследования	57/160 (35,6)	49/160 (30,6)	10/159 (6,3)	55/162 (34,0)	41/164 (25,0)	9/164 (5,5)
95% доверительный интервал	28,2, 43,6	23,6, 38,4	3,1, 11,3	26,7, 41,8	18,6, 32,3	2,5, 10,2
Значение P по сравнению с плацебо	< 0,001**	< 0,001**	-	< 0,001**	< 0,001**	-
Значение P по сравнению с кремом 2,5% имиквимода	0,379	-	-	0,082	-	-
Частичное излечение в конце исследования	95/160 (59,4)	77/160 (48,1)	36/159 (22,6)	87/162 (53,7)	70/164 (42,7)	21/164 (12,8)
95% доверительный интервал	51,3, 67,1	40,2, 56,2	16,4, 29,9	45,7, 61,6	35,0, 50,6	8,1, 18,9
Значение P по сравнению с плацебо	< 0,001**	< 0,001**	-	< 0,001**	< 0,001**	-
Значение P по сравнению с кремом 2,5% имиквимода	0,047**	-	-	0,034**	-	-
Процент изменения количества очагов АК от исходного уровня до завершения исследования						
N	160	160	159	162	164	164
Среднее (Стандартное отклонение)	-68,7 (43,4)	-59,2 (41,6)	-27,6 (52,1)	-64,3 (43,0)	-57,0 (45,4)	-24,5 (47,0)
Срединное значение	-81,8	-71,8	-25,0	-80,0	-66,7	-23,6
Минимум, максимум	-100,0 – 188,9	-100,0 – 90,0	-100,0 – 300,0	-100,0 – 160,0	-100,0 – 183,3	-100,0 – 200,0
Значение P по сравнению с плацебо	< 0,001**	< 0,001**	-	< 0,001**	< 0,001**	-
Значение P по сравнению с кремом 2,5% имиквимода	0,048**	-	-	0,133	-	-

Фиг. 25А

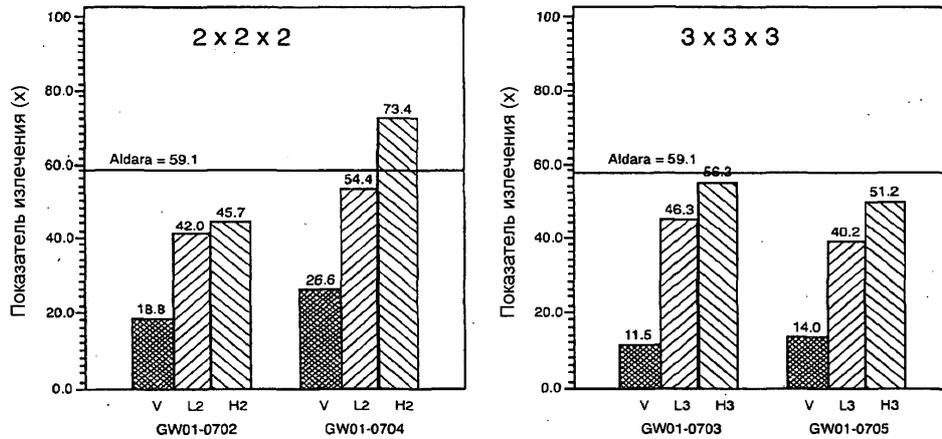
Сравнение эффективности: Показатели полного излечения по исследованиям



V = Носитель
L2 = 2,5%, 2 недели
H2 = 3,75%, 2 недели
L3 = 2,5%, 3 недели
H3 = 3,75%, 3 недели

Фиг. 26

Сравнение эффективности: Показатели частичного излечения по исследованиям



V = Носитель
 L2 = 2,5%, 2 недели
 H2 = 3,75%, 2 недели
 L3 = 2,5%, 3 недели
 H3 = 3,75%, 3 недели

Фиг. 27

Сравнение безопасности: Частота возникновения неблагоприятных явлений Выбранные распространенные (%)

	2 недели			3 недели			Aldara
	Pbo	2,5%	3,75%	Pbo	2,5%	3,75%	
Реакция в месте применения	1	6	11	3	17	24	33
Головная боль	3	2	6	<1	4	5	5
Симптомы, похожие на симптомы гриппа	0	4	1	0	4	8	NS
Назофарингит	5	4	3	<1	3	1	NS
Инфекция верхних дыхательных путей	4	3	3	<1	2	3	15
Усталость	0	1	4	<1	3	5	1
Синусит	1	2	0	3	2	5	7
Лимфаденопатия	0	3	2	0	2	4	NS
Плоскоклеточный рак	<1	1	<1	1	1	0	4

Фиг. 28

Количество (%) пациентов в исследованиях фазы 3 с вызванными лечением нежелательными явлениями, частота которых превышает 1%, в группе двухнедельного циклического лечения 3,75% имиквимодом (Группа ITT)

	Курс лечения с 2-недельными циклами			Курс лечения с 3-недельными циклами		
	Крем имиквимода 3,75% (N=160)	2,5% (N=160)	Плацебо (N=159)	Крем имиквимода 3,75% (N=162)	2,5% (N=164)	Плацебо (N=164)
Пациенты с любым АЕ, n (%)	77 (48,1%)	70 (43,8%)	53 (33,3%)	97 (59,9%)	82 (50,0%)	53 (32,3%)
Головная боль	10 (6,3)	3 (1,9)	5 (3,1)	8 (4,9)	6 (3,7)	1 (0,6)
Зуд в месте применения	7 (4,4)	6 (3,8)	1 (0,6)	15 (9,3)	12 (7,3)	1 (0,6)
Усталость	7 (4,4)	2 (1,3)	0	8 (4,9)	5 (3,0)	1 (0,6)
Тошнота	6 (3,8)	1 (0,6)	2 (1,3)	2 (1,2)	2 (1,2)	0
Раздражение в месте применения	5 (3,1)	4 (2,5)	0	9 (5,6)	6 (3,7)	1 (0,6)
Боль в месте применения	5 (3,1)	2 (1,3)	0	15 (9,3)	11 (6,7)	0
Высокая температура	5 (3,1)	0	0	6 (3,7)	1 (0,6)	0
Анорексия	4 (2,5)	0	0	0	0	0
Головокружение	4 (2,5)	1 (0,6)	0	1 (0,6)	0	1 (0,6)
Инфекция простого герпеса	4 (2,5)	0	1 (0,6)	2 (1,2)	2 (1,2)	0
Назофарингит	4 (2,5)	4 (2,5)	8 (5,0)	2 (1,2)	3 (1,8)	1 (0,6)
Боль	4 (2,5)	1 (0,6)	0	0	0	0
Инфекция верхних дыхательных путей	4 (2,5)	4 (2,5)	6 (3,8)	4 (2,5)	4 (2,4)	1 (0,6)
Инфекция мочевых путей	4 (2,5)	0	4 (2,5)	2 (1,2)	4 (2,4)	1 (0,6)
Боль в спине	3 (1,9)	1 (0,6)	3 (1,9)	1 (0,6)	2 (1,2)	3 (1,8)
Боль в груди	3 (1,9)	0	0	1 (0,6)	1 (0,6)	1 (0,6)
Диарея	3 (1,9)	2 (1,3)	0	3 (1,9)	1 (0,6)	2 (1,2)
Лимфаденопатия	3 (1,9)	4 (2,5)	0	7 (4,3)	4 (2,4)	0
Отек в месте применения	2 (1,3)	0	0	1 (0,6)	3 (1,8)	0

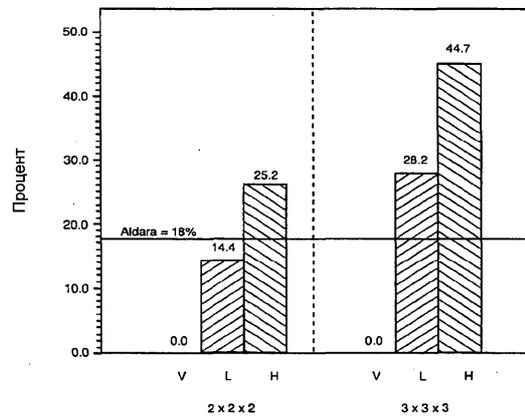
Фиг. 28А

**Количество (%) пациентов в исследованиях фазы 3 с вызванными лечением
нежелательными явлениями, частота которых превышает 1%, в группе
двухнедельного циклического лечения 3,75% имиквимодом
(Группа ITT)**

	Курс лечения с 2-недельными циклами			Курс лечения с 3-недельными циклами		
	Крем имиквимода		Плацебо (N=159)	Крем имиквимода		Плацебо (N=164)
	3,75% (N=160)	2,5% (N=160)		3,75% (N=162)	2,5% (N=164)	
Артралгия	2 (1,3)	4 (2,5)	0	2 (1,2)	3 (1,6)	2 (1,2)
Повышение уровня глюкозы в крови	2 (1,3)	0	0	2 (1,2)	3 (1,8)	0
Дерматит	2 (1,3)	0	0	2 (1,2)	0	0
Пищевое отравление	2 (1,3)	0	0	0	0	0
Бессонница	2 (1,3)	0	0	1 (0,6)	0	0
Себорейный кератоз	2 (1,3)	0	0	0	0	0
Плоскоклеточный рак	2 (1,3)	0	1 (0,6)	0	2 (1,2)	2 (1,2)
Рвота	2 (1,3)	0	1 (0,6)	0	0	0

Фиг. 28В

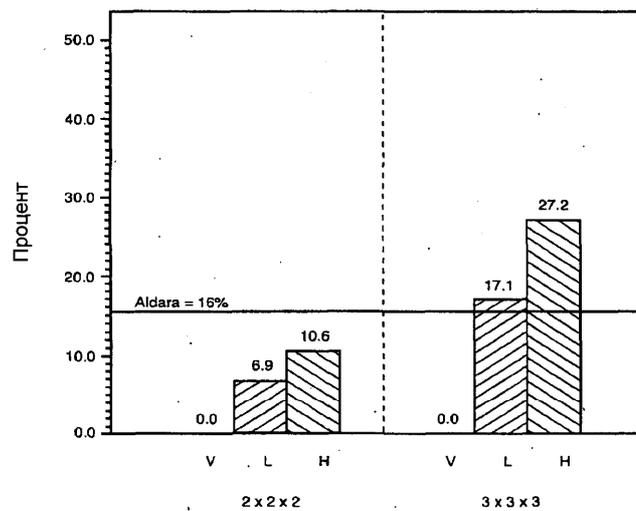
Сравнение безопасности: Частота возникновения сильных LSR, связанных с эритемой



V = Носитель
L = 2,5%
H = 3,75%

Фиг. 29

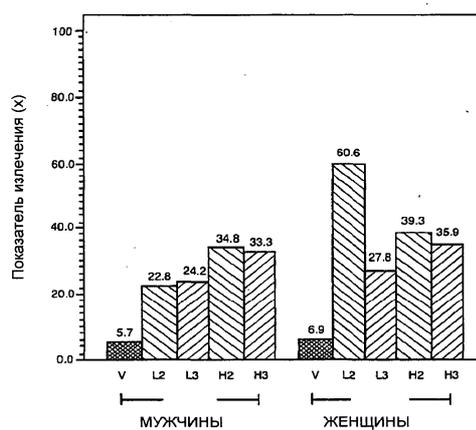
Меры безопасности: Частота периодов отдыха



V = Носитель
L = 2,5%
H = 3,75%

Фиг. 30

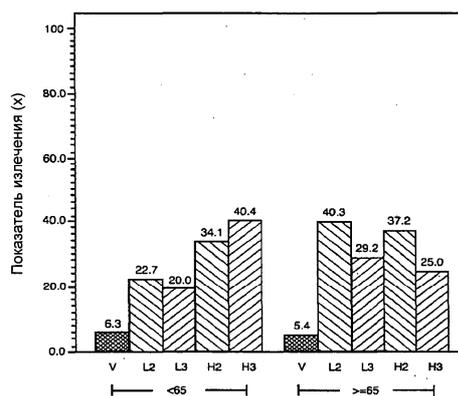
Меры эффективности: Показатели излечения в зависимости от пола пациента



V = Носитель
 L2 = 2,5%, 2 недели
 H2 = 3,75%, 2 недели
 L3 = 2,5%, 3 недели
 H3 = 3,75%, 3 недели

Фиг. 31

Меры эффективности: Показатели излечения в зависимости от возраста пациента



V = Носитель
 L2 = 2,5%, 2 недели
 H2 = 3,75%, 2 недели
 L3 = 2,5%, 3 недели
 H3 = 3,75%, 3 недели

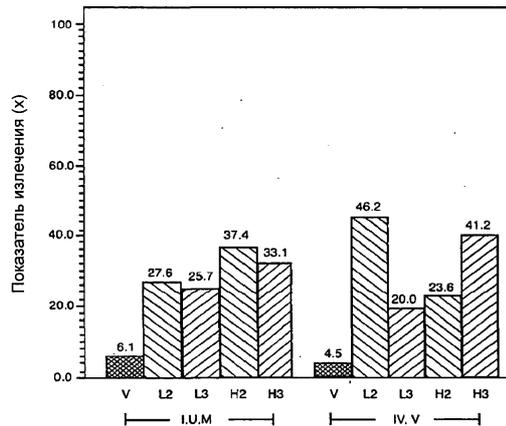
Фиг. 32

Итоговые значения первичной и вторичных конечных точек эффективности
Подгруппа - по признаку возраста
Объединенные исследования курсов лечения с 2-недельными циклами (GW01-0702 и GW01-0704)
(Группа ITT)

	<65		>=65	
	3,75% (N=82)	2,5% (N=88)	3,75% (N=78)	2,5% (N=72)
Полное излечение в конце исследования, n (%)	28/82 (34,1)	20/88 (22,7)	29/78 (37,2)	29/72 (40,3)
95% доверительный интервал	24,0, 45,4	14,5, 32,9	26,5, 48,9	28,9, 52,5
Значение P (доза)	-	-	0,364	-
Значение P (подгруппа)	-	-	0,045	-
Значение P (взаимодействие)	-	-	0,146	-
Частичное излечение в конце исследования, n (%)	47/82 (57,3)	37/88 (42,0)	48/78 (61,5)	40/72 (55,6)
95% доверительный интервал	45,9, 68,2	31,6, 53,0	49,8, 72,3	43,4, 67,3
Значение P (доза)	-	-	0,057	-
Значение P (подгруппа)	-	-	0,113	-
Значение P (взаимодействие)	-	-	0,417	-
Процент изменения количества очагов АК на этапе завершения исследования по сравнению с исходным уровнем				
N	82	88	78	72
Срединное значение	-80,0	-66,7	-86,6	-79,5
Среднее (стандартное отклонение)	-68,6 (38,4)	-54,6 (41,3)	-68,7 (48,3)	-65,0 (41,6)
Значение P (доза)	-	-	0,062	-
Значение P (подгруппа)	-	-	0,270	-
Значение P (взаимодействие)	-	-	0,281	-

Фиг. 32А

Меры эффективности: Показатели излечения в зависимости от типа кожи пациента



V = Носитель
L2 = 2,5%, 2 недели
H2 = 3,75%, 2 недели
L3 = 2,5%, 3 недели
H3 = 3,75%, 3 недели

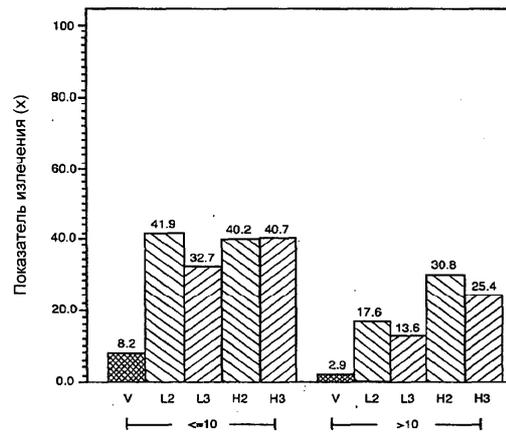
Фиг. 33

Итоговые значения первичной и вторичных конечных точек эффективности
Подгруппа - тип кожи по Фицпатрику
Объединенные исследования курсов лечения с 2-недельными циклами (GW01-0702 и GW01-0704)
(Группа ITT)

	I или II		III, IV, V или VI	
	3,75% (N=96)	2,5% (N=91)	3,75% (N=64)	2,5% (N=69)
Полное излечение в конце исследования, n (%)	39/96 (40,6)	24/91 (26,4)	18/64 (28,1)	25/69 (36,2)
95% доверительный интервал	30,7, 51,1	17,7, 36,7	17,6, 40,8	25,0, 48,7
Значение P (доза)	-	-	0,576	-
Значение P (подгруппа)	-	-	0,842	-
Значение P (взаимодействие)	-	-	0,036	-
Частичное излечение в конце исследования, n (%)	62/96 (64,6)	41/91 (45,1)	33/64 (51,6)	36/69 (52,2)
95% доверительный интервал	54,2, 74,1	34,6, 55,8	38,7, 64,2	39,8, 64,4
Значение P (доза)	-	-	0,091	-
Значение P (подгруппа)	-	-	0,582	-
Значение P (взаимодействие)	-	-	0,072	-
Процент изменения количества очагов АК на этапе завершения исследования по сравнению с исходным уровнем				
N	96	91	64	69
Срединное значение	-87,5	-66,7	-75,7	-75,0
Среднее (стандартное отклонение)	-74,3 (36,2)	-54,3 (44,1)	-60,2 (51,5)	-65,8 (37,3)
Значение P (доза)	-	-	0,132	-
Значение P (подгруппа)	-	-	0,783	-
Значение P (взаимодействие)	-	-	0,008	-

Фиг. 33А

Меры эффективности: Показатели излечения в зависимости от исходного количества очагов



V = Носитель
L2 = 2,5%, 2 недели
H2 = 3,75%, 2 недели
L3 = 2,5%, 3 недели
H3 = 3,75%, 3 недели

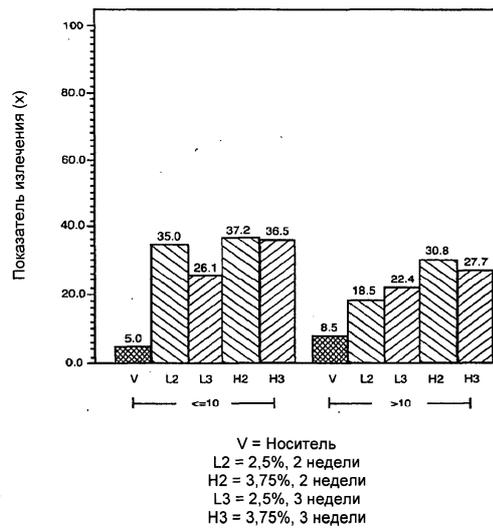
Фиг. 34

**Итоговые значения первичной и вторичных конечных точек эффективности
Подгруппы - по признаку исходного количества очагов
Объединенные исследования курсов лечения с 2-недельными циклами (GW01-
0702 и
GW01-0704), группа ITT
Только лечение активным веществом**

	Исходное количество очагов АК ≤10		Исходное количество очагов АК >10	
	3,75% (N=82)	2,5% (N=86)	3,75% (N=78)	2,5% (N=74)
Полное излечение в конце исследования, n (%)	33/82 (40,2)	36/86 (41,9)	24/78 (30,8)	13/74 (17,6)
95% доверительный интервал	29,6, 51,7	31,3, 53,0	20,8, 42,2	9,7, 28,2
Значение P (доза)	-	-	0,181	-
Значение P (подгруппа)	-	-	< 0,001	-
Значение P (взаимодействие)	-	-	0,108	-
Частичное излечение в конце исследования, n (%)	46/82 (56,1)	47/86 (54,7)	49/78 (62,8)	30/74 (40,5)
95% доверительный интервал	44,7, 67,0	43,5, 65,4	51,1, 73,5	29,3, 52,6
Значение P (доза)	-	-	0,033	-
Значение P (подгруппа)	-	-	0,524	-
Значение P (взаимодействие)	-	-	0,061	-
Процент изменения количества очагов АК на этапе завершения исследования по сравнению с исходным уровнем				
N	82	86	78	74
Срединное значение	-78,9	-80,0	-82,6	-64,1
Среднее (стандартное отклонение)	-65,5 (42,5)	-64,3 (42,6)	-72,0 (44,3)	-53,4 (39,9)
Значение P (доза)	-	-	0,038	-
Значение P (подгруппа)	-	-	0,641	-
Значение P (взаимодействие)	-	-	0,069	-

Фиг. 34А

Меры эффективности: Показатели излечения в зависимости от области лечения у пациента



Фиг. 35

Итоговые значения первичной и вторичных конечных точек эффективности
Подгруппа - по месту расположения области лечения
Объединенные исследования курсов лечения с 2-недельными циклами (GW01-0702 и GW01-0704), группа ITT
Только лечение активным веществом

	Лицо		Лысеющая часть кожи головы	
	3,75% (N=121)	2,5% (N=117)	3,75% (N=39)	2,5% (N=43)
Полное излечение в конце исследования, n (%)	45/121 (37,2)	41/117 (35,0)	12/39 (30,8)	8/43 (18,6)
95% доверительный интервал	28,6, 46,4	26,5, 44,4	17,0, 47,6	8,4, 33,4
Значение P (доза)	-	-	0,195	-
Значение P (подгруппа)	-	-	0,046	-
Значение P (взаимодействие)	-	-	0,329	-
Частичное излечение в конце исследования, n (%)	71/121 (58,7)	60/117 (51,3)	24/39 (61,5)	17/43 (39,5)
95% доверительный интервал	49,4, 67,6	41,9, 60,6	44,6, 76,6	25,0, 55,6
Значение P (доза)	-	-	0,021	-
Значение P (подгруппа)	-	-	0,496	-
Значение P (взаимодействие)	-	-	0,253	-
Процент изменения количества очагов АК на этапе завершения исследования по сравнению с исходным уровнем				
N	121	117	39	43
Срединное значение	-81,8	-75,0	-80,0	-45,5
Среднее (стандартное отклонение)	-69,6 (43,8)	-64,4 (39,9)	-65,8 (42,5)	-45,3 (43,4)
Значение P (доза)	-	-	0,018	-
Значение P (подгруппа)	-	-	0,035	-
Значение P (взаимодействие)	-	-	0,158	-

Фиг. 35А

Итоговые значения первичной и вторичных конечных точек эффективности
Подгруппа - по месту расположения области лечения
Объединенные исследования курсов лечения с 2-недельными циклами (GW01-0702 и GW01-0704), группа ITT

	Лицо			Лысеющая часть кожи головы		
	3,75% (N=121)	2,5% (N=117)	Плацебо (N=119)	3,75% (N=39)	2,5% (N=43)	Плацебо (N=40)
Полное излечение в конце исследования, n (%)	45/121 (37,2)	41/117 (35,0)	8/119 (6,7)	12/39 (30,8)	8/43 (18,6)	2/40 (5,0)
95% доверительный интервал	28,6, 46,4	26,5, 44,4	2,9, 12,8	17,0, 47,6	8,4, 33,4	0,6, 16,9
Значение P (доза)	-	-	-	<	-	-
Значение P (подгруппа)	-	-	-	0,001	-	-
Значение P (взаимодействие)	-	-	-	0,126	-	-
	-	-	-	0,598	-	-
Частичное излечение в конце исследования, n (%)	71/121 (58,7)	60/117 (51,3)	27/119 (22,7)	24/39 (61,5)	17/43 (39,5)	9/40 (22,5)
95% доверительный интервал	49,4, 67,6	41,9, 60,6	15,5, 31,3	44,6, 76,6	25,0, 55,6	10,8, 38,5
Значение P (доза)	-	-	-	<	-	-
Значение P (подгруппа)	-	-	-	0,001	-	-
Значение P (взаимодействие)	-	-	-	0,589	-	-
	-	-	-	0,489	-	-
Процент изменения количества очагов АК на этапе завершения исследования по сравнению с исходным уровнем						
N	121	117	119	39	43	40
Срединное значение	-81,8	-75,0	-20,0	-80,0	-45,5	-35,1
Среднее (стандартное отклонение)	-69,6 (43,8)	-64,4 (39,9)	-24,5 (54,9)	-65,8 (42,5)	-45,3 (43,4)	-36,6 (41,9)
Значение P (доза)	-	-	-	<001	-	-
Значение P (подгруппа)	-	-	-	0,452	-	-
Значение P (взаимодействие)	-	-	-	0,029	-	-

Фиг. 35В

Процент полного излечения

Исследование	2,5% Imiq	3,75% Imiq	Pbo
1	23,5*	25,9*	2,5
2	38,1*	45,6*	10,1
Объединенные	31*	36*	6

Aldara
46
44
45

* Статистически значимое по сравнению с плацебо

Фиг. 36

% ПОЛНОГО ИЗЛЕЧЕНИЯ ПО ИССЛЕДОВАНИЯМ

Исследование	3,75% Imiq	2,5% Imiq	Pbo
1 (2 нед.)	25,9*	23,5*	2,5
2 (2 нед.)	45,6*	38,0*	10,1
Объединенные 2 нед.	35,6*	30,6*	6,3
3 (3 нед.)	32,5*	23,2*	5,1
4 (3 нед.)	35,4*	26,8*	5,8
Объединенные 3 нед.	34,0*	25,0*	5,5

Фиг. 36А

Процент частичного излечения

Исследование	2,5% Imiq	3,75% Imiq	Pbo	Aldara
1	42,0*	45,7*	18,8	60
2	54,4*	73,4*	26,6	58
Объединенные	48*	59*	23	59

Фиг. 37

% ЧАСТИЧНОГО ИЗЛЕЧЕНИЯ ПО ИССЛЕДОВАНИЯМ

Исследование	3,75% Imiq	2,5% Imiq	Pbo
1 (2 нед.)	45,7*	42,0*	18,8
2 (2 нед.)	73,4*	54,4*	26,6
Объединенные 2 нед.	59,4*	48,1*	22,6
3 (3 нед.)	56,3*	46,3*	11,5
4 (3 нед.)	51,2*	39,0*	14,0
Объединенные 3 нед.	53,7*	42,7*	12,8

* Статистически значимое по сравнению с плацебо

Фиг. 37А

Срединное значение % уменьшения очагов АК

Исследование	2,5% Imiq	3,75% Imiq	Pbo	Aldara
1	-60,0*	-72,7*	-21,1	-
2	-76,5*	-90,9*	-30,0	-
Объединенные	-71,8*	82*	-26	-83

Фиг. 38

Срединное значение % уменьшения очагов АК по исследованиям

Исследование	3,75% Imiq	2,5% Imiq	Pbo
1 (2 нед.)	72,7*	60,0*	21,1
2 (2 нед.)	90,9*	76,5*	30,0
Объединенные 2 нед.	81,8*	71,8*	25
3 (3 нед.)	82,3*	66,7*	23,6
4 (3 нед.)	78,9*	66,7*	22,5
Объединенные 3 нед.	80,0*	66,7*	23,6

Фиг. 38А

Периоды отдыха

	2,5% Imiq	3,75% Imiq	Pbo	Aldara
% участников, которые воспользовались, по меньшей мере, одним периодом отдыха	6,9%	10,6%	0%	16%

Фиг. 39

Выбранные параметры безопасности (объединенные исследования: 2 и 3 недели)

	Объединенные 2-недельные исследования			Объединенные 3-недельные исследования		
	3,75% IMIQ (N=160)	2,5% IMIQ (N=160)	Плацебо (N=159)	3,75% IMIQ (N=162)	2,5% IMIQ (N=164)	Плацебо (N=164)
Прекратили участие в исследовании по причинам безопасности	1,3%	0,6%	1,9%	2,5%	1,2%	0,6%
АЕ, связанные с лечением	19,4%	11,9%	2,5%	37,0%	26,8%	2,4%
Периоды отдыха	10,6%	6,9%	0%	27,2%	17,1%	0%

Фиг. 39А

**Местные кожные реакции (LSR)
% пациентов с тяжелыми LSR**

Термин LSR	2,5% Imiq	3,75% Imiq	Pbo	Aldara
Эритема	14,4	25,2	0	18
Расслоение/ отслаивание/ сухость	4,4	8,2	1,3	7
Образование струпи/ корки	9,4	13,8	0	8
Отек	3,8	5,7	0	0
Выделение жидкости/ экссудат	1,3	5,7	0	0

Фиг. 40

**Сравнение безопасности: Частота возникновения неблагоприятных явлений
Выбранные распространенные (%)**

	2,5% Imiq	3,75% Imiq	Pbo	Aldara
Реакция в месте применения	6	11	1	33
Головная боль	2	6	3	5
Симптомы, похожие на симптомы гриппа	4	1	0	NS
Назофарингит	4	3	5	NS
Инфекция верхних дыхательных путей	3	3	4	15
Усталость	1	4	0	1
Синусит	2	0	1	7
Лимфаденопатия	3	2	0	NS
Плоскоклеточный рак	1	<1	<1	4

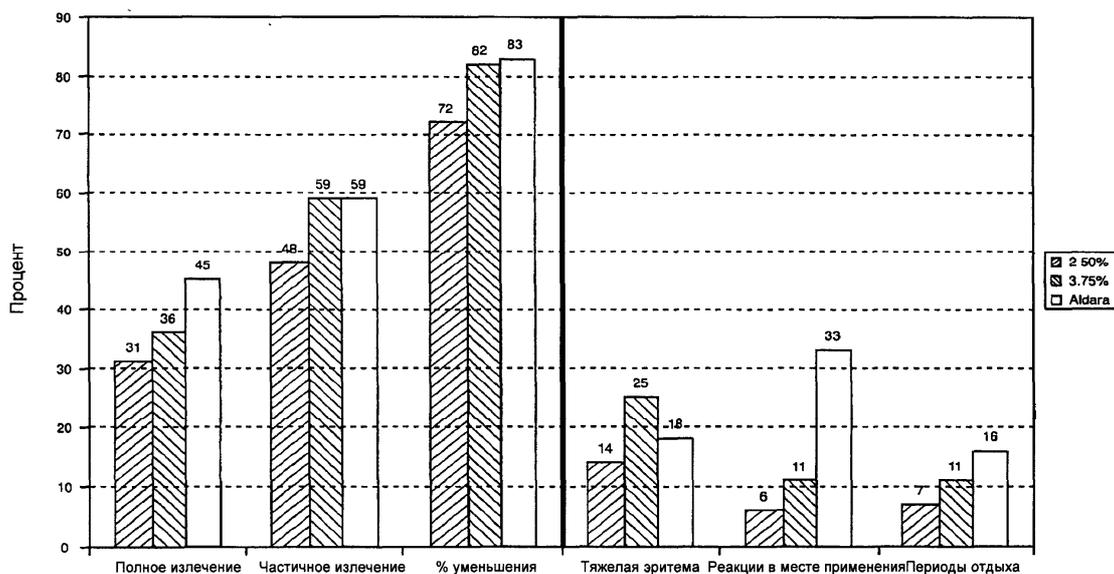
Фиг. 41

**Частота возникновения наиболее распространенных (>1%), связанных с
лечением неблагоприятных явлений**

Термин MedDRA	Объединенные 2-недельные исследования		Объединенные 3-недельные исследования	
	3,75%	Плацебо	3,75%	Плацебо
Зуд в месте применения	7 (4,4%)	1 (0,6%)	14 (8,6%)	1 (0,6%)
Зуд в месте применения	5 (3,1%)	0%	15 (9,3%)	0%
Раздражение в месте применения	5 (3,1%)	0%	9 (5,6%)	1 (0,6%)
Усталость	4 (2,5%)	0%	7 (4,3%)	0%
Головная боль	4 (2,5%)	2 (1,3%)	4 (2,5%)	0%
Головокружение	3 (1,9%)	0%	0%	0%
Лимфаденопатия	3 (1,9%)	0%	5 (3,1%)	0%
Тошнота	3 (1,9%)	0%	2 (1,2%)	0%
Высокая температура	2 (1,3%)	0%	5 (3,1%)	0%
Зуд в месте применения	2 (1,3%)	0%	1 (0,6%)	0%
Артралгия	2 (1,3%)	0%	0%	0%
Боль	2 (1,3%)	0%	0%	0%

Фиг. 41A

Польза / риск



Фиг. 42

2,5% IMIQ

• 39-летний белый мужчина

Посещение	Количество очагов АК	Эритема
Начальное	11	0
Неделя 02	IND	2
Неделя 06	IND	1
Неделя 10	0	1
Неделя 14	0	0

- Цикл 1 = Периоды отдыха и пропущенные дозы отсутствуют
- Цикл 2 = Периоды отдыха и пропущенные дозы отсутствуют
- Среднее количество использованных упаковок = 1,25 на дозу
- Неблагоприятные события - Лимфаденопатия (связано с лечением)

Фиг. 43

2,5% IMIQ

• 74-летний белый мужчина с типом кожи III по Фицпатрику

Посещение	Количество очагов АК	Эритема
Начальное	8	0
Неделя 02	19	2
Неделя 04	12	1
Неделя 06	33	3
Неделя 10	1	0
Неделя 14	2	0

- Цикл 1 = Периоды отдыха и пропущенные дозы отсутствуют
- Цикл 2 = Периоды отдыха и пропущенные дозы отсутствуют
- Среднее количество использованных упаковок = 2 на дозу
- О неблагоприятных явлениях не сообщалось

Фиг. 44

3,75% IMIQ

- 66-летняя белая женщина с типом кожи III по Фицпатрику

Посещение	Количество очагов АК	Эритема
Начальное	9	0
Неделя 02	IND	2
Неделя 06	IND	1
Неделя 14	0	1

- Цикл 1 = Период отдыха в дни 11, 12, 13 и 14
- Цикл 2 = Пропущенная доза в день 29
- Среднее количество использованных упаковок = 1,26 на дозу
- Неблагоприятные явления - головокружение, покалывание на лице, солнечный ожог (легкие, связанные с лечением)

Фиг. 45

3,75% IMIQ

- 73-летний белый мужчина с типом кожи III по Фицпатрику

Посещение	Количество очагов АК	Эритема
Начальное	9	0
Неделя 02	22	3
Неделя 04	3	0
Неделя 06	5	2
Неделя 10	2	0
Неделя 14	2	0

- Цикл 1 = Периоды отдыха и пропущенные дозы отсутствуют
- Цикл 2 = Периоды отдыха и пропущенные дозы отсутствуют
- Среднее количество использованных упаковок = 1,18 на дозу
- Нежелательные явления, связанные с лечением, отсутствуют

Фиг. 46

2,5% IMIQ

- 70-летний белый мужчина
- Область лечения: Лицо

Посещение	Количество очагов АК	Эритема
Начальное	10	1
Неделя 3	IND	3
Неделя 9	13	3
Неделя 17	5	1

- Цикл 1 = 21 день без периодов отдыха и пропущенных доз
- Цикл 2 = 21 день без периодов отдыха и пропущенных доз
- Среднее количество использованных упаковок = 2,0 в день
- Неблагоприятные явления не зарегистрированы

Фиг. 47

2,5% IMIQ

- 65-летняя белая женщина
- Область лечения: Лицо

Посещение	Количество очагов АК	Эритема
Начальное	7	1
Неделя 3	1	1
Неделя 9	0	0
Неделя 17	0	0

- Цикл 1 = 21 день без периодов отдыха и пропущенных доз
- Цикл 2 = 21 день без периодов отдыха и пропущенных доз
- Среднее количество использованных упаковок = 1,69 в день
- Все неблагоприятные явления были зарегистрированы как не связанные с лечением

Фиг. 48

3,75% IMIQ

- 79-летний белый мужчина
- Область лечения: Лицо

Посещение	Количество очагов АК	Эритема
Начальное	14	1
Неделя 3	16	3
Неделя 9	6	2
Неделя 17	0	0

- Цикл 1 = 21 день без периодов отдыха и пропущенных доз
- Цикл 2 = 21 день без периодов отдыха и пропущенных доз
- Среднее количество использованных упаковок = 1,14 в день
- О неблагоприятных явлениях не сообщалось

Фиг. 49

3,75% IMIQ

- 78-летний белый мужчина
- Область лечения: Кожа головы

Посещение	Количество очагов АК	Эритема
Начальное	8	1
Неделя 3	IND	3
Неделя 9	2	1
Неделя 17	0	0

- Цикл 1 = 21 день без периодов отдыха и пропущенных доз
- Цикл 2 = 21 день без периодов отдыха и пропущенных доз
- Среднее количество использованных упаковок = 2,0 в день
- Все неблагоприятные явления были зарегистрированы как не связанные с лечением

Фиг. 50

Итоговые данные первичной и вторичных конечных точек эффективности для объединенных исследований, с анализом в рамках курса Группа ITT

	Курс лечения с 2-недельными циклами			Курс лечения с 3-недельными циклами		
	3,75% (N=160)	2,5% (N=160)	Плацебо (N=159)	3,75% (N=162)	2,5% (N=164)	Плацебо (N=164)
Полное излечение в конце исследования	57/160 (35,6)	49/160 (30,6)	10/159 (6,3)	55/162 (34,0)	41/164 (25,0)	9/164 (5,5)
95% доверительный интервал	28,2, 43,6	23,6, 38,4	3,1, 11,3	26,7, 41,8	18,6, 32,3	25, 10,2
Значение P по сравнению с плацебо	< 0,001**	< 0,001**	-	< 0,001**	< 0,001**	-
Значение P по сравнению с кремом 2,5% имиквимода	0,379	-	-	0,082	-	-
Частичное излечение в конце исследования	59/160 (59,4)	77/160 (48,1)	36/159 (22,6)	87/162 (53,7)	70/164 (42,7)	21/164 (12,8)
95% доверительный интервал	51,3, 67,1	40,2, 56,2	16,4, 29,9	45,7, 61,6	35,0, 50,6	8,1, 18,9
Значение P по сравнению с плацебо	< 0,001**	< 0,001**	-	< 0,001**	< 0,001**	-
Значение P по сравнению с кремом 2,5% имиквимода	0,047**	-	-	0,034**	-	-
Процент изменения количества очагов АК на этапе завершения исследования по сравнению с исходным уровнем						
N	160	160	159	162	164	164
Среднее (Стандартное отклонение)	-68,7 (43,4)	-59,2 (41,6)	-27,6 (52,1)	-64,3 (43,0)	-57,0 (45,4)	-24,5 (47,0)
Срединное значение	-81,8	-71,8	-25,0	-80,0	-66,7	-23,6
Минимум, максимум	-100,0 –	-100,0 –	-100,0 – 300,0	-100,0 –	-100,0 –	-100,0 – 200,0
Значение P по сравнению с плацебо	< 0,001**	< 0,001**	-	-	< 0,001**	-
Значение P по сравнению с кремом 2,5% имиквимода	0,048**	-	-	-	-	-

Фиг. 51

Итоговые данные первичной и вторичных конечных точек эффективности для объединенных исследований, с анализом по разным курсам Группа ITT

	Курс лечения с 2-недельными циклами			(1) (2)	Курс лечения с 3-недельными циклами		
	3,75% (N=160)	2,5% (N=160)	Плацебо (N=159)		3,75% (N=162)	2,5% (N=164)	Плацебо (N=164)
Полное излечение в конце исследования, n (%)	57/160 (35,6)	49/160 (30,6)	10/159 (6,3)		55/162 (34,0)	41/164 (25,0)	9/164 (5,5)
95% доверительный интервал	28,2, 43,6	23,6, 38,4	3,1, 11,3		26,7, 41,8	18,6, 32,3	25, 10,2
Значение P (доза)	-	-	-		-	-	-
Значение P (режим)	-	-	-		-	-	-
Значение P (центр анализа)	-	-	-		-	-	-
Частичное излечение в конце исследования, n (%)	59/160 (59,4)	77/160 (48,1)	36/159 (22,6)		87/162 (53,7)	70/164 (42,7)	21/164 (12,8)
95% доверительный интервал	51,3, 67,1	40,2, 56,2	16,4, 29,9		45,7, 61,6	35,0, 50,6	8,1, 18,9
Значение P (доза)	-	-	-	< 0,001 < 0,001	-	-	-
Значение P (режим)	-	-	-	-0,233	-	-	-
Значение P (центр анализа)	-	-	-	0,164	-	-	-
Процент изменения количества очагов АК на этапе завершения исследования по сравнению с исходным уровнем				< 0,001 < 0,001			
N	160	160	159		162	164	164
Срединное значение	-81,8	-71,8	-25,0		-80,0	-66,7	-23,6
Среднее (стандартное отклонение)	-68,7 (43,4)	-59,2 (41,6)	-27,6 (52,1)		-64,3 (43,0)	-57,0 (45,4)	-24,5 (47,0)
Значение P (доза)	-	-	-	< 0,001	-	-	-
Значение P (режим)	-	-	-	-0,635	-	-	-
Значение P (центр анализа)	-	-	-	< 0,001	-	-	-

Фиг. 52

Итоговые значения Глобальной интегрированной оценки фотоповреждения исследователями (IGIP) Объединенные исследования, группа ITT

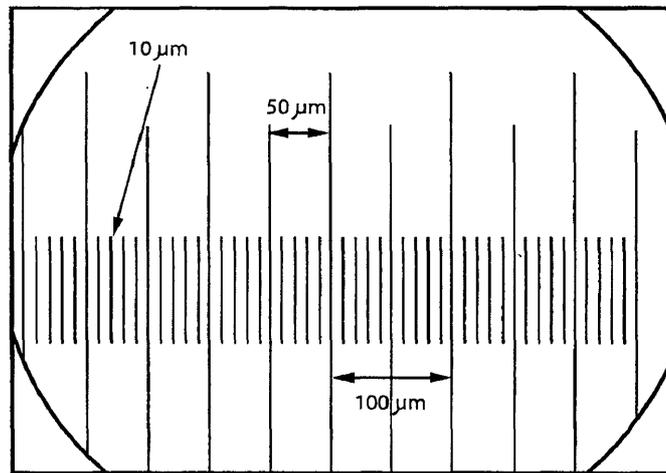
	Курс лечения с 2-недельными циклами			Курс лечения с 3-недельными циклами			Объединенные		
	3,75% (N=160)	2,5% (N=160)	Плацебо (N=159)	3,75% (N=162)	2,5% (N=164)	Плацебо (N=164)	3,75% (N=322)	2,5% (N=324)	Плацебо (N=323)
Оценка IGIP									
N	151	153	151	148	151	145	299	304	296
3 = Значительное улучшение по сравнению с исходным уровнем	64 (42,4)	43 (28,1)	14 (9,3)	68 (45,9)	54 (35,8)	14 (9,7)	132 (44,1)	97 (31,9)	28 (9,5)
2 = Заметное улучшение по сравнению с исходным уровнем	39 (25,8)	38 (24,8)	28 (18,5)	37 (25,0)	40 (26,5)	20 (13,8)	76 (25,4)	78 (25,7)	48 (16,2)
1 = Незначительное улучшение по сравнению с исходным уровнем	28 (18,5)	35 (22,9)	24 (15,9)	23 (15,5)	34 (22,5)	34 (23,4)	51 (17,1)	69 (22,7)	58 (19,6)
0 = Без изменений по сравнению с исходным уровнем	17 (11,3)	34 (22,2)	73 (48,3)	18 (12,2)	20 (13,2)	68 (46,9)	35 (11,7)	54 (17,8)	141 (47,6)
-1 = Незначительное ухудшение по сравнению с исходным уровнем	2 (1,3)	2 (1,3)	12 (7,9)	2 (1,4)	2 (1,3)	7 (4,8)	4 (1,3)	4 (1,3)	19 (6,4)
-2 = Заметное ухудшение по сравнению с исходным уровнем	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	2 (1,4)	0 (0,0)	1 (0,3)	2 (0,7)
-3 = Значительное ухудшение по сравнению с исходным уровнем	1 (0,7)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	1 (0,3)	0 (0,0)
Среднее (Стандартное отклонение)	1,94 (1,16)	1,54 (1,21)	0,73 (1,14)	2,02 (1,11)	1,80 (1,14)	0,72 (1,11)	1,98 (1,13)	1,67 (1,18)	0,73 (1,12)

Фиг. 53

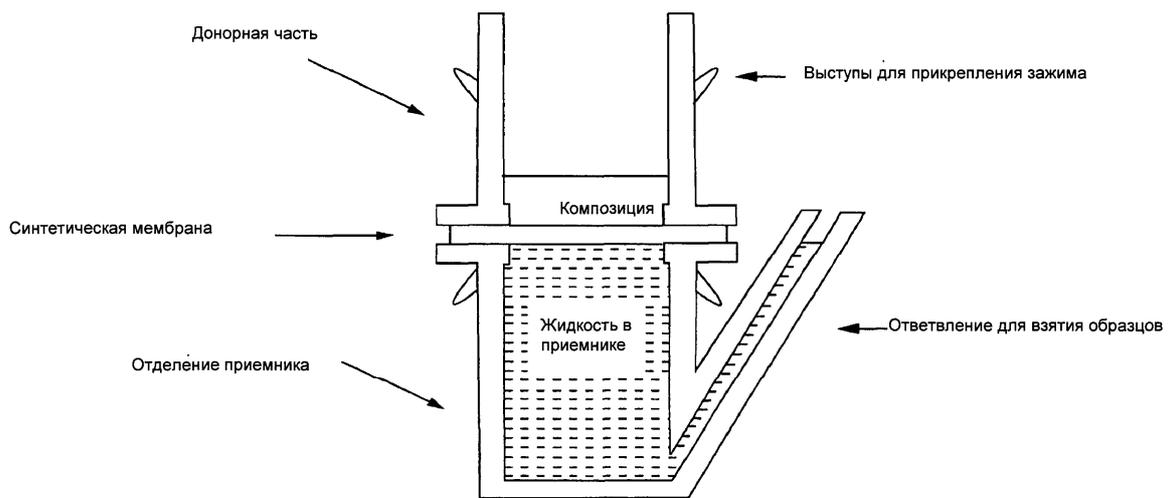
**Итоговые данные фармакокинетических параметров сыворотки в день 21
для имиквимода, группа РК**

ПАЦИЕНТ/ СТАТИСТИКА	Cmax (нг/мл)	Cmin (нг/мл)	Tmax (час)	AUC (0-24) (час*нг/мл)	L2 (1/час)	T4 (час)	RAUC	RCmax	Lzeff (час-1)	Te eff (час)
001-601	0,140	0,071	9,000	2,558	0,220	31,496	-	-	-	-
001-602	0,401	0,199	9,000	7,022	0,0216	32,107	5,514	4,506	0,0083	83,119
001-603	0,290	0,143	4,000	4,733	0,0220	31,489	1,987	2,148	0,0292	23,766
001-605	0,415	0,224	9,000	7,219	0,0082	84,059	3,829	2,943	0,0126	54,956
001-606	0,425	0,201	4,000	7,019	0,0713	9,724	2,083	1,889	0,0273	25,422
001-607	0,274	0,155	9,000	4,628	0,0355	19,512	1,285	0,996	0,0627	11,053
001-609	0,353	0,189	16,000	7,127	0,0329	21,061	2,440	1,642	0,0220	31,539
001-610	0,389	0,303	9,050	7,679	0,0271	25,557	3,328	2,720	0,0149	46,533
001-611	0,069	0,065	4,000	1,139	-	-	1,152	0,523	0,0843	8,219
001-612	0,541	0,390	4,000	10,118	0,0352	19,668	6,912	4,963	0,0065	106,432
001-613	0,588	0,325	9,000	11,800	0,0226	30,670	7,097	5,069	0,0063	109,511
001-614	0,245	0,162	4,000	4,873	0,0182	38,024	4,359	2,882	0,0109	63,830
001-615	0,440	0,292	4,000	8,581	0,0298	23,232	3,505	2,353	0,0140	49,508
001-616	0,128	0,067	9,000	2,358	0,0381	18,198	1,641	1,196	0,0392	17,696
001-617	0,221	0,145	4,000	3,869	0,0358	19,367	6,026	3,203	0,0076	91,652
001-618	0,079	0,061	6,000	1,613	-	-	-	-	-	-
001-620	0,486	0,388	12,000	9,220	0,0200	34,735	5,937	5,116	0,0065	106,847
N	17	17	17	17	15	15	15	15	15	15
СРЕДНЕЕ	0,323	0,199	7,356	5,974	0,0294	29,260	3,873	2,810	0,0235	55,339
Стандартное отклонение	0,159	0,109	3,500	3,088	0,0142	16,979	2,153	1,514	0,0229	36,380
CV (Кoeffициент вариации) %	49,244	54,552	47,587	51,690	48,4908	58,028	55,598	53,889	97,4555	65,741
СРЕДНЕЕ ГЕОМЕТРИЧЕСКОЕ 0,274	0,169	0,169	6,623	5,029	0,0266	26,106	3,277	2,370	0,0164	42,143
МИН	0,069	0,061	4,000	1,139	0,0082	9,724	1,152	0,523	0,0063	8,219
СРЕДИННОЕ ЗНАЧЕНИЕ	0,353	0,189	9,000	7,019	0,0271	25,557	3,505	2,720	0,0140	49,508
МАКС	0,588	0,390	16,000	11,800	0,0713	84,059	7,097	5,116	0,0843	109,511

Фиг. 54



Фиг. 55



Фиг. 56

246

247

248

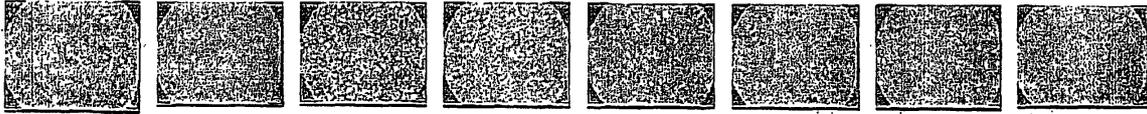
249

113

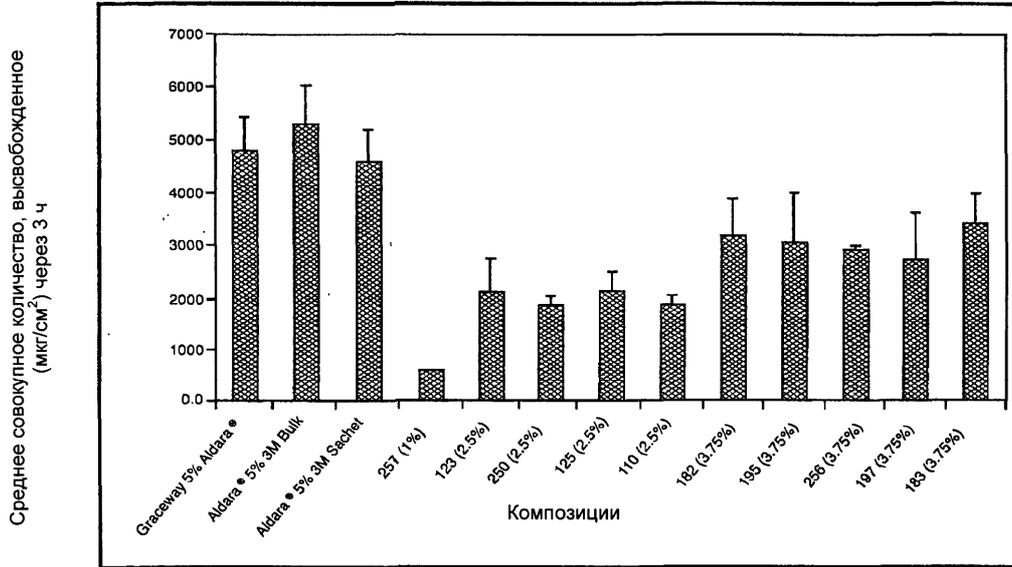
251

252

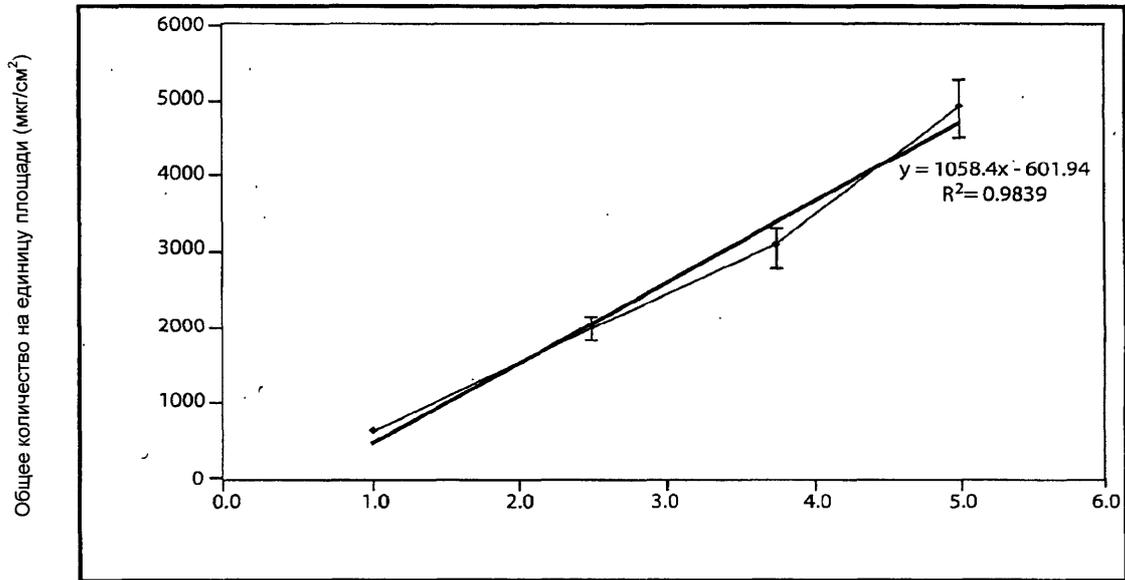
253



Фиг. 57

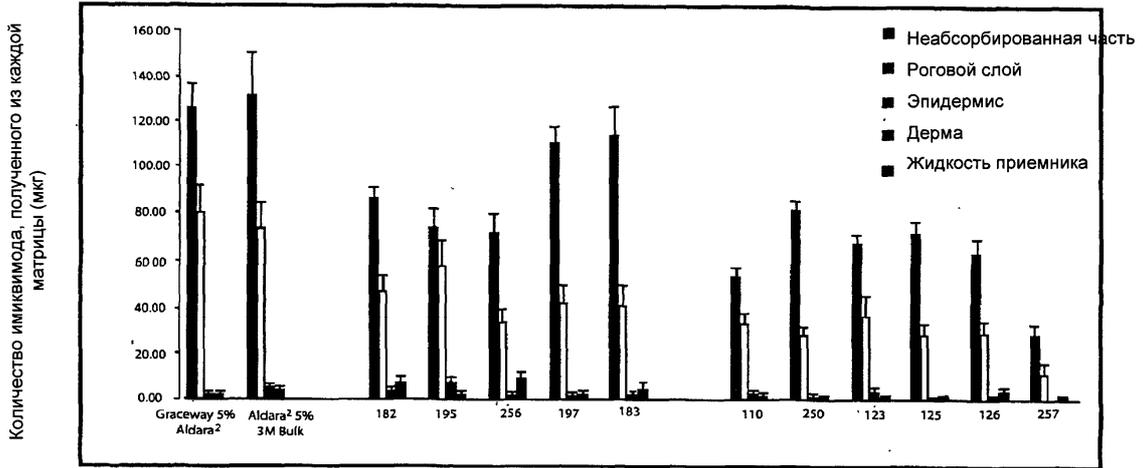


Фиг. 58

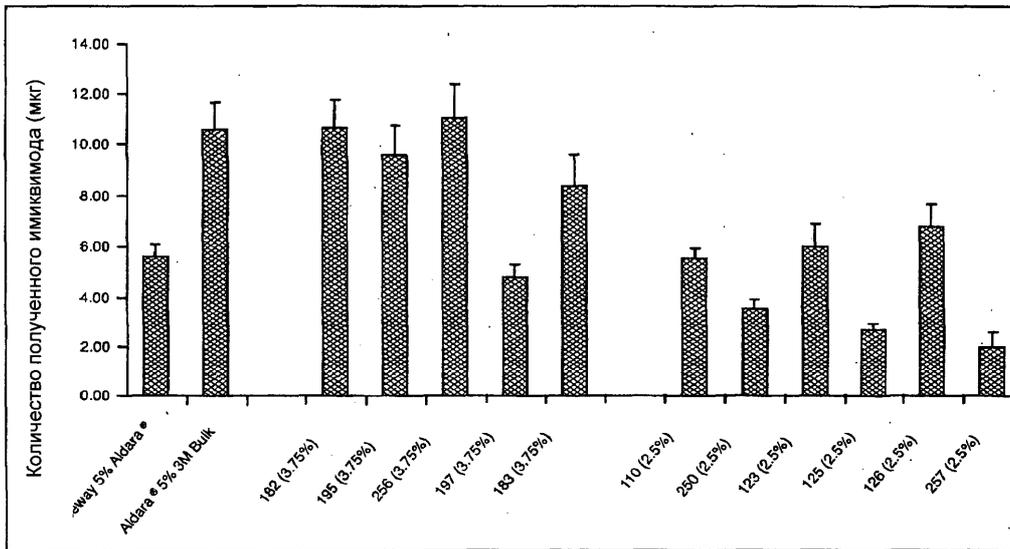


Концентрация имиквимода в композиции (% мас/мас)

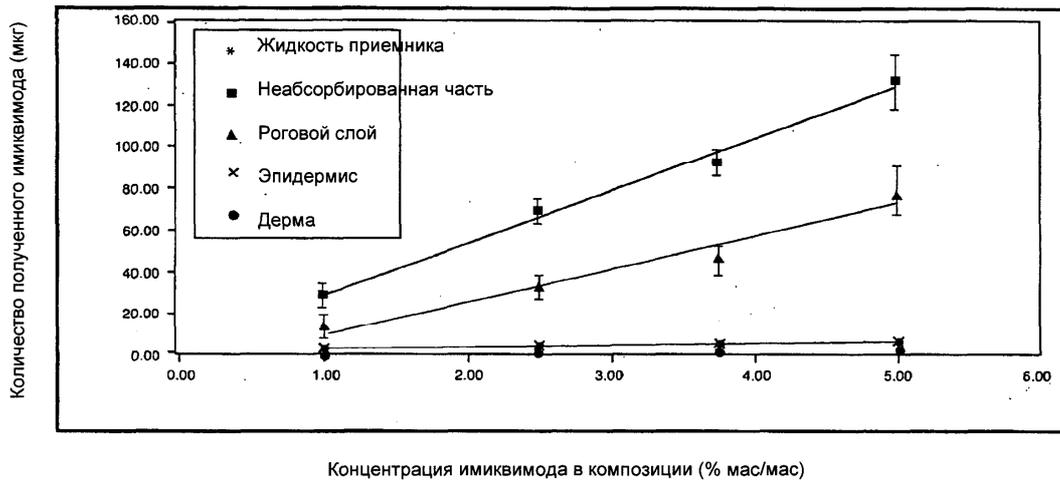
Фиг. 59



Фиг. 60

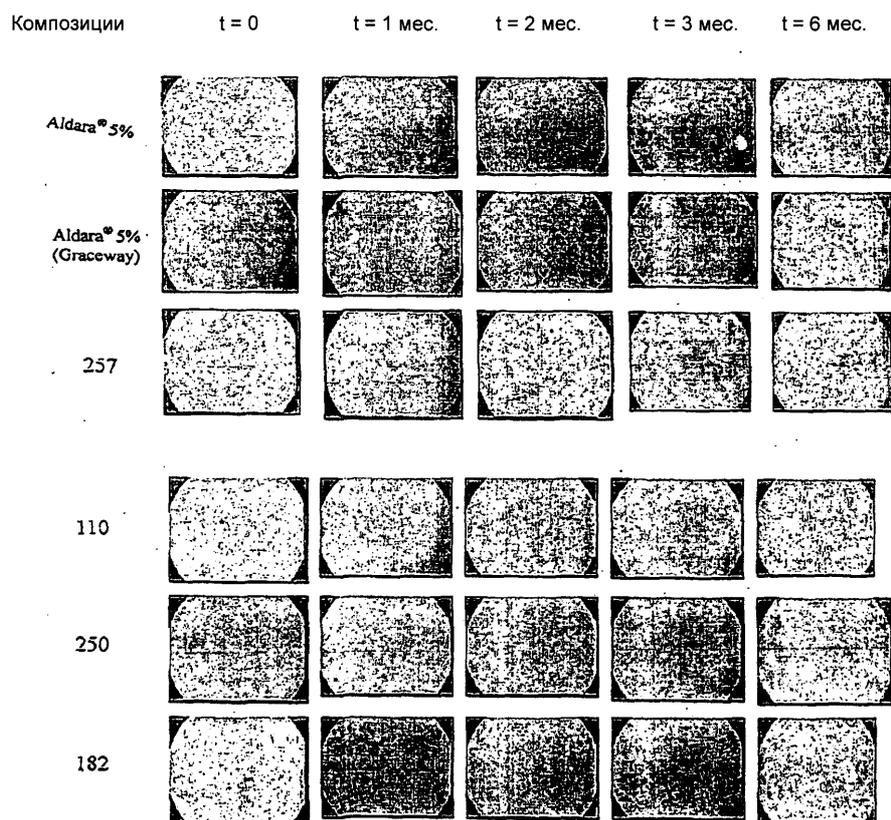


Фиг. 61

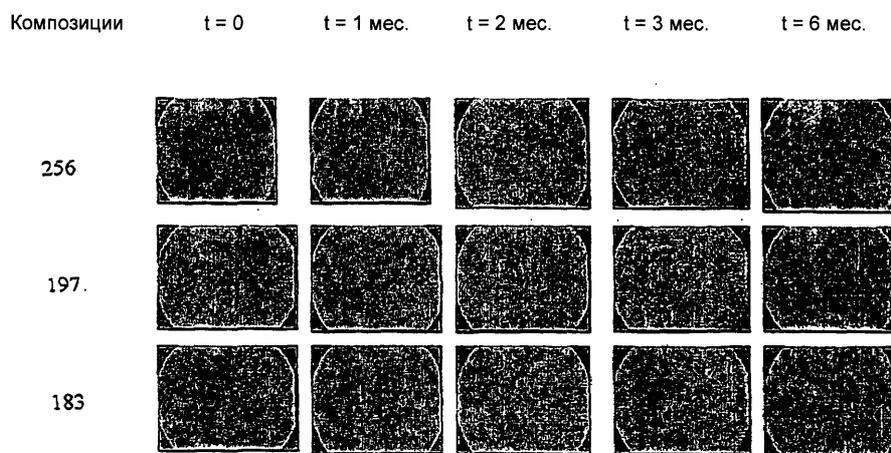


Концентрация имиквимода в композиции (% мас/мас)

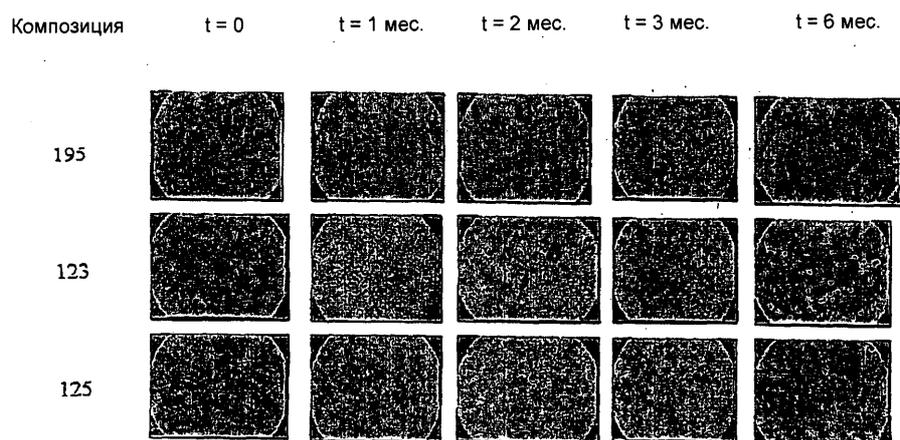
Фиг. 62



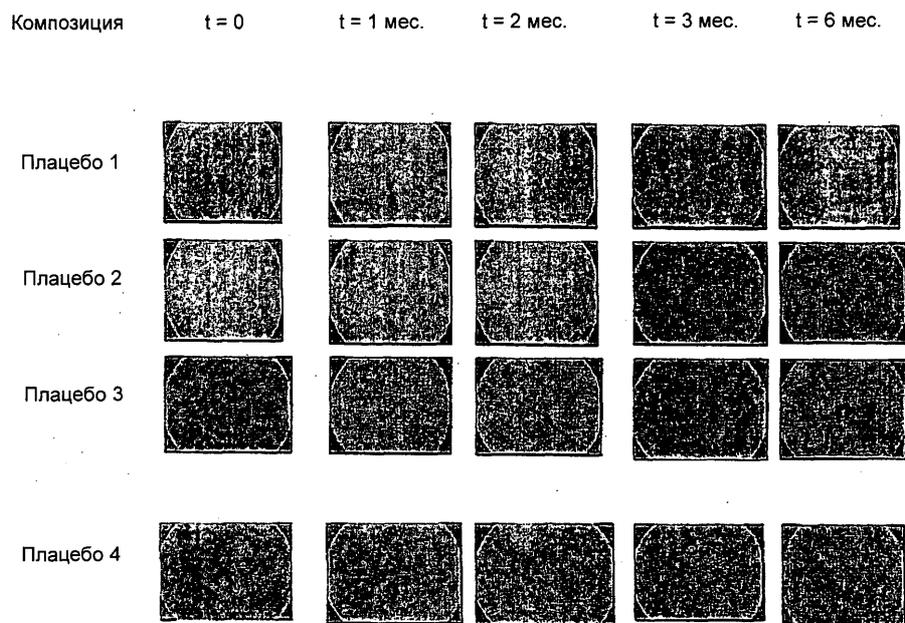
Фиг. 63А



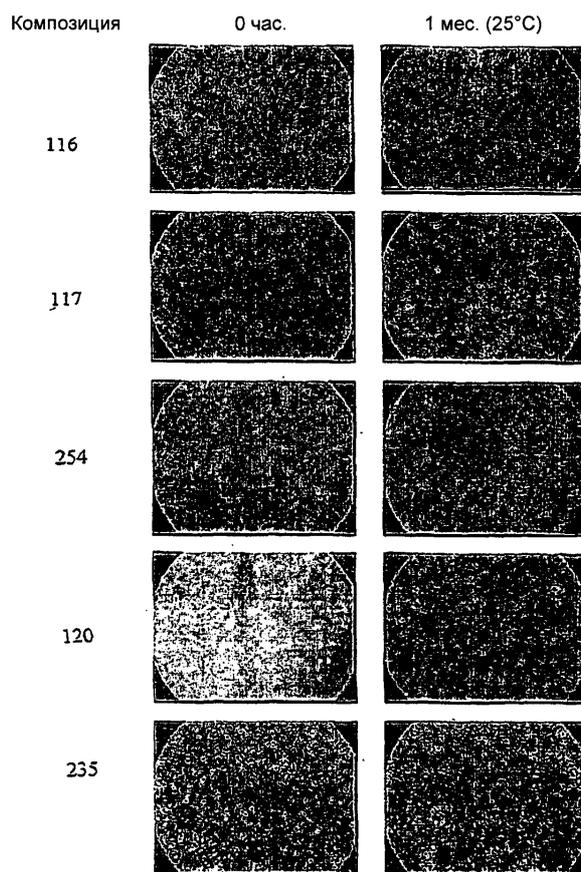
Фиг. 63В



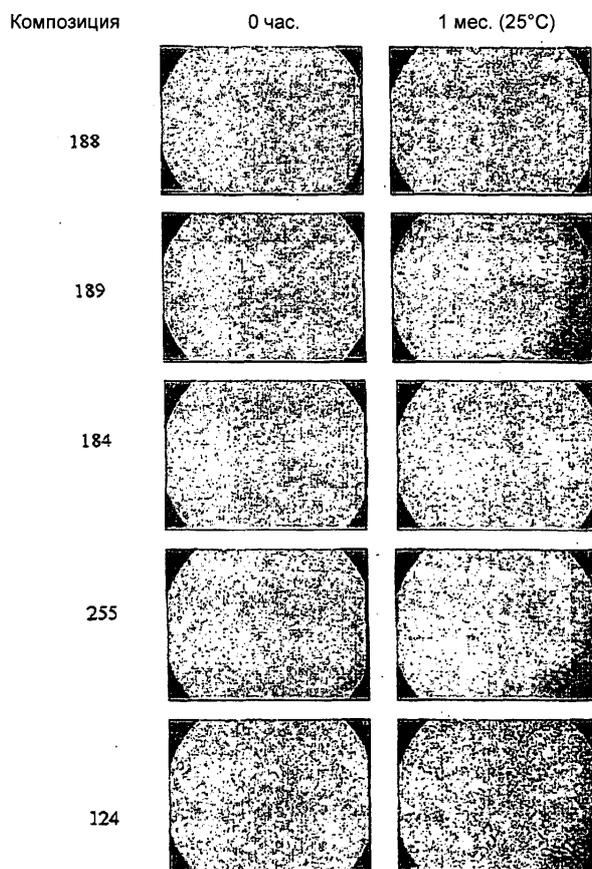
Фиг. 63С



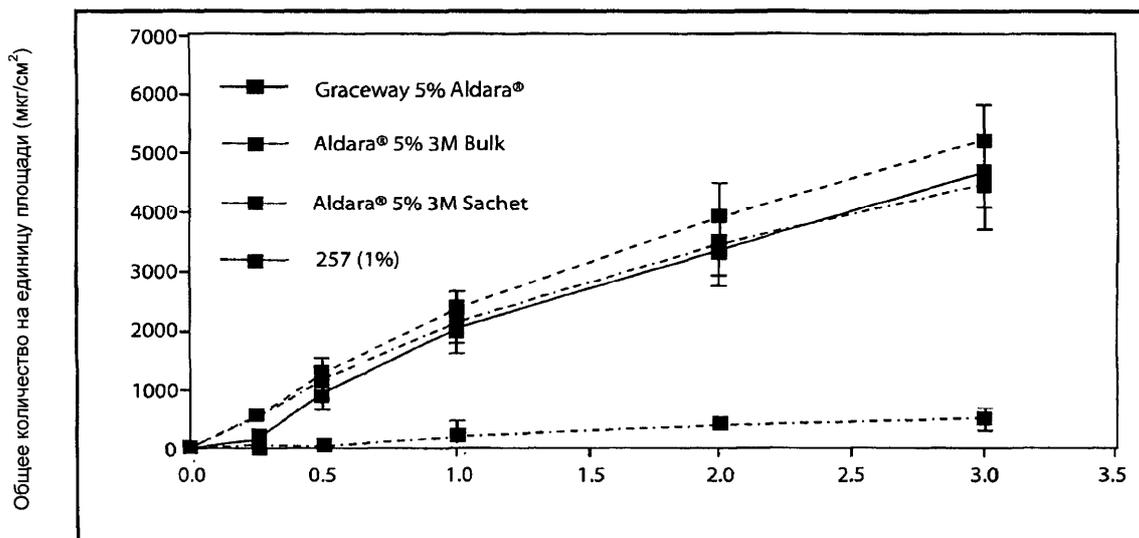
Фиг. 64



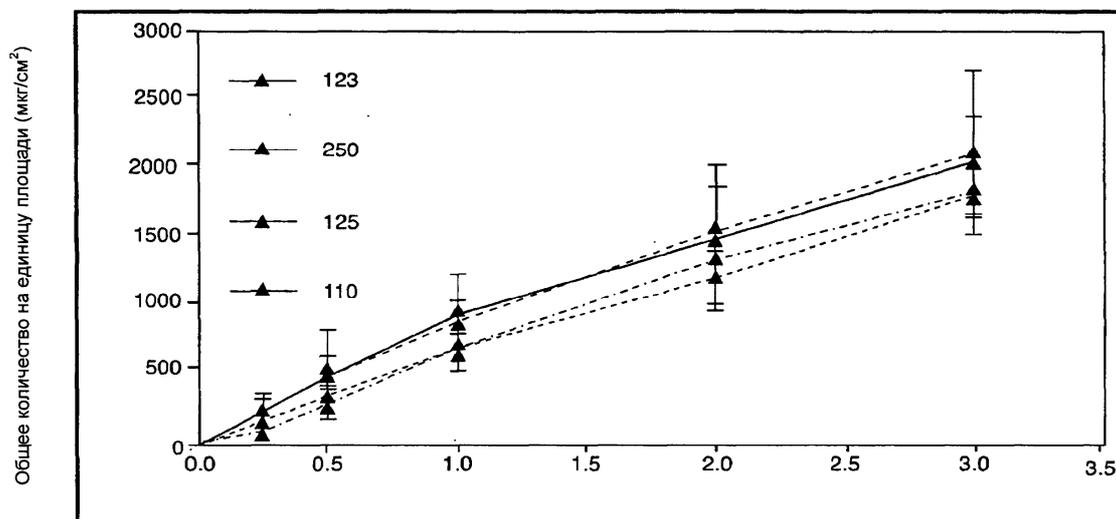
Фиг. 65А



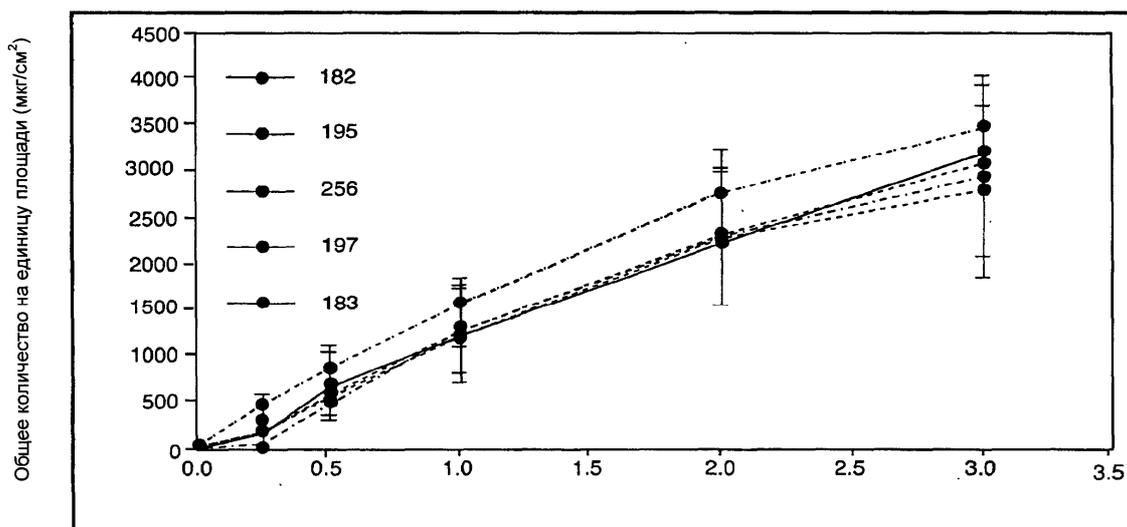
Фиг. 65В



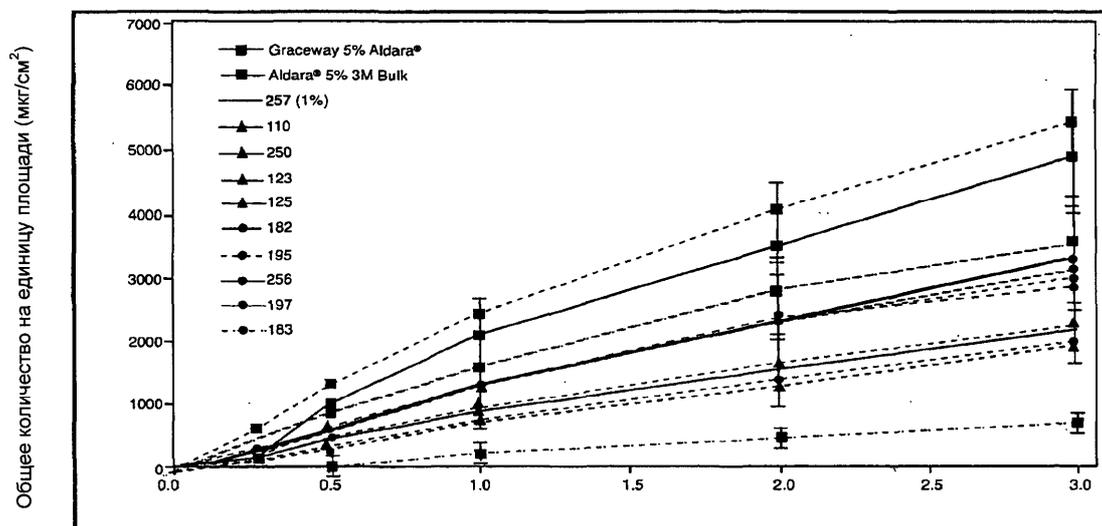
Время (ч)
Фиг. 66



Время (ч)
Фиг. 67



Время (ч)
Фиг. 68



Время (ч)
Фиг. 69

